

Stymulacja gojenia się niezainfekowanych ran cukrzycowych za pomocą opatrunków nasączonych tlenkiem miedzi

Opracowanie: **Eyal Melamed, Aleksiej Rowicki, Tohara Rotha, Lior Assa, Gadi Borkow**

Oddział Ortopedii, Rambam Health Care Campus, Haifa 3109601, Izrael

MedCu Technologies Ltd., Herzliya 4672200, Izrael

Medicina 2021, 57 (10), 1129; <https://doi.org/10.3390/medicina57101129>

Otrzymano: 26 września 2021 r / Zaktualizowano: 8 października 2021 r / Przyjęto: 15 października 2021 r / Opublikowano: 19 października 2021 r

Tło i cel : Miedź, biocyd o szerokim spektrum działania, również odgrywa kluczową rolę w angiogenezie i gojeniu się ran. Antybakteryjne opatrunki na rany nasączone mikrocząstkami tlenku miedzi (COD) zostały niedawno dopuszczone przez amerykańską FDA i inne organy regulacyjne do leczenia ostrych i przewlekłych ran, w tym ran cukrzycowych. Naszym celem była ocena zdolności ChZT do stymulacji gojenia niezainfekowanych ran zastojowych u pacjentów z cukrzycą leczonych początkowo opatrunkami standardowymi (SOC). *Materiały i metody*: Badanie podzielono na trzy następujące fazy: 1–2-tygodniowe badanie przesiewowe, podczas którego chorzy byli leczeni opatrunkami SOC; 4 tygodnie kuracji, podczas których COD stosowano dwa razy w tygodniu; oraz 2 tygodnie obserwacji, podczas której pacjentki ponownie leczono opatrunkami SOC. Stan i rozmiary rany oceniono na podstawie oceny klinicznej i systemu sztucznej inteligencji do obrazowania rany. *Wyniki* : Po 1 miesiącu leczenia ChZT nastąpiła wyraźna redukcja średniej powierzchni rany (53,2%; $p = 0,003$), zwiększenie ziarniny (43,37; $p < 0,001$) oraz zmniejszenie fibryn (47,8%; $p = 0,002$). U pacjentów z ranami nieobciążającymi zmniejszenie rozmiaru rany było jeszcze bardziej dramatyczne (66,9%; $p < 0,001$). *Wnioski* : Wyniki niniejszego badania, wykazujące statystycznie istotny wpływ ChZT na gojenie się trudno gojących się ran u chorych na cukrzycę, zdecydowanie potwierdzają tezę, że opatrunki nasączone tlenkiem miedzi bezpośrednio poprawiają gojenie się ran. Należy przeprowadzić dalsze większe kontrolowane badania, aby potwierdzić nasze ustalenia.

Słowa kluczowe:

[tlenek miedzi](#) ; [cukrzyca](#) ; [badanie prospektywne](#) ; [opatrunki na rany](#) ; [gojenie się ran](#)

1. Wstęp

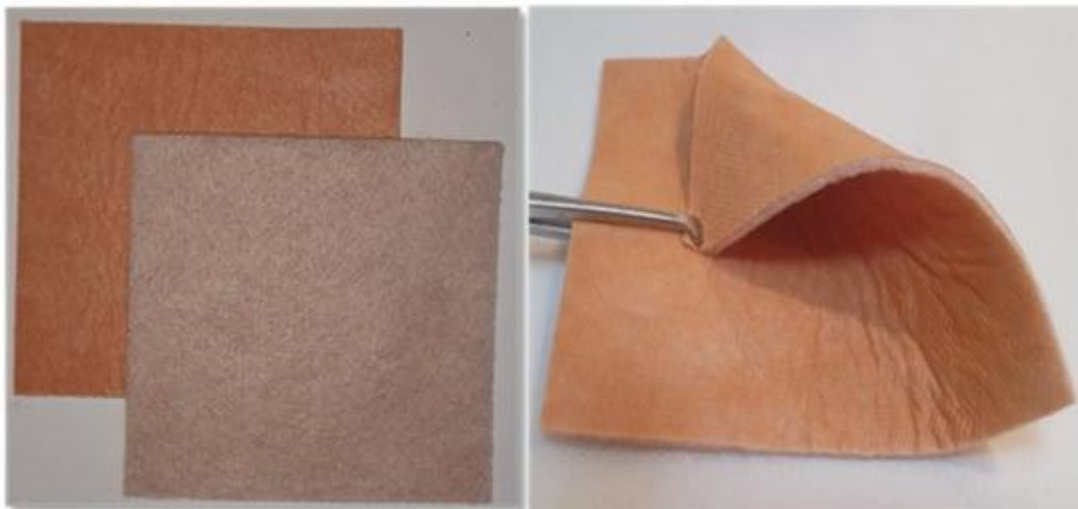
Leczenie ran przewlekłych, takich jak rany stopy cukrzycowej, często obejmuje stosowanie opatrunków przeciwdrobnoustrojowych o szerokim spektrum działania [1]. Związki takie jak miód, jod i srebro zostały włączone do opatrunków, aby zapewnić działanie przeciwdrobnoustrojowe. Jednak dowody kliniczne wykazujące wyższość dostępnych opatrunków przeciwdrobnoustrojowych w poprawie gojenia się ran nóg u osób z cukrzycą w porównaniu ze zwykłymi opatrunkami na rany są nieliczne, co przeanalizowano w kilku systemowych przeglądach opublikowanych badań (np. (CDSR)) [2]. Ponadto w niektórych badaniach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach gojenia ran między opatrunkami przeciwbakteryjnymi i nieprzeciwdrobnoustrojowymi [3 ,4].

Miedź była używana do leczenia ran od wieków przez wiele różnych cywilizacji [5]. Ma dwie kluczowe właściwości, dzięki którym jest doskonałym składnikiem aktywnym do stosowania w

opatrunkach na rany. Po pierwsze, jest silnym środkiem biobójczym o szerokim spektrum działania, w tym przeciwko bakteriom opornym na antybiotyki oraz trudnym do zabicia zarodnikom bakteryjnym i grzybom [6 , 7]. Po drugie, miedź (a) stymuluje angiogenezę [8], (b) indukuje proliferację fibroblastów skórnych [9], (c) zwiększa produkcję włókien kolagenu i elastyny przez fibroblasty, (d) stymuluje HSP-47, który jest niezbędny dla włókienek kolagenowych formacja [10], (e) służy jako kofaktor oksydazy lizylowej (LOX), która jest potrzebna do skutecznego sieciowania białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) [11] , oraz (f) stabilizuje ECM skóry po utworzeniu [12].

