



# Prevenција i tretman komplikacija dijabetesa na stopalu

## Smjernice i preporuke





*Naslov:*

Prevenција i tretman komplikacija dijabetesa na stopalu  
Smjernice i preporuke

*Originalni naslov:*

Prevention and Management of Foot Problems in Diabetes  
Guidance Documents and Recommendations

*Izdavač:*

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović”

*Za izdavača:*

Goran Talić

*Prevod odobrio:*

Aleksandar Gajić

*Prevod:*

Snježana Novaković Bursać, Nataša Tomić, Saša Tomić, Tatjana Ivanković Zrnić,  
Jelena Nikolić Pucar, Gordana Ljubojević, Dijana Kojić

*Korektor za engleski jezik:*

Vojislav Boljanić

Štampa: Grafid d.o.o. Banja Luka  
Za štampariju: Branislav Ivanković

2016.





## Predgovor

Dijabetes je bolest praćena mnogim komplikacijama među kojima su i komplikacije na stopalu. Zbog velike učestalosti i značaja u ukupnom morbiditetu i mortalitetu oboljelih od dijabetesa, dijabetesno stopalo se izdvaja kao poseban entitet. Svake godine više od milion osoba oboljelih od dijabetesa izgubi dio donjeg ekstremiteta zbog komplikacija dijabetesa, a svakih 20 sekundi se negdje u svijetu izvrši amputacija na donjem ekstremitetu. Troškovi liječenja dijabetesnog stopala imaju značajan udio u ukupnim troškovima liječenja vezanim za dijabetes. Rano otkrivanje osoba sa rizikom za razvoj dijabetesnog stopala je uslov za adekvatno liječenje i smanjenje rizika od amputacija.

Medicina zasnovana na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su na raspolaganju u zdravstvenoj zaštiti cjelokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa. Međunarodna radna grupa za dijabetesno stopalo (eng. *The International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF*) je 2015 godine ažurirala **Smjernice za prevenciju i liječenje dijabetesnog stopala** (Smjernice) koje su zasnovane na dokazima i međunarodno prihvaćene. Smjernice predstavljaju prijedlog prevencije i liječenja dijabetesnog stopala i podložne su izmjenama, u zavisnosti od novih saznanja i dostupnosti terapije.

Po usvajanju globalnog konsenzusa o prevenciji i liječenju komplikacija na stopalu pokrenut je proces transformacije globalnih smjernica u lokalne smjernice, te su izrađeni planovi za prevođenje Smjernica na lokalne jezike širom svijeta. Radna grupa za dijabetesno stopalo Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju “Dr Miroslav Zotović” je prva prevela smjernice IWGDF-a na srpski jezik, što je svojevrsan uspjeh i odraz predanog rada i velikog entuzijazma.

U skladu sa navedenim *Smjernice* su u ovoj prvoj fazi prevedene na srpski jezik, ali će u budućnosti, u skladu sa preporukama, biti korištene kao osnov za razvoj vlastitih smjernica za tretman dijabetesnog stopala. U Republici Srpskoj postoje brojne pretpostavke i mogućnosti za prevenciju i liječenje dijabetesnog stopala, posebno kada se ima na umu ljudski potencijal i organizacione mogućnosti zdravstvenog sistema.





*Smjernice* su namjenjene ljekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite koji se bave dijabetesnim stopalom: dijabetolozima-endokrinolozima, ortopedima, vaskularnim hirurzima, specijalistima fizikalne medicine i rehabilitacije, dermatolozima i doktorima porodične medicine.

Potrebno je izraziti veliku zahvalnost članovima radne grupe za dijabetesno stopalo Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" na entuzijazmu, timskom radu i velikom trudu kojim su omogućili da *Smjernice* imamo na srpskom jeziku, a sve ljekare i druge članove tima je potrebno ohrabriti da ih primjenjuju u svakodnevnom radu sa osobama koje su oboljele od šećerne bolesti.

Banja Luka, 20.10. 2016 god.

*Prof. dr Snježana Popović-Pejičić*

Koordinator za kontrolu šećerne bolesti u Republici Srpskoj  
Šef katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci



# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Uredivački odbor IWGDF*



## **Autori**

K. Bakker<sup>1</sup>, J. Apelqvist<sup>2</sup>, B. A. Lipsky<sup>3</sup>, J. J. Van Netten<sup>4</sup>, N. C. Schaper<sup>5</sup>, u ime Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije**

1. IWGDF, Heemsteedse Dreef 90, 2102 KN, Heemstede, the Netherlands
2. Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden
3. Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, and University of Oxford, Oxford, UK
4. Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands
5. Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institutes, Maastricht, the Netherlands

## **Adresa za korespondenciju**

K. Bakker, MD PhD, Heemsteedse Dreef 90 2102 KN, Heemstede, The Netherlands.

E-mail: [karel.bakker@hetnet.nl](mailto:karel.bakker@hetnet.nl)

## **Prevod:**

Snježana Novaković Bursać, Nataša Tomić, Saša Tomić, Tatjana Ivanković Zrnić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Uređivački odbor IWGDF*

## Sažetak

Komplikacije dijabetesa koje se manifestuju na stopalu su razlog velike patnje pacijenata i troškova za društvo. Troškovi izrade smjernica za tretman dijabetičnog stopala, zasnovanih na dokazima i međunarodno prihvaćenih, vjerovatno spadaju među najviše opravdane zdravstvene troškove, pod uslovom da su usmjerene na cilj i da se pravilno primjenjuju.

Međunarodna radna grupa za dijabetično stopalo (eng. *The International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF*) objavljuje i ažurira Međunarodne praktične smjernice od 1999. godine. Ažuriranje 2015. godine se zasniva na sistematskom pregledu literature, a Smjernice su formulisane pomoću sistema GRADE (eng. *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation system*). Promijenili smo i naziv dokumenta kao takvog od „Praktične smjernice“ u „Smjernice“.

U ovom poglavlju opisujemo razvoj Smjernica IWGDF 2015. za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa. Smjernice se sastoje od pet dokumenata pripremljenih od strane pet radnih grupa međunarodnih eksperata. Ovi dokumenti daju smjernice vezane za komplikacije na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa i to: prevencija; obuća i rasterećenje; periferna arterijska bolest; infekcije i intervencije u cilju zarastanja rana. Na osnovu tih pet dokumenata, uređivački odbor IWGDF je sačinio sažetak smjernica za svakodnevnu praksu.

Nakon revizije svih dokumenata od strane Uređivačkog odbora i članova IWGDF, kao rezultat procesa usvojen je globalni konsenzus o prevenciji i liječenju komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa. U toku je izrada planova za provođenje Smjernica. Vjerujemo da će praćenje savjeta iz Smjernica IWGDF 2015. sigurno dovesti do poboljšanja u liječenju komplikacija dijabetesa na stopalu i posljedičnog smanjenja neželjenih ishoda uzrokovanih tim problemima širom svijeta.

### *Ključne riječi:*

Dijabetično stopalo, ulkus na stopalu, smjernice, IWGDF, provođenje



# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Urednički odbor IWGDF*



## Uvod

Procjenjuje se da će do 2035. godine globalna prevalencija dijabetesa dostići gotovo 600 miliona, a oko 80% oboljelih će živjeti u zemljama u razvoju (1). Komplikacije dijabetesa na stopalu su razlog velike patnje pacijenata i troškova za društvo (2). Učestalost i ozbiljnost komplikacija na stopalu se razlikuje od regije do regije, uglavnom zbog razlika u društveno-ekonomskim uslovima, vrsti obuće i standardima njege stopala. Ulkusi na stopalima su najčešći problem sa godišnjom incidencijom od oko 2-4% u razvijenim zemljama (2) i vjerojatno i većom u zemljama u razvoju.

Najvažniji faktori za razvoj ulkusa na stopalu su periferna senzorna neuropatija, deformiteti stopala vezani za motorne neuropatije, manje traume stopala i periferna arterijska bolest. Nakon što se pojavi, ulkus postaje podložan infekciji što je onda hitan medicinski problem. Samo dvije trećine ulkusa će naposljetku zarasti (3,4), a do 28% ulkusa može dovesti do nekog oblika amputacije donjeg ekstremiteta (5). Svake godine više od milion oboljelih od dijabetesa izgubi dio donjeg ekstremiteta zbog komplikacija dijabetesa. Ovi podaci potvrđuju procjenu da se svakih 20 sekundi negdje u svijetu izvrši amputacija donjeg ekstremiteta zbog komplikacija dijabetesa (2).

Komplikacije na stopalima kod oboljelih od dijabetesa ne predstavljaju samo veliku ličnu tragediju, nego utiču i na porodicu oboljelog i predstavljaju značajan finansijski teret za zdravstveni sistem i društvo u cjelini. U zemljama sa niskim prihodima, troškovi liječenja složenih dijabetesnih ulkusa mogu biti jednaki godišnjoj zaradi tokom 5,7 godina, što potencijalno rezultuje finansijskom propašću tih pacijenata i njihovih porodica (6). Ulaganje u smjernice za tretman dijabetesnog stopala, zasnovane na dokazima i međunarodno prihvatljive, vjerovatno je među najisplativijim oblicima zdravstvenih troškova, pod uslovom da su usmjerene na cilj i da se pravilno primjenjuju (7,8).





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Urednički odbor IWGDF*

## Međunarodna radna grupa za dijabetesno stopalo

Međunarodna radna grupa za dijabetesno stopalo (eng. *The International Working Group on the Diabetic Foot* – IWGDF; [www.iwgdf.org](http://www.iwgdf.org)) osnovana je 1996. godine, a čine je stručnjaci iz gotovo svih medicinskih oblasti koji su uključeni u brigu o osobama oboljelim od dijabetesa i sa komplikacijama na stopalu. IWGDF nastoji da djeluje preventivno, ili barem da smanji komplikacije na stopalima u sklopu dijabetesa, dijelom kroz razvoj i kontinuirano ažuriranje međunarodnih dokumenata u vidu smjernica namijenjenih svim pružiocima zdravstvenih usluga uključenim u liječenje dijabetesnog stopala. IWGDF je 1999. godine objavio svoju prvu verziju dokumenata «Međunarodni konsenzus o dijabetesnom stopalu» i «Praktične smjernice za liječenje i prevenciju dijabetesnog stopala».

Ove publikacije su prevedene na 26 jezika, a više od 100.000 primjeraka je distribuisano na globalnom nivou. Ovi dokumenti su ažurirani četiri puta, uključujući verzije objavljene u ovom dodatku (9-12).





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

Priredio: Uređivački odbor IWGDF



## Od Praktičnih smjernica do Smjernica

Prva verzija Praktičnih smjernica, i svaka sljedeća promjena, razvijeni su kroz proces konsenzusa: svi tekstovi su napisani na panelu stručnjaka iz tog području te su (od 2007.) potkrijepljeni sistematskim pregledom literature. Ovi tekstovi je pregledao i revidirao Uređivački odbor IWGDF, a zatim su poslani na kritičku procjenu predstavnicima IWGDF širom svijeta, a rezultat svega je tekst koji slijedi. Konačno, IWGDF je odabrala lokalne stručnjake koji predstavljaju više od 100 zemalja širom svijeta, kako bi se provodila preporučena praksa.

Međutim, Praktične smjernice nisu bile zasnovane samo na visokokvalitetnim dokazima. Razvoj takvih smjernica za liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa koje bi se primjenjivale širom svijeta i bile relevantne za sve zdravstvene oblasti su još uvijek nedostižne. U mnogim područjima nedostaju čvrsti dokazi, a resursi i znanja se uveliko razlikuju u raznim dijelovima svijeta, isplativost pojedinih pristupa u liječenju može varirati među sistemima zdravstvene zaštite, i ono što je očito za stručnjaka iz jedne oblasti, može biti sporno za druge.

Metodološki pristup ažuriranja Smjernica u 2015. godini ide korak dalje. Ne samo da smo izvršili sistematski pregled po svakoj temi, nego smo i formulisali smjernice za ključne tačke svakodnevne prakse pomoću GRADE sistema (eng. *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation system*), na osnovu raspoloživih dokaza i ekspertskog mišljenja. Ove smjernice treba prilagoditi lokalnim uslovima u svakoj zemlji. Iz tih razloga smo promijenili ime iz „Praktične smjernice“ u „Smjernice“. Preporučujemo da ove „Smjernice“ budu korištene kao osnov za razvoj lokalnih smjernica u svakoj zemlji.





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Uređivački odbor IWGDF*

## Ažuriranje 2015.

Za potrebe izrade dokumenta “Smjernice IWGDF 2015”, IWGDF je formirala pet radnih grupa međunarodnih stručnjaka kako bi se izradile smjernice o sljedećim temama:

- Prevencija nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik (13)
- Obuča i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa (14)
- Dijagnoza, prognoza i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu (15)
- Dijagnoza i tretman infekcije stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa (16)
- Intervencije koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu (17)

Uređivački odbor IWGDF-a je sačinio «Sažetak smjernica za svakodnevnu praksu» na osnovu tih pet dokumenata koji služi kao kratki pregled bitnih dijelova za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa (18). Savjetujemo zainteresovanim ljekarima da pročitaju svaku temu Smjernica radi dobijanja detaljnijih informacija, kao i sistematski pregled, radi detaljne rasprave o dokazima. Oni su, zajedno sa dokumentom «Sažetak smjernica», objavljeni kao besplatni članci u časopisu *Diabetes / Metabolism Research and Reviews* (13-17,19-25).



# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

Priredio: Uredivački odbor IWGDF



## Metode korištene za izradu Smjernica

Svaka od pet radnih grupa je koristila iste metode u izradi svog dijela Smjernica. Radne grupe su prvo napravile sistematski pregled odabranog dijela dostupne literature o njihovoj temi. Recenzenti su uključili samo kontrolisane studije izvedene na ciljanoj populaciji osoba oboljelih od dijabetesa. Kao što se moglo i očekivati, u pregled su uključeni i neki radovi koje su objavili članovi odbora, ali su se uspostavila i poštovala stroga pravila kako bi se spriječio bilo kakav sukob interesa. Dizajn i opasnost od pristrasnosti svih interventnih studija uključenih u sistematski pregled su procijenjeni korištenjem algoritma SIGN (eng. *Scottish Intercollegiate Grouping Network* <http://www.sign.ac.uk/pdf/studydesign.pdf>) i tablica za ocjenjivanje holandskog Cochrane centra ([www.cochrane.nl](http://www.cochrane.nl)). Procjena kvaliteta metoda korištenih u dokumentu Smjernice za dijagnozu periferne arterijske bolesti je izvedena pomoću instrumenata za procjenu kvaliteta tačnosti dijagnostičkih studija (eng. *quality assessment for diagnostic accuracy studies*, QUADAS) (26), a za dokument Smjernice o prognozi periferne arterijske bolesti pomoću instrumenta za procjenu kvaliteta u prognostičkim studijama (eng. *Quality in Prognostic Studies*, QUIPS) (27). Dokazi iz uključenih studija su sumirani u tablicama dokaza.

Nakon sistematskog pregleda, stručnjaci u radnim grupama su formulisali smjernice na osnovu sistema GRADE (eng. *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) namijenjenom za ocjenjivanje dokaza prilikom pisanja kliničkih smjernica (28). Sistem GRADE omogućava stručnjacima da pruže ocjenu za svaku preporuku zasnovanu na snazi sa kojom se preporučuje i kvalitetu dokaza koji je podupiru. Na taj način je ostvarena veza između naučnih dokaza i smjernica za svakodnevnu kliničku praksu. Procijenili smo snagu svake smjernice kao «jaku» ili «slabu» na osnovu kvaliteta dokaza, ravnoteže između koristi i štete, vrednovanju i prihvatanju od strane pacijenta, te troškova (korištenje resursa). Rangirali smo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“ ili „nizak“ na osnovu rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskog mišljenja. Mnogi od starijih članaka identifikovanih u sistematskom pregledu nisu imali potrebne podatke za procjenu dosljednosti, direktnosti ili preciznosti. U idealnom slučaju, ove stavke pomažu da se u potpunosti procijeni kvalitet dokaza, ali nažalost, obično se ne mogu uzeti u obzir. U dokumentu Smjernice iza svake preporuke je dato obrazloženje.





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Uređivački odbor IWGDF*

## Konsenzus

Članovi Uređivačkog odbora IWGDF su se sreli lično u brojnim prilikama kako bi detaljno pregledali dokumenti Smjernica, a potom je izvršena revizija tog uredničkog pregleda od strane radnih grupa. Kada je bio zadovoljan urađenim, uređivački odbor je poslao dokumente Smjernica predstavnicima u IWGDF-u na komentar. Uređivački odbor je obradio sve pristigle komentare i napravio promjene tamo gdje je bilo potrebno u saradnji sa predsjedavajućim svake radne grupe. Konačno, pet dokumenata Smjernica su bili osnov za nastanak dokumenta Sažetak smjernica za svakodnevnu praksu kojeg su napisali članovi Uređivačkog odbora IWGDF. Rezultat ovog procesa je niz dokumenata globalnih konsenzusa zasnovanih na dokazima.

Na prethodno planiranom «Konsenzus – dan primjene» održanom dan prije 7. međunarodnog simpozijuma o dijabetesnom stopalu, 19.05.2015.godine u Den Hagu, svi međunarodni predstavnici su pozvani na diskusiju o primjeni Smjernica IWGDF. Primjena Smjernica je ključni korak, jer će samo svakodnevno korištenje u kliničkoj praksi širom svijeta, doprinijeti poboljšanju rezultata.



# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Urednički odbor IWGDF*



## Budući pravci

U toku je planiranje kako bi se osigurao nastavak provođenja i procjenu Smjernica IWGDF za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa. Uz epidemiju dijabetesa širom svijeta, imperativ je više nego ikada preduzeti odgovarajuću akciju kako bi se osigurao pristup kvalitetnom liječenju za sve ljude oboljele od dijabetesa, bez obzira na njihovu dob, mjesto življenja, ekonomski ili socijalni status. Prevencija i liječenje ulkusa na stopalu u sklopu dijabetesa zasnovano na dokazima progresivno raste, ali ostaje izazov kako upotrijebiti podatke sa ciljem poboljšanja rezultata u različitim zdravstvenim sistemima, u zemljama sa različitim resursima i različitim kulturama. IWGDF se nada podizanju globalne svijesti o komplikacijama na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa i ima za cilj pokrenuti proces transformacije globalnih smjernica u lokalne smjernice koje bi dovele do poboljšanja njege stopala širom svijeta. Bez obzira na ograničene objavljene dokaze o poboljšanju rezultata korištenjem dokumenta Smjernica, vjerujemo da će primjena Smjernica IWGDF 2015 sigurno dovesti do poboljšanja liječenja komplikacija na stopalima u sklopu dijabetesa i posljedičnog smanjenja neželjenih ishoda uzrokovanih komplikacijama na stopalu oboljelih širom svijeta.





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Urednički odbor IWGDF*

## Zahvalnica

Izuzetno smo zahvalni brojnim autorima i članovima radnih grupa koji su neumorno radili, odvajali svoje vrijeme, znanje i strast za realizaciju ovog velikog projekta. Osim toga, iskreno smo zahvalni sponzorima koji su, obezbjeđujući velikodušno neograničena sredstva za obrazovanje i time omogućili razvoj Smjernica.

## Sukob interesa

Svi autori su se izjasnili da nemaju sukob interesa.

Dokument Smjernice IWGDF je razvila radna grupa nezavisnih stručnjaka. Ovi dokumenti su pisani bez uticaja od strane poslovnih, političkih, akademskih i drugih interesnih grupa.



# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Uređivački odbor IWGDF*



## Literatura

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition ed.; 2013.
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498): 1719-1724.
3. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1784-1787.
4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study. Diabetologia* 2008 May;51(5):747-755.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998 May;21(5):855-859.
6. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:107-111.
7. Clinical Guidelines Task Force. Guide for Guidelines; A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation;2003.
8. van Houtum WH. Barriers to the delivery of diabetic foot care. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1678-1679.
9. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S116-8.
10. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S181-7.
11. Bakker K, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:116-118.
12. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:225-231.
13. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res.Rev.* 2015;in press.
14. Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
15. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis, Prognosis and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulcers in Diabetes . *Diabetes Metab Res Rev* 2015;in press.





# Smjernice IWGDF 2015 za prevenciju i liječenje komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: razvoj i globalni konsenzus zasnovan na dokazima

*Priredio: Urednički odbor IWGDF*

21. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
22. Game FL, Apelqvist J, A,C., Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
23. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and Management of Foot Problems in Diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice Based on the 2015 IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
24. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
25. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral arterial disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
26. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing and/or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
27. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of Revascularisation of the Ulcerated Foot in Patients with Diabetes and Peripheral Artery Disease: A Systematic Review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
28. Bus SA, Van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis J, Caravaggi C, Cavanagh PR, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res.Rev.* 2015; in press.
29. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes - a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
30. Game F, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
31. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies o diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003 Nov 10;3:25.
32. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013 Feb 19;158(4):280-286.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.





# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## **Autori**

N. C. Schaper<sup>1</sup>, J. J. Van Netten<sup>2</sup>, J. Apelqvist<sup>3</sup>, B. A. Lipsky<sup>4</sup>, K. Bakker<sup>5</sup>, u ime Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije**

<sup>1</sup> Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institutes, Maastricht, the Netherlands

<sup>2</sup> Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands

<sup>3</sup> Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

<sup>4</sup> Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, and University of Oxford, Oxford, UK

<sup>5</sup> IWGDF, Heemsteedse Dreef 90, 2102 KN, Heemstede, the Netherlands

## **Adresa za korespondenciju**

Jaap J. van Netten, PhD

Department of surgery, Ziekenhuisgroep Twente

Almelo and Hengelo, the Netherlands

E-mail: jaapvannetten@gmail.com

## **Ključne riječi:**

Dijabetesno stopalo, ulkus stopala, smjernice IWGDF, svakodnevna praksa, implementacija

## **Prevod:**

Snježana Novaković Bursać, Saša Tomić, Tatjana Ivanković Zrnić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

## Uvod

U ovom “Sažetku smjernica za svakodnevnu praksu” opisuju se osnovni principi prevencije i tretmana komplikacija na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa. Ovaj sažetak se zasniva na „Smjernicama 2015 IWGDF“, a sastoji se od međunarodno usaglašenih i na dokazima zasnovanih smjernica:

- Prevencija nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik (1)
- Obuča i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa (2)
- Dijagnoza, prognoza i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu (3)
- Dijagnoza i tretman infekcije stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa (4)
- Intervencije koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu (5)

Uz navedeno, autori, kao članovi Uređivačkog odbora IWGDF, u sažetku daju savjete na osnovu ekspertskog mišljenja za ona područja u Smjernicama gdje nije bilo moguće obezbijediti preporuke zasnovane na dokazima.

Naznačena načela u sažetku treba da se ili prihvate ili prilagode u skladu sa lokalnim okolnostima, imajući na umu regionalne razlike i socio-ekonomske prilike, pristup zdravstvenoj zaštiti i njenu razvijenost te raznolike kulturne faktore. Sažetak je namijenjen davaocima usluga zdravstvene zaštite širom svijeta koji su uključeni u liječenje i njegu oboljelih od dijabetesa. Za više informacija i detalja o specijalističkom liječenju stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa, čitaoci se upućuju na pet dokumenata “Smjernice 2015” zasnovanih na naučnim dokazima i globalnom konsenzusu.



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Komplikacije na stopalu u sklopu dijabetesa

Komplikacije na stopalu u sklopu dijabetesa spadaju među najozbiljnije komplikacije ove bolesti. Komplikacije na stopalu su uzrok velike patnje i troškova za pacijenta, i predstavljaju značajno finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem i društvo u cjelini. Strateški pristup koji podrazumijeva prevenciju, edukaciju pacijenata i zdravstvenih radnika, multidisciplinarni pristup u liječenju ulkusa na stopalu i pažljivo praćenje stopala na način opisan u ovom dokumentu, može smanjiti komplikacije na stopalu i njihove posljedice.





# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

## Patofiziologija

Iako se prevalencija i spektar komplikacija na stopalu razlikuju u regionima svijeta, put nastanka ulkusa je vjerovatno vrlo sličan kod većine bolesnika. Oštećenja na stopalima kod oboljelih od dijabetesa često su rezultat istovremenog prisustva dva ili više faktora rizika, pri čemu periferna neuropatija igra centralnu ulogu. Neuropatija dovodi do gubitka osjećaja / senzibiliteta i ponekad do deformiteta na stopalu, često uzrokujući nepravilnu šemu hoda. Kod osoba sa neuropatijom, mala povreda (npr. oštećenje nastalo neprikladnom obućom, hodom bez obuće ili akutnom povredom) može potaknuti nastanak ulkusa na stopalu. Gubitak senzibiliteta, deformiteti stopala i ograničena pokretljivost mogu dovesti do povećanog biomehaničkog opterećenja stopala. Biomehaničko opterećenje stvara povećan pritisak u nekim područjima stopala i dovodi do stvaranja kožnih zadebljanja (kalus, žulj) što opet povećava opterećenje, često uzrokujući potkožna krvarenja i na kraju nastanak ulkusa. Bez obzira na primarni uzrok, kod pacijenata sa narušenim zaštitnim senzibilitetom dalji hod narušava proces zarastanja rane (Slika 1).

**Slika 1:** Ilustracija nastanka ulkusa usljed ponavljajućeg pritiska



I do 50% pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu ima perifernu arterijsku bolest (PAB), koju uglavnom izaziva ubrzana ateroskleroza. PAB je važan faktor rizika za usporeno zarastanje rana i amputaciju donjih ekstremiteta. Manji broj ulkusa na stopalu je čisto ishemijske prirode. Takvi ulkusi su obično bolni i uzrok im je mala povreda. Najveći broj ulkusa su neuro-ishemijske prirode tj. uzrokovani su kombinacijom neuropatije i ishemije. Kod tih pacijenata simptomi mogu biti odsutni usljed neuropatije, uprkos teškoj ishemiji stopala. Dijabetesna mikroangiopatija (tzv. bolest malih krvnih sudova) vjerovatano nije primarni uzrok ni ulkusa niti slabog zarastanja rana.



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Osnovni principi prevencije

Pet ključnih elemenata za prevenciju komplikacija na stopalu:

1. Identifikacija stopala kod kojeg postoji rizik
2. Redovan pregled i ispitivanje stopala kod kojeg postoji rizik
3. Edukacija pacijenata, porodice i zdravstvenih radnika
4. Redovno nošenje odgovarajuće obuće
5. Liječenje preulkusnih promjena

### 1. Identifikacija stopala kod kojeg postoji rizik

Da bismo identifikovali oboljele od dijabetesa kod kojih postoji rizik za nastanak ulkusa na stopalu, potreban je godišnji pregled stopala sa ciljem otkrivanja znakova ili simptoma periferne neuropatije ili periferne arterijske bolesti. Ukoliko oboljeli od dijabetesa ima perifernu neuropatiju, tragati za: anamnestičkim podatkom o ulkusu ili amputaciji na donjem ekstremitetu; perifernom arterijskom bolešću; deformitetima stopala; preulkusnim znacima na stopalu; znacima loše higijene stopala; i tijesnom ili neadekvatnom obućom..

Po završenom pregledu, pacijente razvrstavamo u jednu od kategorija rizika koje usmjeravaju dalji preventivni tretman. Kategorije klasifikacije rizika prema IWGDF 2015 prikazane su u *Tabeli 1*. Regije koje su pod najvećim rizikom su prikazane na *Slici 2*.



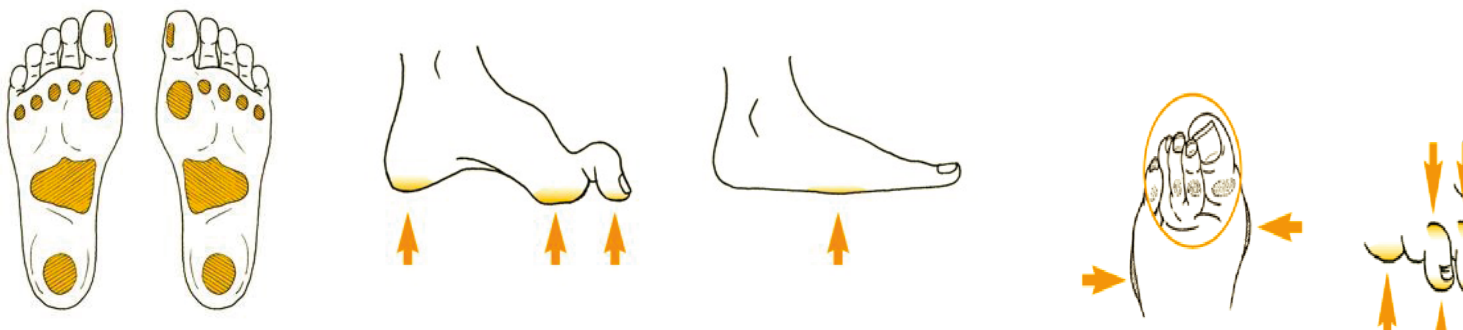


# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

**Tabela 1:** Sistem klasifikacije rizika prema IWGDF 2015 i učestalost preventivnih pregleda

Kategorija	Karakteristike	Učestalost pregleda
0	Bez periferne neuropatije	Jednom godišnje
1	Periferna neuropatija	Svakih 6 mjeseci
2	Periferna neuropatija sa perifernom arterijskom bolešću i/ili deformitetima stopala	Svaka 3-6 mjeseci
3	Periferna neuropatija i anamnestički podatak o ulkusu na stopalu ili amputacijama donjih ekstremiteta	Svakih 1-3 mjeseca

**Slika 2:** Predilekciona mjesta za nastanak ulkusa



## 2. Redovan pregled i ispitivanje

Oboljeli od dijabetesa treba da se jave na pregled stopala najmanje jednom godišnje radi identifikacije onih koji imaju povišen rizik za nastanak ulkusa. Pacijenti za koje je utvrđeno da imaju jedan od faktora rizika treba da budu pregledani češće, u skladu sa IWGDF kategorijom u koju su svrstani (*Tabela 1*).



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



Odsustvo simptoma kod oboljelih od dijabetesa ne isključuje promjene na stopalima. Ovakvi pacijenti mogu imati asimptomatsku neuropatiju, perifernu arterijsku bolest, preulkusne znake ili čak ulkus. Ljekar treba da pregleda pacijentova stopala u stojećem i ležećem položaju, a takođe treba da izvrši pregled obuće i čarapa pacijenta. Pregled i ispitivanje minimalno obuhvataju sljedeće:

## Anamneza i pregled stopala:

- Anamneza: prethodni ulkusi/amputacije, terminalna faza bubrežne insuficijencije, prethodne edukacije o njezi stopala, socijalna mreža (isključenost), loša dostupnost zdravstvene zaštite, hod bez obuće;
- Vaskularni status: anamnestički podaci o klaudikacijama, bol u mirovanju, palpacija pedalnih pulseva;
- Koža: boja, lokalna toplota, otok, žuljevi;
- Kost/zglobovi: deformiteti (npr. čekićasti prst, kandžasti prst) ili koštane prominencije, ograničenje pokreta u zglobovima;
- Obuća/čarape (koje se nose u kućnim uslovima i vani): pregled unutrašnje i vanjske strane obuće i čarapa;

## Procjena prisustva neuropatije sljedećim tehnikama:

- Simptomi kao što su: mravinjanje ili bol u donjim ekstremitetima, posebno noću;
- Osjećaj pritiska: Semmes-Weinstein monofilament (vidi dodatak);
- Osjećaj vibracije: zvučna viljuška od 128 Hz (vidi dodatak);
- Taktilna diskriminacija: vrh igle (dorzum stopala, bez narušavanja kontinuiteta kože);
- Osjećaj dodira: kuglica vate (dorzum stopala) ili lagani dodir vrhova prstiju stopala pacijenata vrhovima prstiju ispitivača u trajanju 1 - 2 s;
- Refleksi: refleks Ahilove tetive.

## 3. Edukacija pacijenata, porodice i zdravstvenih radnika o njezi stopala

Dobro planirana, organizovana i ponavljana edukacija ima značajnu ulogu u prevenciji komplikacija na stopalu. Cilj je unaprijediti pacijentovo znanje o njezi stopala, svijest o mogućim problemima i sticanje korisnih navika, kao i pojačati motivaciju i vještine kako bi pacijent sačuvao korisne životne navike. Oboljele od dijabetesa treba naučiti kako da prepoznaju potencijalne probleme na stopalu i koje korake da preduzmu kada se problem pojavi. Edukator mora da demonstrira vještine kao što je pravilno rezanje noktiju. Član tima za tretman stopala treba da obezbijedi edukaciju (pogledaj instrukcije dalje u tekstu) u nekoliko sesija tokom nekog vremenskog perioda, a poželjno je korištenje različitih metoda. Od ključne važnosti je provjera da li je osoba oboljela od





## Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

dijabetesa (poželjno i član uže porodice) razumjela poruku, da li je motivisana da sarađuje, da li se pridržava savjeta i da li ima dovoljno znanja za samonjegu. Osim toga, zdravstveni radnik koji daje instrukcije treba i sam da ima periodične edukacije, kako bi unaprijedio znanje o tretmanu pacijenata koji su pod viskim rizikom za nastanak ulkusa.

### Principi koje treba primjenjivati prilikom edukacije pacijenata koji su pod rizikom za nastanak ulkusa:

- Ustanoviti da li je osoba oboljela od dijabetesa sposobna za izvođenje svakodnevnog samopregleda stopala; Ako nije, ispitati ko može pomoći prilikom izvođenja tog zadatka. Osobe sa značajnim oštećenjem vida ne mogu na pravi način izvesti samopregled.
- Svakodnevno vršiti samopregled stopala, uključujući i područje između prstiju;
- Obavijestiti odgovarajućeg zdravstvenog radnika čim se ustanovi da je temperatura stopala primjetno povećana ili ako su nastali plik, posjekotina, ogrebotina ili ulkus;
- Izbjegavati hod bez obuće, u čarapama ili u standardnim papučama sa tankim đonom u kući ili vani;
- Ne nositi obuću koja je preuska, sa grubim ivicama i neravnim šavovima;
- Pregledati i opipati unutrašnjost obuće prije svakog obuvanja;
- Nositi čarape bez šavova (ili sa šavovima okrenutim naopako), ne nositi uske čarape ili dokoljenice i mijenjati čarape svakodnevno;
- Svakodnevno prati stopala (temperature vode ispod 37°), pažljivo posušiti stopala, posebno između prstiju;
- Ne koristiti bilo kakvu vrstu grijača ili flašu sa toplom vodom kako bi se zagrijala stopala;
- Ne koristiti hemijske supstance ili flaster za uklanjanje kurjih očiju i kalusa; posjetiti odgovarajućeg zdravstvenog radnika kako bi se riješio taj problem;
- Koristiti kreme za njegu suve kože, ali ne za područje između prstiju;
- Sjeći nokte ravno (*Slika 3*);
- Ukazati na značaj redovne kontrole kod zdravstvenog radnika.