Odpowiednio, zastosowanie opatrunków na rany zawierających tlenek miedzi na niezainfekowane rany zadane genetycznie zmodyfikowanym myszom z cukrzycą skutkowało zwiększeniem genu i zwiększeniem in situ czynników proangiogennych (np. 1alfa (HIF-1 α) i czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF)), zwiększone tworzenie naczyń krwionośnych i lepsze gojenie się ran w porównaniu z opatrunkami kontrolnymi (bez miedzi) lub opatrunkami zawierającymi srebro [13] .

Ostatnio opracowano antybakteryjne opatrunki na rany nasączone mikrocząstkami tlenku miedzi (COD, [ryc. 1](#)) i dopuszczono do stosowania w ranach ostrych i przewlekłych przez amerykańską FDA i inne organy regulacyjne. W obecnym badaniu naszym celem była ocena skuteczności ChZT w leczeniu niezainfekowanych ran stopy u pacjentów z cukrzycą, aby potwierdzić naszą hipotezę, że zastosowanie ChZT może również przyspieszyć gojenie niezakażonych przewlekłych ran cukrzycowych.



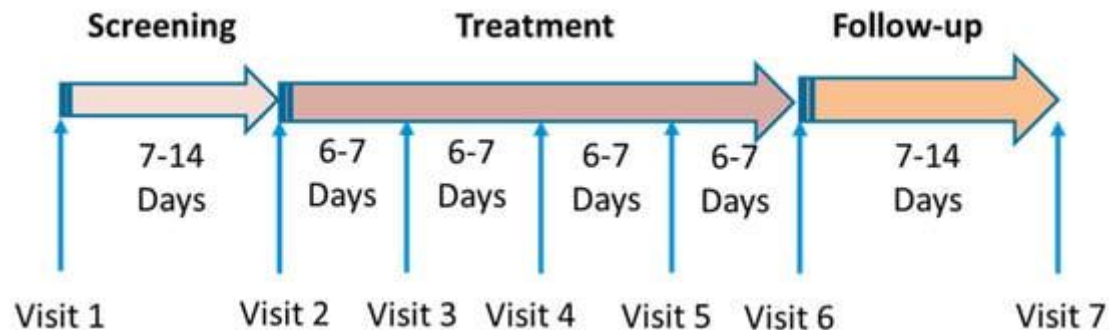
Rycina 1. Badane opatrunki z tlenku miedzi. Antybakteryjne opatrunki na rany z tlenkiem miedzi (COD) to sterylne opatrunki na rany składające się z wewnętrznej warstwy chłonnej i jednej (**lewy panel**) lub dwóch (**prawy panel**) zewnętrznych warstw włókninowych, z konturem adhezyjnym lub bez. Warstwę zewnętrzną (warstwy) wykonano z włókniny polipropylenowej, a warstwę wewnętrzną z warstwy igłowanej wykonanej z poliestru i hydrofibry. Opatrunki na rany osiągają co najmniej 800% wag./wag. chłonności płynów. Zarówno warstwa wewnętrzna, jak i zewnętrzna są impregnowane mikrocząstkami tlenku miedzi. Jedna lub dwie warstwy zewnętrzne pokrywają odpowiednio warstwę wewnętrzną z jednej lub obu stron i są nakładane bezpośrednio na ranę.

2. Materiały i metody

Pacjenci z cukrzycą zgłaszający się do poradni Rambam Health Care Campus z niezakażonymi ranami przewlekłymi w okresie od października 2019 do października 2020, co najmniej 4 tygodnie od ostatniej interwencji chirurgicznej, zostali uznani za kwalifikujących się do badania. Pacjenci

współpracujący, którzy spełnili kryteria włączenia, bez kryteriów wykluczenia ([tabela dodatkowa S1](#)) i podpisali świadomą zgodę, zostali włączeni do badania.

Badanie podzielono na trzy fazy ([ryc. 2](#)): fazę przesiewową (1–2 tygodnie), fazę leczenia (~1 miesiąc) i fazę obserwacji (dwa tygodnie).



Rycina 2. Fazy badania i wizyty w klinice.

W fazie przesiewowej pacjenci byli leczeni opatrunkami SOC. Zmniejszenie powierzchni rany >35% uznano za zadowalające gojenie i wykluczono pacjentów z dalszego udziału w badaniu. Podczas fazy leczenia COD stosowano dwa razy w tygodniu. Po 4 tygodniach stosowania COD zmieniono leczenie na SOC, a pacjenci wrócili na wizytę kontrolną po 1–2 tygodniach.

Oceny obszaru rany dokonano za pomocą systemu sztucznej inteligencji do obrazowania rany (Tissue Analytics; <https://www.tissue-analytics.com/>). Tkanki martwicze rany, tkanki ziarninujące, fibryny, zaczerwienienie wokół rany i potencjalne infekcje rany były monitorowane przez lekarzy badających podczas każdej wizyty. Wszyscy pacjenci zostali poddani dokładnemu badaniu przedmiotowemu na początku i na końcu badania. Badania krwi pod kątem chemii, morfologii krwi, testów czynności wątroby i nerek oraz białka C-reaktywnego (CRP) wykonano na początku badania i po zakończeniu fazy leczenia ChZT.

Analiza danych

Przeprowadzono jednokierunkową analizę ANOVA z powtarzanymi pomiarami w celu określenia (1) wpływu leczenia ChZT na wielkość/obszar rany w czasie (7 różnych punktów czasowych — wizyty 1–7) oraz (2) różnicę w ziarninie i fibryny w czasie podczas fazy leczenia. Ze względu na założenia testu przeprowadzono testy normalności i testy równej wariancji, podczas gdy rozmiary ran normalizowano do wartości procentowej w stosunku do wyjściowego rozmiaru rany przed rozpoczęciem fazy leczenia (wizyta 2) [14]. Sparowane *t*-testy przeprowadzono jako testy post-hoc pomiędzy poziomami czasowymi (kolejnymi wizytami) w celu zbadania, na których etapach leczenia istotne było zmniejszenie rozmiaru rany i zwiększenie ziarninowania oraz redukcja fibryny. Różnice w zmniejszaniu rozmiaru ran między ranami stopy innej niż podeszwowa i ranami podeszwowymi badano za pomocą dwuczynnikowej ANOVA z powtarzanymi pomiarami. Analizy przeprowadzono przy użyciu SigmaPlot w wersji 12.0 (Systat Software, San Jose, CA, USA).

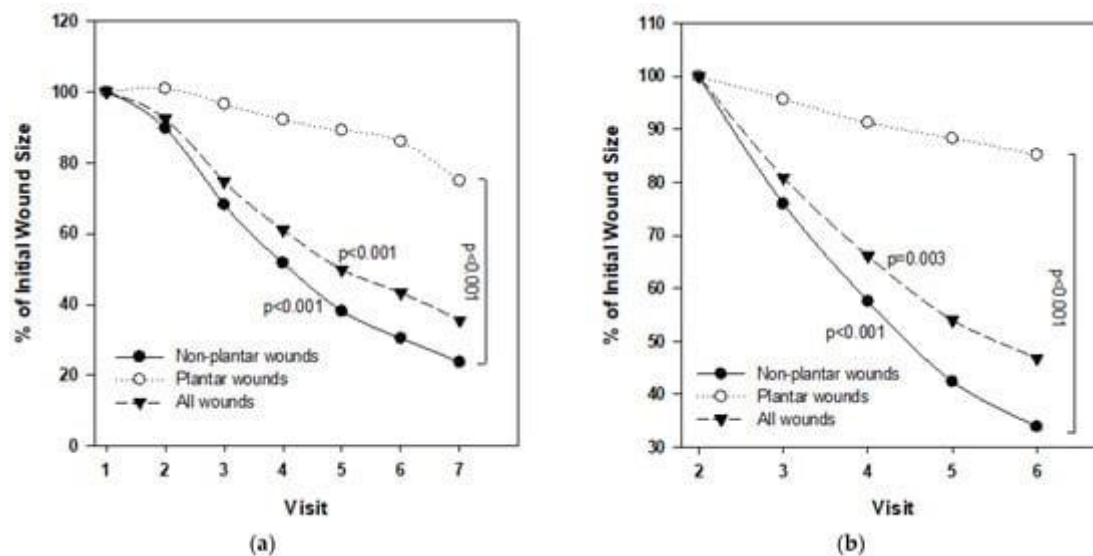
3. Wyniki

W sumie 13 pacjentów ukończyło wszystkie trzy fazy badania i zostało włączonych do analizy statystycznej. Wszystkie były neuropatyczne ([tabela dodatkowa S2](#)).

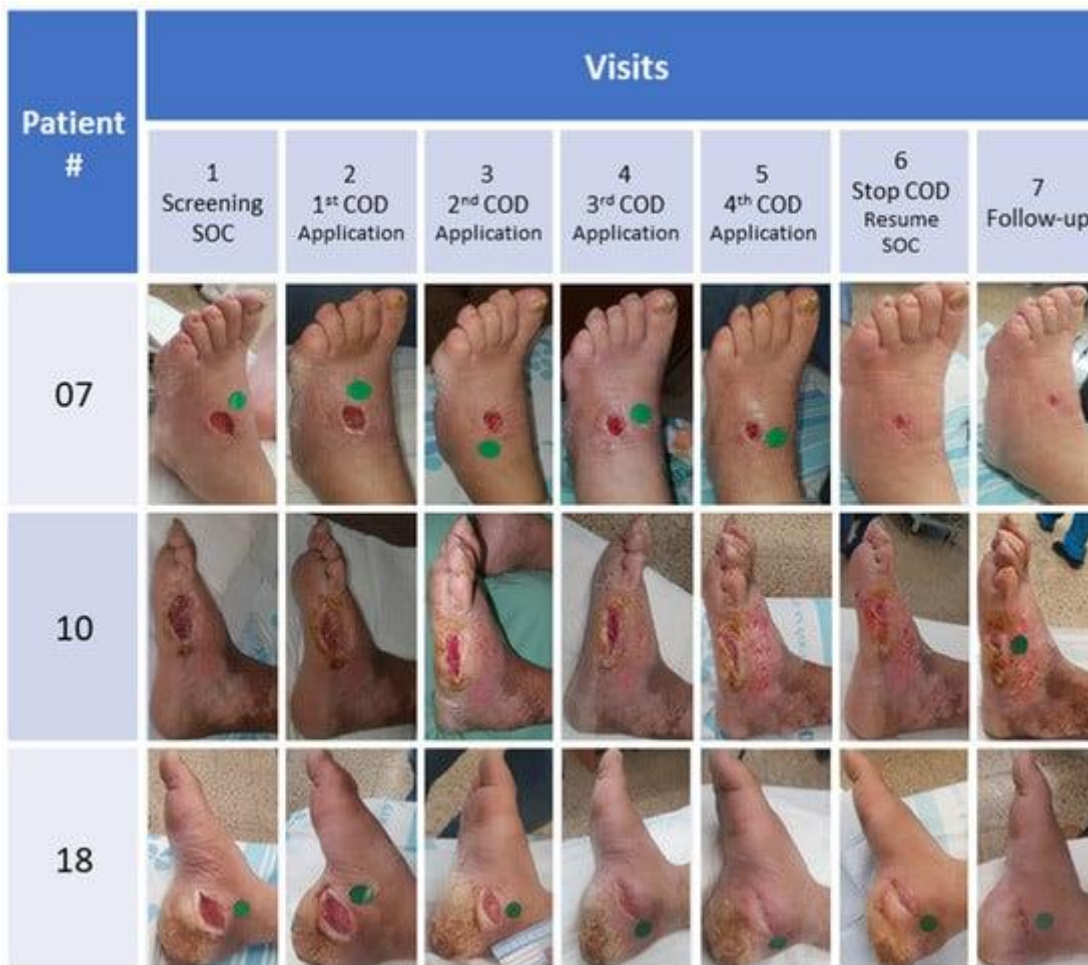
Trzech pacjentów również cierpiało na chorobę naczyń obwodowych (PVD), ale pomyślnie przeszli angiograficzną interwencję przed rekrutacją. Leczeniem SOC w fazie przesiewowej były opatrunki z hydrofibry dla ośmiu pacjentów i hydrofibra ze srebrem dla pięciu pacjentów.

Były 3 rany obciążone podszwy (WBW) i 10 ran nieobciążonych (NWBW). Średnia i odchylenie standardowe (SD) obszaru rany na początku fazy leczenia wynosiły $9,26 \pm 6,9 \text{ cm}^2$ (zakres $1,35\text{--}23,6 \text{ cm}^2$). W podgrupie WBW i w podgrupie NWBW średnia powierzchnia rany wynosiła odpowiednio $12,45 \pm 9,7 \text{ cm}^2$ (zakres $1,35\text{--}16,76 \text{ cm}^2$) i $8,31 \pm 6,55 \text{ cm}^2$ (zakres $3,38\text{--}23,6 \text{ cm}^2$).