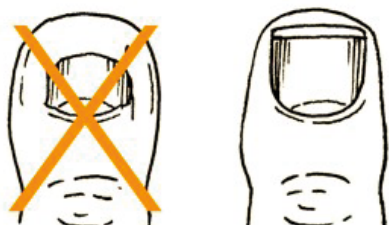




# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



**Slika 3:** Rezanje noktiju na nogama



## 4. Redovno nošenje odgovarajuće obuće

Glavni uzroci nastanka ulkusa kod osoba sa gubitkom senzibiliteta na stopalima su nošenje neprikladne obuće i hod bez obuće. Pacijenti koji nemaju zaštitni senzibilitet treba da imaju na raspolaganju odgovarajuću obuću bez finansijskih ograničenja i potrebno je savjetovati pacijente da nose takvu obuću svo vrijeme, u kućnim uslovima i vani. Sva obuća treba biti u skladu sa promjenama u biomehanici i deformitetima na stopalu. Pacijenti bez periferne neuropatije (IWGDF kategorija rizika 0) mogu izabrati obuću po želji, ali je potrebno da ona pravilno pristaje. Pacijenti koji imaju neuropatiju (IWGDF kategorija rizika 1) moraju oprezno birati obuću ili nositi obuću izrađenu po mjeri; to je najvažnije kada su prisutni i deformiteti (IWGDF kategorija rizika 2) ili kada imaju pozitivnu anamnezu ranijeg ulkusa/amputacije (IWGDF kategorija rizika 3).



**Slika 4:** Unutrašnja širina obuće





## Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

Cipela ne smije biti ni preuska niti preširoka (*Slika 4*). Unutrašnjost cipele treba biti 1-2 cm duža od dužine stopala. Unutrašnja širina treba biti jednaka širini stopala u nivou metatarzofalangealnih zglobova (ili u nivou najšireg dijela stopala), a visina treba omogućiti dovoljno prostora za sve prste. Procjena o tome da li obuća adekvatno pristaje treba da se napravi u stojećem položaju, po mogućnosti na kraju dana. Ako obuća ne pristaje adekvatno zbog deformiteta stopala ili ako postoje znaci abnormalnog opterećenja stopala (npr. hiperemija, žulj, ulkus), treba uputiti pacijenta da dobije namjensku obuću (savjet ili pravljenje obuće po mjeri), uključujući uloške i ortoze. Ukoliko je moguće, treba se uvjeriti da je plantarni pritisak redukovan zahvaljujući toj specijalnoj obući kako bi se spriječilo ponavljanje ulkusa na plantarnoj površini stopala.

### 5. Liječenje preulkusnih promjena

Kod pacijenata oboljelih od dijabetesa liječiti svaku preulkusnu promjenu na stopalu. To podrazumijeva: uklanjanje većih kalusa, zaštitu plikova i njihovu drenažu ukoliko je neophodno; liječenje uraslih ili zadebljanih noktiju i propisivanje antifungalnih lijekova za liječenje gljivičnih infekcija. Ovaj tretman treba ponavljati sve dok se ne izliječi preulkusna promjena i spriječe recidivi tokom vremena, a poželjno je da ga izvodi stručnjak za tretman stopala. Ukoliko je moguće, deformitete stopala tretirati neoperativno (npr. ortozama).



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Ulkus na stopalu

Pružaoци zdravstvenih usluga treba da slijede standardizovanu i konzistentnu strategiju procjene rane na stopalu, jer će ih to usmjeravati u daljoj procjeni i terapiji. Treba opisati sljedeće:

### Tip

Na osnovu anamneze i kliničkog pregleda klasifikovati ulkus kao: neuropatski, neuro-ishemijski ili “čisto” ishemijski. Procijenti prisustvo PAB kod svih pacijenata uzimanjem usmjerenih anamnestičkih podataka o određenim simptomima i palpacijom pulseva na stopalu. Ukoliko je moguće, ispitati oblik pedalnih arterijskih talasa, izmjeriti pritisak na skočnom zglobu i izračunati ABI (eng. *Ankle-Brachial Index*) korištenjem Doppler uređaja.

Vrijednost ABI između 0,9 - 1,3 i trifazičan oblik talasa pedalnog pulsa uglavnom isključuje PAB, kao i vrijednost TBI (eng. *Toe-Brachial Index*)  $\geq 0,75$ . Međutim, arterijski pritisak na skočnom zglobu i ABI mogu biti lažno povišeni zbog kalcifikacije arterija. U određenim slučajevima su korisna druga ispitivanja kao što su mjerenje pritiska na prstu stopala i transkutana oksimetrija (TcPO<sub>2</sub>). Nijedan specifičan simptom ili znak PAB ne može pouzdano predividjeti zarastanje ulkusa.

### Uzrok

Neadekvatna obuća i hod bez obuće kod stopala sa sniženim senzibilitetom su glavni uzroci nastanka ulkusa, čak i kod pacijenata sa čisto ishemijskim ulkusima. Stoga je kod svih pacijenata neophodno pažljivo pregledati obuću i provjeriti navike vezane za obuvanje iste.

### Lokalizacija i dubina

Neuropatski ulkusi često nastaju na plantarnoj strani stopala ili u područjima koštanih ispupčenja. Ishemijski i neuro-ishemijski ulkusi su češći na vrhovima prstiju ili spoljašnjoj ivici stopala.

Dubina ulkusa se teško može procijeniti, posebno u prisustvu kalusa koji ga prekriva, ili u prisustvu nekrotičnog tkiva. Kako bi se omogućila adekvatna procjena ulkusa, potrebno je što prije uraditi debridman neuropatskog ulkusa udruženog sa kalusom





## Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

ili nekrozom. Debridman ne treba raditi kod neinficiranih ulkusa sa znacima uznapredovale ishemije. Kod neuropatskih ulkusa debridman se obično može uraditi bez lokalne anestezije.

### *Znaci infekcije*

Infekcija stopala kod oboljelih od dijabetesa predstavlja ozbiljnu prijetnju za zahvaćeni ekstremitet i mora se hitno procijeniti i liječiti. Iz razloga što su sve otvorene rane kolonizovane potencijalnim patogenima, dijagnoza infekcije se postavlja ukoliko su prisutna najmanje dva znaka ili simptoma zapaljenja (crvenilo, toplota, otok, bol) ili purulentna sekrecija. Na žalost, ti znaci mogu da budu izmijenjeni usljed prisustva neuropatije ili ishemije, a sistemski znaci (npr. groznica, porast broja leukocita) su često odsutni. Infekcija treba da se klasifikuje kao: blaga (površna sa minimalnim celulitisom), umjerena (dublja i opsežnija) ili teška (praćena sistemskim znacima sepsa).

Ako se ne tretira ispravno, infekcija može da se proširi na okolna tkiva uključujući kost (osteomijelitis). Potrebno je ispitati moguće postojanje osteomijelitisa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa koji imaju infekciju na stopalu, posebno u slučajevima dugotrajne ili duboke rane, rane iznad kosti ili ukoliko je moguće dodirnuti kost sterilnom metalnom sondom. Kao dodatak kliničkom pregledu, kod većine bolesnika radiografija stopala je dovoljna za otkrivanje osteomijelitisa. Ukoliko je potrebno, uraditi i magnetnu rezonancu.

Kod klinički utvrđene infekcije rane uzeti uzorak tkiva za kulturu (ukoliko je moguće bojenje po Gramu); izbjegavati uzimanje brisa sa površine rane za mikrobiološku analizu. Umjerena (površna i ograničena) infekcija je obično uzrokovana aerobnim gram-pozitivnim kokama, posebno *Staphylococcus aureus*om. Hronične i teže infekcije često uzrokuje polimikrobna flora sa gram-negativnim štapićima i anaerobima udruženim s gram-pozitivnim kokama.



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Liječenje ulkusa

Kod većine pacijenata ulkus na stopalu će zarasti ako se ljekar pridržava principa navedenih u nastavku teksta. Međutim, čak i optimalan tretman rane nije dovoljan ukoliko postoje kontinuirana trauma rane ili neodgovarajuće liječenje ishemije ili infekcije. Pacijenti s ulkusom koji prodire dublje od potkožnog tkiva često zahtijevaju intenzivan tretman, pa čak i hospitalizaciju, zavisno od socijalnih prilika, lokalnih resursa i infrastrukture.

## Principi liječenje ulkusa

### *Rasteretiti pritisak i zaštiti ulkus*

#### **Osnovni princip u liječenju ulkusa uzrokovanog povećanim biomehaničkim opterećenjem**

- Odgovarajući tretman neuropatskog plantarnog ulkusa je fiksna potkoljena ortoza za rasterećenje, ortoza za puni oslonac ili mobilna ortoza za hod modifikovana u fiksnu ortozu;
- Kada je fiksna ortoza za puni oslonac kontraindikovana, koristiti mobilnu ortozu;
- Kada su navedene ortoze kontraindikovane, koristiti obuću koja na najbolji način rasterećuje područje ulkusa;
- Kod ulkusa koji nisu na plantarnoj strani, razmotriti rasterećenje modifikovanom obućom, privremenom obućom, separatorima za prste ili ortozama;
- Ako drugi oblici biomehaničkog rasterećenja nisu dostupni, treba razmotriti upotrebu pjenaste mase u kombinaciji sa odgovarajućom obućom;
- Dati savjet pacijentu da ograniči stajanje i hod te da koristi štake ako je neophodno.

### *Obnova perfuzije*

- Kod pacijenata kod kojih je pritisak mjeran na skočnom zglobu  $< 50$  mmHg ili ABI  $< 0,5$ , pacijentu treba predložiti hitno izvođenje angiografije i kada je to opravdano, uraditi hiruršku revaskularizaciju, ako je pritisak na prstu stopala  $< 30$  mmHg ili vrijednosti transkutane oksimetrije (TcPO<sub>2</sub>)  $< 25$  mmHg takođe treba razmotriti mogućnost hirurške revaskularizacije.





## Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

- Kada se i uprkos optimalnom tretmanu znaci zarastanja ulkusa ne jave unutar 6 sedmica, razmotriti mogućnost hirurške revaskularizacije, bez obzira na rezultate prethodno opisanih testova.
- Ukoliko se razmatra velika amputacija ekstremiteta (tj. amputacija iznad skočnog zgloba), prvo razmotriti mogućnost revaskularizacije.
- Cilj revaskularizacije je obnoviti direktan protok u najmanje jednoj od arterija stopala, poželjno u arteriji koja opskrbljuje anatomske regije rane.
- Odabrati tehniku revaskularizacije na bazi individualnih faktora (kao što je morfološka distribucija PAB, dostupnost autogene vene, komorbiditeti) i stručnosti hirurškog tima.
- Nije dokazana korist farmakološkog tretmana za poboljšanje perfuzije.
- Naglasiti važnost smanjenja kardiovaskularnog rizika (prestanak pušenja, kontrola hipertenzije i dislipidemije, upotreba acetilsalicilne kiseline i klopidogrela).

### *Tretman infekcije*

#### *Površinski ulkus sa infekcijom kože (blaga infekcija)*

- Očistiti, uraditi debridman svog nekrotičnog tkiva i okolnog kaloziteta
- Uvesti antibiotsku terapiju (empirijski) ciljano na Staphylococcus aureus i streptokoke (osim ako postoje razlozi za razmatranje drugih mogućih uzročnika)

#### *Duboka (može dovesti do amputacije ekstremiteta) infekcija (umjerena ili teška infekcija)*

- Hitno utvrditi potrebu za hirurškom intervencijom u cilju uklanjanja nekrotičnog tkiva, uključujući inficiranu kost, i dreniranjem apscesa
- Procijeniti postojanje PAB i ako je prisutna, razmotriti hitno liječenje, uključujući i hiruršku revaskularizaciju
- Uvesti empirijsku parenteralnu terapiju antibioticima širokog spektra sa ciljem djelovanja na uobičajene gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, uključujući anaerobe
- Prilagoditi (ako je moguće ograničiti) antibiotsku terapiju na osnovu kliničkog odgovora i antibiograma



# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Metabolička kontrola i liječenje komorbiditeta

- Potrebna je dobra regulacija glikemije, ako je potrebno i insulinom
- Tretirati edem ili pothranjenost.

## Lokalni tretman rane

- Često pregledati ulkus
- Uraditi debridman ulkusa (skalpelom) i ponavljati isti, ako je potrebno
- Odabrati pokrivače u cilju kontrole obilnog eksudata i održavanja vlažne sredine
- Razmotriti primjenu terapije negativnim pritiskom radi poboljšanja zarastanja postoperativnih rana
- Razmotriti upotrebu hiperbarične oksigenoterapije kod rana koje sporo zarastaju; ovaj tretman može ubrzati zarastanje rane

## Za sljedeće terapijske modalitete nema dovoljno dokaza o efikasnosti za standardni tretman rane:

- Biološki aktivne tvari (kolagen, faktori rasta, tkiva dobijena bio-inženjeringom) za tretman neuropatskog ulkusa
- Pokrivači koji sadrže srebro ili druge antimikrobne agense

**Napomena:** Ne potapati stopala u kupke, jer mogu izazvati maceraciju kože.

## Edukacija pacijenata i članova njihove porodice

- Obučiti pacijenta (i rodbinu ili staratelje) odgovarajućoj njezi stopala i kako da prepoznaju i prijave znakove i simptome nove, ili pogoršanja postojeće infekcije (npr. napad groznice, promjene lokalnih karakteristika, pogoršanje glikemije)
- Tokom perioda prisilnog mirovanja uputiti pacijenta kako da spriječi pojavu ulkusa na suprotnom ekstremitetu

## Prevenција recidiva

- Nakon što je ulkus zarastao, uključiti pacijenta u sveobuhvatni program njege stopala kojeg sačinjavaju doživotno praćenje stanja na stopalu, profesionalni tretman stopala, odgovarajuća obuća i edukacija
- Nikad više ne obuti cipelu koja je izazvala ulkus





# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

## Organizacija

Djelotvorna prevencija i liječenje komplikacija dijabetesa na stopalu zavise od dobro organizovanog tima koji ima holistički pristup i posmatra ulkus kao manifestaciju multiorganskog oboljenja, i koji integriše različite specijalnosti. Efikasna organizacija zahtijeva sisteme i smjernice za edukaciju, skrining, smanjenje rizika i reviziju.

**U različitim sredinama postoje razlike u mogućnostima za tretman, ali u idealnim uslovima program tretmana stopala treba da obezbijedi sljedeće:**

- Edukaciju oboljelih od dijabetesa i onih koji im pružaju njegu te zdravstvenog osoblja primarnog i sekundarnog nivoa
- Godišnji pregledi stopala svih oboljelih od dijabetesa u cilju otkrivanja svih osoba sa povećanim rizikom za nastanak ulkusa
- Mjere za smanjenje rizika za nastanak ulkusa kao što su podijatrijska njega i nošenje odgovarajuće obuće
- Brz i efikasan tretman svih komplikacija na stopalu
- Revizija pruženih usluga kako bi se uočili eventualni problemi i osigurao način liječenja prema prihvaćenim standardima u liječenju i u lokalnim uslovima
- Formirati sistem usluga koji će trajno pratiti pacijenta i obezbijediti potrebnu njegu, a ne samo rješavati akutne probleme

**U svim zemljama treba da postoje najmanje tri nivoa liječenja i tretmana stopala:**

<b>Nivo 1:</b> Porodični ljekar (opšta praksa), podijatar i dijabetološka sestra
<b>Nivo 2:</b> Dijabetolog, hirurg (opšti, ortoped ili specijalista za stopala), vaskularni hirurg, specijalista za endovaskularne intervencije, podijatar i dijabetološka sestra, u saradnji sa obučarom, ortotičarom ili protetičarom
<b>Nivo 3:</b> Centar za stopalo nivoa 2 koji je specijalizovan za liječenje dijabetesnog stopala, sa više eksperata u različitim oblastima od kojih je svaki specijalizovan za ovu oblast i koji rade zajedno, što funkcioniše kao tercijarni centar

Mnoge studije provedene širom svijeta dokazuju da osnivanje multidisciplinarnog tima za liječenje stopala dovodi do smanjenja broja amputacija donjih ekstremiteta uzrokovanih dijabetesom. Ukoliko na početku nije moguće stvoriti cijeli tim, cilj treba da bude njegovo stvaranje postupnim uvođenjem različitih specijalnosti u skladu sa mogućnostima. Osnovno je da ovaj tim djeluje u skladu sa međusobnim poštovanjem i razumijevanjem, da djeluje na primarnom i sekundarnom nivou zdravstvenog sistema te da ima najmanje jednog člana koji je u svakom trenutku dostupan za konsultacije i pregled pacijenata.





# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



## Literatura

1. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
2. Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
3. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
4. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
5. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.





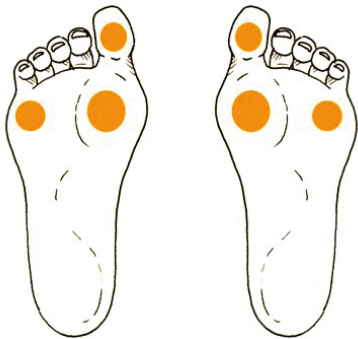
# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

## Dodatak

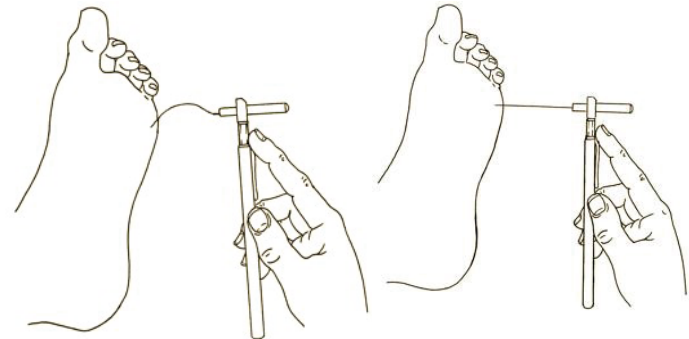
### Ispitivanje osjećaja / senzibiliteta na stopalu

Neuropatija se može otkriti korištenjem monofilamenta 10 g (5.07 Semmes-Weinstein), zvučnom viljuškom (128 Hz), i/ili komadićem vate.

**Slika 5:** Mjesta testiranja monofilamentom



**Slika 6:** Primjena monofilamenta



### Semmes-Weinstein monofilament (Slike 5 i 6)

- Ispitivanje treba da bude izvedeno u mirnoj i opuštenoj atmosferi. Prvo primjeniti monofilament na šakama pacijenta (ili na laktu ili čelu) tako da pacijent zna šta da očekuje.
- Pacijentu treba onemogućiti da vidi da li je i gdje je ispitivač primjenio monofilament. Tri mjesta koja se testiraju na svakom stopalu su prikazana na Slici 5.
- Primjeniti monofilament okomito na površinu kože (Slika 6a).
- Primjeniti dovoljnu silu kako bi se monofilament savio ili ispušćio (Slika 6b).
- Ukupno trajanje testa – kontakt sa kožom i uklanjanje monofilamenta – treba da traje oko 2 sekunde.

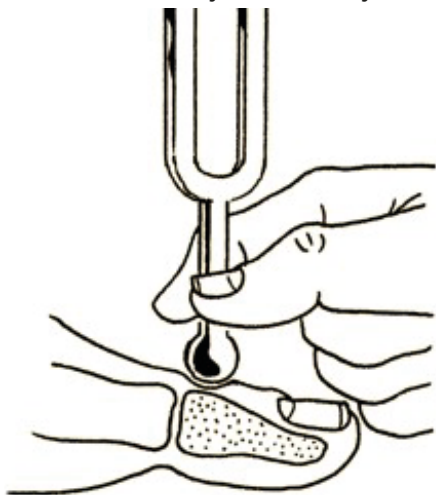


# Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”



- Primjeniti monofilament na obod, a ne na površinu ulkusa, žulja, ožiljka ili nekrotičnog tkiva.
- Ne dozvoliti da filament klizi preko kože ili stvara višestruki kontakt na mjestu testiranja.
- Pritisnuti filament na kožu i upitati pacijenta da li osjeća primijenjeni pritisak (“da”/”ne”), a zatim i gdje osjeća pritisak (“lijevo stopalo”/”desno stopalo”).
- Aplikovati monofilament dva puta na isto mjesto, ali napraviti izmjenu u tom procesu sa najmanje jednom “lažnom” aplikacijom prilikom koje filament nije primijenjen (ukupno tri pitanja za jedno mjesto).
- Zaštitini senzibilitet je prisutan na svakom mjestu ako pacijent tačno opiše dvije od tri aplikacije. Zaštitni senzibilitet nije prisutan ako su dva od tri odgovora netačna – za pacijenta se smatra da je pod rizikom za nastanak ulkusa.
- Ohrabriti pacijenta tokom testiranja dajući pozitivan povratni odgovor (feedback).
- Zdravstveni radnik treba da bude svjestan mogućnosti gubitka elastičnosti monofilamenta ukoliko se koristi duže vrijeme.

## Slika 7: Korištenje zvučne viljuške



### Zvučna viljuška (Slika 7)

- Ispitivanje treba da bude izvedeno u mirnoj i opuštenoj atmosferi. Zvučna viljuška se prvo primjeni na pacijentovo ručje (ili lakat ili ključnu kost) tako da pacijent zna šta da očekuje.
- Pacijentu treba onemogućiti da vidi da li i gdje ispitivač primijenjuje zvučnu viljušku.
- Zvučna viljuška se primjenjuje na dorzalnu stranu koštanog dijela distalne falange prvog prsta stopala.
- Zvučna viljuška se promijenjuje okomito uz konstantan pritisak (Slika 7).
- Aplikovati viljušku dva puta, ali napraviti izmjenu u tom procesu sa najmanje jednom “lažnom” aplikacijom prilikom koje zvučna viljuška ne vibrira.
- Test je pozitivan ako pacijent tačno opiše najmanje dvije od tri aplikacije, a negativan (pod rizikom za nastanak ulkusa) sa netačna dva od tri odgovora.
- Ukoliko pacijent nije u mogućnosti da osjeti vibracije na palcu stopala, test se pomjera proksimalno (malleolus, tuberozitas tibije)
- Ohrabriti pacijenta tokom testiranja dajući pozitivan povratni odgovor (feedback)





## Prevenција i tretman komplikacija na stopalu u sklopu dijabetesa: Sažetak Smjernica za svakodnevni rad zasnovan na “Smjernicama 2015 IWGDF ”

### Obrazac za jednostavan pregled stopala u kliničkoj praksi

<b>Ulkus stopala</b>	
Ulkus koji zahvata punu debljinu kože	Da/Ne
<b>Faktori rizika za nastanak ulkusa</b>	
<i>Neuropatija</i>	
- Neosjetljivost za monofilament	Da/Ne
- Neosjetljivost zvučne viljuške	Da/Ne
- Neosjetljivost pamučne kuglice	Da/Ne
<i>Pulsevi na stopalu</i>	
- Odsutan nad a.tibialis posterior	Da/Ne
- Odsutan nad a.dorsalis pedis	Da/Ne
<i>Ostalo</i>	
Deformiteti stopala ili koštane prominencije	Da/Ne
Smanjenje pokretljivosti zglobova	Da/Ne
Znaci abnormalnog pritiska poput žulja	Da/Ne
Promjena boje pod određenim uslovima	Da/Ne
Slaba higijena	Da/Ne
Neodgovarajuća obuća	Da/Ne
Prethodni ulkusi	Da/Ne
Amputacija	Da/Ne

**Stopalo je pod rizikom ako je prisutna bilo koja od navedenih stavki**



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



## **Autori:**

S. A. Bus<sup>1</sup>; J. J. van Netten<sup>2</sup>; L. A. Lavery<sup>3</sup>; M. Monteiro-Soares<sup>4</sup>; A. Rasmussen<sup>5</sup>; Y. Jubiz<sup>6</sup>; P. E. Price<sup>7</sup>; u ime Međunarodne radne grupe za dijabetično stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije:**

1. Department of Rehabilitation Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.
2. Diabetic foot clinic, Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands.
3. Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, United States of America.
4. CIDES / CINTESIS – Health Information and Decision Sciences Department (U753-FCT), Oporto Faculty of Medicine, Oporto, Portugal.
5. Steno Diabetes Center A/S, Gentofte, Denmark.
6. Diabetic foot unit. Colombian Diabetes Association, Bogotá, Colombia.
7. Vice Chancellors' Office, Cardiff University, Wales, United Kingdom.

## **Adresa za korespondenciju:**

Sicco A. Bus, Academic Medical Center, Department of Rehabilitation Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands. Phone: +31205666905, e-mail: [s.a.bus@amc.uva.nl](mailto:s.a.bus@amc.uva.nl)

## **Prevod:**

Jelena Nikolić Pucar, Snježana Novaković Bursać, Saša Tomić, Tatjana Ivanković Zrnić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Privedila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## Preporuke

1. Da bismo identifikovali osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji rizik za nastanak ulkusa na stopalu, potreban je godišnji pregled stopala sa ciljem otkrivanja znakova ili simptoma periferne neuropatije ili periferne arterijske bolesti. (Jaka; Nizak)
2. Kod osoba koje imaju dijabetesnu neuropatiju tragati za: anamnestičkim podatkom o ulkusu ili amputaciji na donjem ekstremitetu; perifernom arterijskom bolešću; deformitetima stopala; preulkusnim znacima na stopalu; znacima loše higijene stopala i tijesnom ili neadekvatnom obućom. (Jaka; Nizak)
3. Kod osoba oboljelih od dijabetesa treba liječiti svaki preulkusni znak na stopalu što podrazumijeva: otklanjanje kalusa, zaštitu plikova i evakuaciju sadržaja kad je neophodno; liječenje uraslog ili zadebljalog nokta na stopalu; zbrinjavanje krvarenja kada je neophodno; i propisivanje antifungalnih lijekova kod gljivičnih infekcija. (Jaka; Nizak)
4. Radi zaštite stopala, osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa treba savjetovati da ne hodaju bosu, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, bilo u kući ili van kuće. (Jaka; Nizak)
5. Pacijente kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa savjetovati da: svakodnevno pregledaju stopala i unutrašnjost obuće; svakodnevno peru stopala (da ih pažljivo osuše, posebno između prstiju); da izbjegavaju upotrebu hemijskih sredstava ili flastera za otklanjanje kalusa ili kurjih očiju; da koriste emolijense za ovlaživanje suve kože; da nokte na stopalima sijeku ravno. (Jaka; Nizak)
6. Edukovati osobe oboljele od dijabetesa da nose adekvatnu obuću radi prevencije nastanka prvog ulkusa, plantarne ili neke druge regije, ili recidiva neplantarnog ulkusa. Kada postoje deformiteti stopala ili preulkusni znaci, razmotriti terapijsku obuću, ortopedске uloške po mjeri ili ortožu za prste. (Slaba; Nizak)
7. Za prevenciju recidiva plantarnog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa propisati terapijsku obuću koja ublažava plantarni pritisak tokom hoda (tj. 30% rasterećenje na plantarnu stranu stopala u odnosu na standardnu obuću), i podsticati pacijenta da nosi ovu obuću. (Jaka; Umjeren)



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



8. U cilju prevencije nastanka prvog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, obezbijediti edukaciju koja ima za cilj unapređenje pacijentovog znanja o njezi stopala i sticanje korisnih navika, kao i da se pacijent podstakne da se pridržava datih savjeta o njezi stopala. (Slaba; Nizak)
9. U cilju prevencije recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa, kod kojih postoji povišen rizik, obezbijediti sveobuhvatan tretman stopala koji uključuje stručno liječenje, adekvatnu obuču i edukaciju. Prema potrebi, nabrojano treba ponoviti ili ponovno procijeniti jedanput u tri mjeseca. (Jaka; Nizak)
10. U cilju prevencije prvog ili recidiva ulkusa na stopalu, savjetovati pacijente oboljele od dijabetesa koji imaju povišen rizik da kod kuće mjere temperaturu kože stopala s ciljem ranog otkrivanja inflamacije i preduzimanja mjera od strane pacijenta i zdravstvenog radnika kako bi se otklonio njen uzrok. (Slaba; Umjeren)
11. U slučaju neuspjeha konzervativnog tretmana, razmotriti tenotomiju fleksora prstiju u cilju prevencije ulkusa na prstima stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, a koji imaju čekičaste deformitete prstiju i preulkusni znak ili ulkus na prstu stopala. (Slaba; Nizak)
12. U slučaju neuspjeha konzervativnog tretmana razmotriti produženje Ahilove tetive, artroplastiku, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju ili osteotomiju, kako bi se spriječio nastanak recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik i plantarni ulkus. (Slaba; Nizak)
13. Kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, ne davati prednost proceduri dekompresije nerava s ciljem prevencije nastanka ulkusa u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Slaba; Nizak)





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Privedila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## Uvod

Ulkusi na stopalu su ozbiljna komplikacija dijabetesa, sa visokim morbiditetom, mortalitetom i troškovima liječenja (1-3). Godišnja incidencija se procjenjuje na oko 2% kod oboljelih od dijabetesa (4), ali ovaj broj značajno raste kod pacijenata kod kojih ulkus uspješno zaraste, gdje je u prvoj godini zabilježena stopa recidiva između 30% i 40% (5-6). Prevencija i tretman ovih ulkusa su od izuzetne važnosti za smanjenje broja pacijenata i sveukupnih troškova liječenja.

### Faktori rizika i definicije IWGDF

Nemaju sve osobe oboljele od dijabetesa rizik za nastanak ulkusa. Ključni faktori rizika su prisustvo periferne neuropatije, deformiteta stopala, periferne arterijske bolesti, ulkusa ili amputacija (dijela) stopala ili noge u anamnezi (1,6,7). Kod osoba koje nemaju nijedan od ovih faktora rizika ne postoji ni rizik za nastanak ulkusa. U ovim smjernicama pacijenta kod kojeg je povišen rizik za nastanak ulkusa definišemo u skladu sa definicijom Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo: “pacijent koji boluje od dijabetesa i trenutno nema ulkus, kod kojeg je potvrđeno da ima perifernu neuropatiju, sa ili bez prisustvom deformiteta stopala, periferne arterijske bolesti, anamnestičkog podatka o ulkusu (jedan ili više) ili amputaciji (dijela ili cijelog stopala ili noge)” (Tabela 1).

**Tabela 1: Definicije IWGDF**

Periferna neuropatija	Prisustvo simptoma ili znakova periferne nervne disfunkcije kod osoba oboljelih od dijabetesa nakon isključenja drugih uzroka.
Gubitak zaštitnog senzibiliteta	Nemogućnost da se osjeti lagani pritisak, kao npr. pritisak 10-gramskim Semmes-Weinstein monofilamentom
Deformitet stopala	Anatomske abnormalnosti kao što su čekićasti prsti, maljićasti prsti, kandžasti prsti, hallux valgus, prominencija glavica MT kostiju, rezidue neuro-osteopropatije, amputacije ili drugih hirurških zahvata na stopalima
Periferna arterijska bolest	Opstruktivna aterosklerotska vaskularna bolest sa kliničkim simptomima, znacima ili abnormalnostima nađenim u neinvazivnom pregledu vaskularnog statusa koja za rezultat ima poremećenu ili smanjenu cirkulaciju u jednom ili više ekstremiteta.
Terapijska obuča	Uložak, obuča i/ili ortoza koja su na neki način prilagođene pacijentovom stopalu.

**Napomena:** za sve definicije IWDGF posjetite [www.iwgdf.org](http://www.iwgdf.org)





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu



## Intervencije

U većini zemalja sa razvijenim sistemima zdravstvene zaštite, preventivni tretman stopala na teret zdravstvenog osiguranja je dostupan samo pacijentima kod kojih je prisutan rizik za nastanak ulkusa. Stoga ove smjernice uključuju samo intervencije usmjerene na prevenciju ulkusa kod pacijenata kod kojih je prisutan rizik za nastanak ulkusa. U okviru grupe pacijenata kod kojih postoji rizik, smatra se da pacijenti koji su ranije imali ulkus i/ili amputaciju imaju povišen rizik za nastanak ulkusa u poređenju sa pacijentima koji to ranije nisu imali (1,6). Stoga su ulkus koji se pojavio prvi put i recidiv ulkusa stanja od posebnog interesa i zahtijevaju drugačiji pristup.

U kliničkoj praksi se koriste i u naučnim studijama se ispituju različite intervencije za prevenciju ulkusa na stopalu. Te intervencije uključuju: samostalno liječenje, edukaciju pacijenta, terapijsku obuču ili hirurgiju stopala, ili kombinaciju dvije ili više intervencija u sklopu sveobuhvatnog tretmana stopala.

U ovim smjernicama su date preporuke za svaku intervenciju posebno, uz obrazloženje o tome kako smo došli do svake preporuke<sup>1</sup>. Obrazloženje se zasniva na sistematskom pregledu literature koji stoji u osnovi smjernica, zajedno sa razmatranjem odnosa koristi i štete, stavova i preferencija pacijenata i troškovima vezanima za same intervencije.

*<sup>1</sup> Preporuke u ovim Smjernicama su formulisane na osnovu sistema ocjenjivanja „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) koji se koristi prilikom pisanja kliničkih vodiča (37). Za mnogo starije podatke iz sistematskog pregleda koji je u osnovi ovih smjernica, ne možemo izračunati ni procijeniti dosljednost, direktnost ili preciznost, što je potrebno da bi se u potpunosti procijenio kvalitet dokaza. Zato smo odlučili da ocijenimo kvalitet dokaza na osnovu: rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskog mišljenja, te da ocijenimo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“, ili „nizak“. Procijenili smo pouzdanost svake preporuke kao «jaka» ili «slaba» na osnovu kvaliteta dokaza, odnosa između koristi i štete, stavova i preferencija pacijenata i troškova (korištenja resursa). U ovim smjernicama je iza svake preporuke napisano obrazloženje.*





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Privedila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## Preporuke

### Da li kod osobe oboljele od dijabetesa treba procjenjivati rizik za nastanak ulkusa na stopalu?

#### Preporuka 1:

Da bismo identifikovali osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji rizik za nastanak ulkusa na stopalu, potreban je godišnji pregled stopala sa ciljem otkrivanja znakova ili simptoma periferne neuropatije ili periferne arterijske bolesti. (Jaka; Nizak)

#### Obrazloženje 1:

Za prevenciju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa od ključne je važnosti identifikovati osobe kod kojih postoji rizik za nastanak ulkusa. Pregled stopala je jednostavan metod kojim se postiže taj cilj, a on posebno treba da uključi skrining gubitka zaštitnog senzibiliteta uzrokovanog perifernom neuropatijom i prisustvo znakova i simptoma periferne arterijske bolesti (PAB) kako je opisano u IWGDF vodiču za PAB (9). Iako nedostaju dokazi za interval skrininga, mi preporučujemo skrining pregled jednom godišnje za osobe kod kojih ne postoji rizik za nastanak ulkusa.

### Na šta treba da se usmjeri skrining kod pacijenata kod kojih postoji rizik?

#### Preporuka 2:

Kod osoba koje imaju dijabetesnu neuropatiju tragati za: anamnestičkim podatkom o ulkusu ili amputaciji na donjem ekstremitetu; perifernom arterijskom bolešću; deformitetima stopala; preulkusnim znacima na stopalu; znacima loše higijene stopala i tijesnom ili neadekvatnom obućom. (Jaka; Nizak)

#### Obrazloženje 2:

Skrining je od ključne važnosti za identifikaciju pacijenta kod kojeg postoji rizik za nastanak ulkusa. Kod pacijenata sa znacima ili simptomima periferne neuropatije pregled stopala treba da sadrži detaljnu anamnezu o prethodnim ulkusima ili amputacijama



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu



donjih ekstremiteta kao i skrining na perifernu arterijsku bolest i deformitete stopala (1,7). Ostali faktori udruženi sa ulkusom stopala a na koje treba obratiti pažnju su: preulkusni znaci na stopalima kao što su kalusi, plikovi i krvarenje; tijesna ili neprikladna obuća i znaci loše higijene stopala kao što su nepravilno odsječeni nokti na nogama, prijava stopala, prisustvo gljivične infekcija i prljave čarape (10-12). Iako nema čvrstih dokaza, savjetujemo skrining na ove faktore.

Pacijenti kod kojih postoji rizik zahtijevaju češće preglede u odnosu na pacijente bez rizika. Cilj češćih pregleda je rano otkrivanje faktora koji mogu dovesti do nastanka ulkusa na stopalu, kao i pravovremeno započinjanje odgovarajućeg preventivnog tretmana stopala. Na primjer, rana dijagnoza i liječenje preulkusnih znakova na stopalu mogu spriječiti nastanak ulkusa, kao i ozbiljnije komplikacije poput infekcije i hospitalizacije. Iako nema dokaza koji govore u prilog efikasnosti intervala skrininga kod pacijenata kod kojih postoji povišen rizik, preporučujemo učestalost skrininga kao u Tabeli 1:

**Tabela 1: IWGDF sistem klasifikacije rizika 2015 i učestalost preventivnih pregleda**

Kategorija	Karakteristike	Učestalost pregleda
0	<i>Bez periferne neuropatije</i>	<i>Jednom godišnje</i>
1	<i>Periferna neuropatija</i>	<i>Jednom svakih 6 mjeseci</i>
2	<i>Periferna neuropatija sa perifernom arterijskom bolešću i/ili deformitetom stopala</i>	<i>Jednom svakih 3-6 mjeseci</i>
3	<i>Periferna neuropatija i postojanje ulkusa ili amputacije donjeg ekstremiteta u anamnezi</i>	<i>Jednom svaka 1-3 mjeseca</i>

**Da li je liječenje preulkusnih promjena na stopalu efikasno u prevenciji nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik?**

### Preporuka 3:

Kod osoba oboljelih od dijabetesa treba liječiti svaki preulkusni znak na stopalu što podrazumijeva: otklanjanje kalusa, zaštitu plikova i evakuaciju sadržaja kad je neophodno; liječenje uraslog ili zadebljalog nokta na stopalu; zbrinjavanje krvarenja kada je neophodno; i propisivanje antifungalnih lijekova kod gljivičnih infekcija. (Jaka; Nizak)





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## **Obrazloženje 3:**

Preulkusne promjene na stopalima kao što su kalusi, plikovi ili krvarenje su značajni prediktori nastanka ulkusa (10,12). Ovakvi znaci zahtijevaju hitan stručni tretman.

Efikasnost liječenja preulkusnih lezija u prevenciji ulkusa na stopalu nije direktno dokazana. Indirektan dokaz opravdanosti otklanjanja kalusa je smanjenje plantarnog pritiska, koji je bitan faktor rizika za nastanak ulkusa (13,14). Tretman preulkusnih znakova koji provodi kompetentan stručnjak za njegu stopala je relativno jeftin, a korist prevazilazi potencijalnu štetu koju može nanijeti takav tretman.

**Šta treba izbjegavati osoba oboljela od dijabetesa kod koje postoji povišen rizik od nastanka ulkusa prilikom hoda po kući ili van kuće?**

## **Preporuka 4:**

Radi zaštite stopala, osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa treba savjetovati da ne hodaju bosu, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, bilo u kući ili van kuće. (Jaka;Nizak)

## **Obrazloženje 4:**

Nije provedena studija kojom bi se procijenio uticaj hoda bez obuće, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, na povećanje rizika za nastanak ulkusa stopala. Međutim, postoji mnogo velikih prospektivnih studija koje pokazuju da osobe oboljele od dijabetesa sa povišenim rizikom za nastanak ulkusa stopala imaju povećan nivo mehaničkog pritiska na plantarnu površinu stopala dok hodaju bosu, što je značajan faktor za nastanak ulkusa stopala te ga stoga potrebno smanjiti (15). Osim toga, hod bez obuće, u čarapama ili papučama sa tankim đonom ima druge štetne efekte na pacijente kod kojih postoji povišen rizik jer ne pruža dovoljnu zaštitu od termičke ili spoljašnje traume.



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



## Koje intervencije pacijent treba da izvodi samostalno i redovno ?

### *Preporuka 5:*

Pacijente kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa savjetovati da: svakodnevno pregledaju stopala i unutrašnjost obuće; svakodnevno peru stopala (da ih pažljivo osuše, posebno između prstiju); da izbjegavaju upotrebu hemijskih sredstava ili flastera za otklanjanje kalusa ili kurjih očiju; da koriste emolijense za ovlaživanje suve kože; da nokte na stopalima sijeku ravno. (Jaka; Nizak)

### *Obrazloženje 5:*

Iako ne postoje dokazi za bilo koju od ovih intervencija koju pacijent sam izvodi radi prevencije ulkusa na stopalu, one omogućavaju ranu detekciju preulkusnih znakova na stopalu i doprinose osnovnoj higijeni stopala što vjerovatno pomaže u prevenciji nastanka ulkusa na stopalu.

## Da li je obuća koju pacijent nosi efikasna u prevenciji nastanka prvog ili recidiva neplantarnog ulkusa stopala?

### *Preporuka 6:*

Edukovati osobe oboljele od dijabetesa da nose adekvatnu obuću radi prevencije nastanka prvog ulkusa, plantarne ili neke druge regije, ili recidiva neplantarnog ulkusa. Kada postoje deformiteti stopala ili preulkusni znaci, razmotriti terapijsku obuću, ortopedске uloške po mjeri ili ortoza za prste.(Slaba; Nizak)

### *Obrazloženje 6:*

Randomizovana kontrolisana studija sa visokim rizikom pristrasnosti je pokazala pozitivne efekte upotrebe terapijske obuće u prevenciji ulkusa na stopalu kod pacijenta kod kojih postoji povišen rizik, a među kojima većina nije imala ulkus u anamnezi (16). Druga randomizovana kontrolisana studija sa visokim rizikom pristrasnosti je pokazala jasan trend, ali ne i značajnu efikasnost uložaka za smanjenje sila smicanja (17). Treća randomizovana kontrolisana studija sa veoma niskim nivoom pristrasnosti pokazala je da upotreba silikonskih ortoza za prste može značajno smanjiti incidenciju nastanka novog ulkusa prsta kod pacijenata





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

sa rizikom i preulkusnim lezijama (18). Ne postoje studije o specifičnoj ulozi terapijske obuće u prevenciji neplantarnih ulkusa. Međutim, neodgovarajuća i neudobna obuća je identifikovana kao važan uzrok nastanka neplantarnog ulkusa stopala (11), sugerišući da nošenje udobne i adekvatne obuće može spriječiti nastanak ulkusa. Odgovarajuća obuća podrazumijeva da cipela ne smije biti ni preuska ni preširoka. Unutrašnjost cipele treba da bude 1-2 cm duža od stopala. Unutrašnja širina cipele treba da bude jednaka širini stopala u visini metatarzofalangealnih zglobova (ili najšireg dijela stopala), a visina treba da omogući dovoljno prostora za sve prste. Prikladnost obuće se procijenjuje dok pacijent stoji, po mogućnosti na kraju dana. Pacijenti koji imaju deformitet stopala ili preulkusne znakove će možda trebati dalju adaptaciju obuće, što podrazumijeva terapijsku obuću, uloške rađene po mjeri ili ortoze za prste. Na osnovu malog broja randomizovanih studija i velikog izbora mogućih intervencija, kvalitet dokaza je nizak.

Ne znamo mnogo o tome da li se pacijenti pridržavanju savjeta za nošenje terapijske obuće prije nego što se ulkus razvije. Pacijenti će vjerovatno shvatiti upotrebu terapijske obuće radi prevencije ulkusa, ali neki od njih i dalje smatraju da je obuća uzrok njihovog problema. Pored toga, mnogi pacijenti ne vole nositi glomaznu, po mjeri izrađenu terapijsku obuću, pogotovo dok još uvijek nemaju iskustva sa ulkusom stopala.

## Da li je terapijska obuća efikasna u prevenciji recidiva plantarnog ulkusa kod pacijenata kod kojih postoji povišen rizik?

### Preporuka 7:

Za prevenciju recidiva plantarnog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa propisati terapijsku obuću koja ublažava plantarni pritisak tokom hoda (tj. 30% rasterećenje na plantarnu stranu stopala u odnosu na standardnu obuću), i podsticati pacijenta da nosi ovu obuću. (Jaka; Umjeren)

### Obrazloženje 7:

Dvije randomizovane studije sa veoma niskim rizikom pristrasnosti su pokazale da terapijska obuća koja je dokazano efikasna u rasterećenju stopala može značajno smanjiti rizik od ponovnog javljanja plantarnog ulkusa stopala ukoliko pacijent redovno nosi propisanu obuću (5, 19). Veličina efekta upotrebe terapijske obuće je bila velika (46,1 – 63,6% u redukciji rizika u poređenju



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



sa standardnom terapijskom obućom), iako efekti mogu značajno varirati među pacijentima. Ovi podaci potvrđuju ranije nalaze iz tri randomizovane kontrolisane studije sa mješovitim metodološkim kvalitetom o efikasnosti terapijske obuće (relativna redukcija rizika u odnosu na kontrolnu grupu iznosi 52,5% – 70,2%) (16-18). Druga randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti koja je ispitala efekat terapijskih uložaka nije pokazala značajnu efikasnost u prevenciji recidiva ulkusa u odnosu na standardnu terapijsku obuću: relativna redukcija rizika 12%. (20) Međutim u ovoj studiji nisu korišteni uložci sa dokazanom efikasnošću u smanjenju plantarnog pritiska.

Korist od kontinuiranog nošenja obuće sa dokazanim efektom za rasterećenje prevazilazi potencijalnu štetnost; dostupne studije rijetko ukazuju na štetnost nošenja terapijske obuće. Ljekari bi trebalo da podstiču pacijente da nose propisanu obuću kad god je to moguće. Troškovi propisivanja terapijske obuće sa dokazanim efektom rasterećenja mogu biti vrlo visoki jer zahtijevaju mjerenje plantarnog pritiska sa ili bez obuće za šta je potrebna relativno skupa oprema. Međutim, troškove treba uvijek posmatrati u odnosu na korist koju dobijamo prevencijom nastanka ulkusa. Iako odnos efikasnost-troškovi još nije poznat, naše mišljenje je da će obuća dizajnirana po mjeri ili na osnovu izmjerenog plantarnog pritiska vjerovatno biti isplativa ukoliko smanji rizik za nastanak novog ulkusa za 50% (smanjenje rizika je dokazano u većinini navedenih studija na ovu temu).

Ova preporuka se zasniva na pretpostavci da su terapijska obuća i tehnologija za mjerenje pritiska dostupni. Nije uvijek moguće u svim regijama i kliničkim uslovima mjeriti plantarni pritisak. U ovim slučajevima preporučujemo propisivanje terapijske obuće uz korištenje dostupnih naučnih saznanja o dizajnu terapijske obuće kojim se stopalo efikasno rasterećuje.

## Da li je edukacija efikasna u prevenciji nastanka prvog ulkusa na stopalu kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik?

### *Preporuka 8:*

U cilju prevencije nastanka prvog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, obezbijediti edukaciju koja ima za cilj unapređenje pacijentovog znanja o njezi stopala i sticanje korisnih navika, kao i da se pacijent podstakne da se pridržava datih savjeta o njezi stopala. (Slaba; Nizak)





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Privedila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## Obrazloženje 8:

Iako efikasnost edukacije pacijenata u cilju prevencije nastanka prvog ulkusa na stopalu nije istraživana u kontrolisanim studijama, dvije velike nekontrolisane studije su uvjerljivo dokazale da su pacijenti koji su se pridržavali savjeta datih kroz program edukacije bili pod mnogo manjim rizikom za nastanak prvog ulkusa nego pacijenti koji se nisu pridržavali savjeta (21,22).

Iako do sada nisu provedene kontrolisane studije o djelotvornosti prevencije prvog ulkusa, vjerujemo da pacijenti kod kojih postoji rizik od nastanka ulkusa treba da dobiju neki oblik edukacije. Ta edukacija treba da sadrži informacije o komplikacijama na stopalu i njihovim posljedicama, korisnim navikama kao što je nošenje odgovarajuće obuće i intervencijama koje pacijent sam provodi u cilju zaštite zdravlja stopala, te o pravovremenom traženju stručne pomoći kada sam pacijent uoči problem

**Da li je sveobuhvatni tretman stopala efikasan u prevenciji recidiva ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik?**

## Preporuka 9:

U cilju prevencije recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa, kod kojih postoji povišen rizik, obezbijediti sveobuhvatan tretman stopala koji uključuje stručno liječenje, adekvatnu obuću i edukaciju. Prema potrebi, nabrojano treba ponoviti ili ponovno procijeniti jedanput u tri mjeseca. (Jaka; Nizak)

## Obrazloženje 9:

Sveobuhvatan tretman stopala definišemo kao intervenciju koja minimalno sadrži stručnu njegu stopala, edukaciju pacijenta i adekvatnu obuću uz redovne kontrole i revizije. Rezultati jedne randomizovane kontrolisane studije, jedne nekontrolisane randomizovane studije i tri nekontrolisane studije govore u prilog značajno manjem procentu recidiva ulkusa kod pacijenta koji su imali sveobuhvatan tretman stopala u poređenju sa onima koji ga nisu imali (23,24), ili kod pacijenta koji su bili dosljedni u provođenju programa u poređenju sa onim koji nisu bili dosljedni (25-27). Nijedna od ovih studija nije pokazala bilo kakvu komplikaciju ili štetni efekat usljed provođenja ovakvog tretmana. Tretman dijabetesnog stopala koji provodi stručna osoba obučena za rješavanje problema na stopalu se sastoji od uklanjanje kalusa, drenaže velikih plikova, zaštite manjih plikova, liječenja uraslog ili zadebljalog nokta, zbrinjavanje krvarenja ili liječenje gljivičnih infekcija stopala ukoliko je potrebno. Edukacija





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



pacijenta treba da se redovno ponavlja, jer su dvije randomizovane kontrolisane studije (28,29) pokazale da pojedinačne edukativne sesije nemaju uticaja na prevenciju ulkusa. Cilj edukacije treba biti unapređenje pacijentovog znanje o njezi stopala i sticanje korisnih navika, kao i podsticanje pacijenta da se pridržava datih savjeta o njezi stopala. Za prijedlog adekvatne obuče pogledati Preporuke 6 i 7. Nema dostupnih informacija o troškovima i isplativosti sveobuhvatnog tretmana stopala. U nedavnoj publikaciji iz SAD se govori da je u jednoj američkoj saveznoj državi došlo do povećanja broja bolničkih prijema pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu nakon što je nadležni zdravstveni fond (*Medicare*) obustavio finansiranje preventivnih podijatrijskih pregleda (30).

## Da li je tretman stopala koji pacijent samostalno izvodi efikasan u prevenciji nastanka prvog ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik?

### Preporuka 10:

U cilju prevencije prvog ili recidiva ulkusa na stopalu, savjetovati pacijente oboljele od dijabetesa koji imaju povišen rizik da kod kuće mjere temperaturu kože stopala s ciljem ranog otkrivanja inflamacije i preduzimanja mjera od strane pacijenta i zdravstvenog radnika kako bi se otklonio njen uzrok. (Slaba; Umjeren)

### Obrazloženje 10:

Mnogi smatraju da je tretman stopala koji pacijent sam izvodi važna komponenta njege stopala kod oboljelih od dijabetesa koji imaju povišen rizik za nastanak ulkusa. Tretman stopala koji pacijent samostalno izvodi podrazumijeva razne intervencije ali, osim mjerenja temperature kože stopala u kućnim uslovima nismo pronašli dokaz koji bi podržao bilo koju posebnu intervenciju. Tri randomizovane kontrolisane studije, bilo sa niskim ili veoma niskim rizikom pristrasnosti, su pokazale da svakodnevno praćenje temperature kože plantarnog dijela stopala infracrvenim termometrom, u kombinaciji sa preventivnim aktivnostima koje bi uslijedile ukoliko je temperatura povišena, jeste djelotvornije od standardnih metoda prevencije ulkusa stopala kod pacijenata kod kojih postoji visokim rizikom (IWGDF klasifikacija rizika 2 ili 3) (31-33). S obzirom na to da je sve tri randomizovane kontrolisane studije izvela ista istraživačka grupa, sporna je generalizacija rezultata. Stav zdravstvenih radnika je da je monitoring temperature stopala jednostavan i jeftin metod, sa potencijalno velikim kliničkim značajem, koji osposobljava pacijente za brigu o svojim stopalima. Međutim, u provednim randomizovanim kontrolisanim studijama saradnja pacijenata je bila važan faktor,





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

Jer su pacijenti, posebno oni koji nisu imali ulkus, smatrali dnevno mjerenje temperature opterećenjem. Lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati mjerenja temperature mogu nepotrebno zabrinuti pacijenta i izazvati stres, te uticati na njihovo povjerenje u ovaj pristup (34). Prema našim saznanjima, praćenje temperature stopala trenutno nije dio standardne njege za oboljele od dijabetesa koji imaju povišen rizik, što može biti vezano za pacijentove stavove i preferencije, nedostupnost kalibrisane opreme, nedostatak informacija o isplativosti i izvodljivosti.

## Da li su hirurške intervencije efikasne u prevenciji ulkusa stopala kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod koji postoji rizik?

### Preporuka 11:

U slučaju neuspjeha konzervativnog tretmana, razmotriti tenotomiju fleksora prstiju u cilju prevencije ulkusa na prstima stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, a koji imaju čekičaste deformitete prstiju i preulkusni znak ili ulkus na prstu stopala. (Slaba;Nizak)

### Obrazloženje 11:

Sedam retrospektivnih studija slučaja perkutanih tenotomija fleksora prstiju izvedenih radi liječenja ulkusa u području vrha prsta sa ukupno 231 pacijentom, su tokom prosječnog perioda praćenja između 11 i 36 mjeseci pokazale su učestalost recidiva ulkusa između 0% i 20% (35-41). Četiri od tih sedam studija takođe prikazuju efekte tenotomije prstiju stopala kod pacijenata koji nisu imali ulkus u vrijeme izvođenja procedure. Kod ukupno 58 pacijenata sa prijetećim ulkusom (npr. kalus na vrhu prsta stopala) nije došlo do pojave ulkusa u prosječnom periodu praćenja od 11 do 31 mjeseca (37,38,40,41). Dok još uvijek ne postoje kontrolisane studije na ovu temu, smatramo da je ovo potencijalno efikasna procedura za pacijente koji imaju ulkus na prstu ili preulkusni znak na prstu koji ne reaguje na konzervativni način liječenja, a neophodna je normalizacija strukture stopala u cilju prevencije ulkusa.

Potencijalna koristi tenotomije fleksora prstiju vjerovatno prevazilazi potencijalnu štetnost, iako je prijavljeno nekoliko komplikacija. Moguće je da pacijenti koji imaju preulkusne lezije i kod kojih česti konzervativni tretmani nisu dali povoljan rezultat imaju pozitivan stav i da i preferiraju tretman tenotomije fleksora. Osim toga, tenotomija fleksora se izvodi lako, u ambulantnim uslovima,



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



bez potrebe za imobilizacijom i vjerovatno neće negativno uticati na funkciju stopala. Troškovi i finansijska isplativost ove procedure još uvijek nisu procijenjeni. Iako su moguće štetne posljedice operacije minimalne, o njima treba razgovarati sa pacijentom.

## **Preporuka 12:**

U slučaju neuspjeha konzervativnog tretmana razmotriti produženje Ahilove tetive, artroplastiku, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju ili osteotomiju, kako bi se spriječio nastanak recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik i plantarni ulkus. (Slaba;Nizak)

## **Objašnjenje 12:**

Jedna randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti i nekoliko nekontrolisanih randomizovanih studija koje su primarno imale za cilj ispitivanje uticaja produženja Ahilove tetive na zarastanje hroničnih ulkusa prednjeg segmenta stopala su dokazale pozitivan uticaj ove procedure na prevenciju recidiva u kraćem i dužem periodu praćenja, sa generalno velikim efektom (42-48). Jedna mala randomizovana kontrolisana studija (sa niskim rizikom pristrasnosti) (49), dvije retrospektivne kohortne studije (sa varijabilnim rizikom pristrasnosti) (50,51) i nekoliko nekontrolisanih studija (52-56) su dokazale efikasnost resekcije jedne ili svih glavic metatarzalnih kostiju u prevenciji recidiva ulkusa, sa generalno velikim efektom. Jedna retrospektivna kohortna studija sa visokim rizikom pristrasnosti i dvije male nekontrolisane studije su pokazale nisku stopu recidiva ulkusa nakon izvedene metatarzofalangealne ili interfalangelane artoplastike (57-59). Jedna retrospektivna kohortna studija o osteotomiji je ustanovila nesigificantnu redukciju recidiva ulkusa (60%) u poređenju sa konzervativnim tretmanom, dok je jedna nekontrolisana studija dokazala da nije bilo recidiva ulkusa nakon osteotomije (60,61). Iako su rezultati pojedinih studija značajni, samo mali broj dobro dizajniranih kontrolisanih studija pokazuje djelotvornost ovih procedura.

Potencijalne komplikacije i štetni efekti primjene ovih hirurških tehnika rasterećenja uključuju: postoperativnu infekciju, nastanak novih deformiteta, probleme sa hodom i nastanak ulkusa na drugom mjestu (42,62). Prema tome, nije jasno da li korist prevazilazi moguću štetnu. U svakom slučaju, ove tehnike primarno treba koristiti za liječenje ulkusa koji nisu reagovali na konzervativno liječenje, kao i u slučajevima gdje postoji visok rizik od recidiva ulkusa, a primarno je narušena anatomija stopala. Preferencije i stavovi pacijenata o pristupu u liječenju su nedovoljno ispitani, iako očekujemo da će pacijenti uvažavati metode koje doprinose prevenciji ulkusa, a da će imati negativna stav ukoliko dođe do nastanka komplikacija kao što je ozbiljno oštećenja hoda i





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

ravnoteže. Troškovi hirurškog tretmana mogu biti mnogo veći od troškova konzervativnog tretmana, iako isplativost nije poznata. Ljekari treba da detaljno upoznaju pacijenta o mogućim neželjenim efektima ovih metoda.

## **Preporuka 13:**

Kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, ne davati prednost proceduri dekompresije nerava s ciljem prevencije nastanka ulkusa u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Slaba; Nizak)

## **Obrazloženje 13:**

Pronašli smo dvije retrospektivne kohortne studije sa visokim rizikom pristrasnosti i tri nekontrolisane studije koje su istraživale dekompresiju nerva u prevenciji ulkusa kod oboljelih od dijabetesa sa povećanim rizikom (63-67). Uprkos pozitivnim rezultatima (jedna kohortna retrospektivna studija zabilježila je značajno nižu incidenciju pojave ulkusa na operisanoj nozi u poređenju sa kontralateralnom, neoperisanom nogom istog pacijenta), rizik pristrasnosti ovih studija je bio visok, informacije o postoperativnim komplikacijama su bile oskudne i što je najznačajnije, dekompresija nerva nije poređena sa prihvaćenim standardima dobre kliničke prakse preventivnog liječenja. Većinu studija je izvela ista istraživačka grupa što znatno ograničava širu upotrebu rezultata. Imajući na umu dostupnost različitih nehirurških intervencija koje se smatraju standardom dobre kliničke prakse u prevenciji ulkusa kod pacijenata sa povišenim rizikom, ne treba primjenjivati dekompresiju nerva sve dok odgovarajuće dizajnirane, kontrolisane studije ne obezbijede više dokaza o njenoj efikasnosti u poređenju sa konzervativnim tretmanom.



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



## Ključne nedoumice

1. Periferna neuropatija je navažniji faktor rizika za nastanak ulkusa na stopalu kod pacijenata oboljelih od dijabetesa, ali postoji relativno malo istraživanja o prevenciji i tretmanu neuropatije. Neophodno je istraživanja više usmjeriti na ovu oblast.
2. Nedostaju podaci koji ukazuju kome, kako i kada treba raditi skrining radi procjene rizika za nastanak ulkusa stopala. Nema dovoljno dostupnih visokokvalitetnih podataka o koristi intervencija u prevenciji nastanka prvog ulkusa. S obzirom na to da je stopa nastanka (ulkusa na stopalu) relativno niska u populaciji bez prethodnog ulkusa, potrebno je ispitivanje usmjeriti na veću grupu pacijenata jer je nejasno je da li će korist intervencija u cilju prevencije prevazići potencijalnu štetu i troškove. Trebalo bi što prije provesti studije koje će bolje definisati kategorije pacijenata koji će imati korist od preventivnih intervencija i koje to specifične intervencije treba da se provode.
3. Nisu ispitani troškovi i isplativost za bilo koju intervenciju opisanu u ovim smjernicama, te je neophodno posvetiti više pažnje aspektu troškova.
4. Većina studija na kojima se zasnivaju ove smjernice su usmjerene na pojedinačne intervencije. Međutim, preventivna njega stopala za oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik se najčešće zasniva na kompleksnom pristupu. Iako studije o sveobuhvatnom tretmanu stopala pružaju određene dokaze o njegovoj efikasnosti u prevenciji recidiva ulkusa, tačan sadržaj ove sveobuhvatne strategije je uglavnom nedovoljno opisan što je prepreka donošenju konačnih zaključaka.
5. Dosljednost u provođenju pojedinih intervencija je od izuzetnog značaja za prevenciju ulkusa na stopalu (5,22,25,26,33). Dokazano je da pacijenti koji se ne pridržavaju imaju veću stopu incidencije ulkusa. Neophodno je usmjeriti više pažnje na razvoj, evaluaciju i implementaciju programa koji poboljšavaju dosljednost pacijenata kada je u pitanju provođenje preventivnog tretmana stopala.
6. Iako postoje dokazi koji podržavaju hirurške intervencije u prevenciji recidiva ulkusa kod odabrane grupe pacijenata, ove intervencije nisu bez rizika. U poređenju sa konzervativnim tretmanom, još uvijek je nejasna tačna uloga hirurških procedura u prevenciji ulkusa i stoga su neophodne odgovarajuće dizajnirane kontrolisane studije.





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

## Sukob interesa

LL: na spisku predavača za Osiris, Integra, PamLabs, Smit&Nephew; konsultant za KCI, PamLabs, Innovacy; vlasnik dionica u Prizm Medical; primio istraživačke stipendije od Osiris, MacroCure, ThermoTrek, Integra, GlaxoSmithKline, KCI, Cardinal, Dipexium; SB, JvN, AR, MMS, YJ, PP: nije se izjasnio.



# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



## Literatura

1. International Working Group on the Diabetic foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. 2011.
2. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. Diabet Med 2014 Jul 1.
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007 Jan;50(1):18-25.
4. Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Ulkus-free survival following management of foot ulkuss in diabetes. Diabet Med 2005 Oct;22(10):1306-1309.
5. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulkus recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. Diabetes Care 2013 Dec;36:4109-4116.
6. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulkusation. Arch Intern Med 1998 Jan 26;158(2):157-162.
7. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulkuss: a systematic review. Diabetologia 2011 May;54(5):1190-1199.
8. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulkuss in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. Diabetes Metab.Res.Rev. 2015;in press.
9. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis, Prognosis and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulkuss in Diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2015;in press.
10. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulkus recurrence in neuropathic diabetic patients. Diabetes Care 2014 Jun;37:1697-1705.
11. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulkuss. J Diabet Complications 1990 Jan-Mar;4(1):21-25.
12. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulkuss in patients with diabetes from two settings. Diabetes Care 1999 Jan;22(1):157-162.
13. Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. Diabet Med 1992 Jan-Feb;9(1):55-57.
14. Pitei DL, Foster A, Edmonds M. The effect of regular callus removal on foot pressures. J Foot Ankle Surg 1999 Jul-Aug;38:251-5; discussion 306.
15. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulkusation: a prospective multicenter trial. Diabetes Care 2000 May;23(5):606-611.
16. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulkuss in high-risk diabetic foot patients. Int J Low Extrem Wounds 2012 Mar;11:59-64.





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

17. Lavery LA, LaFontaine J, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides G. Shear-reducing insoles to prevent foot ulkusation in high-risk diabetic patients. *Adv Skin Wound Care* 2012 Nov;25:519-24; quiz 525-6.
18. Scire V, Laporati E, Teobaldi I, Nobili LA, Rizzo L, Piaggese A. Effectiveness and safety of using Podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009 Jan-Feb;99:28-34.
19. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of Recurrent Foot Ulkuss With Plantar Pressure-Based In-Shoe Orthoses: The CareFUL Prevention Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014 Jul;37:1982-1989.
20. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulkusation in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 May 15;287:2552-2558.
21. Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care* 2005 May;28:1019-1021.
22. Calle-Pascual A, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. Reduction in foot ulkus incidence: relation to compliance with a prophylactic foot care program. *Diabetes Care* 2001 Feb;24:405-407.
23. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulkusation in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999 Sep;22:1428-1431.
24. Plank J, Haas W, Rakovac I, Görzner E, Sommer R, Siebenhofer A, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulkusations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691-1695.
25. Hamonet J, Verdie-Kessler C, Daviet JC, Denes E, C.-L NG, Salle JY, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. [French]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010 June;53:306-318.
26. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg* 1998 Nov-Dec;37:460-466.
27. Marcinia M, Chantelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998 20 May;7:81-85.
28. Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ. Education for secondary prevention of foot ulkuss in people with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2008 Nov;51:1954-1961.
29. Gershater MA, Pilhammar E, Apelqvist J, Alm-Roijer C. Patient education for the prevention of diabetic foot ulkuss. Interim analysis of a randomised controlled trial due to morbidity and mortality of participants. *European Diabetes Nursing* 2011;8:102-107b.
30. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by "cost-saving" reductions? *Diabetes Care* 2014 Sep;37(9):e196-7.
31. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulkusation. *Diabetes Care* 2004 Nov;27(11):2642-2647.
32. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulkusation in high-risk patients. *Am J Med* 2007 Dec;120:1042-1046.
33. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulkus recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(1):14-20.





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*



34. van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic Values for Skin Temperature Assessment to Detect Diabetes-Related Foot Complications. *Diabetes Technol Ther* 2014 Aug 6.
35. Kearney TP, Hunt NA, Lavery LA. Safety and effectiveness of flexor tenotomies to heal toe ulkuss in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Sep;89(3):224-226.
36. Laborde JM. Neuropathic toe ulkuss treated with toe flexor tenotomies. *Foot Ankle Int* 2007 Nov;28(11):1160-1164.
37. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulkuss in people with diabetes mellitus. *J Tissue Viability* 2013 Aug; 22:68-73.
38. Schepers T, Berendsen HA, Oei IH, Koning J. Functional outcome and patient satisfaction after flexor tenotomy for plantar ulkuss of the toes. *J Foot Ankle Surg* 2010 Mar-Apr;49(2):119-122.
39. Tamir E, Vigler M, Avisar E, Finestone AS. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulkuss. *Foot Ankle Int* 2014 Jan;35(1): 38-43.
40. Tamir E, McLaren AM, Gadgil A, Daniels TR. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulkuss: a preliminary report. *Can J Surg* 2008 Feb;51(1):41-44.
41. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulkuss on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res* 2013;6:3.
42. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulkuss. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003 Aug;85-a:1436-1445.
43. Colen LB, Kim CJ, Grant WP, Yeh JT, Hind B. Achilles tendon lengthening: friend or foe in the diabetic foot? *Plast Reconstr Surg* 2012 Jan;131:37e-43e.
44. Cunha M, Faul J, Steinberg J, Attinger C. Forefoot ulkus recurrence following partial first ray amputation: the role of tendo-achilles lengthening. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Jan-Feb;100:80-82.
45. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulkusation? *Diabetes Metab Res* 2004 MayJun;20 Suppl 1:S37-40.
46. Lee TH, Lin SS, Wapner KL. Tendo-Achilles lengthening and total contact casting for plantar forefoot ulkusation in diabetic patients with equinus deformity of the ankle. *Operative Techniques in Orthopaedics* 1996;6:222-225.
47. Laborde JM. Neuropathic plantar forefoot ulkuss treated with tendon lengthenings. *Foot Ankle Int* 2008 Apr;29:378-384.
48. Laborde JM. Midfoot ulkuss treated with gastrocnemius-soleus recession. *Foot Ankle Int* 2009 Sep;30:842-846.
49. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulkuss: a randomized trial. *Diabet Med* 1998 May;15(5):412-417.
50. Armstrong DG, Rosales MA, Gashi A. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulkusation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005 Jul-Aug;95:353-356.
51. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Feasibility and effectiveness of internal pedal amputation of phalanx or metatarsal head in diabetic patients with forefoot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2012 Sep-Oct;51:593-598.