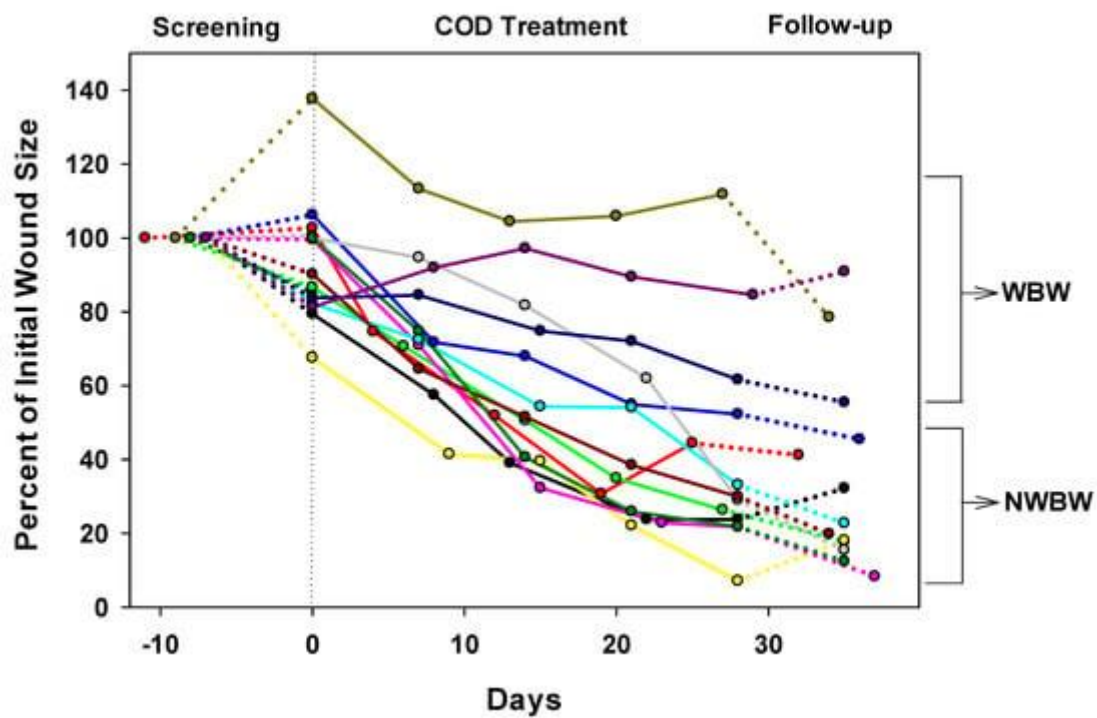
Pod koniec fazy leczenia nastąpiła wyraźna redukcja o 65% ($p < 0,001$) średniej powierzchni rany u wszystkich pacjentów i o 76,8% ($p < 0,001$) w podgrupie NWBW ([ryc. 3a](#) i [ryc. 4](#)). Redukcja w podgrupie NWBW wahała się od 48% do 93%. U trzech pacjentów z WBW redukcja wahała się od 0% do 26%. Poszczególne linie reprezentujące wzrost każdego pacjenta na dany dzień leczenia przedstawiono na [Figurze 5](#) . Analizując zmniejszenie rozmiaru rany tylko podczas fazy leczenia ([ryc. 3 b](#)), stwierdzono zmniejszenie średniej powierzchni rany o 53,2%, 66,9% i 25% u wszystkich pacjentów oraz odpowiednio w podgrupach NWBW i WBW ($p = 0,003, p < 0,001$ i odpowiednio NS). Dwukierunkowa ANOVA z powtarzаныmi pomiarami między pacjentami z WBW i pacjentami z NWBW również ujawniła statystycznie istotną różnicę w średnich wskaźnikach zmniejszenia powierzchni rany między tymi dwiema grupami ran ($p < 0,001$), patrząc na całe badanie, *jak również jak w przypadku analizy samej fazy leczenia* (odpowiednio [ryc. 3 a, b](#)).



Rycina 3. ANOVA z powtarzаныmi pomiarami średniego zmniejszenia rozmiaru rany i różnicy między podgrupami WBW i NWBW podczas całego badania (**a**) i tylko podczas fazy leczenia (**b**).

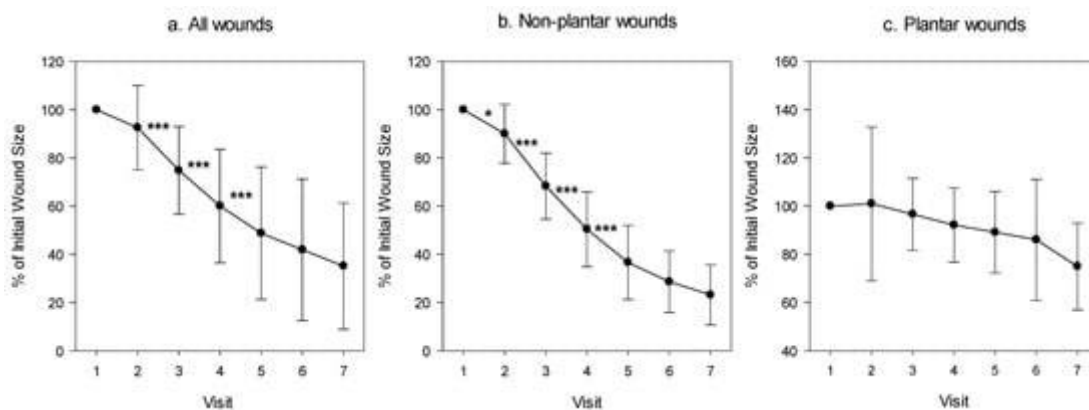


Rycina 4. Zdjęcia ran zrobione podczas badania 3 reprezentatywnych podgrup NWBW.