# IWGDF Smjernice za prevenciju nastanka ulkusa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik

*Priredila: Radna grupa IWGDF za prevenciju ulkusa na stopalu*

52. Giurini JM, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Panmetatarsal head resection. A viable alternative to the transmetatarsal amputation. J Am Podiatr Med Assoc 1993 Feb;83:101-107.
53. Hamilton GA, Ford LA, Perez H, Rush SM. Salvage of the neuropathic foot by using bone resection and tendon balancing: a retrospective review of 10 patients. J Foot Ankle Surg 2005 Jan-Feb;44:37-43.
54. Petrov O, Pfeifer M, Flood M, Chagares W, Daniele C. Recurrent plantar ulkusation following pan metatarsal head resection. J Foot Ankle Surg 1996 NovDec;35:573-7; discussion 602.
55. Molines-Barroso R, Lazaro-Martinez J, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos J, Alvaro-Afonso F. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulkuss located on the plantar aspect of the metatarsal heads. Diabet Med 2013 Aug;30:973-976.
56. Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulkuss. Arch Surg 1990 Jul;125:832-835.
57. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. Diabetes Care 2003; 26:3284-3287.
58. Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulkusation under the interphalangeal joint. Foot Ankle Int 2000 Jul;21:588-593.
59. Downs DM, Jacobs RL. Treatment of resistant ulkuss on the plantar surface of the great toe in diabetics. J Bone Joint Surg Am 1982 Jul;64:930-933.
60. Vanlerberghe B, Devemy F, Duhamel A, Guerreschi P, Torabi D. Conservative surgical treatment for diabetic foot ulkuss under the metatarsal heads. A retrospective case-control study. Ann Chir Plast Esthet 2013 Aug 22.
61. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulkuss. Foot Ankle Int 1999 Feb;20:80-85.
62. Salsich GB, Mueller MJ, Hastings MK, Sinacore DR, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on ankle muscle performance in people with diabetes mellitus and a neuropathic plantar ulkus. Phys Ther 2005 Jan;85(1):34-43.
63. Nickerson DS, Rader AJ. Nerve decompression after diabetic foot ulkusation may protect against recurrence: a 3-year controlled, prospective analysis. J Am Podiatr Med Assoc 2014 Jan-Feb;104:66-70.
64. Nickerson DS. Low recurrence rate of diabetic foot ulkus after nerve decompression. J Am Podiatr Med Assoc 2010 Mar-Apr;100:111-115.
65. Dellon AL, Muse VL, Nickerson DS, Akre T, Anderson SR, Barrett SL, et al. Prevention of ulkusation, amputation, and reduction of hospitalization: outcomes of a prospective multicenter trial of tibial neurolysis in patients with diabetic neuropathy. J Reconstr Microsurg 2012 May;28:241-246.
66. Nickerson DS, Rader AJ. Low long-term risk of foot ulkus recurrence after nerve decompression in a diabetes neuropathy cohort. J Am Podiatr Med Assoc 2013 Sep-Oct;103:380-386.
67. Aszmann O, Tassler PL, Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulkus/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure. Ann Plast Surg 2004 Dec;53:517-522.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr 26;336(7650):924-926.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



## **Autori:**

S. A. Bus<sup>1</sup>; D. G. Armstrong<sup>2</sup>; R. W. van Deursen<sup>3</sup>; J. Lewis<sup>4</sup>; C. F. Caravaggi<sup>5</sup>; and P. R. Cavanagh<sup>6</sup>; u ime Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije:**

- <sup>1</sup> Department of Rehabilitation Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
- <sup>2</sup> Southern Arizona Limb Salvage Alliance (SALSA), Department of Surgery, University of Arizona College of Medicine, Tucson, AZ, USA
- <sup>3</sup> School of Health Care Sciences, College of Biomedical and Life Sciences, Cardiff University, Cardiff, UK.
- <sup>4</sup> Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, UK.
- <sup>5</sup> University Vita Salute San Raffaele and Diabetic Foot Clinic, Istituto Clinico Città Studi, Milan, Italy.
- <sup>6</sup> Department of Orthopaedics and Sports Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, WA, USA.

## **Adresa za korespondenciju:**

Dr. Sicco A. Bus, Department of Rehabilitation Medicine, Room A01-419, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands. Phone: +31 20 5666905, email: s.a.bus@amc.uva.nl

## **Prevod:**

Saša Tomić, Snježana Novaković Bursać, Tatjana Ivanković Zrnić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## Preporuke

### Gips i polufabrikovana pomagala

1. Za liječenje neuropatskog ulkusa na plantarnoj regiji prednjeg segmenta stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa, bez znakova ishemije ili nekontrolisane infekcije, za rasterećenje treba koristiti fiksnu potkoljenu ortožu (do visine koljena) sa odgovarajućom podlogom za stopalo. (Jaka; Visok)
2. Kada je fiksna rasteretna potkoljena ortoza kontraindikovana ili je pacijent ne podnosi iz bilo kojeg razloga, treba razmotriti upotrebu mobilne potkoljene ortoze sa odgovarajućom podlogom za stopalo, za liječenje neuropatskog ulkusa plantarne regije prednjeg segmenta stopala, ali samo u slučajevima kada se može očekivati da će pacijent koristiti preporučeno pomagalo. (Slaba; Umjeren)
3. Kada je rasteretna potkoljena ortoza kontraindikovana ili je pacijent ne podnosi iz bilo kojeg razloga, treba razmotriti upotrebu cipele za rasterećenje prednjeg segmenta stopala, gips cipelu ili privremenu cipelu izrađenu po mjeri za liječenje neuropatskog ulkusa plantarne regije prednjeg segmenta stopala, ali samo kada se može očekivati da će se pacijent pridržavati preporuka za nošenje cipela. (Slaba; Nizak)

### Terapijska obuča

4. Radi zaštite stopala, osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa treba savjetovati da ne hodaju bosu, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, bilo u kući ili van kuće. (Jaka; Nizak)
5. Edukovati osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa na stopalu da nose adekvatnu obuču radi prevencije nastanka prvog ulkusa, plantarne ili neke druge regije, ili recidiva neplanatarnog ulkusa. Kada postoje deformiteti stopala ili preulkusni znaci, razmotriti terapijsku obuču, ortopedske uloške po mjeri ili ortožu za prste. (Jaka; Nizak)



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



6. Za prevenciju recidiva plantarnog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa propisati terapijsku obuču koja ublažava plantarni pritisak tokom hoda (tj. 30% rasterećenje na plantarnu stranu stopala u odnosu na standardnu obuču), i ohrabriti pacijenta da nosi ovu obuču. (Jaka; Umjeren)
7. U svrhu liječenja plantarnog ulkusa na stopalu kod pacijenata oboljelih od dijabetesa ne propisivati i ne savjetovati nošenje konvencionalnih ili standardnih terapijskih cipela. (Jaka; Nizak)
8. Razmotriti upotrebu modifikovanih cipela, privremene terapijske obuće, separatora za prste i ortoza s ciljem rasterećenja i liječenja neplantarnog ulkusa bez znakova ishemije ili nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa. Izbor modaliteta zavisice od tipa i lokalizacije ulkusa. (Slaba; Nizak)

## Hirurške intervencije za rasterećenje

9. Kada konzervativne metode liječenja nisu uspješne, razmotriti produženje Ahilove tetive, artroplastiku, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju, ili osteotomiju kako bi se spriječio nastanak recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik i plantarni ulkus. (Slaba;Nizak)
10. Razmotriti tenotomiju fleksora prstiju u cilju prevencije ulkusa na prstima stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, a koji imaju čekičaste deformitete prstiju i preulkusni znak ili ulkus na prstu stopala, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)
11. Razmotriti produženje Ahilove tetive, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju ili artroplastiku u cilju izlječenja neuropatskog ulkusa stopala, bez ishemije ili nekontrolisane infekcije kod oboljelih od dijabetesa, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)
12. Razmotriti tenotomiju fleksora prstiju s ciljem izlječenja ulkusa na prstu stopala bez ishemije ili nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa i sa čekičastim deformitetima prstiju, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## Druge metode rasterećenja

13. Ukoliko druga biomehanička rasterećenja nisu dostupna, razmotriti upotrebu pjenaste mase u kombinaciji sa odgovarajućom obučom s ciljem rasterećenja i izlječenja neuropatskog ulkusa stopala bez ishemije i bez nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa. (Slaba;Nizak)

## Razmatranje mogućih neželjenih efekata i komplikacija

Veoma je važno razmotriti neželjene efekte prethodno pomenutih metoda, naročito prilikom upotrebe fiksne ili mobilne potkoljene ortoze za rasterećenje te kod svih hirurških procedura za rasterećenje. Sve moguće neželjene efekte trebalo bi predložiti pacijentu i o njima pričati sa pacijentom zbog njegovog učešća u liječenju i pristanku na samo liječenje.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



## Uvod

Ulkusi na stopalu su ozbiljna komplikacija dijabetesa, sa visokim morbiditetom, mortalitetom i troškovima liječenja<sup>1-3</sup>. Godišnja incidencija se procjenjuje na oko 2% kod oboljelih od dijabetesa<sup>4</sup>, ali ovaj broj značajno raste kod pacijenata kod kojih ulkus uspješno zaraste, gdje je u prvoj godini zabilježena stopa recidiva između 30% i 40%<sup>5-6</sup>. Prevencija i tretman ovih ulkusa je od izuzetne važnosti.

### *Faktori rizika*

Periferna neuropatija, koja je prisutna kod gotovo polovine ukupnog broja oboljelih od dijabetesa, dovodi do gubitka zaštitnog senzibiliteta i predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak ulkusa stopala. Kada oboljeli od dijabetesa izgubi zaštitni senzibilitet, povećan nivo mehaničkog pritiska može da doprinese razvoju ulkusa stopala. Povećanje pritiska na stopalu je u značajnoj mjeri povezano sa deformitetom i strukturnim promjenama mekih tkiva stopala. Na osnovu navedenog se može zaključiti da deformitet stopala u kombinaciji sa gubitkom zaštitnog senzibiliteta, neadekvatnim rasterećenjem i malom traumom dovodi do oštećenja tkiva i nastanka ulkusa. Kada se ulkus formira, zarastanje može biti hronično produženo ukoliko se ne primjeni adekvatno rasterećenje.

### *Metode liječenja*

Postoji duga klinička praksa upotrebe gipsa, obuće, hirurških tehnika i drugih metoda rasterećenja u prevenciji i liječenju ulkusa stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa. Ranije analize ukazuje na to da postoji dovoljno dokaza koji podržavaju upotrebu fiksnih metoda rasterećenja u liječenju planatnog ulkusa stopala, ali su neophodne mnogo kvalitetnije studije koje bi potvrdile efikasnost drugih metoda rasterećenja u prevenciji i liječenju ulkusa stopala kako bi kliničari i drugi uključeni u provođenje tretmana bili bolje informisani. Poslednjih nekoliko godina provedeno je više dobro osmišljenih kontrolisanih studija kako bi se ispunili ovi ciljevi.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

U ovim smjernicama su date preporuke za svaku gore navedenu grupu intervencija, a uključuju obrazloženje o tome kako smo došli do svake preporuke<sup>1</sup>. Obrazloženje je zasnovano na dostupnim dokazima dobijenim sistematskim pregledom literature, ekspertskom mišljenju u slučajevima kada dokazi nisu bili dostupni, razmatranju odnosa korist i štete za pacijenta, stavovima i preferencijama pacijenta i troškovima vezanima za same intervencije.

<sup>1</sup> Preporuke u ovim Smjernicama su formulisane na osnovu sistema ocjenjivanja „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) koji se koristi prilikom pisanja kliničkih vodiča (37). Za mnogo starije podatke iz sistematskog pregleda koji je u osnovi ovih smjernica, ne možemo izračunati ni procijeniti dosljednost, direktnost ili preciznost, što je potrebno da bi se u potpunosti procijenio kvalitet dokaza. Zato smo odlučili da ocijenimo kvalitet dokaza na osnovu: rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskog mišljenja, te da ocijenimo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“, ili „nizak“. Procijenili smo pouzdanost svake preporuke kao «jaka» ili «slaba» na osnovu kvaliteta dokaza, odnosa između koristi i štete, stavova i preferencija pacijenata i troškova (korištenja resursa). U ovim smjernicama je iza svake preporuke napisano obrazloženje.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## Gips i polufabrikovana pomagala

**Da li su gips i polufabrikovana pomagala efikasni u liječenju plantarnog ulkusa stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa?**

### Preporuka 1:

Za liječenje neuropatskog ulkusa na plantarnoj regiji prednjeg segmenta stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa, bez znakova ishemije ili nekontrolisane infekcije, za rasterećenje treba koristiti fiksnu potkoljenu ortozu (do visine koljena) sa odgovarajućom podlogom za stopalo. (Jaka; Visok)

### Obrazloženje 1:

Dva sistematska pregleda literature visokog kvaliteta i meta-analize randomizovanih i nerandomizovanih kontrolisanih studija ukazuju da upotreba fiksnih ortoza za rasterećenje (bilo ortoze za puni oslonac ili fiksne ortoze za hod) dovodi do visokog procenta zarastanja neuropatskog ulkusa plantarne regije prednjeg segmenta stopala u odnosu na upotrebu mobilne rasteretne ortoze (ortoze za hod i obuču)<sup>12,13</sup>. Cochrane sistematski pregled i meta-analiza koji su obuhvatili pet randomizovanih kontrolisanih studija<sup>14-18</sup> sa ukupno 230 pacijenata, pokazale su relativni odnos rizika od 1.17 za fiksnu rasteretnu ortožu u postizanju zarastanja u odnosu na mobilnu rasteretnu ortožu<sup>12</sup> (95%CI 1.01 – 1.36; p=0.04). Drugi sistematski pregled i meta-analiza koji su obuhvatili 10 randomizovanih i nerandomizovanih kliničkih studija sa ukupno 524 pacijenta<sup>14-16,18-24</sup> pokazali su značajno veći relativni odnos rizika od 1.43 (95%CI 1.11 – 1.84; p=0.001) za fiksnu rasteretnu ortožu u postizanju zarastanja u odnosu na mobilnu ortožu<sup>13</sup>.

Na osnovu dvije relativno male randomizovane kontrolisane studije<sup>17,25</sup> postoje dokazi koji ukazuju da je mobilna potkoljena ortoza za hod polufabrikovana u fiksnu jednako efikasna kao ortoza za puni oslonac u liječenju neuropatskog plantarnog ulkusa prednjeg segmenta stopala (RR=1,06; 95%CI 0.88-1.27; p =0.31)<sup>13</sup>.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

Navedeni podaci ukazuju da ne postoji posebna prednost upotrebe ortoze za puni oslonac u odnosu na polufabrikovane potkoljene fiksne ortoze u liječenju plantarnog ulkusa stopala, sve dok se redovno upotrebljava odgovarajuće ortopedsko pomagalo za stopalo. Zaključili smo da za ovu tvrdnju postoji visok kvalitet dokaza.

Potencijalni neželjeni efekti fiksne potkoljene ortoze uključuju imobilizaciju skočnog zgloba, smanjenje nivoa aktivnosti, rizik od pada, tegobe u kuku i koljenu zbog asimetrije tokom hoda prouzrokovane unilateralno povišenim donom i nastanak ulkusa uzrokovanog pritiskom zbog neadekvatne tehnike gipsanja ili neodgovarajuće ortoze<sup>15,26,27</sup>. Bez obzira na navedeno, smatramo da korist od efikasnog i ubranog zarastanja prevazilazi potencijalnu štetu. Mnogi pacijenti radije ne koriste fiksnu potkoljenu ortozu jer ih ograničava u svakodnevnim aktivnostima kao što su spavanje, kupanje, vožnja automobila. Ljekari takođe mogu imati određene otpore u aplikaciji fiksni ortozu za rasterećenje, jer istraživanja i epidemiološke studije pokazuju samo ograničenu upotrebu ortoza za pun oslonac u kliničkoj praksi<sup>28,29</sup>. Do danas nije procijenjen odnos između troškova i efikasnosti. Jedna studija je pokazala da su kod 6% pacijenata liječenih ortozom za puni oslonac prosječni troškovi liječenja iznosili polovinu u odnosu na pacijente koji nisu liječeni ovom metodom.

Može se razmotriti upotreba fiksne potkoljene ortoze i u liječenju ulkusa koji je lakše inficiran, što znači da je infekcija kontrolisana i pokrivena antibiotskom terapijom, a ulkus je praćen minimalnom eksudacijom<sup>31</sup>. Fiksna ortoza za rasterećenje je manje pogodna za rane sa obilnom eksudacijom i infekcijom koja nije pod kontrolom i kod kojih je neophodna češća lokalna njega i inspekcija. Fiksna potkoljena ortoza se može koristiti i kod pacijenata koji imaju ulkus i blaže izraženu perifernu arterijsku bolest tj. kod onih kod kojih postoji potencijal za zarastanje<sup>31</sup>. Fiksnu rasteretnu ortozu ne treba koristiti ako postoji bilo kakva sumnja na potencijal za zarastanje. Ovu ortozu ne treba koristiti ni kod rana kod kojih postoji kombinacija blage infekcije i blage periferne arterijske bolesti<sup>31</sup>. Kod ulkusa sa teškom infekcijom i/ili teškom ishemijom stopala treba zbrinuti infekciju i ishemiju prije nego se aplikuje odgovarajuće rasterećenje.

## **Preporuka 2:**

Kada je fiksna rasteretna potkoljena ortoza kontraindikovana ili je pacijent ne podnosi iz bilo kojeg razloga, treba razmotriti upotrebu mobilne potkoljene ortoze sa odgovarajućom podlogom za stopalo, za liječenje neuropatskog ulkusa plantarne regije prednjeg segmenta stopala, ali samo u slučajevima kada se može očekivati da će pacijent koristiti preporučeno pomagalo. (Slaba; Umjeren)



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## Obrazloženje 2:

Sistematski pregledi i meta–analize, uključujući 10 randomizovanih i nerandomizovanih kliničkih studija sa ukupno 524 pacijenta<sup>14-16, 18-24</sup> pokazali su značajno bolje zarastanje ulkusa prilikom upotrebe fiksne ortoze za rasterećenje u poređenju sa mobilnom ortozom za rasterećenje (RR 1.43(95% CI 1.11-1.84, p=0,001))<sup>13</sup>. Međutim, podijeljene na osnovu tipa mobilne ortoze, pet randomizovanih studija<sup>14-16, 18,22</sup> ukazuju na trend, ali ne i na statistički značajnu razliku između upotrebe fiksne visoke potkoljene ortoze za rasterećenje i mobilne visoke potkoljene ortoze za hod (RR 1.23, 95% CI 0.96-1.58, p=0,085)<sup>13</sup>. Na osnovu dostupnosti pet randomizovanih studija, širokog intervala pouzdanosti oko tačke procjenitelja relativnog rizika (koja sugerise nestalnost) zaključujemo da je kvalitet dokaza umjeren.

Potencijalni neželjeni efekti fiksne potkoljene ortoze uključuju imobilizaciju skočnog zgloba, smanjenje nivoa aktivnosti, rizik od pada, tegobe u kuku i koljenu zbog asimetrije tokom hoda prouzrokovane unilateralno povišenim đonom. Ipak, smatramo da korist od efikasnosti tretmana prevazilazi potencijalnu štetu. Pacijenti preferiraju da koriste mobilne ortoze za rasterećenje jer su praktičnije od fiksnih za svakodnevne aktivnosti koje uključuju kupanje, spavanje i vožnju automobila.

Međutim, uvijek treba uzeti u obzir i mogućnost da se pacijent ne pridržava preporuka, jer je jedna studija pokazala da su pacijenti koji imaju aktivni ulkus, a kojima je bila propisana mobilna ortoza za hod, koristili ortozi usvega 28% od ukupnog broja koraka koje su izveli<sup>32</sup>. Ljekari takođe, mogu da preferiraju mobilnu ortoza za hod u odnosu na ortoza za puni oslonac, jer ona ne zahtijeva obučene tehničare za aplikaciju pomagala. Osim toga, mobilna ortoza za rasterećenje omogućava tretman rane i inspekciju u bilo kojem trenutku, a ne samo onda kada se mijenja pomagalo kao što je slučaj sa fiksnim ortozama za rasterećenje. Troškovi za većinu mobilnih potkoljenih ortoza za hod se smatraju visokim, ali ne treba zanemariti njihovu efikasnost u liječenju ulkusa; odnos troškovi – efikasnost nije procijenjen do danas.

Osim u navedenim slučajevima, mobilne ortoze za hod treba razmotriti i u liječenju:

- Ulkusa stopala sa izraženom eksudacijom ili ulkusa sa blagom infekcijom koja još uvijek nije pod kontrolom, a koji zahtijevaju čestu njegu i inspekciju ulkusa.
- Ulkusa stopala kada je istovremeno prisutna periferna arterijska bolest i dilema vezana za potencijal zarastanja.
- Ulkusa stopala kada je istovremeno prisutna lakša infekcija koja je pod kontrolom i blaže izražena periferna arterijska bolest, a kod kojih postoji potencijal za zarastanje ulkusa.

Kod ulkusa stopala praćenih teškom infekcijom i/ili ishemijom stopala, uvijek treba riješiti infekciju i ishemiju prije aplikacije rasterećenja.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## **Preporuka 3:**

Kada je rasteretna potkoljena ortoza kontraindikovana ili je pacijent ne podnosi iz bilo kojeg razloga, treba razmotriti upotrebu cipele za rasterećenje prednjeg segmenta stopala, gips cipelu ili privremenu cipelu izrađenu po mjeri za liječenje neuropatskog ulkusa plantarne regije prednjeg segmenta stopala, ali samo kada se može očekivati da će se pacijent pridržavati preporuka za nošenje cipela. (Slaba; Nizak)

## **Obrazloženje 3:**

Nekoliko nekontrolisanih studija je pokazalo da 70%-96% plantarnih ulkusa stopala može zarasti u razumnom vremenskom periodu (34-79 dana) uz upotrebu mobilnih rasteretnih cipela koje idu do visine skočnog zgloba, kao što su gipsane cipele, polu-cipele i cipele za rasterećenje prednjeg segmenta stopala<sup>33-37</sup>. Ovi rezultati su uporedivi sa rezultatima dobijenim istraživanjem upotrebe ortoze za puni oslonac. Međutim, u jedinjoj kontrolisanoj studiji iz ove oblasti samo se polu-cipela pokazala slabijom u odnosu na ortoza za puni oslonac<sup>15</sup>. Upotreba privremenih cipela izrađenih po mjeri za liječenje relativno velikih i dubokih ulkusa, nekih i sa blagom infekcijom, kod pacijenta sa neuropatijom od kojih su mnogi imali umjerenu perifernu arterijsku bolest, ispitivana je u jednoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji sa niskim rizikom pristrasnosti. Studija je prikazala relativno nisku stopu zarastanja i ekvivalentnost u stepenu zarastanja i smanjenju površine ulkusa između privremenih cipela i ortoze za puni oslonac<sup>20</sup>. Na osnovu ograničenog broja kontrolisanih studija, kvalitet dokaza je nizak.

Korist tretmana ulkusa cipelama za rasterećenje koje idu do visine skočnog zgloba u poređenju sa drugim modelima cipela koji su takvog oblika, kao što su konvencionalne cipele, vjerovatno će nadmašiti štetnost, ali u poređenju sa potkoljenim pomagalima pomenuti tretman će imati nižu efikasnost i/ili duži period zarastanja ulkusa, što je povezano i sa većim rizikom za nastanak infekcije i hospitalizaciju. Upotreba klasičnih polucipela, koje podržavaju samo srednji segment stopala i petu<sup>36</sup> je kontraindikovana zbog rizika od nastanka frakture srednjeg segmenta stopala. Pacijenti mogu preferirati upotrebu modaliteta za rasterećenje koji idu do visine skočnog zgloba u odnosu na potkoljene modalitete, a među modalitetima koji idu do visine skočnog zgloba prije će birati udobne gipsane cipele ili privremene cipele rađene po mjeri, nego polucipele ili cipele za rasterećenje prednjeg segmenta stopala, zato što posljednje imaju izražen negativno zakrivljen đon koji može prouzrokovati problem sa balansom prilikom hoda. Troškovi tretmana su relativno niski kod cipela za rasterećenje prednjeg segmenta stopala i gipsanih cipela, te oba modaliteta ne zahtijevaju zamjenu tokom tretmana. Troškovi upotrebe cipela po mjeri su relativno veći, a odnos efikasnost-cijena još nije procijenjen.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## Terapijska obuća

**Da li je terapijska obuća efikasna u sprečavanju prvog ili ponovnog ulkusa stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa?**

### Preporuka 4:

Radi zaštite stopala, osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa treba savjetovati da ne hodaju bosu, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, bilo u kući ili van kuće. (Jaka; Nizak)

### Obrazloženje 4:

Nije provedena studija koja bi procijenila uticaj hoda bez obuće, u čarapama ili u papučama sa tankim đonom, na povećanje rizika za nastanak ulkusa stopala. Međutim, postoji mnogo velikih prospektivnih studija koje pokazuju da osobe oboljele od dijabetesa sa povišenim rizikom za nastanak ulkusa stopala imaju povećan nivo mehaničkog pritiska na plantarnu površinu stopala dok hodaju bosu, što je značajan faktor za nastanak ulkusa stopala<sup>7,9</sup> te je pritisak potrebno smanjiti. Osim toga, hod bez obuće, u čarapama ili papučama sa tankim đonom ne pruža dovoljnu zaštitu od termičke ili spoljašnje traume.

### Preporuka 5:

Edukovati osobe oboljele od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa na stopalu da nose adekvatnu obuću radi prevencije nastanka prvog ulkusa, plantarne ili neke druge regije, ili recidiva neplanatarnog ulkusa. Kada postoje deformiteti stopala ili preulkusni znaci, razmotriti terapijsku obuću, ortopedske uloške po mjeri ili ortožu za prste. (Jaka; Nizak)

### Obrazloženje 5:

Randomizovana kontrolisana studija sa visokim rizikom pristrasnosti pokazala je pozitivne efekte upotrebe terapijske obuće u prevenciji ulkusa, u odnosu na pacijente sa visokim rizikom kojima nije propisana terapijska obuća, a među kojima većina ranije nije imala ulkus u anamnezi<sup>38</sup>. Druga randomizovana kontrolisana studija sa visokim rizikom pristrasnosti pokazala je jasan trend,





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

ali ne i značajnu efikasnost uložaka za smanjenje sila smicanja<sup>39</sup>. Treća randomizovana kontrolisana studija sa veoma niskim nivoom pristrasnosti pokazala je da upotreba silikonskih ortoza za prste može značajno smanjiti incidenciju nastanka novog ulkusa kod pacijenata sa rizikom i preulkusnim lezijama. Relativno smanjenje rizika upotrebom ovih metoda kreće se između 69,8% i 92,9% u navedenim studijama, iako 95% interval pouzdanosti pokazuje da efekti mogu da variraju kod pojedinih pacijenata. Ne postoje studije koje ukazuju na efekat terapijske obuču u prevenciji neplantarnih ulkusa. Međutim, neodgovarajuća i neudobna obuču je identifikovana kao važan uzrok nastanka neplantarnog ulkusa stopala<sup>41</sup>, sugerišući da nošenje udobne i adekvatne obuču može spriječiti nastanak ulkusa. Odgovarajuća obuču podrazumijeva da cipela ne smije biti ni preuska ni preširoka. Unutrašnjost cipele treba da bude 1-2cm duža od stopala. Unutrašnja širina cipele treba da bude jednaka širini stopala u visini metatarzofalangealnih zglobova (ili najšireg dijela stopala), a visina treba da omogući dovoljno prostora za sve prste. Prikladnost obuču se procjenjuje dok pacijent stoji, po mogućnosti na kraju dana. Pacijenti koji imaju deformitet stopala ili preulkusne znakove će možda trebati dalju adaptaciju obuču, koja može podrazumijevati terapijsku obuču, uloške rađene po mjeri ili ortoze za prste. Na osnovu malog broja randomizovanih studija i velikog izbora mogućih intervencija, kvalitet dokaza je nizak.

Prijavljen je mali broj štetnih posljedica uzrokovanih korištenjem (odgovarajuće i udobne) terapijske obuču. Zbog toga korist vjerovatno prevazilazi potencijalnu štetnost. Ne znamo mnogo o tome da li se pacijenti pridržavanju savjeta za nošenje terapijske obuču prije nego što se ulkus razvije. Pacijenti će vjerovatno cijeniti upotrebu terapijske obuču, ali mogu i smatrati da je njihova obuču uzrok nastanka ulkusa. Nadalje, oni mogu odbiti da nose glomazne, po mjeri izrađene terapijske cipele, pogotovo dok još uvijek nemaju iskustva sa ulkusom stopala. Finansijska isplativost je nepoznata.

## **Preporuka 6:**

Za prevenciju recidiva plantarnog ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik za nastanak ulkusa propisati terapijsku obuču koja ublažava plantarni pritisak tokom hoda (tj. 30% rasterećenje na plantarnu stranu stopala u odnosu na standardnu obuču), i ohrabriti pacijenta da nosi ovu obuču. (Jaka; Umjeren)

## **Obrazloženje 6:**

Dvije randomizovane studije sa veoma niskim rizikom pristrasnosti su pokazale da terapijska obuču koja je dokazano efikasna u rasterećenju stopala može značajno smanjiti rizik od ponovnog javljanja plantarnog ulkusa stopala. Jedno od istraživanja odnosilo se isključivo na ulkuse lokalizovane u području glavica metatarzalnih kostiju, dok se u drugom ispitivao efekat pridržavanja



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



redovnog nošenja terapijske obuće<sup>6,42</sup>. Veličina efekta bila je velika (46,1 – 63,6% u redukciji rizika u poređenju sa standardnom terapijskom obućom), iako 95% interval pouzdanosti pokazuje da efekti mogu varirati među pacijentima. Ovi podaci potvrđuju ranije nalaze iz tri randomizovane kontrolisane studije sa mješovitim metodološkim kvalitetom o efikasnosti terapijske obuće (relativna redukcija rizika u odnosu na kontrolnu grupu iznosi 52,5% – 70,2%)<sup>38,39,43</sup>. Druga randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti koja je ispitivala efekat terapijskih uložaka nije pokazala značajnu efikasnost u prevenciji recidiva ulkusa u odnosu na standardnu terapijsku obuću (relativna redukcija rizika 12%).<sup>44</sup> Međutim, kasnije provedena studija nije koristila uloške sa dokazanom efikasnošću u smanjenju plantarnog pritiska. Na osnovu dostupnosti nekoliko studija sa vrlo niskim ili niskim rizikom od pristrasnosti, nekih neslaganja u rezultatima između studija te velikim intervalom pouzdanosti oko veličine efekta, zaključili smo da je kvalitet dokaza umjeren.

Korist od kontinuiranog nošenja obuće sa dokazanim efektom za rasterećenje prevazilazi potencijalnu štetnost, pošto je nekoliko komplikacija vezanih za samu obuću prijavljeno u ovim istraživanjima. Pacijenti mogu cijeniti korist terapijske obuće u prevenciji nastanka recidiva, ali ih često ne nose, naročito u kući.<sup>45</sup> Takođe, veliki broj pacijenata nije dobio informaciju da propisanu terapijsku obuću nosi i u kući. Takve pacijente treba informisati na odgovarajući način o svrsi i vrijednosti njihove terapijske obuće i motivisati ih da istu kontinuirano nose.<sup>46</sup> Neki pacijenti izbjegavaju da nose ovu obuću u kući jer je teška, glomazna, prljava, komplikovana za obuvanje i izuvanje ili iz religijskih razloga. U takvim slučajevima propisivanje još jednog dodatnog para obuće za rasterećenje koja će se koristiti samo po kući može biti dobro rješenje, iako za to trenutno nedostaje dokaza.<sup>45</sup> Troškovi propisivanje terapijske obuće sa dokazanim efektom rasterećenja mogu biti vrlo visoki jer zahtijevaju mjerenje plantarnog pritiska sa ili bez obuće za šta je potrebna relativno skupa oprema. Međutim, troškove treba uvijek posmatrati u odnosu na korist koju dobijamo prevencijom nastanka ulkusa. Iako odnos efikasnost-troškovi još nije poznat, naše mišljenje je da će obuća dizajnirana po mjeri ili na osnovu izmjerenog plantarnog pritiska vjerovatno biti isplativa ukoliko smanji rizik za nastanak novog ulkusa za 50%, kao što je dokazano u većini istraživanja vezanih za ovu temu.

Ova preporuka je zasnovana na pretpostavci da su dostupni terapijska obuća i tehnologija za mjerenje pritiska. Nije uvijek moguće u svim regijama i kliničkim uslovima mjeriti plantarni pritisak. U ovim slučajevima preporučujemo propisivanje terapijske obuće uz korištenje dostupnih naučnih saznanja o dizajnu terapijske obuće koji efikasno rasterećuje stopalo.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## **Preporuka 7:**

U svrhu liječenja plantarnog ulkusa na stopalu kod pacijenata oboljelih od dijabetesa ne propisivati i ne savjetovati nošenje konvencionalnih ili standardnih terapijskih cipela. (Jaka; Nizak)

## **Obrazloženje 7:**

Ne postoje studije koje ukazuju na efikasnost konvencionalnih i standardnih terapijskih cipela u liječenju neuropatskog plantarnog ulkusa stopala. U nekoliko studija u kojima je ova obuća ispitivana u poređenju sa drugim pomagalima, pokazala se slabijom u odnosu na druga pomagala za rasterećenje.<sup>19</sup>

Štetnost prevazilazi korist od upotrebe ove obuće u liječenju ulkusa. Pacijenti mogu preferirati ovu obuću u odnosu na pomagala do visine koljena za rasterećenje jer olakšava hod. Troškovi konvencionalne i standardne terapijske obuće su relativno niski, ali se i ne očekuje da bude isplativa u poređenju sa drugim, češće korištenim, pomagalima za rasterećenje.

## **Preporuka 8:**

Razmotriti upotrebu modifikovanih cipela, privremene terapijske obuće, separatora za prste i ortoza s ciljem rasterećenja i liječenja neplantarnog ulkusa bez znakova ishemije ili nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa. Izbor modaliteta zavisiće od tipa i lokalizacije ulkusa. (Slaba; Nizak)

## **Obrazloženje 8:**

Nema dostupnih dokaza na koji način treba liječiti neplantarni ulkus stopala, iako ovakve lezije često treba osloboditi mehaničkog pritiska. U zavisnosti od lokalizacije ulkusa, mogu se razmotriti različite metode, uključujući modifikovane cipele, privremenu obuću, distancere prstiju i ortoze. Privremena obuća ne mora da bude rađena po mjeri ali može da se sastoji od odgovarajuće standardne terapijske obuće koja sprečava direktan kontakt sa ulkusom.