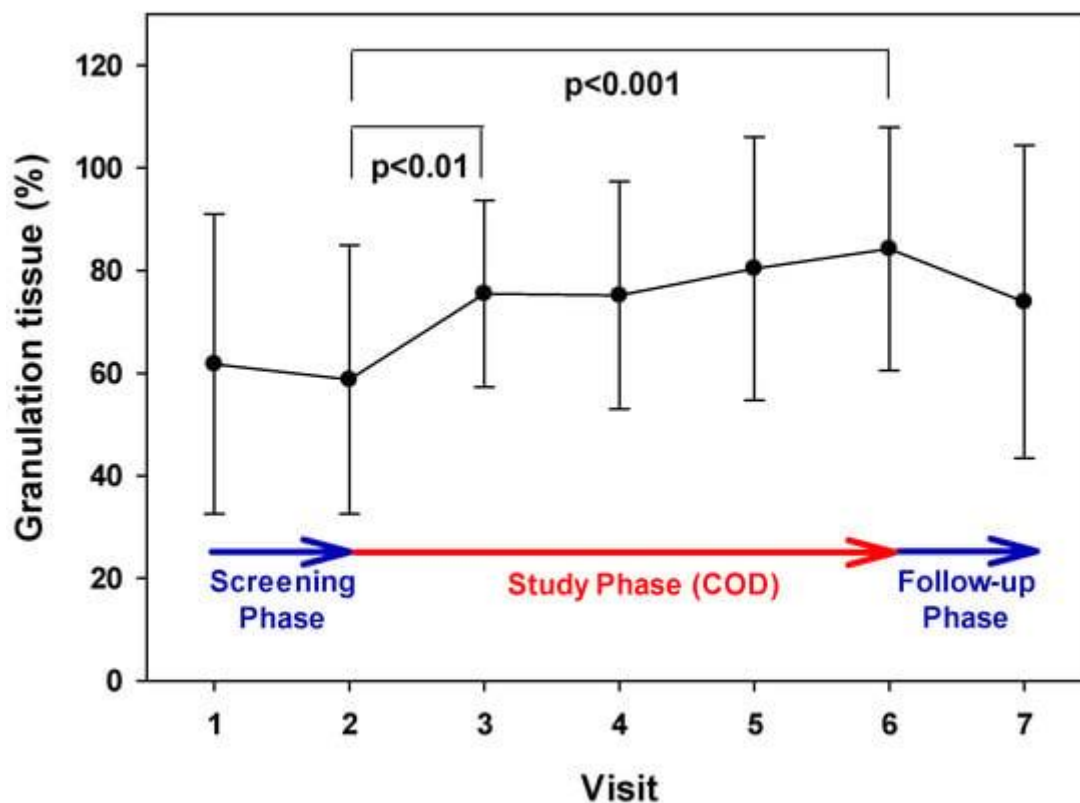
Rycina 5. Pokazano rozmiary ran znormalizowane do początkowego rozmiaru rany na dzień gojenia się rany dla wszystkich 13 pacjentów. Dzień 0 reprezentuje dzień rozpoczęcia leczenia COD. Każdy kolor reprezentuje innego pacjenta. Linia ciągła przedstawia fazę leczenia, poprzedzoną fazą badania przesiewowego (linie przerywane), po której następuje faza obserwacji (linie przerywane). Trzy górne linie należą do trzech pacjentów z ranami obciążającymi (WBW), a pozostałe 10 linii należy do 10 pacjentów z ranami nieobciążającymi (NWBW). Każde kółko oznacza datę zmiany opatrunku na ranę w klinice oraz zmierzenia rozmiaru rany przez system sztucznej inteligencji obrazowania rany.

Jak widać na [rycynie 6a](#), statystycznie istotne zmniejszenie średniej powierzchni rany wystąpiło pomiędzy każdą z pierwszych trzech wizyt w fazie leczenia u wszystkich 13 pacjentów oraz u pacjentów z NWBW (ryc. 6b), ale nie u pacjentów Podgrupa WBW ([ryc. 6c](#)). Podczas fazy obserwacji rozmiar rany nadal się zmniejszał u 10 z 13 pacjentów ([Figura 4](#), [Figura 5](#) i [Figura 6](#)).



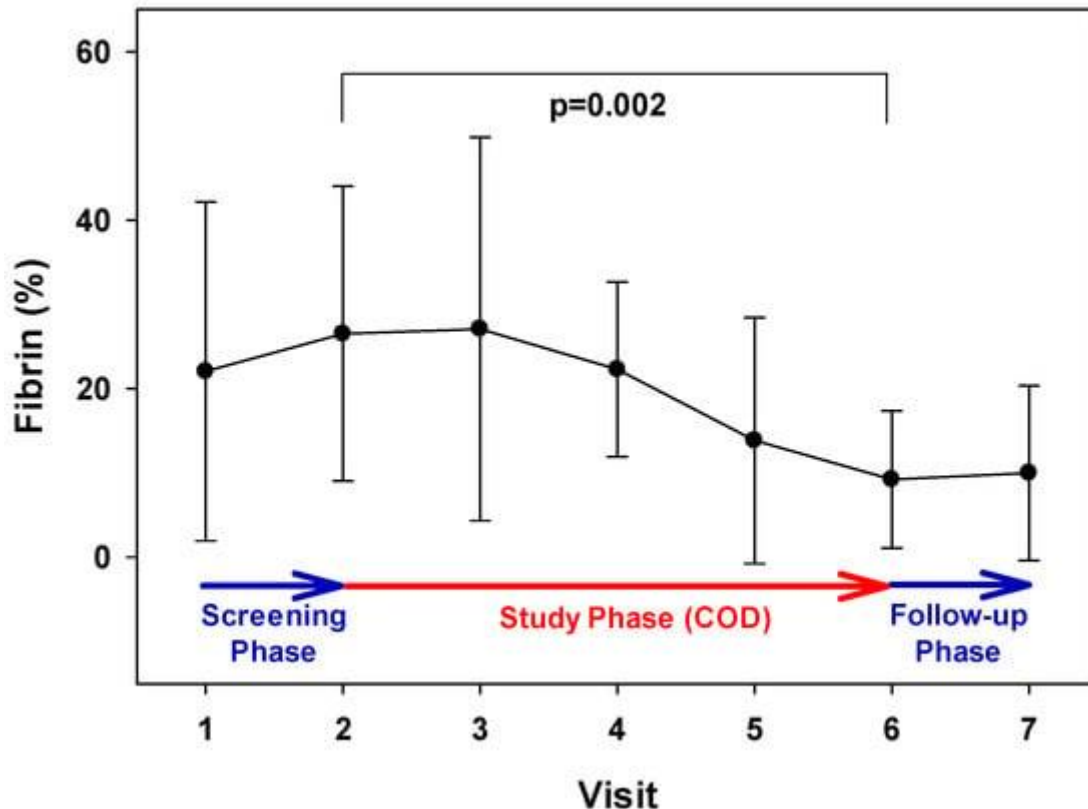
Rycina 6. Procent powierzchni rany podczas badania w porównaniu z rozmiarem rany na początku badania. Średnia \pm odchylenie standardowe obszaru rany (**a**) wszystkich pacjentów, (**b**) pacjentów cierpiących na ranę stopy inną niż podeszwowa oraz (**c**) pacjentów cierpiących na ranę podeszwową. Pomiedzy każdą wizytą a następną przeprowadzono sparowany test t ; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Nastąpił stopniowy wzrost odsetka tkanki ziarninowej po zastosowaniu COD (z 58,75% do 84,23%; wzrost o 43,37%; $p < 0,001$; jednokierunkowa ANOVA z powtarzanymi pomiarami, [Ryc. 7](#)), już po tygodniu leczenia ChZT (z 58,75% do 75,5%; wzrost o 28,5%; $p < 0,01$, sparowany test t).



Rycina 7. Wzrost tworzenia się tkanki ziarninowej podczas fazy leczenia. Przedstawiono wartości średnie i SD średniej ocen granulacji podczas każdej wizyty. Podczas fazy leczenia (wizyty 2–6) nastąpił statystycznie istotny wzrost tkanki ziarninowej (43,37%; $p < 0,001$; jednokierunkowa ANOVA z powtarzanymi pomiarami). Pomiędzy Wizytą 2 a Wizytą 3 nastąpił statystycznie istotny wzrost tkanki ziarninowej (28,5%; $p < 0,01$, sparowany test t).

Podczas fazy leczenia nastąpił spadek procentowej zawartości tkanki fibrynowej (z 26,53% do 13,85%; spadek o 47,8%; $p = 0,002$, jednokierunkowa ANOVA z powtarzanymi pomiarami, [fig. 8](#)).



Rycina 8. Redukcja tkanki fibrynowej podczas fazy leczenia. Nastąpiło statystycznie istotne zmniejszenie odsetka fibryny podczas Wizyt 2 do 6 (47,8%; $p = 0,002$, jednokierunkowa ANOVA z powtarzanymi pomiarami).

Większość ran miała na początku mniej niż 5% tkanki martwiczej, a zatem nie można było przeprowadzić żadnej istotnej analizy dotyczącej tego parametru. Nie stwierdzono również istotnych zmian w ilości wysięku z rany. Żadna z ran nie miała nieprzyjemnego zapachu.

Nie było żadnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem związanych ze stosowaniem COD. Nie odnotowano istotnych różnic w parametrach krwi, czynności nerek i wątroby ani w ogólnym stanie fizycznym przed i po miesiącu stosowania COD. Nie obserwowano infekcji rany ani zaczerwienienia wokół rany.

4. Dyskusja

Obecne badanie jest pierwszym badaniem klinicznym potwierdzającym słuszność koncepcji, wykazującym zdolność prostego zastosowania opatrunków na rany, COD, do poprawy gojenia się trudno gojących się ran u pacjentów ze stopą cukrzycową. Stoi to w sprzeczności z obecnym standardem opieki nad przewlekłymi ranami zastoju, które obejmują usunięcie infekcji, jeśli istnieje, a następnie kosztowne, uciążliwe, czasochłonne i bolesne metody leczenia, takie jak terapia ran podciśnieniowych, zabieg w komorze ciśnieniowej i przeszczepy skóry.

Uważa się, że wiele czynników, takich jak niedotlenienie rany i niezdolność do wywołania wystarczającej odpowiedzi zapalnej, przyczynia się do upośledzonego gojenia się ran, w tym u pacjentów z cukrzycą [15 , 16]. Postawiliśmy hipotezę, że część niezdolności ran cukrzycowych do skutecznego gojenia wynika z niskiego poziomu miedzi w miejscu rany [17], ponieważ miedź jest niezbędnym elementem zaangażowanym we wszystkie etapy i procesy gojenia się rany [18 , 19]. Ponadto postawiliśmy hipotezę, że powolne uwalnianie in situ jonów miedzi z opatrunków

na rany może nie tylko zapewniać ochronę ran przed patogenami ze względu na wrodzone właściwości przeciwdrobnoustrojowe miedzi [6 , 7], ale, co ważniejsze, może stymulować i poprawiać gojenie się ran trudno gojących się [17].

Hipoteza ta opierała się na fakcie, że wiele czynników biorących udział w procesach gojenia ran jest zależnych od ich interakcji z miedzią, w tym ekspresja VEGF [10 , 20], eksport czynnika wzrostu fibroblastów [21], modulacja integryn wyrażana przez supra keratynocyty zasadniczo zróżnicowane podczas końcowej fazy gojenia [22] oraz przebudowa białek macierzy pozakomórkowej i ich stabilizacja [23]. Hipoteza ta została silnie poparta badaniem przeprowadzonym na zmodyfikowanych myszach z cukrzycą [13], w którym zastosowanie opatrunków zawierających tlenek miedzi w porównaniu z opatrunkami kontrolnymi (bez miedzi) lub komercyjnymi opatrunkami zawierającymi srebro do niezainfekowanych ran pełnej grubości, zadanych grzbietom myszy, skutkowało zwiększoną regulacją w górę genów i in situ czynników proangiogennych (w tym PGF, HIF-1 α i VEGF), zwiększone tworzenie naczyń krwionośnych i lepsze gojenie się ran.

Wyniki obecnego badania dodatkowo potwierdzają tę hipotezę, zwłaszcza w odniesieniu do opisanych powyżej mechanizmów działania oprócz działania przeciwbakteryjnego, ponieważ do badania włączono tylko pacjentów z cukrzycą z niezainfekowanymi ranami. Co więcej, faza przesiewowa obejmowała tylko rany, które goiły się powoli lub nie goiły się wcale przy użyciu SOC. W szczególności odkryliśmy, że leczenie tych niezainfekowanych, trudno gojących się ran za pomocą COD poprawiło wszystkie parametry gojenia się ran, w tym tworzenie tkanki ziarninowej, nabłonek i zmniejszenie rozmiaru rany. Zmniejszenie rozmiaru rany było szczególnie dramatyczne i statystycznie istotne w przypadku ran innych niż podeszwowe. Odkrycie to potwierdza dobrze przyjętą tezę, że nacisk na ranę utrudnia gojenie się ran niezależnie od jakiegokolwiek metody leczenia wspomagającego [24].