Na osnovu ekspertskog mišljenja očekujemo da korist upotrebe ovih modaliteta prevazilazi potencijalne neželjene efekte kao što su lezije uzrokovane obućom ili ortozama. Pacijenti će vjerovatno cijiniti vrijednost upotrebe ovih modaliteta za liječenje neplantarnog ulkusa stopala. Troškovi primjene ovih modaliteta su relativno niski.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## Hirurške metode rasterećenja

**Da li su hirurške metode efikasne u sprečavanju prvog ili ponovnog ulkusa stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa?**

### Preporuka 9:

Kada konzervativne metode liječenja nisu uspješne, razmotriti produženje Ahilove tetive, artroplastiku, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju, ili osteotomiju kako bi se spriječio nastanak recidiva ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik i plantarni ulkus. (Slaba;Nizak)

### Obrazloženje 9:

Jedna randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti i nekoliko nekontrolisanih studija pokazale su pozitivan efekat nakon produženja Ahilove tetive (PAT) u prevenciji ponovnog javljanja ulkusa, a koje se primarno izvodilo u cilju liječenja teških oblika plantarnih ulkusa prednjeg segmenta stopala.<sup>47-53</sup> Relativno smanjenje rizika u odnosu na konzervativni tretman iznosilo je 75% nakon sedam mjeseci i 52% nakon dvije godine.<sup>47</sup> Jedna manja randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti<sup>54</sup>, dvije retrospektivne kohortne studije sa varijabilnim rizikom pristrasnosti<sup>55,56</sup> i nekoliko nekontrolisanih studija<sup>57-60</sup> su pokazale efikasnost resekcije jedne ili svih glavica metatarzalnih kostiju u prevenciju ponovnog javljanja ulkusa. Kontrolisane studije su pokazale relativnu redukciju rizika, između 61,1% i 83,8%, u odnosu na konzervativni tretman. Dvije male retrospektivne kohortne studije sa visokim rizikom pristrasnosti i tri nekontrolisane studije pokazale su da se recidiv ulkusa javlja rijetko nakon artroplastike metatarzofalangealnih i interfalangealnih zglobova.<sup>61-65</sup> Jedna retrospektivna kohortna studija o osteotomiji je pokazala relativno smanjenje rizika od 83,6% u odnosu na konzervativni tretman. Jedna retrospektivna kohortna studija o osteotomiji pokazala je smanjenje recidiva od 60% što nije značajno smanjenje u odnosu na konzervativni tretman, dok u jednoj nekontrolisanoj studiji nije došlo do recidiva nakon osteotomije.<sup>66,67</sup>

Iako su prikazani efekti uglavnom veliki, samo je nekoliko kontrolisanih studija pokazalo efikasnost ovih hirurških pristupa. Osim toga, ovi hirurški zahvati se primjenjuju samo kod određenih pacijenata i odnose se samo na one pacijente kod kojih nije uspio





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

konzervativni način liječenja aktivnog ulkusa stopala i koji imaju povišen rizik, ukoliko im struktura stopala nije trajno izmjenjena. Nadalje, PAT se primjenjuje samo kod pacijenata sa ograničenom dorzofleksijom. Uzimajući u obzir mali broj kontrolisanih studija i često visok rizik od pristrasnosti u studijama o hirurškom rasterećenju, zaključujemo da je kvalitet dokaza nizak.

Moguće komplikacije i neželjeni efekti tehnika hirurškog rasterećenja uključuju infekciju, narušenu šemu hoda, akutnu Šarkoovu neuro-osteopatiju i pojavu ulkusa na novom mjestu.<sup>50,59</sup> Jedna studija je pokazala da je rizik od nastanka ulkusa na peti nakon PAT bio 13% u dvije godine praćenja, a ista studija je takođe pokazala porast maksimalnog pritiska u području pete od 34%.<sup>47</sup> Druga studija je pokazala rizik od 15% za nastanka ulkusa na peti tokom 12 mjeseci praćenja, a takođe je pokazala da najveći rizik za nastanak ulkusa na peti (47%) postoji kod pacijenata koji su imali anesteziju u području pete i značajnu dorzofleksiju nakon PAT, što ukazuje da su anestezija u području pete i značajna dorzifleksija kontraindikacije za ovu intervenciju<sup>50</sup>. Druge studije ne pokazuju rizik ili pokazuju samo mali rizik za nastanak ulkusa na peti nakon PAT<sup>51-53</sup>. Rizik od nastanka novih ulkusa nakon resekcije glave jedne metatarzalne kosti iznosi 41% nakon prosječnog perioda praćenja od 13,1 mjesec prema rezultatima jedne studije<sup>59</sup>, dok druge dvije studije nisu pokazale nastanak novih ulkusa nakon praćenja u trajanju od 6 ili 12 mjeseci.<sup>55,56</sup> Kod slučajno odabranih pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom nakon hirurške procedure na nivou stopala ili skočnog zgloba postoperativna infekcija rane se razvila u 9,5% slučajeva.<sup>69</sup> Na osnovu ovih rezultata, nije jasno da li korist prevazilazi potencijalnu štetnost. Nije poznato da li pacijenti imaju pozitivan stav i preferiraju ove terapijske pristupe, iako očekujemo da će pacijenti cijiniti kao vrijedne ove metode ukoliko one doprinose sprečavanju pojave ulkusa, ali ih i nisko vrednovati ukoliko uzrokuju komplikacije. Troškovi hirurških intervencija su generalno veći nego troškovi konzervativnog tretmana, iako jedna studija nije pokazala razliku u troškovima resekcije glavice metatarzalne kosti i konzervativnog tretmana.<sup>68</sup> Odnos cijena-efikasnost je nepoznata.

## **Preporuka 10:**

Razmotriti tenotomiju fleksora prstiju u cilju prevencije ulkusa na prstima stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa kod kojih postoji povišen rizik, a koji imaju čekičaste deformitete prstiju i preulkusni znak ili ulkus na prstu stopala, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



## **Obrazloženje 10:**

Sedam retrospektivnih studija slučajeva perkutanih tenotomija fleksora prstiju koje su izvedene radi liječenja ulkusa u području vrha prsta sa ukupno 231 pacijentom, pokazale su učestalost recidiva ulkusa između 0% i 20% tokom prosječnog perioda praćenja između 11 i 36 mjeseci.<sup>70-76</sup> Četiri od tih sedam studija takođe prikazuju efekte tenotomije prstiju stopala kod pacijenata koji nisu imali ulkus u vrijeme izvođenja procedure. Kod ukupno 58 pacijenata sa prijetećim ulkusom (npr. kalus na vrhu prsta stopala) nije došlo do pojave ulkusa u prosječnom periodu praćenja od 11 do 31 mjesec.<sup>72-74,76</sup> Dok još uvijek ne postoje kontrolisane studije na ovu temu, smatramo da je ovo potencijalno efikasna procedura, kako za prevenciju nastanka prvog ulkusa, tako i za prevenciju recidiva ulkusa kod pacijenata koji imaju preulkusne lezije i kod kojih konzervativni tretman nije imao uspjeha. Mišljenje se zasniva na niskoj incidenciji slučajeva, našem ekspertskom mišljenju te rezultatima dostupnih studija. Kvalitet dokaza je ipak nizak.

Potencijalna korist tenotomije fleksora prstiju vjerovatno prevazilazi potencijalnu štetnost; postoji svega nekoliko prijavljenih komplikacija ove procedure. Pacijenti koji imaju preulkusne lezije i kod kojih česti konzervativni tretmani nisu dali povoljan rezultat mogu da imaju pozitivan stav i da preferiraju tretman tenotomije fleksora. Osim toga, tenotomija fleksora se lako izvodi u ambulantnim uslovima, bez potrebe za posljedičnom imobilizacijom i vjerovatno neće negativno uticati na funkciju stopala. Troškovi i finansijska isplativost ove procedure nisu još uvijek procijenjeni.

## **Da li je kod oboljelih od dijabetesa rasterećenje hirurškim zahvatom efikasnije u zarastanju ulkusa?**

## **Preporuka 11:**

Razmotriti produženje Ahilove tetive, resekciju jedne ili svih glava metatarzalnih kostiju ili artroplastiku u cilju izlječenja neuropatskog ulkusa stopala, bez ishemije ili nekontrolisane infekcije kod oboljelih od dijabetesa, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)

## **Obrazloženje 11:**

Jedna randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti je pokazala mali efekat na omjer zarastanja ulkusa (14% više) i vremena zarastanja (29%) plantarnih ulkusa nakon produženja Ahilove tetive i uz korištenje ortoze za pun oslonac





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

u poređenju sa upotrebom samo ortoze za pun oslonac kod odabranih pacijenata sa redukovanom dorzifleksijom u skočnom zglobu<sup>47</sup>. Četiri retrospektivne nekontrolisane studije pokazale su zarastanje između 80-95% u periodu od 3 mjeseca nakon produženja Ahilove tetive.<sup>50,51,52,53</sup> Jedna randomizovana kontrolisana studija sa niskim rizikom pristrasnosti, dvije retrospektivne kohortne studije i šest retrospektivnih ili prospektivnih nekontrolisanih studija pokazale su pozitivne efekte resekcije jedne ili svih glavica metatarzalnih kostiju na vrijeme zarastanja plantarnog neuropatskog ulkusa u regiji glavice metatarzalne kosti u poređenju sa konzervativnim tretmanom, često izvedenom kod pacijenta kod kojih konzervativni tretman nije uspio.<sup>54-60,67,76</sup> Kontrolisane studije su pokazale relativno povećanje omjera zarastanja ulkusa do 21% nakon resekcije,<sup>54</sup> i kraćeg vremena zarastanja od 29-64%.<sup>54-56</sup> Prikaz slučaja i kohortna studija o efikasnosti artroplastike metatarzofalangealnih zglobova u poređenju sa primjenom ortoze za pun oslonac na zarastanje ulkusa u području interfalangealnih zglobova, pokazali su značajno kraće vrijeme zarastanja ulkusa od 51% i 64%<sup>61,62</sup> u grupi pacijenta kod kojih je izvedena artroplastika. Prema tome, postoje dokazi koji podržavaju ove hirurške zahvate u poređenju sa konzervativnim tretmanom u cilju poboljšanja vremena zarastanja (ali ne ubjedljivo i u omjeru zarastanja) plantarnog ulkusa stopala kod odabranih pacijenata sa dijabetesom nakon neuspješnog konzervativnog tretmana. Na osnovu malog broja kontrolisanih studija za svaku od ovih procedura, kvalitet dokaza je nizak.

Potencijalni štetni efekti primjene ovih hirurških tehnika uključuju: postoperativnu infekciju, nastanak akutne Šarkoove neuro-osteopropatije, probleme sa hodom te nastanak ulkusa na drugom mjestu (vidjeti preporuku 9 za više detalja).<sup>50,59,67</sup> Prema tome, imajući u vidu da se korist prevashodno odnosi na vrijeme zarastanja, a ne na omjer zarastanja, nije jasno da li korist prevazilazi moguću štetnost. Pacijenti mogu cijeniti i preferirati hirurški tretman nakon dugog, neuspješnog konzervativnog tretmana (npr. upotreba rasteretnih pomagala do visine koljena). Troškovi liječenja ovih hirurških zahvata su generalno veći u odnosu na konzervativni tretman, iako jedna studija ne pokazuje razliku u cijeni između resekcije matatarzalne kosti i konzervativnog tretmana 67

## **Preporuka 12:**

Razmotriti tenotomiju fleksora prstiju s ciljem izlječenja ulkusa na prstu stopala bez ishemije ili nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa i sa čekičastim deformitetima prstiju, kada konzervativni tretman nije uspio. (Slaba;Nizak)



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



## **Obrazloženje 12:**

Sedam retrospektivnih studija slučaja o perkutanoj tenotomiji fleksora prstiju izvedenih na pacijentima u cilju zarastanja ulkusa na vrhu prstiju, su pokazale da je kod ukupno 231 liječenog pacijenta 92-100% ulkusa zaraslo sa srednjim vremenom zarastanja od 21-40 dana i sa niskom stopom prijavljenih komplikacija.<sup>69-75</sup> Kako nema kontrolisanih studija vezanih za ovu temu, smatramo da bi kod pacijenata koji imaju čekičasti deformitet prstiju i dugotrajan ulkus, a kod kojih konzervativni tretman nije imao uspjeha, ovaj zahvat mogao biti efikasan način liječenja, na osnovu visokog omjera zarastanja i kratkog vremena za zarastanje. Kvalitet dokaza je nizak.

Potencijalna korist od tenotomije fleksora vjerovatno prevazilazi štetnost pošto je prijavljen mali procenat komplikacija. Pacijenti koji imaju ulkuse na prstima stopala koji nisu zarasli nakon konzervativnog tretmana, mogu da cijene i odaberu liječenje tenotomijom fleksora koja se lako izvodi ambulantno, bez potrebe za naknadnom imobilizacijom i koja vjerovatno neće negativno uticati na funkciju stopala. Troškovi i finansijska isplativost ovog zahvata nisu procijenjeni, ali su troškovi relativno niski.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## Druge metode rasterećenja

**Da li su neke druge metode rasterećenja korisne u prevenciji ulkusa kod osoba oboljelih od dijabetesa?**

### *Preporuka 13:*

Ukoliko druga biomehanička rasterećenja nisu dostupna, razmotriti upotrebu pjenaste mase u kombinaciji sa odgovarajućom obučom s ciljem rasterećenja i izlječenja neuropatskog ulkusa stopala bez ishemije i bez nekontrolisane infekcije kod osoba oboljelih od dijabetesa. (Slaba;Nizak)

### *Obrazloženje 13:*

Dvije kontrolisane randomizovane studije, sa visokim rizikom pristrasnosti, i jedna retrospektivna kohortna studija su ispitivale efekte upotrebe pjenaste mase na zarastanje ulkusa. Jedna kontrolisana randomizovana studija pokazala je značajno smanjenje vremena zarastanja u slučajevima gdje je pjenasta masa postavljena unutar ortopedске cipele korištene u postoperativnom tretmanu, u odnosu na tretman sa polucipelom za rasterećenje pritiska korištene bez pjenaste mase.<sup>78</sup> Druga kontrolisana randomizovana studija nije pokazala razliku u stepenu zarastanja ili vremenu zarastanja između korištene pjenaste mase prilagođene stopalu u poređenju sa upotrebom pjenaste mase u privremenoj terapijskoj obuci.<sup>79</sup> Pjenasta masa korištena unutar hirurške cipele, cipele za zarastanje ili udlage za hodanje, pokazala se efikasna koliko i ortoza za puni oslonac, kako u obimu zarastanja, tako i u vremenu potrebnom za zarastanje.<sup>35</sup> Na osnovu nedostatka dobro dizajniranih kontrolisanih studija i poteškoća u utvrđivanju dodatnog efekta pjenaste mase u izvedenim studijama, kvalitet dokaza je nizak.

Bilo koji pozitivan efekat pjenaste mase će vjerovatno prevazići potencijalnu štetnost, pošto studije koje su uključivale pjenastu masu nisu imale prijavljene komplikacije. Pacijenti će vjerovatno cijeniti i preferirati korištenje pjenaste mase pošto je upotreba jednostavna i bez ograničenja. Cijena pjenaste mase je relativno niska, ali zahtijeva česte zamjene koje mogu raditi sami pacijenti, članovi porodice ili patronažne sestre. Na osnovu dokaza iz izvedenih studija, pjenasta masa se treba koristiti samo kao dodatak adekvatnoj obuci, ortozama za hod ili gipsu, ali ne kao jedini modalitet liječenja.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## Ključne nedoumice

1. Mnoge kliničke studije o rasterećenju ne mjere direktno stepen rasterećenja postignut intervencijom. U svakom slučaju, ovakva mjerenja ne samo da poboljšavaju naše shvatanje uloge rasterećenja u prevenciji i liječenju, već i poboljšavaju ishod.
2. Za efikasno zarastanje plantarnog ulkusa prednjeg segmenta stopala ortoza za puni oslonac više nije zlatni standard u liječenju.<sup>12,13</sup> Polufabrikovane mobilne ortoze modifikovane u fiksne ortoze pokazale su se efikasne koliko i ortoza za puni oslonac.<sup>13</sup> Ovo mijenja tradicionalni stav o rasterećenju u kojemu je glavno poređenje vršeno između ortoza za puni oslonac u odnosu na bilo koje drugo pomagalo, ali se sada promijenilo u poređenje fiksnog u odnosu na mobilno sredstvo za rasterećenje. Ovo ima pozitivan uticaj u ustanovama koje nemaju gipsere ili gdje osoblje nije posebno obučeno. U ovim ustanovama se upotreba polufabrikovanih pomagala za rasterećenje čini primjerenim.
3. Studije o rasterećenju su se gotovo isključivo fokusirale na liječenje nekomplikovanih neuropatskih plantarnih ulkusa prednjeg segmenta stopala. Malo ili nimalo podataka je dostupno o vrijednosti rasterećenja u liječenju komplikovanih plantarnih ulkusa stopala, srednjeg dijela stopala ili ulkusa pete, ili neplantarnih ulkusa, iako su ovi ulkusi sada češći u specijalizovanim ustanovama.<sup>1,31</sup> Komplikovani ulkusi zahtijevaju dodatno liječenje u cilju smanjenja infekcije i ishemije prije nego se započne sa rasterećenjem ili tokom rasterećenja u slučajevima kada su komplikacije blage. Hitno su potrebne visoko kvalitetne studije o rasterećenju drugih tipova ulkusa, a ne samo nekomplikovanih neuropatskih plantarnih ulkusa prednjeg segmenta stopala.
4. Dosljednost u izvođenju intervencije je od krucijalnog značaj u prevenciji liječenja ulkusa stopala. Konstantno se navodi da oni koji nisu dosljedni u izvođenju intervencija imaju loše kliničke rezultate. Potrebno je posvetiti više pažnje mjerenjima i dosljednosti u izvođenju intervencija, kako u istraživanjima, tako i u kliničkoj praksi.
5. Hirurška metoda rasterećenja se primarno primjenjivala za liječenje ulkusa stopala kod odabranih pacijenata, a samo sekundarno u prevenciji recidiva ulkusa. Interesantno je da se hirurško rasterećenje, u poređenju sa konzervativnim liječenjem, pokazalo efikasnijim u prevenciji recidiva ulkusa nego u liječenju ulkusa stopala. Ova kontroverza između primjene i efikasnosti zahtijeva više pažnje i može uticati na to da se preusmjeri pažnja sa hirurške intervencije kao modaliteta koji se koristi u liječenju na modalitet koji se koristi u prevenciji.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

6. Kada je u pitanju obuča i studije o rasterećenju, ne poklanja se dovoljno pažnje pacijentima kod kojih postoji povišen rizik, a koji još uvijek nisu imali ulkus. Nekoliko metoda je adekvatno ispitano ili su široko prihvaćeni u kliničkoj praksi. U nekoliko slučajeva dobrobit od prevencije nastanka prvog ulkusa ne može nadmašiti potencijalnu štetu i troškove jer je potrebno obuhvatiti veliku grupu pacijenata dok je incidencija relativno niska. Prije donošenja definitivnih zaključaka, ovu grupu pacijenata treba pažljivo procijeniti.
7. Troškovima i finansijskoj isplativosti nije posvećeno dovoljno pažnje u studijama o obuču i rasterećenju, uprkos činjenici da naknade od strane zdravstvenog osiguranja sve više i više zavise o dokazanoj finansijskoj isplativosti. U svijetlu konstantnog pritiska ovih troškova na sistem zdravstvene zaštite opravdano je pokloniti više pažnje ovim podacima.
8. Većina intervencija o kojima se govori su ispitivane u studijama provedenim u ekonomski razvijenim zemljama sa relativno umjerenim klimatskim uslovima. Dok su neke od ovih intervencija široko primjenjive, postoji potreba za specifičnijim vodičem za prevenciju i liječenje ulkusa u regionima sa manjim prihodima gdje klima i/ili resursi mogu da utiču na pridržavanje i efikasnost liječenja.

## Sukob interesa

PRC posjeduje skladište u DIAPedia i pronalazač SAD patenata 6,610,897 6,720,470 i 7,206,718 koji opisuju obloge za rasterećenje pritiska i metod proizvodnje uložaka za rasterećenje dijabetesnog stopala. *SB, RvD, DGA, JL, CC: none declared*





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



## Literatura

1. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50(1): 18-25.
2. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial B. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012; 28 Suppl 1: 225-31.
3. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(1): 48-55+109.
4. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2002; 19(5): 377-84.
5. Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2005; 22(10): 1306-9.
6. Bus SA, Waaijman R, Arts M, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes care* 2013; 36(12): 4109-16.
7. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes care* 2000; 23(5): 606-11.
8. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes care* 1998; 21(10): 1714-9.
9. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012; 28(7): 574-600.
10. Ahroni JH, Boyko EJ, Forsberg RC. Clinical correlates of plantar pressure among diabetic veterans. *Diabetes care* 1999; 22(6): 965-72.
11. Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2008; 24 Suppl 1: S162-80.
12. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 1: Cd002302.
13. Morona JK, Buckley ES, Jones S, Reddin EA, Merlin TL. Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2013; 29(3): 183-93.
14. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes care* 2005; 28(3): 551-4.
15. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes care* 2001; 24(6): 1019-22.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

16. Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, et al. Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial. *Diabetes care* 2010; 33(7): 1419-23.
17. Piaggese A, Macchiarini S, Rizzo L, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers: a randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. *Diabetes care* 2007; 30(3): 586-90.
18. Caravaggi C, Sganzeroli A, Fabbi M, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass off-loading cast versus removable pneumatic cast (AircastXP Diabetic Walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers: a randomized prospective trial. *Diabetes care* 2007;30(10): 2577-8.
20. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. *Controlled clinical trial. Diabetes care* 1989; 12(6): 384-8.
21. Van De Weg FB, Van Der Windt DA, Vahl AC. Wound healing: total contact cast vs. custom-made temporary footwear for patients with diabetic foot ulceration. *Prosthetics and orthotics international* 2008; 32(1): 3-11.
22. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes care* 2000; 23(12): 1746-51.
23. Gutekunst DJ, Hastings MK, Bohnert KL, Strube MJ, Sinacore DR. Removable cast walker boots yield greater forefoot off-loading than total contact casts. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)* 2011; 26(6): 649-54.
24. Agas CM, Bui TD, Driver VR, Gordon IL. Effect of window casts on healing rates of diabetic foot ulcers. *Journal of wound care* 2006;15(2):80-3.
25. Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes care* 2003; 26(10): 2848-52.
27. Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes care* 2005; 28(3): 555-9.
28. Wukich DK, Motko J. Safety of total contact casting in high-risk patients with neuropathic foot ulcers. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2004; 25(8): 556-60.
30. Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS, Slegers R, Schaper NC. Casting of recurrent diabetic foot ulcers: effective and safe? *Diabetes care* 2005; 28(6): 1493-4.
31. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2008; 25(6): 700-7.
32. Wu SC, Jensen JL, Weber AK, Robinson DE, Armstrong DG. Use of pressure offloading devices in diabetic foot ulcers: do we practice what we preach? *Diabetes care* 2008; 31(11): 2118-9.
33. Fife CE, Carter MJ, Walker D. Why is it so hard to do the right thing in wound care? *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2010; 18(2): 154-8.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



34. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes care* 2005; 28(2): 243-7.
35. Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen. *Diabetes care* 2003; 26(9): 2595-7.
36. Dumont IJ, Lepeut MS, Tsirtsikolou DM, et al. A proof-of-concept study of the effectiveness of a removable device for offloading in patients with neuropathic ulceration of the foot: The Ransart boot. *Diabetic Medicine* 2009; 26(8): 778-82.
37. Dumont IJ, Tsirtsikolou DM, Lepage M, et al. The Ransart boot - an offloading device for every type of diabetic foot ulcer? *EWMA Journal* 2010; 10(2): 46-50.
38. Birke JA, Pavich MA, Patout Jr CA, Horswell R. Comparison of forefoot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus. *Advances in skin & wound care* 2002; 15(5): 210-5.
39. Chantelau E, Breuer U, Leisch AC, Tanudjaja T, Reuter M. Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with 'half shoes'. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1993; 10(3): 267-70.
40. Hissink RJ, Manning HA, van Baal JG. The MABAL shoe, an alternative method in contact casting for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2000; 21(4): 320-3.
41. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *The international journal of lower extremity wounds* 2012; 11(1): 59-64.
42. Lavery LA, LaFontaine J, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides G. Shear-reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. *Advances in skin & wound care* 2012; 25(11): 519-24; quiz 25-6
43. Scire V, Leporati E, Teobaldi I, Nobili LA, Rizzo L, Piaggese A. Effectiveness and safety of using Podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2009; 99(1):28-34.
44. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *The Journal of diabetic complications* 1990; 4(1): 21-5.
45. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of Recurrent Foot Ulcers With Plantar Pressure-Based In-Shoe Orthoses: The CareFUL Prevention Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes care* 2014; 37(7): 1982-9.
46. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes care* 1995; 18(10): 1376-8.
47. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002; 287(19): 2552-8.





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

49. Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Nollet F, Bus SA. Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes care* 2013; 36(6): 1613-8.
50. Arts ML, de Haart M, Bus SA, Bakker JP, Hacking HG, Nollet F. Perceived usability and use of custom-made footwear in diabetic patients at high risk for foot ulceration. *Journal of rehabilitation medicine* 2014; 46(4): 357-62.
51. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2003; 85-a(8): 1436-45.
52. Colen LB, Kim CJ, Grant WP, Yeh JT, Hind B. Achilles tendon lengthening: friend or foe in the diabetic foot? *Plastic and reconstructive surgery* 2013; 131(1): 37e-43e.
53. Cunha M, Faul J, Steinberg J, Attinger C. Forefoot ulcer recurrence following partial first ray amputation: the role of tendo-achilles lengthening. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2010; 100(1): 80-2.
54. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? *Diabetes/ metabolism research and reviews* 2004; 20 Suppl 1: S37-40.
55. Lee TH, Lin SS, Wapner KL. Tendo-Achilles lengthening and total contact casting for plantar forefoot ulceration in diabetic patients with equinus deformity of the ankle. *Operative Techniques in Orthopaedics* 1996; 6(4): 222-5.
56. Laborde JM. Neuropathic plantar forefoot ulcers treated with tendon lengthenings. *Foot & Ankle International* 2008; 29(4): 378-84.
57. Laborde JM. Midfoot ulcers treated with gastrocnemius-soleus recession. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2009; 30(9): 842-6.
58. Piaggese A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabetic Medicine* 1998; 15(5): 412-7.
59. Armstrong DG, Fiorito JL, Leykum BJ, Mills JL. Clinical efficacy of the pan metatarsal head resection as a curative procedure in patients with diabetes mellitus and neuropathic forefoot wounds. *Foot & ankle specialist* 2012; 5(4): 235-40.
60. Armstrong DG, Rosales MA, Gashi A. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2005; 95(4): 353-6.
61. Giurini JM, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Panmetatarsal head resection. A viable alternative to the transmetatarsal amputation. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1993; 83(2): 101-7.
62. Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1990; 125(7): 832-5.
63. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabetic Medicine* 2013; 30(8): 973-6.
64. Petrov O, Pfeifer M, Flood M, Chagares W, Daniele C. Recurrent plantar ulceration following pan metatarsal resection. *Journal of Foot & Ankl Surgery* 1996; 35(6): 573.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*



65. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(12): 3284-7.
66. Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulceration under the interphalangeal joint. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2000; 21(7): 588-93.
67. Downs DM, Jacobs RL. Treatment of resistant ulcers on the plantar surface of the great toe in diabetics. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1982; 64(6): 930-3.
68. Johnson JE, Anderson SA. One stage resection and pin stabilization of first metatarsophalangeal joint for chronic plantar ulcer with osteomyelitis. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2010; 31(11): 973-9.
69. Kim JY, Kim TW, Park YE, Lee YJ. Modified resection arthroplasty for infected non-healing ulcers with toe deformity in diabetic patients. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2008; 29(5): 493-7.
70. Vanlerberghe B, Devemy F, Duhamel A, Guerreschi P, Torabi D. [Conservative surgical treatment for diabetic foot ulcers under the metatarsal heads. A retrospective case-control study]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique* 2014; 59(3): 161-9.
71. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 1999; 20(2): 80-5.
72. Wieman TJ, Mercke YK, Cerrito PB, Taber SW. Resection of the metatarsal head for diabetic foot ulcers. *American journal of surgery* 1998; 176(5): 436-41.
73. Wukich DK, McMillen RL, Lowery NJ, Frykberg RG. Surgical site infections after foot and ankle surgery: a comparison of patients with and without diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(10): 2211-3.
74. Kearney TP, Hunt NA, Lavery LA. Safety and effectiveness of flexor tenotomies to heal toe ulcers in persons with diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2010; 89(3): 224-6.
75. Laborde JM. Neuropathic toe ulcers treated with toe flexor tenotomies. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2007; 28(11): 1160-4.
76. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus. *Journal of tissue viability* 2013; 22(3): 68-73.
77. Schepers T, Berendsen HA, Oei IH, Koning J. Functional outcome and patient satisfaction after flexor tenotomy for plantar ulcers of the toes. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 2010; 49(2): 119-22.
78. Tamir E, McLaren AM, Gadgil A, Daniels TR. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2008; 51(1): 41-4.
79. Tamir E, Vigler M, Avisar E, Finestone AS. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulcers. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2014; 35(1): 38-43.





## IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

80. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *Journal of foot and ankle research* 2013; 6(1): 3.
81. Patel VG, Wieman TJ. Effect of metatarsal head resection for diabetic foot ulcers on the dynamic plantar pressure distribution. *American journal of surgery* 1994; 167(3): 297-301.
82. Zimny S, Schatz H, Pfohl U. The effects of applied felted foam on wound healing and healing times in the therapy of neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2003; 20(8): 622-5.
83. Nube VL, Molyneaux L, Bolton T, Clingan T, Palmer E, Yue DK. The use of felt deflective padding in the management of plantar hallux and forefoot ulcers in patients with diabetes. *Foot* 2006; 16(1): 38-43.



# IWGDF Smjernice za obuću i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuću i rasterećenje



## Indeks pojmova

### B

**(Bespoke shoe) Bespoke cipela:** Britansko engleski sinonim za obuću napravljenu po mjeri korisnika Custom-made shoe (vidjeti niže)

### C

**(Cast shoe) Gipsana cipela:** mobilna ortoza od gipsa ili staklenih vlakana koja se proteže do visine ispod skočnog zgloba, ili do visine skočnog zgloba, koja je oblikovana po obliku stopala sa punim osloncem za cijelu plantarnu površinu. Primjeri su Mabal gipsana cipela ili Ransart čizma ili Scotch-cast čizma

**(Conventional shoe) Konvencionalna cipela:** “trgovačka roba, sa police”, masovno proizvedene cipele bez planiranog terapijskog efekta.

**(Custom-made insole) Individualno izrađeni uložak:** prilagodljivi uložak napravljen individualno prema konturama stopala pacijenta u više slojeva. Može da sadrži i druge modifikacije kao što je metatarzalno jastučice i metatarzalna šipka.

**(Custom-made shoe) Individualno pravljenja cipela:** jedinstvena, obično ručno rađena cipela, prema pozitivnom modelu pacijentovog stopala kako bi se prilagodila deformitetu i oslobodila pritiska rizična mjesta plantarnih i dorzalnih površina stopala. Vidjeti Bespoke cipelu i ortopedsku cipelu.

**(Custom-made temporary shoe) Individualno pravljenja privremena cipela:** jedinstvena, obično ručno rađena cipela koja se radi u kratkom vremenskom okviru za privremeno liječenje ulkusa stopala. Cipela se pravi prema pozitivnom modelu pacijentovog stopala kako bi se prilagodila deformitetu i oslobodila pritiska rizična mjesta plantarnih i dorzalnih površina stopala.

**(Customized insole) Individualno pravljeni uložak:** široko korišten termin u američkom engleskom jeziku da označi polufabrikovane uloške kod kojih se mogu napraviti manje modifikacije, specifične za stopalo pacijenta. Ovaj termin nije sinonim za individualno pravljenje uloške.





# IWGDF Smjernice za obuću i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za obuću i rasterećenje*

## D

**(Depth inlay shoe) Duboke inlay cipele:** Američko Engleski sinonim za dodatno duboke cipele

**(Depth shoe) Duboke cipele:** Američko Engleski sinonim za dodatno duboke cipele.

## E

**(Extra-depth shoe) Dodatno duboke cipele:** cipela napravljena sa dodatnom dubinom i obimom sa ciljem prihvatanja deformiteta poput kandžastih/čekičastih prstiju i/ili da omogući dovoljno prostora za deblji uložak. Uobičajeno se dodaje minimalno 5 milimetara (~3/16") dubine u odnosu na konvencionalnu cipelu. Čak se ponekad napravi i veća dubina ukoliko se uputi zahtjev za dvostruku dubinu ili super dodatnu dubinu. Vidjeti duboka cipela sa uloškom i duboka cipela.

## F

**(Felted foam) Pjenasta masa (avazot):** vlaknasti netkani materijal pojačan pjenom sa karakteristikama jastučastog i apsorbujućeg efekta.

**(Forefoot offloading shoe) Cipela za rasterećenje prednjeg segmenta stopala:** polufabrikovana obuća posebno dizajnirana za oslobađanje određenih mjesta prednjeg segmenta stopala. Obuća ima poseban oblik sa klinastim dizajnom, a u prednjem dijelu stopala nedostaje spoljašnji uložak (đon). Ovakve cipele se obično nose unilateralno.

## H

**(Half shoe) Polucipela:** polufabrikovana cipela, dizajnirana za rasterećenje prednjeg segmenta stopala. Prednji dio cipele je odsječen, ostavljajući petu i srednji dio stopala kao jedine površine za oslonac.

**(Healing shoe/sandal) Cipela za zarastanje/sandala:** posebno dizajnirane sandale sa ulošcima za smanjenje pritiska.

**(Heel-relief shoe) Cipela za rasterećenje pete:** Cipela dizajnirana za rasterećenje pete. Na obući nedostaje dio za petu, a uložak je napravljen tako da se tokom hoda ne oslanja na petu.





# IWGDF Smjernice za obuću i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuću i rasterećenje



**I**  
**(In-shoe orthosis) Ortoza za unutrašnjost cipele:** Termin koji se koristi za pomagala koja se postavljaju unutar cipele u cilju postizanja promjene u funkciji stopala.

**(In-shoe orthotics) Ortoza za unutrašnjost cipele:** termin koji se nekada široko koristi za pomagala koja se postavljaju unutar cipele u cilju postizanja promjene u funkciji. Tačan plural od ortoza je ortoze.

**L**  
**(Liner) Lajner:** Američko-engleski sinonim za uložak.

**M**  
**(Mabal cast shoe) Mabal cast cipela:** mobilna kombinovana ortoza od staklenih vlakana sa ortotskom cipelom, minimalno obložena sa unutrašnje strane, tvrdog đona, sa punim osloncem cijelom površinom stopala i mekog gornjeg dijela ortoze koji se proteže neposredno iznad skočnog zgloba, ostavljajući skočni zglob mobilnim. Ispod cipele se nosi sandala koja potpomaže hodanje.

**(Metatarsal pad) Metatarzalno jastuče:** Mali umetak (jastuče) koje se postavlja iza glavice metatarzalne kosti kako bi se smanjio fokalni pritisak i prenio proksimalnije.

**(Metatarsal bar) Metatarzalna šipka:** šipka koja se produžava preko cijelog prednjeg segmenta stopala, postavljena ispod glavice metatarzalne kosti, kako bi se smanjio fokalni pritisak i prenio proksimalnije

**N**  
**(Non-removable (cast) walker) Fiksna ortoza za hodanje:** Isto što i mobilna ortoza čizma/ cipela, ali sa slojem (slojevima) materijala od staklenih vlakana kružno omotanih kako bi se ponašala kao fiksna ortoza (poznata i kao "instant ortoza za puni oslonac")





# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje*

## O

**(Orthopaedic shoe) Ortopedske cipela:** sinonim za individualno pravljenju cipelu (vidjeti gore)

## P

**(Post-operative shoe) postoperativna cipela:** polufabrikovana cipela sa prostranim i mekim gornjim dijelom koja se nosi nakon operacija na stopalu.

**(Pre-fabricated insole) polufabrikovani uložak:** “sa police”, ravni ili konturisani uložak koji nije napravljen prema obliku stopala pacijenta.

## R

**(Ransart boot) Ransart čizma:** mobilna kombinovana ortoza od staklenih vlakana sa ortotskom cipelom koja se proteže neposredno iznad skočnog zgloba, minimalno obložena sa unutrašnje strane, oblikovana prema stopalu sa punim osloncem duže cijele plantarne površine. Prozor se otvara u području ulkusa

**(Removable (cast) boot/walker) Mobilna ortoza/čizma za hodanje:** polufabrikovana mobilna ortoza do visine koljena, sa đonom u obliku stolice za ljuljanje ili klizača, obložena sa unutrašnje strane i sa uloškom koji može se umetne i prilagodi tako da omogućuje oponaša pun oslonac.

**(Rocker shoe) Cipela u obliku stolice za ljuljanje:** Cipela sa tvrdim đonom i sa oštrim prelazom na đonu. Cipela se ljulja prema naprijed u kasnoj fazi podrške kako bi omogućila hod bez ekstenzije metatarzofalangealnih zglobova.

**(Roller shoe) Klizajuće cipele:** Cipela tvrdog đona sličnog cipeli u obliku stolice za ljuljanje, ali sa konturisanim đonom kako bi omogućila lakši prelaz tokom hodanja.



# IWGDF Smjernice za obuču i rasterećenje u prevenciji i liječenju ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za obuču i rasterećenje



## S

**(Scotch-cast boot) Scotch-cast čizma:** mobilna, dobro obložena ortoza, odsječena u nivou skočnog zgloba. Ukoliko je potrebno, otvaraju se “prozori” u nivou ulkusa. Za velike ulkuse na peti dodaje se mobilna kapa za petu od staklenih vlakana. Čizma se nosi sa sandalom za ortozu koja povećava mobilnost pacijenta.

**(Shoe insert) Umetak u cipeli:** Široko korišten američko-engleski sinonim za uložak ili ortozu za unutrašnjost cipele.

**(Shoe modification) Modifikovana cipela:** Modifikovane postojeće cipele sa postizanje terapijskog efekta, npr rasterećenje pritiska

**(Standard therapeutic shoe) Standardna terapijska obuća:** polufabrikovana forma terapijske cipele, bez dorađivanja prema stopalu pacijenta.

## T

**(Temporary shoe) Privremena cipela:** Polufabrikovana cipela koja se privremeno koristi za liječenje ulkusa.

**(Therapeutic Shoe) Terapijska cipela:** Generički termin za obuču dizajniranu da omogući neki oblik liječenja koji se primjenjuje na stopalo, a koji se ne može upotrijebiti kod konvencionalne obuće. Cipele sa dodatnom dubinom, cipele izražene po mjeri korisnika itd. su sve primjeri terapijske obuće. (Grčki “therapeutikos”, od “therapeuein” - pohađati, liječiti).

**(Toe orthosis) Ortoza za prst:** ortoza u unutrašnjosti cipele za postizanje određene promjene u funkciji prsta na stopalu.

**(Total contact cast) Ortoza za puni oslonac:** Dobro oblikovana, sa minimalnim slojem vate, visine do koljena, fiksna ortoza od staklenih vlakana ili gipsa koja zadržava pun oslonac preko cijele plantarne površine i potkoljenice. Ortoza se često nosi i sa dodatkom koji potpomaže hodanje

## W

**(Windowed cast) Gips sa prozorom:** Isto što i puni gips, ali kada se isiječe prozor na mjestu ulkusa kako bi se omogućilo praćenje i liječenje rane između zamjena gipsa





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## **Autori:**

R. J. Hinchliffe<sup>1</sup>, J. R. W. Brownrigg<sup>1</sup>, J. Apelqvist<sup>2</sup>, E. J. Boyko<sup>3</sup>, R. Fitridge<sup>4</sup>, J. L. Mills<sup>5</sup>, J. Reekers<sup>6</sup>, C. P. Shearman<sup>7</sup>, R. E. Zierler<sup>8</sup>, N. C. Schaper<sup>9</sup>; u ime Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije:**

<sup>1</sup> St George's Vascular Institute, St George's Healthcare NHS Trust, London, UK,

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

<sup>3</sup> Seattle Epidemiologic Research and Information Centre-Department of Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and the University of Washington, Seattle, WA, USA.

<sup>4</sup> Vascular Surgery, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

<sup>5</sup> SALSA (Southern Arizona Limb Salvage Alliance), University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona, USA

<sup>6</sup> Department of Vascular Radiology, Amsterdam Medical Centre, The Netherlands

<sup>7</sup> Department of Vascular Surgery, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, UK

<sup>8</sup> Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington, USA

<sup>9</sup> Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, The Netherlands

## **Adresa korespodenciju:**

Mr Robert J. Hinchliffe MD, FRCS, Reader/Consultant in Vascular Surgery, St George's Vascular Institute  
4th Floor, St James Wing

St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Blackshaw Road, London SW17 0QT email: rhinchli@sgul.ac.uk

## **Prevod:**

Tatjana Ivanković Zrnić, Snježana Novaković Bursać, Saša Tomić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest



## Preporuke

### Dijagnoza

1. Pacijenta koji boluje od dijabetesa jednom godišnje pregledati na prisustvo znakova periferne arterijske bolesti (PAB); ovaj pregled treba najmanje da sadrži uzimanje anamneze i palpaciju pedalnih pulsacija. (GRADE preporuka: Jaka; Kvalitet dokaza: Nizak)
2. Pregledajte pacijenta sa dijabetesom i ulkusom stopala na prisustvo PAB. U sklopu pregleda uradite Doppler krivulje arterija skočnog zgloba i stopala i izmjerite sistolni pritisak i indeks skočnog zgloba i nadlaktice (eng. *ankle-brachial index, ABI*). (Jaka; Nizak)
3. Preporučujemo upotrebu portabilnih neinvazivnih testova za isključenje prisustva PAB. Nijedna dijagnostička metoda pojedinačno se nije pokazala kao optimalna. Mjerenje ABI (vrijednost  $< 0,9$  smatra se abnormalnim) je korisno za otkrivanje PAB. Testovi koji u velikoj mjeri isključuju PAB su vrijednost ABI 0.9-1.3, indeks dobijen dijeljenjem najvišeg izmjenog krvnog pritiska mjerenog na palcu stopala sa najvišom vrijednošću brahijalnog krvnog pritiska (eng. *toe-brachial index, TBI*)  $\geq 0.75$  i prisustvo trifazičnog talasa na stopalu utvrđeno Dopplerom. (Jaka; Nizak)

### Prognoza

4. Kod pacijenata oboljelih od dijabetesa koji imaju ulkus na stopalu i boluju od PAB ne postoje specifični simptomi ili znaci PAB koji pouzdano mogu ukazati na zarastanje ulkusa. Ipak, treba koristiti jedan od sljedećih jednostavnih testova kako bi pacijent i zdravstveni radnik dobili informaciju o potencijalu za zarastanje ulkusa. Bilo koji od ovih nalaza povećava vjerovatnoću zarastanja za najmanje 25% u odnosu na stanje prije testiranja: perfuzioni pritisak krvnih sudova kože  $>40\text{mmHg}$ , pritisak na palcu stopala  $>30\text{mmHg}$  ili  $\text{TcPO}_2 >25\text{mmHg}$ . (Jaka; Srednji)
5. Bez odlaganja preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom i izmjerenim vrijednostima pritiska na palcu  $< 30\text{mmHg}$  ili  $\text{TcPO}_2 < 25 \text{ mmHg}$ . (Jaka; Nizak)





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

6. Preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju svim pacijentima sa dijabetesnim ulkusom i PAB bez obzira na rezultate neinvazivnih testova, kada se stanje ulkusa ne poboljša u roku od 6 nedelja, uprkos optimalnom tretmanu. (Jaka; Nizak)
7. Dijabetesnu mikroangiopatiju ne treba smatrati uzrokom sporog zarastanja rane kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. (Jaka; Nizak)
8. Kod pacijenta sa ulkusom koji ne zarasta i vrijednostima pritiska na skočnom zglobu  $<50$  mmHg, ili vrijednostima ABI  $<0,5$ , bez odlaganja preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju. (Jaka; Srednji)

## Liječenje

9. Kada se procjenjuje mogućnost revaskularizacije, može se koristiti jedna od sljedećih dijagnostičkih procedura s ciljem prikupljanja informacija o anatomskim strukturama: kolor Doppler ultrazvuk, CT-angiografija, MR-angiografija ili intraarterijska digitalna suptrakciona angiografija. Mora se u potpunosti procijeniti arterijska cirkulacija donjih ekstremiteta, sa detaljnim prikazom potkoljenih i pedalnih arterija. (Jaka; Nizak)
10. Cilj revaskularizacije je da se uspostavi direktan protok kroz najmanje jednu od arterija stopala, a poželjno je da je to bude arterija koja snabdijeva anatomsko područje rane, s ciljem postizanja minimalnog perfuzionog pritiska krvnih sudova kože  $\geq 40$  mmHg, pritiska na palcu stopala  $\geq 30$  mmHg ili TcPO<sub>2</sub>  $\geq 25$  mmHg. (Jaka; Nizak)
11. Centar za liječenje ulkusa stopala kod pacijenata oboljelih od dijabetesa treba da ima stručnjake i brz pristup ustanovama neophodnim za dijagnozu i liječenje PAB, kako za endovaskularne tehnike, tako i za operacije premoštavanja krvnih sudova. (Jaka; Nizak)
12. Nakon izvršene revaskularizacije u cilju liječenja ulkusa kod pacijenta sa dijabetesom, u sklopu sveobuhvatnog terapijskog plana, daljnji tretman pacijenta bi trebalo da nastavi multidisciplinarni tim. (Jaka; Nizak)
13. Ne vršiti dekompresiju nerva u sklopu prevencije ulkusa kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom.
14. Pacijenti sa znacima PAB i infekcijom stopala su u posebno visokom riziku za veliku amputaciju donjeg ekstremiteta i zahtijevaju hitno liječenje. (Jaka; Srednji)



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*



15. Izbjegavati revaskularizaciju kod pacijenata kod kojih je odnos rizika i koristi nepovoljan za pacijenta. (Jaka; Nizak)
16. Kod svih pacijenata oboljelih od dijabetesa sa ishemijskim ulkusom treba strogo kontrolisati kardiovaskularni status, što uključuje i podršku za prestanak pušenja, liječenje hipertenzije i propisivanje statina, kao i malih doza aspirina ili klopidogrela. (Jaka; Nizak)





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Uvod

### *Periferna arterijska bolest*

Periferna arterijska bolest (PAB) je učestalija kod pacijenata oboljelih od dijabetesa a dijagnostikuje se kod polovine od ukupnog broja pacijenata sa dijabetesnim ulkusom (1-3). PAB se različito definiše u literaturi, ali za potrebe ovog dokumenta se definiše kao aterosklerotska okluzivna bolest arterija ispod nivoa ingvinalnog ligamenta zbog koje dolazi do smanjenog protoka krvi u donjim ekstremitetima. Oboljenja aorto-ilijačnog sliva nisu uključena u ove smjernice, jer se tretman supraingvinalnih vaskularnih oboljenja kod pacijenata oboljelih od dijabetesa ne razlikuje značajno od tretmana pacijenata koji ne boluju od dijabetesa. Periferna arterijska bolest udružena sa dijabetesom je problematična za infraingvinalnu mrežu krvnih sudova i razlikuje se od PAB pacijenata koji ne boluju od dijabetesa po svojim karakteristikama, načinu liječenja i ishodu. Prepoznavanje PAB kod pacijenata sa ulkusom na stopalu je važno jer je povezano sa lošijim ishodima liječenja kao što su sporije zarastanje (ili potpuni izostanak), amputacija donjih ekstremiteta, razvoj kardiovaskularnih problema i prerana smrtnost (4,5). Postavljanje dijagnoze PAB kod pacijenata oboljelih od dijabetesa je zahtijevno jer ovi pacijenti često nemaju tipične simptome kao što su klaudikacija ili bol u mirovanju, čak i kada je prisutan značajan gubitak tkiva (1,6,7). Kalcifikacija arterija (8-10), infekcija stopala, edem i periferna neuropatija često prate dijabetesni ulkus na stopalu i mogu negativno uticati na vrijednosti dijagnostičkih testova za PAB.

### *Faktori rizika i intervencije*

Kada ljekar postavi dijagnozu PAB treba uzeti u obzir njene potencijalne negativne efekte na zarastanje ulkusa i rizik od amputacije. Za svakog pacijenta ljekar treba da procijeni mogućnost saniranja infekcije, zarastanja rane i treba da pokuša izbjeći amputacije kad god je to moguće, održavajući balans između težine perfuzionog deficita i neophodne perfuzije potrebne za pozitivan ishod (11). Na protok krvi utiču različiti faktori kao što su prisustvo infekcije, veliki gubitak tkiva i abnormalna mehanička opterećenja na stopalu prilikom hoda. Revaskularizacija može imati više ciljeva kao što su ubrzanje zarastanja rane, pomoć u saniranju infekcije, sprečavanje amputacije ili omogućavanje amputacije na što nižem nivou. Trenutno je nejasno kako identifikovati one pacijente sa PAB i dijabetesnim ulkusom na stopalu koji će vjerovatno imati koristi od revaskularizacije. Osim toga, vodi se debata o izboru odgovarajuće tehnike revaskularizacije, kao i o tome kada odabrati endovaskularni pristup ili hirurško premoštavanje krvnih sudova (by-pass).





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest



## Nastanak preporuka

Smjernice su pripremili članovi ekspertske radne grupe Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (eng. *The International Working Group on the Diabetic Foot*, IWGDF), a kasnije su Smjernice revidirali i odobrili uredništvo i članovi IWGDF. Zasnivaju se na tri sistematska pregleda literature o dijagnozi, prognozi i liječenju (endovaskularno ili hirurško premoštavanje krvnih sudova) PAB kod bolesnika sa dijabetesnim ulkusom, a koji su posebno objavljeni u ovom izdanju (12-14). Za svaku od ovih tema ponuđene su preporuke i obrazloženja o tome kako smo došli do njih a razvrstani su prema GRADE<sup>1</sup> sistemu ocjenjivanja. Za nekoliko tema nismo izvršili sistematski pregled literature (npr. značaj anamneze kod postavljanja dijagnoze PAB ili terapijski tretman PAB) pa su naše smjernice za njih zasnovane na stručnom mišljenju kojeg podržava dostupna literatura.

<sup>1</sup> Preporuke u ovim Smjernicama su formulisane na osnovu sistema ocjenjivanja „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) koji se koristi prilikom pisanja kliničkih vodiča (37). Za mnogo starije podatke iz sistematskog pregleda koji je u osnovi ovih smjernica, ne možemo izračunati ni procijeniti dosljednost, direktnost ili preciznost, što je potrebno da bi se u potpunosti procijenio kvalitet dokaza. Zato smo odlučili da ocijenimo kvalitet dokaza na osnovu: rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskeg mišljenja, te da ocijenimo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“, ili „nizak“. Procijenili smo pouzdanost svake preporuke kao «jaka» ili «slaba» na osnovu kvaliteta dokaza, odnosa između koristi i štete, vrijednosti i preferencija pacijenata i troškova (korištenja resursa). U ovim smjernicama je iza svake preporuke napisano obrazloženje.





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Dijagnoza

**Koji “portabilni” dijagnostički testovi, sami ili u kombinaciji, su najprecizniji u potvrdi ili isključenju dijagnoze PAB kod pacijenta koji nema tipične simptome PAB a boluje od dijabetesa?**

### *Preporuka 1:*

Pacijenta koji boluje od dijabetesa jednom godišnje pregledati na prisustvo znakova periferne arterijske bolesti (PAB); ovaj pregled treba najmanje da sadrži uzimanje anamneze i palpaciju pedalnih pulsacija. (GRADE preporuka: Jaka; Kvalitet dokaza: Nizak)

### *Preporuka 2:*

Pregledajte pacijenta sa dijabetesom i ulkusom stopala na prisustvo PAB. U sklopu pregleda uradite Doppler krivulje arterija skočnog zgloba i stopala i izmjerite sistolni pritisak i indeks skočnog zgloba i nadlaktice (eng. *ankle-brachial index, ABI*). (Jaka; Nizak)

### *Obrazloženje 1 i 2:*

Ove smjernice su u skladu sa drugim (inter)nacionalnim smjernicama o tretmanu dijabetesa koje preporučuju godišnji skrining na prisustvo PAB kod pacijenata oboljelih od dijabetesa (15). Osim odsustva pedalnih pulsacija, specifični klinički nalazi koji upozoravaju zdravstvenog radnika na prisustvo PAB su hladni donji ekstremiteti, femoralni šum i sporije vensko punjenje (16). U nedavno objavljenom sistematskom pregledu sljedeći simptomi i znaci PAB su identifikovani kao prediktori ulkusa: klaudikacija, odsustvo pulseva i niske vrijednosti ABI (17). Pacijenti oboljeli od dijabetesa koji imaju ove znakove PAB treba da su pod redovnom kontrolom specijaliste, koji je član tima specijalizovanog za tretman dijabetesnog stopala. Štaviše, svaki pojedinac kod kojeg se ustanovi prisustvo PAB ima i povišen rizik od drugih kardiovaskularnih oboljenja što zahtjeva plansko rješavanje i ovih problema (18).



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*



Ranije je navedeno da do 50% pacijenata oboljelih od dijabetesa i sa ulkusom na stopalu imaju i PAB, te da kod ovih pacijenata postoji povišen rizik od nezarastanja ulkusa i amputacije donjeg ekstremiteta (4,19). Ne postoji dovoljno podataka o preciznosti simptoma ili kliničkog pregleda koji služe za identifikaciju PAB kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom. Smatra se da je ovim pacijentima potrebno pristupiti na sličan način kao i pacijentima bez ulkusa stopala (sa intaktnim stopalom). Identifikacija pacijenta koji boluje od PAB je od suštinske važnosti za unapređenje tretmana dijabetesnog ulkusa na stopalu i preduzimanje mjera u cilju ublažavanje kardiovaskularnog rizika (20). Pacijenti treba da budu informisani da boluju od PAB i da to znači povišen rizik za njihova stopala.

**Koje simptome i znakove treba tražiti kliničkim pregledom kod pacijenta oboljelog od dijabetesa u cilju potvrde ili isključenja dijagnoze PAB?**

## **Preporuka 3:**

Preporučujemo upotrebu portabilnih neinvazivnih testova za isključenje prisustva PAB. Nijedna dijagnostička metoda pojedinačno se nije pokazala kao optimalna. Mjerenje ABI (vrijednost  $< 0,9$  smatra se abnormalnim) je korisno za otkrivanje PAB. Testovi koji u velikoj mjeri isključuju PAB su vrijednost ABI 0.9-1.3, indeks dobijen dijeljenjem najvišeg izmjenog krvnog pritiska mjenog na palcu stopala sa najvišom vrijednošću brahijalnog krvnog pritiska (eng. *toe-brachial index, TBI*)  $\geq 0.75$  i prisustvo trifazičnog talasa na stopalu utvrđeno Dopplerom. (Jaka; Nizak)

## **Obrazloženje 3:**

Iako pravilno uzeta anamneza i klinički pregled mogu ukazati na prisustvo PAB kod pacijenta sa ulkusom na stopalu, njihova osjetljivost je isuviše niska da se PAB definitivno isključi. Čak i iskusni kliničari nakon izvršenog pregleda može u nalazu navesti da postoji prisustvo palpabilnih pulseva, uprkos prisustvu značajne ishemije (21). Stoga je neophodna objektivna procjena svih pacijenata. Kao što je već pomenuto u našem pregledu literature (12), ABI ( $< 0,9$ ) je koristan test za detekciju PAB kod pacijenata oboljelih od dijabetesa koji nemaju simptome i perifernu neuropatiju. Periferna neuropatija je povezana sa kalcifikacijom srednjeg zida potkoljenih arterija (Monckebergova skleroza), što dovodi do nekompresibilnih arterija i povišenih vrijednosti ABI, te negativno utiče na test. Međutim, kalcifikacija srednjeg zida ne mora prouzrokovati arterijsku stenozu i redukovan protok krvi (8,9,18). Isključenje pacijenata sa nekompresibilnim arterijama (definisane vrijednostima ABI  $\geq 1.3$ ) kao faktorom koji je povezan sa lošijim





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

ishodom za pacijente sa ishemijom ekstremiteta u određenom broju objavljenih studija, čini dodatnu teškoću za evaluaciju njegove dijagnostičke primjene (12, 22). Nasuprot tome, otkivanje trifazičnog Doppler talasa pomoću portabilnog Doppler aparata na stopalu je jak dokaz za odsustvo PAB. Isto važi i za mjerenje TBI, čija vrijednost od  $<0.75$  vrlo vjerovatno isključuje prisustvo PAB (12). Pritisak na palcu može biti lažno povišen zbog istih faktora koji utiču i na ABI (uključujući i digitalnu kalcifikaciju). Sve neinvazivne testove treba da izvode edukovani zdravstveni radnici na standardizovan način. Ne postoji dovoljno dokaza da podrže bilo koji od neinvazivnih dijagnostičkih modaliteta za detekciju PAB među različitim pacijentima oboljelim od dijabetesa. Zdravstveni radnici treba da budu svjesni ograničenja svakog dijagnostičkog modaliteta i moraju odlučiti koji da upotrebe, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, uzimajući u obzir stručnost lokalnog kadra i dostupnost testova.



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest



## Prognoza

**Koji simptomi, znaci, ili neinvazivni testovi za PAB ili smanjenu perfuziju i na kojem nivou odstupanja mogu predvidjeti zarastanje ulkusa na stopalu kod oboljelog od dijabetesa?**

### Preporuka 4:

Kod pacijenata oboljelih od dijabetesa koji imaju ulkus na stopalu i boluju od PAB ne postoje specifični simptomi ili znaci PAB koji pouzdano mogu ukazati na zarastanje ulkusa. Ipak, treba koristiti jedan od sljedećih jednostavnih testova kako bi pacijent i zdravstveni radnik dobili informaciju o potencijalu za zarastanje ulkusa. Bilo koji od ovih nalaza povećava vjerovatnoću zarastanja za najmanje 25% u odnosu na stanje prije testiranja: perfuzioni pritisak krvnih sudova kože >40mmHg, pritisak na palcu stopala >30mmHg ili TcPO<sub>2</sub> >25mmHg. (Jaka; Srednji)

### Preporuka 5:

Bez odlaganja preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom i izmjerenim vrijednostima pritiska na palcu < 30mmHg ili TcPO<sub>2</sub> < 25 mmHg. (Jaka; Nizak)

### Preporuka 6:

Preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju svim pacijentima sa dijabetesnim ulkusom i PAB bez obzira na rezultate neinvazivnih testova, kada se stanje ulkusa ne poboljša u roku od 6 nedjelja, uprkos optimalnom tretmanu. (Jaka; Nizak)

### Preporuka 7:

Dijabetesnu mikroangiopatiju ne treba smatrati uzrokom sporog zarastanja rane kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. (Jaka; Nizak)





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Obrazloženje 4-7:

U našem sistematskom pregledu literature su kao najkorisniji testovi za predviđanje zarastanja dijabetesnog ulkusa izdvojeni sljedeći testovi: pritisak perfuzije kože ( $\geq 40$  mmHg), pritisak na palcu ( $\geq 30$ ) i TcPO<sub>2</sub> ( $\geq 25$ ) (13). Sve navedeno povećava vjerovatnoću zarastanja za najmanje 25%, u jednoj ili više studija. S obzirom na varijabilnost PAB u pogledu njene distribucije, težine i simptoma, ne treba da iznenađuje činjenica da niti jedan dijagnostički modalitet nema dosljednu preciznost u predviđanju zarastanja. Interpretaciju specifičnih karakteristika PAB koja služi za predviđanje zarastanja ili nemogućnosti zarastanja rane na dijabetesnom stopalu treba razmatrati u kontekstu kvaliteta objavljene ali i dalje ograničene literature. Pored toga, predviđanje zarastanja je složen zadatak i povezan je, osim PAB, sa više varijabli kao što su: količina izgubljenog tkiva, prisustvo infekcije, mehaničko opterećenje ulkusa i prisustvo komorbiditeta (srčana insuficijencija, terminalni stadijum bolesti bubrega) (23). Zarastanje je povezano sa kombinacijom težine perfuzionog deficita i ostalih karakteristika stopala i samog pacijenta. Na kraju, šanse za zarastanje će biti povezane i sa kvalitetom daljnje njege koja bi trebalo da se usmjeri na svaki od gore pomenutih problema.

Dostupni podaci iz literature su zasnovani na univarijabilnoj analizi i ova mjerenja karakteristika PAB treba interpretirati u kontekstu drugih odrednica ishoda liječenja koji zajedno čine predijagnostičku vjerovatnoću. Predlažemo da se kod pacijenata sa relativno malom šansom za zarastanje, sa pritiskom na palcu  $< 30$  mmHg ili sa TcPO<sub>2</sub>  $< 25$  mmHg, razmotri radiološka obrada i revaskularizacija. Bez odlaganja treba razmotriti radiološku obradu i liječenje pacijenata koji imaju PAB i više vrijednosti pritiska uz prisustvo drugih prediktora loše prognoze kao što su infekcija ili ulkus velike površine, (24). Na kraju, zbog njihove ograničene dijagnostičke i prognostičke mogućnosti, nijedan od gore opisanih testova ne može u potpunosti isključiti PAB kao uzrok usporenog zarastanja ulkusa na stopalu koje ne reaguje na optimalno liječenje. Prema tome, kod takvih pacijenata bi trebalo bi uraditi radiološku obradu krvnih sudova sa ciljem procjene koristi koju će pacijent imati od revaskularizacije. Naknadna analiza slučaja ukazuje da je period od 4 sedmice dovoljan za procjenu mogućnosti zarastanja nekomplikovanih neuropatskih ulkusa stopala (25). U opservacionoj studiji dokazano je da je kraće vrijeme u kome se pristupilo revaskularizaciji ( $< 8$  nedelja) povezano sa većom vjerovatnoćom zarastanja dijabetesnog ishemijskog ulkusa stopala (26). Iz pragmatičnih razloga predlažemo da razmotrite mogućnost radiološke dijagnostike krvnih sudova i kasnije revaskularizacije kod pacijenata sa neuroshemijskim ulkusom bez poboljšanja unutar 6 sedmica i bez drugog vjerovatnog uzroka otežanog zarastanja. Ranije se smatralo da je dijabetesna mikroangiopatija važan uzrok lošeg zarastanja dijabetesnog ulkusa na stopalu, međutim, trenutno ne postoje dokazi koji podržavaju ovu tvrdnju, dok je PAB najvažniji uzrok smanjene perfuzije stopala kod pacijenta oboljelog od dijabetesa (27).



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest



Treba napomenuti i to da PAB nije jedini uzrok smanjene perfuzije donjih ekstremiteta, jer edem i infekcija takođe mogu da izazovu slabu oksigenaciju tkiva i sve ih treba adekvatno tretirati (28, 29).

**Koji simptomi, znaci i neinvazivni testovi za PAB, i na kojem nivou odstupanja, mogu predvidjeti rizik za buduću veliku amputaciju kod oboljelih od dijabetesa sa ulkusom stopala?**

## Preporuka 8:

Kod pacijenta sa ulkusom koji ne zarasta i vrijednostima pritiska na skočnom zglobu  $<50$  mmHg, ili vrijednostima ABI  $<0,5$ , bez odlaganja preporučiti radiološku dijagnostiku krvnih sudova i revaskularizaciju. (Jaka;Srednji)

## Obrazloženje 8:

Suprotno zarastanju, precizno predviđanje rizika za veliku amputaciju može pomoći u otkrivanju pacijenata koji će imati koristi od rane radiološke dijagnostike krvnih sudova i revaskularizacije u pokušaju spašavanja ekstremiteta. Prediktivni testovi koji ukazuju na mogućnost velike amputacije su: pritisak na skočnom zglobu  $< 50$ mmHG, fluoresceinski „toe slope“ (indocijanin zelena fluorescentna angiografija) (30), a najčešće se koristi kombinacija ABI ( $< 0.5$ ) i pritiska na članku ( $< 50$  mmHG). Svaki od ovih testova može i sa više od 25% tačnosti da izdvoji pacijenta kod kojeg postoji rizik, a u slučaju kad se testovi kombinuju ova vrijednost raste do oko 40% (13).

U našem sistematskom pregledu literature nismo pronašli studije koje ispunjavaju naše kriterijume za uključivanje i koje su ispitale prediktivnu vrijednost TcPO<sub>2</sub> za veliku amputaciju. Takođe, odluku o velikoj amputaciji ne treba donositi ni samo na osnovu vrijednosti perfuzionog pritiska. Predviđanje velike amputacije je teško i zavisi od mnogih faktora. Ne postoji mjerna vrijednost koja bi se mogla uzeti kao marker za prepoznavanje rizika za amputaciju (pozitivan omjer vjerovatnoće  $> 10$ ) (13), a odluku o izvođenju velike amputacije prije bilo kakvog pokušaja revaskularizacije ne treba donositi samo na osnovu mjerenja perfuzije.





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Liječenje

**Kada se razmatra revaskularizacija, koju radiološku metodu treba upotrijebiti za dobijanje informacija o anatomskim strukturama?**

### *Preporuka 9:*

Kada se procjenjuje mogućnost revaskularizacije, može se koristiti jedna od sljedećih dijagnostičkih procedura s ciljem prikupljanja informacija o anatomskim strukturama: kolor Doppler ultrazvuk, CT-angiografija, MR-angiografija ili intraarterijska digitalna suptrakciona angiografija. Mora se u potpunosti procijeniti arterijska cirkulacija donjih ekstremiteta, sa detaljnim prikazom potkoljenih i pedalnih arterija. (Jaka; Nizak)

### *Obrazloženje 9:*

Donošenje odluke o tome kojem je pacijentu neophodna revaskularizacija arterija donjeg ekstremiteta i koji hirurški zahvat koristiti je složeno i zahtijeva adekvatnu radiološku dijagnostiku koja vodi do adekvatne terapije. Neprihvatljivo je osloniti se samo na klinički pregled; prije revaskularizacionog zahvata moraju se obezbijediti informacije o anatomiji donjeg ekstremiteta, koje će prikazati prisustvo, težinu i distribuciju arterijskih stenoza i okluzija. Od presudnog je značaja da se kod pacijenata oboljelih od dijabetesa obezbijedi detaljna radiološka dijagnostika potkoljenih i pedalnih arterija, uz posebno ispitivanje pedalne cirkulacije. Tehnike koje prikazuju arterijski sistem donjeg ekstremiteta su duplex ultrazvuk, MR angiografija, KT angiografija i digitalna suptrakciona angiografija. Svaka od ovih metoda ima svoje prednosti, mane i kontraindikacije, kao što je opisano u prethodnom «Izveštaju o napretku» (*eng. Progress Report*) naše radne grupe (27). Zdravstveni radnici moraju poznavati sve ove metode i njihova ograničenja za svakog pacijenta pojedinačno. Odluka o tome koja će dijagnostička metoda koristi zavisice od kontraindikacija koje pacijent ima, kao i od lokalne dostupnosti opreme i stručnosti kadra.





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest



## Koji su ciljevi, ishodi i komplikacije endovaskularne terapije i standardne vaskularne hirurgije kod pacijenata oboljelih od dijabetesa koji imaju ulkus na stopalu i PAB?

### Preporuka 10:

Cilj revaskularizacije je da se uspostavi direktan protok kroz najmanje jednu od arterija stopala, a poželjno je da je to bude arterija koja snabdijeva anatomske područje rane, s ciljem postizanja minimalnog perfuzionog pritiska krvnih sudova kože  $\geq 40$  mmHg, pritiska na palcu stopala  $\geq 30$  mmHg ili TcPO<sub>2</sub>  $\geq 25$  mmHg. (Jaka; Nizak)

### Obrazloženje 10:

Ranije je revaskularizacija donjih ekstremiteta imala za cilj osiguranje protoka krvi u najvećem krvnom sudu koji ishranjuje stopalo (18). Nedavne serije slučajeva pokušale su da utvrde da li će revaskularizacija angiosome koja direktno ishranjuje područje ulkusa poboljšati ishod, odnosno ubrzati zarastanje ili spriječiti amputaciju. Prema ovoj teoriji, stopalo se može podijeliti u tri trodimenzionalna bloka tkiva koji se nazivaju angiosome, od kojih svaka ima arteriju koja ga ishranjuje. Dokazano je da uspostavljanje pulsabilnog protoka krvi kroz snabdijevajuću arteriju, direktno do područja gdje se nalazi ulkus, ima bolje rezultate od uspostavljanja protoka preko kolateralnih krvnih sudova koji vode porijeklo iz susjedne angiosome (31). Nažalost, kod mnogih od serija slučajeva koje opisuju rezultate ovog pristupa postoji visok rizik od pristrasnosti zbog nejasnih indikacija i nedostatka pokušaja da se ulkus adekvatno razvrsta prema trajanju ili težini (14, 32). Pored toga, ostaju pitanja o primjenljivosti i izvodivosti revaskularizacije uslovljene angiosomom u svakodnevnoj kliničkoj praksi i efekta dijabetesa na angiosomu. Bez obzira koji teorijski koncept se nalazi u osnovi intervencije, čini se da je najpoželjnije, kad god je to moguće, poboljšati protok krvi do anatomske područja gdje se nalazi ulkus.

### Preporuka 11:

Centar za liječenje ulkusa stopala kod pacijenata oboljelih od dijabetesa treba da ima stručnjake i brz pristup ustanovama neophodnim za dijagnozu i liječenje PAB, kako za endovaskularne tehnike, tako i za operacije premoštavanja krvnih sudova. (Jaka; Nizak)





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## **Preporuka 12:**

Nakon izvršene revaskularizacije u cilju liječenja ulkusa kod pacijenta sa dijabetesom, u sklopu sveobuhvatnog terapijskog plana, daljnji tretman pacijenta bi trebalo da nastavi multidisciplinarni tim. (Jaka; Nizak)

## **Preporuka 13:**

Ne vršiti dekompresiju nerva u sklopu prevencije ulkusa kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom.

## **Objašnjenje 11-13:**

Prirodni tok bolesti pacijenta sa PAB i ulkusom na stopalu je i dalje slabo opisan, ali u dvije studije koje su prikazale rezultate liječenja oboljelih od dijabetesa i sa ishemijom ekstremiteta koji nisu revaskularizovani, stopa spašavanja ekstremiteta je iznosila oko 50% u jednoj godini (5,33). Nakon revaskularizacionog zahvata većina studija je objavila stopu spriječene amputacije od 80-85% i zarastanje ulkusa >60% u toku 12 mjeseci (14). Kvalitet dokaza za izbor tehnike revaskularizacije (angioplastika ili premoštavanje krvnih sudova) kod pacijenata sa teškim oblikom PAB i dijabetesnim ulkusom na stopalu je nizak zbog raznolikosti indikacija za intervenciju, slabo definisane grupe pacijenata i više potencijalnih faktora koji mogu uticati na oboljenje. U našem sistematskom pregledu glavni ishodi liječenja, amputacije i komplikacije uglavnom su slični kod obje tehnike (14). Neki stručnjaci predlažu da pacijentima kod kojih je potrebna revaskularizacija donjih ekstremiteta, da se uvijek prije razmatranja hirurške revaskularizacije prvo uradi angioplastika. Međutim, ne postoje objavljeni dokazi koji bi podržali ovakav pristup i rezultati i otvorenih i endovaskularnih zahvata će u velikoj mjeri zavisiti od dostupnosti opreme i stručnosti osoblja u datoj ustanovi, kao i od morfološke distribucije PAB (27). Otvorena i endovaskularna revaskularizacije se sve češće kombinuju, a kod svakog pacijenta pojedinačno treba procijeniti koji pristup najbolje odgovara, u odnosu na specifičnost stanja i stručnost vaskularnih hirurga. Pacijente treba liječiti u centrima koji mogu da ponude oba pristupa, a izbor tehnike se vrši na osnovu dužinu lezije, dostupnosti autogenog venskog grafta i pacijentovog komorbiditeta.