Pozytywny efekt ChZT odnotowano u wszystkich pacjentów z ranami pozapodeszwowymi, w tym u trzech z PVD i u trzech z chorobą niedokrwienną serca. Pacjenci ze znaczną niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 3,0) zostali wykluczeni z tego badania, aby zapobiec możliwym stronniczości w skrajnych przypadkach. Zezwoliliśmy jednak pacjentom z ciężką PVD na udział w badaniu, jeśli przeszli pomyślną interwencję angiograficzną. Ci pacjenci zazwyczaj cierpią na miażdżycę tętnic dużych i małych (pacjenci z cukrzycą mają tendencję do większego zacierania mniejszych tętnic); więc nawet po udanej angiografii należy je traktować jako rany niedokrwienne, o których świadczy brak odpowiedniego gojenia w fazie przesiewowej z opatrunkami SOC. Pozytywny efekt zamiast niedokrwienia można wytłumaczyć pozytywnym wpływem, jaki jony miedzi uwolnione z mikrocząstek tlenku miedziawego miały na ekspresję HIF-1 α i innych angiogennych czynników stymulujących. Odnotowaliśmy zmniejszenie stanu zapalnego w ranach pooperacyjnych, które leczono bezpośrednio po operacji COD (wyniki niepublikowane). Być może na poprawę stanu ran zaobserwowaną w obecnym badaniu wpłynęły również przeciwzapalne właściwości ChZT. Zamierzamy dokładniej zbadać tę możliwość. Być może na poprawę stanu ran zaobserwowaną w obecnym badaniu wpłynęły również przeciwzapalne właściwości ChZT. Zamierzamy dokładniej zbadać tę możliwość. Być może na poprawę stanu ran zaobserwowaną w obecnym badaniu wpłynęły również przeciwzapalne właściwości ChZT. Zamierzamy dokładniej zbadać tę możliwość.

Poprawę stanu ran odnotowano we wszystkich ranach, niezależnie od ich początkowego rozmiaru wyjściowego i innych czynników zakłócających, innych niż ucisk obciążający. Wierzymy, że wywołanie reakcji gojenia podczas leczenia COD przyczyniło się do kontynuacji gojenia w fazie kontrolnej. Nasze wyniki są zgodne z 10 niedawno zgłoszonymi opisami przypadków, w których ChZT nie tylko zapewniało ochronę rany i opatrunku przed skażeniem mikrobiologicznym, a w niektórych przypadkach pomagało usunąć infekcje rany, ale dodatkowo stymulowało regenerację skóry i gojenie

się ran [25]. W obecnym badaniu wszyscy pacjenci poprosili o kontynuację leczenia COD, a wszystkie rany inne niż podeszwowe zagoiły się w ciągu 1–15 tygodni (średnio $7,5 \pm 3,5$ tygodnia) po zakończeniu badania.

Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z ChZT, takie jak ból, podrażnienie, nieprzyjemny zapach lub dyskomfort, niewydolność nerek lub wątroby lub jakiegokolwiek wpływ na ogólny stan fizyczny pacjentów. Jest to w pełni zgodne z wysokim bezpieczeństwem wykazanim w badaniach biokompatybilności przeprowadzonych z ChZT (np. [26]).

Ograniczeniem obecnego badania był niewielki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie. Kolejnym ograniczeniem badania jest brak stratyfikacji ze względu na wiek lub rozkład płci ze względu na małą liczbę pacjentów w każdej podgrupie. Ponadto opatrunki SOC nie były takie same dla wszystkich podczas fazy przesiewowej. Badanie zaplanowano w taki sposób, aby zminimalizować ingerencję w regularny schemat leczenia. Chociaż uzyskano statystycznie pozytywny wynik COD w porównaniu z SOC, zwłaszcza u pacjentów nieobciążonych, należy przeprowadzić dalsze randomizowane badania na większą skalę dla niezainfekowanych ran w celu dalszego uzasadnienia poglądu, że ChZT nie tylko zapewnia ochronę przeciwdrobnoustrojową do ran, ale w rzeczywistości stymuluje gojenie się ran.

5. Wnioski

Zastosowanie ChZT jest nową koncepcją w gojeniu ran opartą na zdolności jonów miedzi do nadawania aktywności przeciwbakteryjnej, jak również do stymulacji angiogenezy i nabłonka. To pierwsze badanie kliniczne z ChZT, wykazujące statystycznie istotny wpływ ChZT na gojenie (zmniejszony rozmiar rany, zwiększona ziarnina i zmniejszona ilość fibryny) jest potwierdzeniem słuszności koncepcji, że ChZT może być korzystny w stymulowaniu bezpośredniego gojenia niezainfekowanych trudno gojących się ran u pacjentów ze stopą cukrzycową.

Materiały dodatkowe

Poniższe informacje są dostępne online pod [adresem https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina57101129/s1](https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina57101129/s1), Tabela S1: Kryteria włączenia i wyłączenia, Tabela S2: Dane demograficzne i rany na początku badania badanych pacjentów.

Autorskie Wkłady

EM i GB zaprojektowali badanie i napisali protokół badania; EM i AR byli lekarzami prowadzącymi badanie; LA i TR skompilowały dane z badania; EM i GB przeanalizowali dane i napisali manuskrypt. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Badania te zostały sfinansowane przez MedCu Technologies Ltd. Herzliya, Izrael.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Badanie zostało zatwierdzone przez Rambam Medical Center IRB (zatwierdzenie nr RMB 0046-19, zatwierdzone 12 marca 2019 r.) i zarejestrowane w bazie danych badań klinicznych izraelskiego Ministerstwa Zdrowia (nr badania MOH_2019-07-02_007247). Zostało przeprowadzone zgodnie z dyrektywą europejską 2001/20/WE, dyrektywą FDA CFR dotyczącą urządzeń medycznych, ISO 14155 część 1 i 2 (2003) oraz Deklaracją Helsińską: Tokio, 2004.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Świadomą zgodę uzyskano od wszystkich osób biorących udział w badaniu.

Podziękowanie

Chcielibyśmy podziękować koordynatorom badania klinicznego/badań Talii Israel i Svetlanie Maslov za ich profesjonalne i uważne wsparcie podczas całego badania.