Stopa perioperativnog mortaliteta kod oboljelih od dijabetesa i sa ishemijskim ulkusom na stopalu je <5% u većini studija, ali glavne sistemske bolničke komplikacije primjećene su kod oko 10% pacijenata kod otvorenog i kod endovaskularnog zahvata, vjerovatno zbog lošeg opšteg zdravstvenog stanja ovih pacijenata (14). Ishodi intervencija su lošiji kod pacijenata oboljelih od dijabetesa sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije, i to sa stopom perioperativnog mortaliteta od 5% i stopom



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*



mortaliteta u prvoj godini od oko 40% (14). Međutim, čak i kod ovih pacijenata se mogu dobiti povoljni rezultati, ali većina studija opisuje godišnju stopu spriječenih amputacija oko 70% (14). Svaki revaskularizacioni zahvat treba da bude dio sveobuhvatnog plana liječenja koji obuhvata saniranje infekcije, redovan debridman, biomehaničko rastrećenje, kontrolu glukoze u krvi i liječenje komorbiditeta.

## **Preporuka 14:**

Pacijenti sa znacima PAB i infekcijom stopala su u posebno visokom riziku za veliku amputaciju donjeg ekstremiteta i zahtijevaju hitno liječenje. (Jaka; Srednji)

## **Objasnenje 14:**

Kako je navedeno u našem ranijem "Izveštaju o napretku" - "vrijeme je tkivo", i to posebno kod pacijenata koji imaju inficiran ishemijski dijabetesni ulkus na stopalu (27). Kod pacijenata sa znacima PAB i infekcijom stopala postoji posebno visoki rizik za veliki gubitak tkiva i za veliku amputaciju, te ih treba tretirati kao medicinsku hitnoću. U jednoj velikoj opservacionoj studiji praćena je učestalost velikih i malih amputacija kod ovih pacijenata, te je nakon godinu dana procenat velikih amputacija bio 10% a malih 44% (4). U ishemijskom dijabetesnom stopalu infekcije se mogu ekstremno brzo širiti i ukoliko se zakasni sa liječenjem, mogu dovesti do sepse koja ugrožava život (34). Kod svih pacijenata kod kojih se razvila duboka infekcija stopala treba razmotriti hitnu drenažu sa uklanjanjem svog nekrotičnog tkiva i početi intravensku antibiotsku terapiju čim se uzme materijal za mikrobiološku analizu. Istovremeno, kada se infekcija stavi pod kontrolu i pacijent se stabilizuje, treba procijeniti vaskularni status i odlučiti se za postupak revaskularizacije. Po uspostavi dotoka krvi u tkivo i saniranju infekcije, postoji mogućnost da će biti potreban rekonstruktivni zahvat na mekim i koštanim tkivima radi obezbjeđenja zatvaranje rane i formiranja funkcionalnog stopala. Međutim, u slučaju teške infekcije ishemijskog stopala, naročito kod pacijenata sa sistemskim znacima sepse (npr. hemodinamska nestabilnost), hitna amputacija može biti jedina opcija (27). Kod pacijenata kod kojih infekcija ne ugrožava ekstremitet i nije dijagnostikovana PAB, potrebno je prije hirurškog debridmana poboljšati dotok krvi u stopalo čime se sprečava nepotrebno uklanjanje potencijalno vitalnog tkiva. (35,36).





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Postoje li pacijenti kod koji ne bi trebalo izvršiti revaskularizaciju, a boluju od dijabetesnog ulkusa i PAB?

### *Preporuka 15:*

Izbjegavati revaskularizaciju kod pacijenata kod kojih je odnos rizika i koristi nepovoljan za pacijenta. (Jaka; Nizak)

### *Obrazloženje 15:*

Revaskularizacija donjih ekstremiteta kod pacijenata oboljelih od dijabetesa i PAB je visokorizičan postupak. Pacijenti sa dijabetesnim ulkusom na stopalu i PAB imaju značajan komorbiditet, kao što su kardiovaskularne i bubrežne bolesti (1,23). Ako ne postoji potencijal za zarastanje ulkusa ili kada je velika amputacija neizbežna, revaskularizaciju uopšte ne treba razmatrati. Izuzetak je situacija kada se planira transtibijalna amputacija, a odsutni su poplitealni ili femoralni puls jer je tada potrebno razmotriti radiološku obradu i vaskularnu intervenciju. Kako ne postoji pouzdan scoring sistem za identifikovanje ovakvih pacijenta, u proces donošenja kliničke odluke može biti potrebno uključiti i samog pacijenta, zajedno sa multidisciplinarnim timom. Na primjer, revaskularizacija nije primjerena za pacijente sa slabim opštim stanjem, za pacijente kod kojih se ne očekuje dug životni vijek, koji imaju nizak funkcionalni status, koji su vezani za postelju ili za pacijente sa velikim nekrotičnim promjenama stopala koje bi onemogućile funkcionalnost sačuvnog ekstremiteta.

Pored stanja koja su veliki rizik za izvođenje revaskularizacije, postoje i ona stanja gdje nije potpuno jasan odnos koristi i štete za pacijenta od provedene revaskularizacije. Uvijek treba imati na umu da je zarastanje čak i težih ishemijskih ulkusa moguće bez revaskularizacije, kao što je prikazano u dvije opservacione studije koje su navele stopu zarastanja od 50% (sa i bez malih amputacija).



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*



## Da li je moguće smanjenje kardiovaskularnog rizika kod pacijenata oboljelih od dijabetesa sa ishemijskim ulkusom na stopalu?

### *Preporuka 16:*

Kod svih pacijenata oboljelih od dijabetesa sa ishemijskim ulkusom treba strogo kontrolisati kardiovaskularni status, što uključuje i podršku za prestanak pušenja, liječenje hipertenzije i propisivanje statina, kao i malih doza aspirina ili klopidogrela. (Jaka; Nizak)

### *Obrazloženje 16:*

Ovo pitanje nije obrađeno u našem sistematskom pregledu (14), ali je ova smjernica u skladu sa ostalim preporukama vezanima za oboljele od PAB (17, 36). Kardiovaskularni morbiditet i mortalitet su značajno povišeni kod pacijenata oboljelih od dijabetesa, koji imaju ulkus na stopalu i PAB; ovi pacijenti imaju stopu petogodišnjeg mortaliteta od 50% (14). U jednoj studiji kod pacijenata sa neuro-ishemijskim dijabetesnim ulkusom na stopalu, uvođenje stroge kontrole faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (npr. antikoagulansi, statini i antihipertenzioni lijekovi, kada je indikovano) je smanjilo petogodišnju smrtnost sa 58% na 36% (20).





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

## Literatura

1. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18-25.
2. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006;29:1784-7.
3. Beckert S, Witte M, Wicke C, Konigsrainer A, Coerper S: A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2006;29:988-992.
4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747-55.
5. Elgzyri T, Larsson J, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:110-7.
6. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002;25:113-120.
7. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *Clin Epidemiol* 1997;50:659-68.
8. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982;284:928-30.
9. Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1995;29:169-172.
10. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197-1203.
11. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-34
12. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral arterial disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
13. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing and/or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
14. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Boyko E, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC. Effectiveness of Revascularisation of the Ulcerated Foot in Patients with Diabetes and Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
15. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:1-52



# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*



16. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* 1998;158:1357–1364.
17. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulkusation: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:574-600.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, on behalf of the TASC II Working Group. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl S): S5–S67.
19. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Londahl M, Nyberg P, Thorne J. Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulkus in diabetic patients. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53:1582-8.
20. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulkus patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care*. 2008;31:2143-7.
21. Andros G, Harris RW, Dulawa LB, Oblath RW, Salles-Cunha SX. The need for arteriography in diabetic patients with gangrene and palpable foot pulses. *Arch Surg* 1984; 119: 1260–1263.
22. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vogelea J, Mahler F, Zwicky S, Baumgartner I. Falsely high ankle-brachial index predicts velika amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2006;11:69-74.
23. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulkuss: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 398–407
24. Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ. Rate of healing of neuropathic ulkuss of the foot in diabetes and its relationship to ulkus duration and surface area. *Diabetes Care* 2007;30:660-63.
25. Sheehan P1, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulkuss over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*. 2003;26:1879-82.
26. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulkus in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:440-6.
27. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulkus. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:218-24
28. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Smith DG, Davignon DR, Pecoraro RE. Predictors of transcutaneous oxygen tension in the lower limbs of diabetic subjects. *Diabet Med* 1996; 13: 549–554.
29. Pinzur MS, Stuck R, Sage R, Osterman H. Transcutaneous oxygen tension in the dysvascular foot with infection. *Foot Ankle* 1993; 14: 254–256.
30. Wallin L, Bjornsson H, Stenstrom A. Fluroescen angiography for predicting healing of foot ulkuss. *Acta orthop scand* 1989;60:40-44.
31. Alexandrescu VA. Commentary: myths and proofs of angiosome applications in CLI: where do we stand? *J Endovasc Ther*. 2014;6:16-24
32. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2013;58:814-26.
33. Lepantalo M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:153-7





# IWGDF Smjernice za dijagnozu, prognozu i liječenje periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesnim ulkusom na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za perifernu arterijsku bolest*

34. Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL Sr, Armstrong DG. A step-wise approach for surgical management of diabetic foot infections. J Vasc Surg. 2010;52(3 Suppl):72S-75S.
35. Stone PA, Back MR, Armstrong PA, Flaherty SK, Keeling WB, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF. Midfoot amputations expand limb salvage rates for diabetic foot infections. Ann. Vasc. Surg. 2005; 19, 805–811
36. Sheahan MG, Hamdan AD, Veraldi JR, McArthur CS, Skillman JJ, Campbell DR et al., Lower extremity minor amputations: the roles of diabetes mellitus and timing of revascularization. J. Vasc. Surg. 2005;42: 476–480
37. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diabetic foot problems. Inpatient management of diabetic foot problems. Clinical Guideline 119. London: NICE.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr 26;336(7650):924-926.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## **Autori:**

F.L. Game<sup>1</sup>, J. Apelqvist<sup>2</sup>, C. Attinger<sup>3</sup>, A. Hartemann<sup>4</sup>, R. J. Hinchliffe<sup>5</sup>, M. Löndahl<sup>2</sup>, P.E. Price<sup>6</sup>, W.J. Jeffcoate<sup>7</sup>; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)

## **Institucije:**

1. Department of Diabetes and Endocrinology, Derby Teaching Hospitals NHS FT, Derby UK
2. Department of Endocrinology, Skåne University Hospital, Sweden
3. Department of Plastic Surgery, Medstar Georgetown University. Hospital, Washington, DC, USA
4. Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris 6 University, ICAN, France
5. St George's Vascular Institute, St George's Healthcare NHS Trust, London, UK
6. Vice-Chancellors' Office, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK
7. Department of Diabetes and Endocrinology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham UK

## **Adresa za korespodenciju:**

Dr Fran Game, Department of Diabetes and Endocrinology, Derby Teaching Hospitals NHS FT, Uttoxeter Road, Derby DE22 3NE, UK. Frances.game@nhs.net

## **Prevod:**

Gordana Ljubojević, Saša Tomić, Snježana Novaković Bursać, Nataša Tomić, Tatjana Ivanković Zrnić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Preporuke

### Klasifikacija/Dijagnoza

1. Infekcija dijabetesnog stopala mora biti dijagnostikovana klinički, na osnovu prisustva lokalnih ili sistemskih znakova ili simptoma inflamacije. (Jaka; Nizak)
2. Procijenite težinu svake infekcije dijabetesnog stopala koristeći klasifikacionu šemu Američkog društva za infektivne bolesti / Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo. (Jaka; Srednji)

### Osteomijelitis

3. Za inficiranu otvorenu ranu, izvesti test „sonda-kost“; kod pacijenata sa niskim rizikom za nastanak osteomijelitisa negativan test u velikoj mjeri isključuje dijagnozu, dok kod pacijenata sa visokim rizikom pozitivan test u velikoj mjeri potvrđuje dijagnozu. (Jaka; Visok)
4. Značajno povišeni serumski upalni markeri, naročito brzina sedimentacije eritrocita, ukazuju na osteomijelitis kod suspektnih slučajeva. (Slaba; Srednji)
5. Konačna dijagnoza infekcije kosti zahtijeva pozitivne rezultate mikrobioloških analiza (optimalno i histoloških analiza) i ispitivanje koštanog uzorka uzetog u aseptičnim uslovima, što se obično izvodi samo kada je dijagnoza upitna ili je određivanje osjetljivosti na antibiotik uzročnog patogena od izuzetne važnosti. (Jaka; Srednji)
6. Vjerovatnu dijagnozu infekcije kosti imamo ako su pozitivni rezultati kombinacije dijagnostičkih testova, kao što su test „sonda/kost“, nivo serumskih upalnih markera, RTG, NMR ili scintigrafija kostiju. (Jaka; Slab)
7. Izbjegavati korištenje rezultata dobijenih uzimanjem mekotkivnih uzoraka ili uzoraka tkiva fistuloznog sinusa za određivanje antibiograma u terapiji osteomijelitisa, zato što ovi rezultati ne odražavaju tačnu mikrobiološku kulturu koštanog tkiva. (Jaka; Srednji)
8. Uraditi nativni RTG snimak stopala u svim slučajevima infekcije dijabetesnog stopala koje nisu površinske. (Jaka; Nizak)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

- Uradi NMR kada su neophodni napredni radiološki testovi za postavljanje dijagnoze osteomijelitisa dijabetesnog stopala. (Jaka;Umjeren)
- Kada NMR nije dostupna ili je kontraindikovana, razmotriti scintigrafiju kostiju sa leukocitima obilježenim radionuklidom, ili ako je moguće SPECT/CT ili 18 F- FDG PET/CT. (Slaba;Srednji)

## Pocjena težine

- Kod prve procjene svakog inficiranog stopala odrediti vitalne znake i uraditi odgovarajuće analize krvi, debridman rane, test „sonda-kost“ i procjenu dubine i obima infekcije, kako bi mogli ustanoviti težinu infekcije. (Jaka;Srednji)
- Kod prvog pregleda procijeniti arterijsku perfuziju i odlučiti da li je, i kada neophodno izvršiti ispitivanje vaskularnog statusa ili revaskularizaciju. (Jaka;Nizak)

## Mikrobiološka razmatranja

- Radi određivanja uzročnika infekcije i njegove osjetljivosti na antibiotike, uzmite mikrobiološki materijal, poželjnije uzorak tkiva, nego bris inficirane rane. (Jaka;Visok)
- Ne ponavljajte uzimanje mikrobiološkog materijala osim u slučajevima kada nema kliničkog odgovora na terapiju ili radi povremenog praćenja infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima. (Jaka;Nizak)
- Prikupljene uzorke poslati odmah u mikrobiološku laboratoriju u sterilnim transportnim kontejnerima, zajedno sa informacijama o vrsti uzorka i lokaciji rane. (Jaka;Nizak)

## Hirurški tretman

- Konsultovati hirurga u određenim slučajevima umjerene, i u svim slučajevima teške infekcije dijabetesnog stopala. (Slaba;Nizak)
- Uradi hitnu hiruršku intervenciju u slučaju dubokog apscesa, kompartment sindroma i u svim slučajevima nekrotizirajuće infekcije mekog tkiva. (Slaba;Nizak)





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

- 18.** Razmotriti hiruršku intervenciju u slučajevima osteomijelitisa praćenog širenjem infekcije kroz meko tkivo, razaranjem mekotkivnih ovojnica; progresivnom koštanom destrukcijom na RTG snimku ili protruzijom kosti kroz ulkus. (Jaka;Nizak)

## **Antimikrobna terapija**

- 19.** Dok gotovo svako klinički inficirano dijabetesno stopalo zahtijeva antimikrobnu terapiju, ne tretirati klinički neinficirane rane antimikrobnom terapijom. (Jaka;Nizak)
- 20.** Odabrati specifične antibiotike za liječenje na osnovu vjerovatnih ili dokazanih uzročih patogena, njihove osjetljivosti na antibiotike, ozbiljnosti kliničke slike, dokaza efikasnosti antibiotika kod infekcije dijabetesnog stopala i troškova. (Jaka;Srednji)
- 21.** Antimikrobna terapija u trajanju od 1-2 sedmice je obično dovoljna za većinu blagih i umjerenih infekcija. (Jaka;Visok)
- 22.** Inicijalno ordinirati parenteralnu terapiju za većinu ozbiljnih i za neke umjerene infekcije, a preći na peroralnu terapiju kada infekcija odreaguje na terapiju. (Jaka;Nizak)
- 23.** Nemojte koristiti specifične vrste pokrivača u tretmanu infekcije dijabetesnog stopala s ciljem prevencije ili unapređenja ishoda liječenja infekcije. (Jaka;Visok)
- 24.** Za osteomijelitis dijabetesnog stopala predlažemo 6 sedmica antibiotske terapije za pacijente kod kojih nije rađena resekcija inficirane kosti, kao i ne duže od jedne sedmice antibiotske terapije ukoliko je izvršena resekcija kosti. (Jaka;Srednji)
- 25.** Ne predlažemo upotrebu bilo kakve adjuvantne terapije za infekciju dijabetesnog stopala. (Slaba;Nizak)
- 26.** Kada liječite infekciju dijabetesnog stopala, procijenite da li su korištena tradicionalna ljekovita sredstva i raniju upotrebu antibiotika te razmotrite lokalne bakterijske patogene i njihovu osjetljivost. (Jaka;Nizak)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala



## Uvod

U posljednjim decenijama sa porastom prevalencije dijabetesa dolazi i do porasta komplikacija na stopalu, uključujući infekcije. Razvoj infekcije stopala je udružen sa značajnim morbiditetom, uključujući bolnost, smanjenje fizičkog i mentalnog kvaliteta života (2), potrebu za odlaske ljekarima, njegu rane, antimikrobnu terapiju i često hirurške zahvate. Osim toga, infekcija stopala ostaje najčešća komplikacija dijabetesa koja zahtjeva hospitalizaciju i najčešći je razlog koji ubrzano dovodi do amputacije donjeg ekstremiteta (3-6). Liječenje infekcije zahtijeva posebnu pažnju kako bi se ispravno postavila dijagnoza, obezbijedili adekvatni uzorci za mikrobiološku analizu, napravio pažljiv izbor empirijske i definitivne antimikrobne terapije, brzo odlučilo kada je potreban hirurški zahvat i obezbijedile sve druge potrebne metode za liječenje rane. Iz ovih razloga, interdisciplinarni tim bi trebao, kada god je to moguće, da uključi specijalistu za infektivne bolesti ili mikrobiologa (7). Sistematski, maksimalno moguće sveobuhvatan i na dokazima zasnovan pristup infekciji dijabetičnog stopala bi trebalo da doprinese boljem ishodu liječenja.

## Formulisanje preporuka

Ovaj izvještaj stručnog panela o infektivnim bolestima Međunarodne radne grupe za dijabetično stopalo je ažurirana verzija izvještaja objavljenog 2012. godine (8). On uključuje informacije iz istovremeno objavljenog „Sistematskog pregleda intervencija u liječenju infekcije dijabetičnog stopala“ (9) kao i informacije iz nesistematskog pregleda literature, pokrivajući svaku od oblasti ovih smjernica. Namjera nam je da predstavimo kratak pregled koji će pomoći kliničarima širom svijeta u dijagnostikovanju i tretmanu infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa. Ovaj dokument prati novousvojeni format svih IWGDF vodiča, a obezbjeđuje i preporuke koje su ocijenjene na osnovu GRADE sistema<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Preporuke u ovim Smjernicama su formulisane na osnovu sistema ocjenjivanja „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) koji se koristi prilikom pisanja kliničkih vodiča (37). Za mnogo starije podatke iz sistematskog pregleda koji je u osnovi ovih smjernica, ne možemo izračunati ni procijeniti dosljednost, direktnost ili preciznost, što je potrebno da bi se u potpunosti procijenio kvalitet dokaza. Zato smo odlučili da ocijenimo kvalitet dokaza na osnovu: rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskog mišljenja, te da ocijenimo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“, ili „nizak“. Procijenili smo pouzdanost svake preporuke kao «jaka» ili «slaba» na osnovu kvaliteta dokaza, odnosa između koristi i štete, stavova i preferencija pacijenata i troškova (korištenja resursa). U ovim smjernicama je iza svake preporuke napisano obrazloženje.*





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Patofiziologija

### *Infekcije dijabetesnog stopala*

Kod osoba oboljelih od dijabetesa infekcija stopala je sve češći problem koji se dovodi u vezu sa dužinom trajanja bolesti, i prema tome je vjerovatna komplikacija dijabetesa. Infekciju je najbolje definisati kao ulazak i razmnožavanje mikroorganizama u tkivu domaćina što izaziva inflamatorni odgovor, obično praćen destrukcijom tkiva. Infekcija dijabetesnog stopala se klinički definiše kao manifestacija procesa u mekom tkivu ili kosti na bilo kojem mjestu ispod nivoa maleolusa kod osobe oboljele od dijabetesa. Ove infekcije obično počinju na mjestu narušenog integriteta kože, tipično na mjestu traume ili ulkusa (10). Periferna neuropatija (najčešće senzorna, ali također motorna i autonomna) je glavni faktor koji dovodi do prekida integriteta kože; otvorene rane obično postaju kolonizovane (obično florom sa kože) i u mnogo slučajeva se na kraju razvije infekcija. Ishemija stopala povezana sa perifernom arterijskom bolešću je također česta kod pacijenata sa infekcijom dijabetesnog stopala. Prisustvo ishemije ekstremiteta, iako rijetko primarni uzrok rana na stopalu, povećava rizik za infekcije rana (11,12) i negativno utiče na ishod infekcije (6,13). Rane stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa često postaju hronične što se dovodi u vezu sa prisustvom završnih produkata napredne glikacije uzrokovanog hiperglikemijom, te sa prisustvom stalne inflamacije i apoptoze (14,15). Predisponirajući faktori za nastanak infekcije stopala su: duboke rane, rane koje sporo zarastaju ili koje se ponavljaju, traumatska etiologija rane, dijabetesom uzrokovani poremećaji funkcije neutrofila i hronična bubrežna insuficijencija (11,16-19).

### *Širenje infekcije*

Većina infekcija dijabetesnog stopala je površinska kada se prvi put javi, ali mikroorganizmi se mogu proširiti i na susjedna potkožna tkiva kao što su fascija, tetive, mišići, zglobovi i kosti. Anatomija stopala, podijeljena na nekoliko krutih ali i međusobno povezanih kompartmenta, omogućava proksimalno širenje infekcije (20). Inflamatorni odgovor uzrokovan infekcijom može izazvati pritisak u kompartmentu do prekomjernog povećanja kapilarnog pritiska, što dovodi do ishemijske nekroze tkiva (21,22). Tetive unutar kompartmenta omogućavaju proksimalno širenje infekcije, obično iz zone visokog u zonu nižeg pritiska. Virulencija bakterija može imati bitnu ulogu u ovim kompleksnim infekcijama. Pokazalo se da sojevi *Staphylococcus aureus*-a izolovani iz ulkusa bez kliničkih znakova infekcije imaju manju virulenciju od sojeva izolovanih iz ulkusa koji su inficirani (23). Slično tome,



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



klonalni kompleks 398 meticilin-osjetljivog *Staphylococcus aureus*-a sa tropizmom prema kosti izolovan je kao glavni stafilokokni patogen u razvoju osteomijelitisa u sklopu osteomijelitisa dijabetesnog stopala (24).

## *Sistemske znake infekcije*

Sistemske znake (npr. povišena tjelesna temperatura, drhtavica), visoke vrijednosti leukocita i veći metabolički poremećaji nisu uobičajeni za pacijente sa infekcijom dijabetesnog stopala, ali njihovo prisustvo ukazuje na težu infekciju koja može ugroziti ekstremitet ili čak život pacijenta (6). Ukoliko nije dijagnostikovana i pravilno liječena, infekcija dijabetesnog stopala ima tendenciju progresije koja je nekad rapidna (25). Stoga je potrebno da iskusan stručnjak (ili tim) pregledaju pacijenta sa infekcijom dijabetesnog stopala unutar 24 sata (26).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Dijagnoza i klasifikacija

### *Preporuka 1:*

Infekcija dijabetičnog stopala mora biti dijagnostikovana klinički, na osnovu prisustva lokalnih ili sistemskih znakova ili simptoma inflamacije. (Jaka; Nizak)

### *Preporuka 2:*

Procijenite težinu svake infekcije dijabetičnog stopala koristeći klasifikacionu šemu Američkog društva za infektivne bolesti / Međunarodne radne grupe za dijabetično stopalo. (Jaka;Srednji)

### *Obrazloženje 1&2:*

U kliničkom pregledu pacijenta sa dijabetičnom ranom na stopalu treba prvo procijeniti prisustvo infekcije dijabetičnog stopala i, ukoliko je prisutna, klasifikovati težinu infekcije. Tokom više od tri prethodne decenije eksperti su predložili mnoge šeme klasifikacije za rane na dijabetičnom stopalu. Većina klasifikacija kao parametar koristi veličinu i dubinu rane, prisustvo ili odsustvo gangrene, neuropatije ili arterijske insuficijencije. Nekoliko klasifikacija ulkusa dijabetičnog stopala uključuje samo prisustvo ili odsustvo „infekcije“ (koja je nedefinisana). Samo dvije, skoro identične šeme predložene od strane Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA) i IWGDF (dio “infekcija” PEDIS klasifikacije) opisuju kako definisati i prisustvo i težinu infekcije (vidi Tabelu 1) (27-30). Nekoliko drugih vodiča, uključujući one izrađene u Španiji, Francuskoj i Velikoj Britaniji (NICE), su usvojili klasifikaciju infekcije IDSA/IWGDF (26,31-33).

Cjelovit PEDIS sistem (koji uključuje klasifikaciju prema drugim karakteristikama rane kao što su arterijska bolest, neuropatija i veličina rane) formiran od strane IWGDF je prvobitno bio razvijen u istraživačke svrhe, ali također može da posluži i kao klinička klasifikacija (29,34). U nekoliko prospektivnih studija je dokazano da klasifikacija infekcije dijabetičnog stopala putem cjelovitog PEDIS sistema (35,36) ili dijela šeme o infekcijama IDSA/IWGDF (6) može da predvidi potrebu za hospitalizacijom ili amputacijom donjeg ekstremiteta. Dvije nedavno objavljene retrospektivne kohortne studije iz jednog centra obrađuju pitanje da li prisustvo sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS), koje odvaja umjerenu od teže infekcije, u stvari predviđa ishod liječenja. Ove





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



studije ispituju razlike u ishodima liječenja između hospitalizovanih pacijenata koji imaju infekciju dijabetesnog stopala, sa i bez SIRS (tj. PEDIS stepen 3 naspram stepena 4). U jednoj studiji pacijenti sa infekcijom 4. stepena su imali 7,1 puta veći rizik za veliku amputaciju i 4 dana dužu hospitalizaciju u odnosu na pacijente sa infekcijom 3. stepena (37). U drugoj publikaciji pacijenti sa infekcijom dijabetesnog stopala ocijenjenom kao stepen 4 u poređenju sa 3. stepenom infekcije dijabetesnog stopala su imali značajno duže trajanje hospitalizacije (8 naspram 5 dana) i neznčajnu razliku u procentu spriječenih amputacija (80% naspram 94%) (38). Druga nedavno objavljena retrospektivna kohortna studija je ispitivala rezultate liječenja kod 57 pacijenata sa infekcijom dijabetesnog stopala u odnosu na stepen do koga su se ljekari pridržavali preporuka iz IDSA vodiča (39). Studija je pokazala da su stope pridržavanja različitim preporukama varirale od veoma visokog do veoma niskog nivoa, ali da se ljekari nisu pridržavali svih smjernica niti u jednom toku liječenja. U ovoj maloj i nedovoljno dobro dizajniranoj studiji stepen pridržavanja preporukama nije doveden u vezu sa kliničkim ishodima, ali vrlo vjerovatno je da su pacijenti sa teškim infekcijama imali lošije kliničke rezultate. Iznenadjujući podatak je taj da je odgovarajuća empirijska i ciljana antibiotska terapija povezana sa neuspjehom liječenja.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

**Tabela 1.** Sistem za klasifikaciju i određivanje prisustva i težine infekcije stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa razvijen od strane Američkog društva za infektivne bolesti (eng. Infectious Diseases Society of America -IDSA) i dio PEDIS klasifikacije Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (IWGDF) (29,30)

Klasifikacija infekcije sa definicijama	IWGDF / IDSA klasifikacija
<b>Neinficirana:</b> Nema sistemskih ili lokalnih simptoma ili znakova infekcije	<b>1</b> (neinficirana)
<b>Inficirana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prisutni su najmanje dva od sljedećih znakova               <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalni otok ili induracija</li> <li>• eritem &gt; 0,5 cm* oko rane</li> <li>• lokalna osjetljivost i bol</li> <li>• lokalna toplota</li> <li>• purulentna sekrecija</li> </ul> </li> <li>- Drugi uzroci inflamatornog odgovora kože moraju biti isključeni (npr. trauma, giht, akutna Šarkoova neuroosteoartropatija, prelom, tromboza, venska staza)</li> <li>- Infekcija koja uključuje samo kožu ili potkožno tkivo (bez prodiranja u dublja tkiva i bez sistemskih manifestacija infekcije)</li> <li>- Bilo kakav eritem kože obima &lt; 2c m* od rubova rane</li> <li>- Bez sistemskih znakova i simptoma infekcije (vidjeti ispod)</li> </ul>	<b>2</b> (blago inficirana)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infekcija koja zahvata potkožno tkivo i duboke strukture (npr. kost, zglob, tetivu, mišić) ili eritem obima &gt; 2 cm* od rubova rane</li> <li>- Bez sistemskih znakova i simptoma infekcije (vidi ispod)</li> </ul>	<b>3</b> (umjerena infekcija)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilo koja infekcija stopala praćena sindromom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) koji se manifestuje sa 2 ≥sledeća simptoma:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura &gt; 38° ili &lt; 36°C</li> <li>• srčana frekvencija &gt; 90/min</li> <li>• respiratorna frekvencija &gt; 20udisaja/min ili PaCO<sub>2</sub> &lt; 4,3 kPa (32 mmHg)</li> <li>• nalaz leukocita &gt; 12,000 ili &lt;4,000, ili &gt;10% nezrelih formi</li> </ul> </li> </ul>	<b>4</b> (teška infekcija)

**Napomena:** \*U bilo kojem pravcu od ivice rane; Prisustvo klinički značajne ishemije stopala značajno otežava i dijagnozu i tretman infekcije.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## Infekcija mekog tkiva

Iz razloga što su sve rane na koži kolonizovane mikroorganizmima, njihovo prisustvo (čak i virulentnih sojeva) se ne može uzeti kao dokaz infekcije ukoliko nisu prisutni i drugi znaci. Neki autori smatraju da bi prisustvo velikog broja bakterija (obično  $\geq 10^5$  jedinica formiranih kolonija po gramu tkiva) trebalo da bude osnova za dijagnostikovanje infekcije (40), ali nema ubjedljivih podataka koji potvrđuju ovaj koncept u procjeni rana, uključujući dijabetesno stopalo (41). Osim toga, kvantitativna mikrobiološka ispitivanja su rijetko dostupna izvan istraživačkih laboratorija. Prema tome, infekcija dijabetesnog stopala mora biti dijagnostikovana klinički (Tabela 1), uz mikrobiološku analizu koje će potvrditi uzročnika infekcije i njegovu osjetljivost na antibiotike. Ljekari bi trebali da procijenjuju pacijente koji boluju od dijabetesa i javljaju se zbog rane na stopalu kroz tri nivoa: procjena kompletnog pacijenta (npr. kognitivni i metabolički status, stepen hidratacije), procjena zahvaćenog stopala ili ekstremiteta (npr. prisustvo polineuropatije, vaskularna insuficijencija) i procjena infekcije rane (30). Klinička dijagnoza se zasniva na najmanje dva lokalna znaka upale: crvenilo (eritem i rubor), toplota (kolor), bol ili osjetljivost (dolor), otvrdnuće (otok ili tumor) ili gnojna secernacija (29,42). Drugi znaci (koji se nekada nazivaju sekundarni) koji nam ukazuju na infekciju su prisustvo nekroze, trošno ili blijedo granulaciono tkivo, nepurulentna sekrecija, neprijatan miris rane ili neuspješno zarastanje pravilno tretirane rane (43). Ovi znaci nam mogu biti od koristi kada su lokalni ili sistemski znaci upale umanjeni zbog prisustva periferne neuropatije ili ishemije (44-46). Pošto se infekcija može naglo pogoršati, ljekari moraju metodički (44) i intenzivno (47) tragati za dijagnozom. Sve rane moraju biti pažljivo pregledane, palpirane i sondirane, kako u toku prvog pregleda, tako i tokom praćenja. U nekim slučajevima različite radiološke metode i laboratorijske analize mogu biti korisne za potvrđivanje širenja infekcije u meka tkiva ili na kost.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Osteomijelitis

### *Preporuka 3:*

Za inficiranu otvorenu ranu, izvesti test „sonda-kost“; kod pacijenata sa niskim rizikom za nastanak osteomijelitisa negativan test u velikoj mjeri isključuje dijagnozu, dok kod pacijenata sa visokim rizikom pozitivan test u velikoj mjeri potvrđuje dijagnozu. (Jaka;Visok)

### *Preporuka 4:*

Značajno povišeni serumski upalni markeri, naročito brzina sedimentacije eritrocita, ukazuju na osteomijelitis kod suspektih slučajeva. (Slaba;Srednji)

### *Preporuka 5:*

Konačna dijagnoza infekcije kosti zahtijeva pozitivne rezultate mikrobioloških analiza (optimalno i histoloških analiza) i ispitivanje koštanog uzorka uzetog u aseptičnim uslovima, što se obično izvodi samo kada je dijagnoza upitna ili je određivanje osjetljivosti na antibiotik uzročnog patogena od izuzetne važnosti. (Jaka;Srednji)

### *Preporuka 6:*

Vjerovatnu dijagnozu infekcije kosti imamo ako su pozitivni rezultati kombinacije dijagnostičkih testova, kao što su test „sonda/kost“, nivo serumskih upalnih markera, RTG, NMR ili scintigrafija kostiju. (Jaka;Slab)

### *Preporuka 7:*

Izbjegavati korištenje rezultata dobijenih uzimanjem mekotkivnih uzoraka ili uzoraka tkiva fistuloznog sinusa za određivanje antibiograma u terapiji osteomijelitisa, zato što ovi rezultati ne odražavaju tačnu mikrobiološku kulturu koštanog tkiva. (Jaka;Srednji)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## **Preporuka 8:**

Uraditi nativni RTG snimak stopala u svim slučajevima infekcije dijabetičnog stopala koje nisu površinske. (Jaka;Nizak)

## **Preporuka 9:**

Uraditi NMR kada su neophodni napredni radiološki testovi za postavljanje dijagnoze osteomijelitisa dijabetičnog stopala. (Jaka;Umjeren)

## **Preporuka 10:**

Kada NMR nije dostupna ili je kontraindikovana, razmotriti scintigrafiju kostiju sa leukocitima obilježenim radionuklidom, ili ako je moguće SPECT/CT ili 18 F- FDG PET/CT. (Slaba;Srednji)

## **Obrazloženje 3-10:**

Osteomijelitis dijabetičnog stopala može biti težak dijagnostički i terapijski izazov za ljekare (48). Nalazi se kod oko 50-60% pacijenata hospitalizovanih zbog infekcije dijabetičnog stopala, kao i kod oko 10-20% ambulantnih pacijenata sa blažom infekcijom. Infekcija kosti tipično zahvata područje prednjeg segmenta stopala (rjeđe zadnji segment stopala) i razvija se kao posljedica širenja infekcije iz površinskih mekih tkiva, penetracijom kroz kortikalnu kost i u medularnu šupljinu. Nekada je teško razlikovati destrukciju kosti povezanu sa Šarkoovom neuroosteopatijom od osteomijelitisa dijabetičnog stopala, a razlika je što je ovakva destrukcija kosti rjeđa, uglavnom nastaje kod pacijenata sa dubokom perifernom polineuropatijom (ali često sa očuvanom adekvatnom arterijskom perfuzijom), uglavnom zahvata srednji segment stopala i pretežno nastaje bez narušavanja integriteta kože (49-51). Mnogi slučajevi osteomijelitisa dijabetičnog stopala su monomikrobijalni, ali je ipak većina polimikrobijalna sa *S. aureusom* kao najčešće izolovanim patogenom (nađen u oko 50% slučajeva), dok su koagulaza-negativne stafilokoke (oko 25%), aerobne streptokoke (oko 30%), i enterobakterije (oko 40%) drugi najčešće izolovani patogeni (49).