Konflikt interesów

GB jest głównym naukowcem MedCu Technologies, firmy, która opracowała COD. TR jest pracownikiem MedCu Technologies. LA był letnim studentem MedCu Technologies. EM jest konsultantem medycznym firmy MedCu Technologies. AR nie ma żadnego konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Doupis, J.; Veves, A. Klasyfikacja, diagnostyka i leczenie owrzodzeń stopy cukrzycowej. *Rany* **2008** , 20 , 117–126. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
2. Dumville, JC; Lipski, BA; Hoey, C.; Cruciani, M.; Fison, M.; Xia, J. Miejscowe środki przeciwdrobnoustrojowe do leczenia owrzodzeń stóp u osób z cukrzycą. *System bazy danych Cochrane Wersja* **2017** , 6 , CD011038. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Jeffcoate, WJ; Cena, PE; Phillips, CJ; gra, Floryda; Mudge, E.; Davies, S.; Amery, CM; Edmonds, ja; Gibby, OM; Johnson, AB; i in. Randomizowana kontrolowana próba zastosowania trzech preparatów opatrunkowych w leczeniu przewlekłego owrzodzenia stopy w przebiegu cukrzycy. *Technologia medyczna. Oceniać.* **2009** , 13 , 1–124. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Wersja zielona](#)]
4. Jude, EB; Apelqvist, J.; Spraul, M.; Martini, J.; grupa badawcza Silver Dressing. Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie opatrunków Hydrofiber[®] zawierających srebro jonowe lub alginian wapnia w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej innych niż niedokrwiennie. *cukrzyca. Med.* **2007** , 24 , 280–288. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Milanino, R. Miedź w medycynie i higienie osobistej: przegląd historyczny. *NY Inf. Zdrowiec.* **2006** , 1 , 149–160. [[Google Scholar](#)]
6. Borków G.; Gabbay, J. Miedź jako narzędzie biobójcze. *bież. Med. chemia* **2005** , 12 , 2163–2175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Wersja zielona](#)]
7. Borkow, G. Wykorzystanie miedzi do zwalczania mikroorganizmów. *bież. chemia Biol.* **2012** , 6 , 93–103. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Gérard, C.; Bordeleau, L.-J.; Barralet, J.; Doillon, CJ Stymulacja angiogenezy i odkładania kolagenu przez miedź. *Biomateriały* **2010** , 31 , 824–831. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Philips, N.; Hwang, H.; Chauhan, S.; Leonardi, D.; Gonzalez, S. Stymulacja proliferacji komórek i ekspresja genów metaloproteinazy-1 i interlukiny-8 w fibroblastach skóry przez miedź. *Łączyć. Rozdzielczość tkanek* **2010** , 51 , 224–229. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Philips, N.; Samuel, P.; Parakandi, H.; Gopal S.; Siomyk, H.; Ministro, A.; Thompson, T.; Borkow, G. Korzystna regulacja kolagenów włóknistych, białka szoku cieplnego-47, składników włókien elastyny, transformującego czynnika wzrostu β 1, czynnika wzrostu śródbłonna naczyń i skutków stresu oksydacyjnego miedzi w fibroblastach skóry. *Łączyć. Rozdzielczość tkanek* **2012** , 53 , 373–378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

11. Rucker, RB; Kosonen, T.; Clegg, MS; Mitchell, AE; Rucker, BR; Uriu-Hare, JY; Keen, CL Miedź, oksydaza lizylna i sieciowanie białek macierzy zewnątrzkomórkowej. *Jestem. J. Clin. Nutr.* **1998** , 67 , 996S-1002S. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Wersja zielona](#)]
12. Kothapalli, CR; Ramamurthi, A. Nanocząsteczki miedzi wskazują na biomimetyczny montaż komórkowy usieciowanych włókien elastyny. *Acta Biomater.* **2009** , 5 , 541–553. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Wersja zielona](#)]
13. Borków G.; Gabbay, J.; Dardik, R.; Eidelman, AI; Lavie, Y.; Grunfeld, Y.; Ikher, S.; Huszar, M.; Zatcoff, RC; Marikovsky, M. Molekularne mechanizmy lepszego gojenia się ran przez opatrunki impregnowane tlenkiem miedzi. *Regeneracja ran.* **2010** , 18 , 266–275. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Davis, CS *Metody statystyczne do analizy powtarzanych pomiarów* ; Springer: Nowy Jork, NY, USA, 2002. [[Google Scholar](#)]
15. Sen, CK Podstawy leczenia ran: Niech będzie tlen. *Regeneracja ran.* **2009** , 17 , 1–18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Wersja zielona](#)]
16. Shai, A.; Maibach, HI *Gojenie się ran i owrzodzeń skóry, diagnostyka i terapia – podejście praktyczne* ; Springer: Berlin/Heidelberg, Niemcy, 2005. [[Google Scholar](#)]
17. Borków G.; Gabbay, J.; Zatcoff, RC Czy chroniczne rany mogą się nie goić z powodu zbyt niskiego miejscowego poziomu miedzi? *Med. Hipotezy* **2008** , 70 , 610–613. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Uauy, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M. Niezbędność miedzi u ludzi. *Jestem. J. Clin. Nutr.* **1998** , 67 , 952S-959S. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Polefka, TG; Bianchini, RJ; Shapiro, S. Interakcja soli mineralnych ze skórą: przegląd literatury. *Int. J. Kosmet. nauka* **2012** , 34 , 416–423. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Sen, CK; Khanna, S.; Venojarvi, M.; Trikha, P.; Ellison, EC; Polowanie, TK; Roy, S. Indukowana przez miedź ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i gojenie się ran. *Jestem. J. Physiol. cyrk. Fizjol.* **2002** , 282 , H1821–H1827. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Wersja zielona](#)]
21. Prudowski, I.; Mandinova, A.; Soldi R.; Bagala, C.; Graziani, I.; Landriscina, M.; Tarantini, F.; Duarte, MF; Bellum, S.; Doherty, H.; i in. Nieklasyczne szlaki eksportu FGF1 i IL-1 α . *J. Cell Sci. Rev.* **2003** , 116 , 4871–4881. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Tenaud, I.; Sainte-Marie, I.; Jumbou, O.; Litoux, P.; Dreno, B. Modulacja in vitro integryny gojenia ran keratynocytów przez cynk, miedź i mangan. *br. J. Derma.* **1999** , 140 , 26–34. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Ahmed, Z.; Idowu, B.; Brown, RA Stabilizacja mat fibronektynowych mikromolarnymi stężeniami miedzi. *Biomateriały* **1999** , 20 , 201–209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Markakis, K.; kręgle, Floryda; Boulton, AJM Stopa cukrzycowa w 2015 roku: Przegląd. *Cukrzyca/Metabol. Rez. Obj.* **2016** , 32 , 169–178. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Melamed, E.; Kiambi, P.; Okoth, D.; Honigber, I.; Tamir, E.; Borkow, G. Gojenie ran przewlekłych za pomocą opatrunków na rany impregnowanych tlenkiem miedzi – seria przypadków. *Medicina* **2021** , 57 , 296. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Borkow G. Bezpieczeństwo stosowania tlenku miedzi w wyrobach medycznych i produktach konsumenckich. *bież. chemia Biol.* **2012** , 6 , 86–92. [[Google Scholar](#)]

Uwaga wydawcy: MDPI pozostaje neutralne w odniesieniu do roszczeń jurysdykcyjnych w opublikowanych mapach i powiązań instytucjonalnych.

© 2021 autorzy. Licencjobiorca MDPI, Bazylea, Szwajcaria. Ten artykuł jest artykułem o otwartym dostępie rozpowszechnianym na warunkach licencji Creative Commons Uznanie autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).