Precizno postavljanje dijagnoze infekcije kosti može biti teško, ali je neophodno da bi se obezbijedio odgovarajući tretman. Definitivna dijagnoza osteomijelitisa zahtijeva histološki nalaz koji potvrđuje infekciju (akutne i hronične inflamatorne ćelije, nekroza) i izolaciju bakterija iz aseptično uzetog uzorka kosti (52). Iz razloga što uzimanje i obrada uzorka kosti nisu kao rutinska





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

dijagnostička metoda dostupni u većini zdravstvenih ustanova, ljekari često moraju da se oslanjaju na druge dijagnostičke procedure kao što su klinički i laboratorijski nalazi i radiološka dijagnostika.

Klinička prezentacija osteomijelitisa dijabetesnog stopala može da varira u zavisnosti od zahvaćenog segmenta stopala, opsega infekcije ili opsega destrukcije kosti, prisustva bilo kojeg udruženog apscesa ili zahvaćenosti mekog tkiva, uzročnika infekcije i stanja periferne cirkulacije. Glavni problem u postavljanju dijagnoze osteomijelitisa jeste odložena mogućnost otkrivanja promjena na kostima na RTG snimcima u ranoj fazi infekcije, dok kasnije kada postane moguće primjetiti promjene radiološkim tehnikama, može biti teško razlikovati one koje su uzrokovane infekcijom od onih koje su povezane sa Šarkoovom neuroosteopropatijom. Kao što je ispod pomenuto, analize nedavnih ekspertskih publikacija (52,53) i sistematskih pregleda (52,54-56) su obezbijedile smjernice o najboljim dostupnim dijagnostičkim ispitivanjima za osteomijelitis dijabetesnog stopala.

## **Klinička procjena**

Ljekari treba da posumnjaju na osteomijelitis u slučajevima kada se ulkus nalazi iznad koštanih prominencija, naročito kada izostaje zarastanje uprkos adekvatnom rasterećenju ili kada je prst eritematoznan i induriran (takozvani „kobasičast prst“). Stepem vjerovatnoće (eng. *likelihood ratio* - LR) da ljekar posumnja na osteomijelitis je iznenađujuće dobar, sa pozitivnim omjerom kad je LR 5.5 i negativnim kada je LR 0.54 (54,55). Na osnovu jedne studije može se zaključiti da prisustvo koštane prominencije daje pozitivan LR za osteomijelitis od 9.2; prisustvo velikog ulkusa (površina >2cm) znači veću vjerovatnoću da se ispod njega nalazi inficirana kost (pozitivan LR 7.2) nego ulkus manje površine (negativan LR 0.70) (54,55,57,58). Međutim, osteomijelitis se može pojaviti i bez lokalnih znakova inflamacije (57).

## **Test „sonda-kost“**

U posljednje dvije decenije objavljeno je najmanje sedam studija o upotrebi testa *sonda-kost* (51). Kada se izvede ispravno i interpretira na odgovarajući način, ovo je koristan dijagnostički instrument za dijagnostiku osteomijelitisa dijabetesnog stopala. Ukoliko tupu sterilnu metalnu sondu pažljivo uvedena kroz ranu udari u kost (prepoznaje se po svojoj čvrstoj i hrapavoj strukturi), povećava vjerovatnoću (pozitivan LR 7.2, negativan LR 0.48) da pacijent ima osteomijelitis ukoliko je prevalencija infekcije kosti visoka (tj. >~60%) u praćenoj populaciji (59,60). S druge strane, negativan test „sonda-kost“ kod pacijenata sa niskim rizikom (tj. <~20%) u suštini isključuje osteomijelitis (61-63).



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Varijabilnost među ispitivačima je relativno visoka za neiskusne kliničare u poređenju sa iskusnim, ali je niska među iskusnim ljekarima (64). Jedna studija je prikazala snažu korelaciju između kliničkih rezultata kod ulkusa lociranih na palcu stopala i na centru metatarzalnih kostiju u poređenju sa ulkusima lokalizovanim na manjim prstima (65). Kombinujući rezultate testa „sondakost“ sa RTG snimcima poboljšava se ukupna pouzdanost dijagnoze osteomijelitisa (59,64).

## *Analize krvi*

Brzina sedimentacije eritrocita dokazana je kao korisna u dijagnostici osteomijelitisa dijabetesnog stopala; jako povišene vrijednosti (obično uzete >70 mm/h) povećavaju vjerovatnoću prikrivenog osteomijelitisa kod dijabetesnog stopala sa ulkusom (pozitivan LR 11), dok niže vrijednosti smanjuju tu vjerovatnoću (negativan LR 0.34) (54,66-69). Na osnovu manjeg broja podataka zaključuje se da značajno povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, prokalcitonina ili broja leukocita mogu biti korisne za otkrivanje osteomijelitisa. Zadnje pomenuti testovi imaju tendenciju da se vrate na normalne vrijednosti sedmicu dana nakon započinjanja terapije (70), dok se brzina sedimentacije eritrocita snižava mnogo sporije pa može biti dobar parametar za praćenje uspjeha terapije. Nema dovoljno dokaza koji bi podržali rutinsku upotrebu bilo kojeg drugog biomarkera u svrhu dijagnostikovanja infekcije kosti dijabetesnog stopala. Preliminarni izvještaji ukazuju da interleukin 6 (IL), ali ne i IL- 8, može biti koristan za dijagnostiku i praćenje infekcije dijabetesnog stopala (71-73). Kombinovanje laboratorijskih testova sa kliničkim nalazom može unaprijediti pouzdanost dijagnoze osteomijelitisa (74).

## *Radiološka dijagnostika*

### *Nativna radiografija*

Nativni RTG snimci su najčešće dovoljni za radiološku obradu stopala kod sumnje na osteomijelitis dijabetesnog stopala. Karakteristike koje prate osteomijelitis na RTG snimcima su nabrojane u Tabeli 2. Prednosti ove radiološke tehnike su: široka dostupnost (čak i u većini centara sa ograničenim resursima); relativno niska cijena; može biti adekvatno očitana od strane većine iskusnih kliničara i relativno je lako upoređivati snimke tokom vremena. Pored koštanih promjena, nativna radiografija može pokazati i prisustvo gasa u mekim tkivima ili sjenke stranih tkiva. Rezultati dva sistematska pregleda literature ukazala su da radiografija samo djelimično ukazuje na osteomijelitis ako se tumači kao pozitivan nalaz, a još manje ukazuje na odsustvo osteomijelitisa ako se tumači kao negativan nalaz (54,55). Dok senzitivnost radiografije značajno varira u objavljenim studijama





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

(57, 75-82), utvrđen pozitivni LR je 2.3, a negativni LR 0.63 (56). Vrijeme radiografskog snimanja značajno utiče na njegovu korist jer je veća vjerovatnoća da će RTG koji se uradi nakon najmanje 2 sedmice pokazati koštane abnormalnosti od onog koji se uradi ranije. Ne poznajemo ni jednu studiju koja je procijenjivala uzastopne native radiografije stopala tokom vremena, ali promjene koje se vide tokom perioda od najmanje dvije sedmice imaju veću vjerovatnoću da predvide prisustvo osteomijelitisa nego one na jednoj snimci. Naravno, efikasna antibiotska terapija može prevenirati pojavu promjena na kostima. Napredne radiološke tehnike su skupe, često imaju ograničenu dostupnost i teža je interpretacija od strane ljekara koji nisu stručnjaci iz te oblasti. Zbog svega navedenog, one su potrebne samo onda kada postoji trajna dilema oko postavljanja dijagnoze osteomijelitisa dijabetičnog stopala ili u sklopu pripreme za hiruršku intervenciju.

**Tabela 2:** Tipične osobine osteomijelitisa dijabetičnog stopala na RTG snimcima\* (57,75,76,103)

Periosalna reakcija ili podizanje
Gubitak kortikalne kosti sa erozijom kosti
Fokalni gubitak trabekularne strukture kortikalne kosti ili radiološke transparentnosti koštane srži
Skleroza kosti sa ili bez erozije kosti
Prisustvo sekvestra (sequestrum); devitalizovane kosti radiološki netransparentne koja je odvojena od normalne kosti
Prisustvo koštanih osteofita (involcrum); zone novog koštanog rasta iznad mjesta prethodno oštećene kosti, pri čemu nova kost raste izvan periosta
Prisustvo koštane ciste u osteofitu ili korteksu, od koje mogu da se odvoje sekvestri ili da izraste granulaciono tkivo
Prisustvo sinusnog kanala od kosti do mekog tkiva

**Napomena:** \* Neke karakteristike (npr. sekvestri, osteofiti, ciste) se viđaju znatno rjeđe kod osteomijelitisa dijabetičnog stopala nego kod mlađih pacijenata sa osteomijelitisom dugih kostiju.

## Nuklearna magnetna rezonanca

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) je korisna metoda za dijagnostikovanje osteomijelitisa a pored toga dobro definiše i prisustvo i zahvaćenost infekcije dubokih mekih tkiva (30,55,83). Glavni znak koji ukazuje na osteomijelitis na snimcima NMR je snižen fokalni intenzitet signala na T1 snimcima, visok fokalni signal na T2 snimcima i povišen signal koštane srži na STIR sekvencama (*eng. short tau inversion recovery sequences*). Meta-analize ukazuju da je senzitivnost NMR za osteomijelitis





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

dijabetesnog stopala oko 90%, a specifičnost oko 85%, stopa dijagnostičke mogućnosti (*eng. Odds ratio - OR*) 24 i vjerovatnoća kliničke sumnje (LR) utvrđena kao pozitivna 3.8 te negativna od 0.14. Novije studije prikazuju nižu dijagnostičku mogućnost (OR) u poređenju sa studijama starijeg datuma, moguće zbog boljeg dizajna studije. Podgrupe pacijenata sa drugim dijagnozama (npr. CN Šarkoova neuroartropatija) su bile suviše male da bi mogle da ukažu na razliku među studijama. Nedavne studije ukazuju da je NMR efikasna u razlikovanju osteomijelitisa dijabetesnog stopala od edema koštane srži kod neuropatskih ulkusa, ali manje je precizna za dijagnostikovanje osteomijelitisa dijabetesnog stopala sa ishemijskim ulkusom, vjerovatno zbog nedovoljne količine intersticijalne tečnosti (84).

## *Scintigrafija*

Među više vrsta dijagnostičkih postupaka nuklearne medicine, scintigrafija kosti koja se obično izvodi 99mTc-metilen difosfonatom u vremenski sekvenciranim fazama, najduže se koristi i smatra se da ukazuje na osteomijelitis kada otkrije povišenu aktivnost u vaskularnom koritu i pojačano nakupljanje radinuklida u kosti (55). Trofazne scintigrafije kosti su prilično senzitivne (~80%-90%) ali nespecifične (~30-45%) (85); njihova pozitivna prediktivna vrijednost je samo 65% i objedinjenih dijagnostičkih OR od samo 2.1 sa pozitivnim LR od 1.4 i negativnim LR od 0.40 (56). Rezultati jedne meta-analiza ukazuje da su tehničke karakteristike trofazne scintigrafije kostiju značajno slabije u odnosu na NMR (83). Zbog toga pozitivan nalaz scintigrafije kostiju nije specifičan za osteomijelitis (ili Šarkoovu neuroartropatiju), posebno za prednji segment stopala, iako negativan nalaz u velikoj mjeri isključuje osteomijelitis (85).

Leukociti obilježeni radionuklidom (obično se koristi 99m tehnećijum ili 111 indijum) se normalno ne nakupljaju u zdravom koštanom tkivu čineći tako scintigrafiju sa obilježenim leukocitima specifičnijom za dijagnozu osteomijelitisa od scintigrafije (isključujući Šarkoovu neuroartropatiju) (85). Pozitivna prediktivna vrijednost za scintigrafiju sa obilježenim leukocitima u dijagnostici osteomijelitisa je oko 70-90% a negativna prediktivna vrijednost oko 80% (85), senzitivnost je oko 75-80% a specifičnost oko 70-85%, pozitivan LR 2.3 i negativan LR 0.38 (56,86). Obilježavanje 99m tehnećijumom prikazuje bolje fizičke karakteristike nego obilježavanje 111 indijumom, što daje i bolju prostornu rezoluciju (86). Većina stručnjaka iz oblasti nuklearne medicine smatra da je među brojnim radionuklidnim procedurama snimanje obilježenim leukocitima najbolji izbor za procjenu osteomijelitisa dijabetesnog stopala (55,57), ali ju ipak NMR u većini slučajeva nadmašuje (81,83,87,88). Neki autori podržavaju kombinaciju scintigrafije obilježenim leukocitima i scintigrafiju kosti (*eng. Dual tracer technique*), ali ovo ne povećava značajno dijagnostičku preciznost (89).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Studije rađene u skorije vrijeme su pokazale da kombinovanje leukocita obilježenih  $99mTc$ -metilen difosfonatom kao jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) i kompjuterizovane tomografije (leukociti obilježeni  $99mTc$  -SPECT/CT) obezbjeđuje dobru prostornu rezoluciju zahvaljujući trodimenzionalnom CT-skenu i nakupljanju obilježenih leukocita, pa na taj način omogućava bolji uvid u lokalizaciju i rasprostranjenost infekcije. Iako su prethodne studije ukazivale na značaj SPECT/CT u dijagnostici upalnih koštanih lezija, bile su pretežno fokusirane na velike koštane strukture u odnosu na stopalo (86,90). U malim serijama pacijenata sa suspektnim osteomijelitisom dijabetesnog stopala SPECT/CT sa  $99mTc$  obilježenim leukocitima je pokazao senzitivnost od 87.5% i specifičnost od 71.4%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 83.3% i negativnu prediktivnu vrijednost od 77.8% (91). Potencijalna prednost SPECT/CT je u tome što na osnovu intenziteta nakupljanja obilježenih leukocita omogućava procjenu fiziološkog odgovora lokalnog tkiva, prema tome, promjene u intenzitetu se mogu koristiti kao prognostički faktor za procjenu uspjeha tretmana (92,93). Nedavna studija je ukazala da negativno preuzimanje leukocita na SPECT/CT predstavlja dobar pokazatelj remisije osteomijelitisa dijabetesnog stopala i služi kao vodič za optimalno trajanje antibiotske terapije (94). U jednoj studiji o pacijentima koji boluju od dijabetesa je pokazano da kombinovanje  $67Ga$  SPECT/CT sa biopsijom kosti predstavlja jednostavnu, sigurnu i efikasnu proceduru za dijagnostikovanje osteomijelitisa stopala (94). Druge prednosti  $67Ga$  SPECT/CT i biopsije kosti su u tome što se mogu obaviti ambulantno, a u ovoj studiji rezultati su korišteni kako bi se izbjegla nepotrebna upotreba antibiotika u više od polovine slučajeva suspektnog osteomijelitisa dijabetesnog stopala (93).

Druge dostupne tehnike nuklearne medicine uključuju *in vivo* metode obilježavanja leukocita, obilježavanje radionuklidom poliklonalnog imunoglobulina G (IgG) i obilježavanje antibiotika radionuklidom. Rezultati studija koje su koristile ove tehnike variraju, a većina ovih metoda je nedostupna u mnogim zemljama. Nakupljanje obilježenog humanog IgG sa  $99mTc/111In$  je vezano za vaskularnu permeabilnost a ne za upalu tkiva, i zbog toga nije specifičan kao leukociti obilježeni radionuklidom (85,95,96). *Ubiquicidin (Ubiquicidin) 29-41* (UBI 29-41) je antimikrobni peptidni fragment opisan kao visoko specifičan za prisustvo infekcije te je procijenjen prospektivnom studijom kao radiomarker ( $99mTc$  UBI 29-41) u dijagnostici osteomijelitisa dijabetesnog stopala u seriji od 55 pacijenata (97). Kod 38 pacijenata sa dokazanim osteomijelitisom dijabetesnog stopala i 17 pacijenata bez infekcije kosti senzitivnost, specifičnost i pouzdanost scintigrafije  $99mTc$  -UBI 29-41, u kombinaciji sa trofaznom scintigrafijom, bili su 100% (97). Buduće studije vrijedi usmjeriti na ove tehnike.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## **Druge radiološke tehnike**

*Fluor-18-fluorodeoksiglukoz* (18F-FDG) pozitronska emisiona tomografija (PET), koja se može kombinovati sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) radi poboljšanja diferencijalne dijagnostike osteomijelitisa i infekcije mekog tkiva je ispitana u dijagnostici osteomijelitisa dijabetesnog stopala (98-100). Ove tehnike imaju odličnu prostornu rezoluciju i u poređenju sa scintigrafijom koja koristi obilježene leukocite se izvodi mnogo brže i ne zahtijeva analize krvi. Meta-analize ove metode prikazale su senzitivnost od 74%, specifičnost od 91%, pozitivan LR od 5.6 i negativan LR od 0.4 i dijagnostički OR od 17 (101). Dok su podaci koji se odnose ovu novu metodu ograničeni, čini se da ima prostora za kombinaciju CT sa SPECT ili PET kada je NMR nedostupna ili kontraindikovana (npr. kod pacijenata sa metalnim implantatima ili klaustrofobijom). Nedavno je interdisciplinarni komitet za konsenzus dobio zadatak da formira algoritam upotrebe radioloških metoda za pacijente sa infekcijom dijabetesnog stopala (102). Oni su preporučili da procjena treba da počne nativnom radiografijom, ali u slučajevima kada su potrebni napredniji testovi NMR je još uvijek metoda izbora, iako tehnike kao što su molekularna hibridna vizuelizacija, PET/CT i SPECT/CT sa upotrebom različitih radiomarkera imaju sve veću ulogu.

Dok su se obje tehnike, PET i SPECT u kombinaciji sa CT pokazale kao obećavajuće u dijagnostici osteomijelitisa dijabetesnog stopala obezbjeđujući informacije i o funkciji i o anatomiji, buduće studije moraju da definišu optimalne indikacije i odnos koristi i troškova za ove tehnike (Tabela 3). Nedavni narativni pregled literature o dijagnostici osteomijelitisa dijabetesnog stopala (56) predložio je (kombinujući pregled literature sa predloženim IWGDF vodičima iz 2008) dijagnostički put u dva koraka.

Tabela 3: Relativne prednosti i prosječne stope vjerovatnoće nekih trenutno dostupnih naprednih radioloških tehnika za osteomijelitis dijabetesnog stopala, navedene opadajućim redoslijedom u odnosu na iskoristivost u kliničkom radu. Preporučeni pristup počinje sa kliničkom procjenom 6 stavki (od pregleda pacijenta, uz sedimentaciju eritrocita i RTG dijagnostiku) (56). Prisustvo  $\geq 4$  stavke ukazuje na veliku vjerovatnoću prisustva osteomijelitisa dijabetesnog stopala; ako se nađe  $\leq 4$  stavke onda se preporučuju naprednije radiološke tehnike radi razlikovanja pacijenata sa visokom vjerovatnoćom za osteomijelitis dijabetesnog stopala od onih sa niskom vjerovatnoćom. Iako je zasnovan na logičnom pristupu, ovaj sistem bodovanja još uvijek nije validiran.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

**Tabela 3: Osteomijelitis dijabetesnog stopala**

Radiološke tehnike	+LR	-LR	Prednosti	Ograničenja
NMR	3.8	0.14	Dobra prostorna rezolucija, velika tačnost, mogu se procijeniti i meka tkiva i koštane strukture	Manja efikasnost kod teške ishemije
18F-FDG PET	5.6	0.4	Dobra prostorna rezolucija	Ograničena dostupnost, veliki troškovi
Scintigrafija sa <sup>99m</sup> Tc / <sup>111</sup> In obilježenim leukocitima	4.73 / 2.31	0.12 / 0.38	Velika senzitivnost, umjerena specifičnost	Neophodne analize krvi, zahtjeva produženo vrijeme za izvođenje procedure
<sup>99m</sup> Tc ili <sup>67m</sup> Ga SPECT/CT	3.0	0.18	Dobra prostorna rezolucija	Ograničena dostupnost
Scintigrafija <sup>99m</sup> TcUBI 29-41	Max*	Min*	Veoma visoke prediktivne vrijednosti	Ograničeni klinički podaci
Scintigrafija kosti sa <sup>99m</sup> Tc	1.11	0.71	Široko dostupna	Niska specifičnost

**Napomena:** Iz referenci (55,56,83,85,86,97); + LR = pozitivan stepen vjerovatnoće ; - LR = negativan stepen vjerovatnoće; \*specifičnost=100%;

## Biopsija kosti

Dostupni dokazi podržavaju ispitivanje koštanih uzoraka kao najbolju dostupnu proceduru za dijagnozu infekcije kosti i obezbjeđivanje pouzdanih podataka o uzročnicima i njihovoj osjetljivosti na antibiotike (9). Rezultati nekoliko studija ukazuju da kulture dobijene iz mekih tkiva ili sinusnih kanala nisu dovoljno pouzdane za potvrdu koštanih patogena (104-106). Retrospektivne studije ukazuju da je koleracija između kultura dobijenih brisom rane i koštanom biopsijom samo 23% (107). Iako je nedavna studija pokazala da je koleracija između kultura dobijenih brisom duboke rane i koštanih uzoraka dovoljno dobra, i da ove kulture mogu biti korisne u određivanju vjerovatnih uzročnika kod pacijenata sa osteomijelitisom dijabetesnog stopala (108), među 34 pacijenta koji su imali oba tipa kultura rezultati su bili u potpunosti identični kod samo 16 (47%) pacijenata.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



Uzorci kosti mogu se dobiti ili za vrijeme hirurške intervencije ili perkutanom biopsijom. Uzorke obezbijediti kroz intaktnu, neinficiranu kožu; uzimanje uzoraka kroz ranu povećava rizik od kontaminacije koštanog uzorka sojevima sa okolnih mekih tkiva. Upotrebom igle promjera 11G za biopsiju kosti (ili manji promjer za falange), kao što je *Jamshidi* (*Perfectum Corporation*, koju distribuiše *Propper and Sons, or CareFusion*), *Ostycut* (*Bard Products*, koju distribuiše *Angiomed*), ili T-lok (*Angiotech*), moguće je obezbijediti koštani uzorak dovoljno velik da se dio pošalje za mikrobiološko, a dio za histopatološko ispitivanje (Slika 1). Histološko ispitivanje koštanih uzoraka može biti od pomoći prilikom interpretacije rezultata kulture, naročito u slučajevima kada su kulture negativne ili kada kulturu čine samo normalna flora kože (npr. koagulaza-negativan *Staphylococcus*, *Propionibacterium* spp, *Corynebacterium*). Svaki adekvatno obučeni ljekar može izvesti perkutanu biopsiju kosti; ona se često može izvesti u bolesničkoj postelji (jednostavni slučajevi sa relativno velikom površinom infekcije kosti) ili u radiološkim jedinicama (kada je RTG dijagnostika neophodna da se utvrdi mjesto zahvaćene kosti). Anestezija obično nije neophodna jer većina pacijenata ima senzornu neuropatiju. Komplikacije kao što su minimalno krvarenje ( $\leq 3\%$ ), unošenje bakterija u kost, uzrokovanje frakture ili akutna Šarkoova artropatija su izuzetno rijetke (94,104,109-111).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

**Slika 1:** Tehnika perikutane biopsije kosti stopala



Podijeliti uzorak za:

- Mikrobiološku analizu
- Patohistološku analizu

**Napomena:** Može se izvesti u bolesničkoj postelji, radiološkom kabinetu ili operacionoj sali. Ukoliko je potrebno, može se raditi pod flurosopskom ili CT kontrolom. Ukoliko je zahvaćena i koštana srž, jedan uzorak poslati na mikrobiološku, a drugi na patohistološku analizu u aseptičnim uslovima.

*(Fotografije su ustupili: Dr E. Beltrand, Orthopedic Surgery Department, Dron Hospital, Tourcoing France)*

Nažalost, ponekad i histološke i mikrobiološke kulture mogu da vode u pogrešnom smjeru. Lažno pozitivni rezultati uzrokovani kontaminacijom sa kože mogu se prevenirati dorzalnim pristupom prilikom biopsije plantarnih ulkusa i uvođenjem igle za biopsiju minimalno 20 mm periferno od samog ulkusa. Mikrobiološki rezultati mogu biti lažno negativni kao posljedica grešaka prilikom uzimanja uzorka, zbog prethodne antibiotske terapije ili zbog prisustva osjetljivih sojeva čije zasijavanje zahtijeva posebne uslove. Slično tome, i patohistološke analize mogu biti lažno negativne zbog grešaka prilikom uzimanja uzorka ili lažno pozitivne kod pacijenata koji imaju neko neinfektivno inflamatorno oboljenje. Kako bi se smanjila vjerovatnoća lažno negativnih rezultata, najbolje je biopsiju raditi pod flurosopskom ili CT kontrolom u periodu bez antibiotika (idealno bi bilo dvije sedmice, mada je



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



od pomoći i period od par dana) kod klinički stabilnih pacijenata (118). S obzirom da je osteomijelitis dijabetesnog stopala bez infekcije okolnih meka tkiva sporo progresivno oboljenje, obično je period bez antibiotika u potpunosti bezbjedan.

U jednoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji upotreba antibiotskog tretmana prema antibiogramu dobijenom iz uzoraka koštanog tkiva je imala daleko bolje kliničke rezultate nego kada su korišteni mekotkivni uzorci (119); ovi rezultati zahtijevaju potvrdu prospektivnim studijama. Ohrabrujući rezultati iz retrospektivne studije koja je obuhvatila 41 pacijenta sa suspektnim osteomijelitisom dijabetesnog stopala su pokazali da među onim pacijentima koji imaju negativne mikrobiološke nalaze, samo u 25% slučajeva se razvije osteomijelitis tokom dvogodišnjeg praćenja (120). Iako je stopa uspješnosti empirijske terapije kod osteomijelitisa dijabetesnog stopala 75% ili više, teško je porediti rezultate iz dostupnih objavljenih studija zato što su ispitivane različite populacione grupe, korišteni su različiti kriterijumi za dijagnostikovanje prve epizode i remisije ili su bili različiti periodi praćenja (48). Mikrobiološka analiza koštanih uzoraka nije uvijek neophodna kada se sumnja na osteomijelitis dijabetesnog stopala, ali bi trebalo da ju ljekar uzme u obzir kada dijagnoza osteomijelitisa ostane neizvjesna uprkos kliničkim i radiološkim ispitivanjima, u slučajevima kada mikrobiološke analize mekih tkiva ne obezbjeđuju neophodne informacije, kada nema odgovara na incijalnu antimikrobnu terapiju ili kada se razmišlja o promjeni antibiotске terapije antibioticima sa većim potencijalom za rezistentne sojeve (rimfapicin, fluorhinoloni, fusidinska kiselina ili klindamicin) (52).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Procjena težine infekcije

### *Preporuka 11:*

Kod prve procjene svakog inficiranog stopala odrediti vitalne znake i uraditi odgovarajuće analize krvi, debridman rane, test „sonda-kost“ i procjenu dubine i obima infekcije, kako bi mogli ustanoviti težinu infekcije. (Jaka;Srednji)

### *Preporuka 12:*

Kod prvog pregleda procijeniti arterijsku perfuziju i odlučiti da li je, i kada neophodno izvršiti ispitivanje vaskularnog statusa ili revaskularizaciju. (Jaka;Nizak)

### *Obrazloženje 11&12:*

Precizna procjena rane na dijabetesnom stopalu uglavnom prvo zahtijeva debridman kalusa i nekrotičnog tkiva kako bi imali potpunu vizuelizaciju rane. Za klasifikaciju infekcije dijabetesnog stopala prilikom prve procjene je ključno je utvrđivanje dubine i zahvaćenosti procesa u tkivu, određivanje kvaliteta arterijalne perfuzije i moguće potrebe za revaskularizacijom, te procjena sistemske intoksikacije (60,30,121). Dok se blage infekcije relativno lako liječe, umjerene infekcije mogu ugrožavati ekstremitete, a teške infekcije i život pacijenta (Tabela 4A). Težina infekcije u velikoj mjeri utiče na odluku o izboru empirijske antibiotske terapije i načinu njene primjene, pomaže da se donese odluka o hospitalizaciji (Tabela 4B), o eventualnoj hirurškoj intervenciji na stopalu i vremenu njenog izvođenja te o mogućnosti amputacije (6, 121-123).

Težina infekcije se prvo određuje na osnovu klasifikacione šeme opisane ranije u tekstu. Druge kliničke manifestacije sepse uključuju akutnu oliguriju ili ileus. Laboratorijske analize koje ukazuju na tešku infekciju su vrijednosti CRP ili nivoa prokalcitonina >2 standardne devijacije iznad gornje referentne granice, nekontrolisana hiperglikemija, hiperlaktemija (>1mmol/l), porast serumskog kreatinina >0,5mg/dL (44 μmol/L), poremećaji koagulacije ili arterijalna hipoksemija (124).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala

**Tabela 4.** Karakteristike koje ukazuju na težu infekciju dijabetesnog stopala i potencijalne indikacije za hospitalizaciju

## A-Pokazatelji koji ukazuju na težu infekciju dijabetesnog stopala

<b>Karakteristike rane</b>	Penetracija u potkožno tkivo (npr. fasciju, mišiće, tetive, zglobove, kosti)
<i>Rana</i>	Obiman (>2cm), udaljen od ulkusa ili rapidno progresivnog toka
<i>Celulitis</i>	Jaka inflamacija i induracija, krepitacije, bule, diskoloracija, nekroza ili gangrena, ekhimoze ili petehije, nova zona anestezije
<i>Lokalni znaci</i>	
<b>Opšti pokazatelji</b>	
<i>Manifestacija</i>	Akutni početak/pogoršanje ili rapidno progresivan tok
<i>Sistemske znaci</i>	Temperatura, groznica, hipotenzija, konfuzija, gubitak tečnosti
<i>Laboratorijski znaci</i>	Leukocitoza, veoma visok CRP i ubrzana sedimentacije eritrocita, teška/pogoršana hiperglikemija, acidoza, nova/pogoršana azotemija, elektrolitni disbalans
<i>Znaci komplikacija</i>	Prisustvo stranog tijela (zadesno ili hiruška implantacija), punktiformna rana, duboki apsces, arterijska ili venska insuficijencija, limfedem, imunosupresivna bolest ili tretman
<i>Trenutni tretman</i>	Progresija uprkos očigledno adekvatnoj antibiotskoj i suportivnoj terapiji

## B-Pokazatelji koji ukazuju da bi hospitalizacija mogla biti neizbježna

- Teška infekcija (vidjeti Tabelu 4A)
- Metabolička ili hemodinamska nestabilnost
- Neophodna intravenska terapija (nije dostupna/prihvatljiva kroz ambulantni tretman)
- Neophodni dijagnostički testovi koji se ne mogu uraditi ambulantno
- Kritična ishemija stopala
- Potrebne veće hirurške intervencije
- Neuspjeh ambulantnog liječenja
- Pacijent koji nije u stanju ili ne želi da se pridržava ambulantnog liječenja
- Potreba za kompleksnijim previjanjima nego što pacijent/njegovatelj može da pruži
- Potreba za intenzivnijim, prolongiranim praćenjem





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

**Napomena:** Infekcija dubokih tkiva može imati nekoliko varljivih površinskih znakova, ali ljekari treba da razmotre mogućnost prisustva takve infekcije kod pacijenata čiji nalazi upućuju na sistemsku intoksikaciju, inflamaciju koja je udaljena od mjesta ulkusa, prisustvo infekcije ili povišenih inflamatornih parametara uprkos adekvatnoj antibiotskoj terapiji, pogoršanje prethodno regulisane glikemije ili bol u stopalu koje je ranije bilo bez senzibiliteta (21,47,125). Prisutna ishemija stopala je posebno zabrinjavajuća jer umanjuje kliničke nalaze i pogoršava prognozu. Ukoliko postoji nedoumica, konsultovati iskusnog hirurga i uraditi UZV, NMR ili neku drugu radiološku dijagnostičku metodu.

Podaci iz prakse o manifestaciji i ishodu su dostupni iz prospektivne, multicentrične studije rađene u Francuskoj koja je obuhvatila pacijente hospitalizovane zbog infekcije dijabetesnog stopala (126). Studija je obuhvatila 291 pacijenta a najveći broj infekcija klasifikovan je kao umjerena infekcija, ali je 42% pacijenata imalo prisutne kriterijume za sepsu; kod 8 pacijenata zapaženo je da se zapravo radi o težoj infekciji nego što su je ordinirajući ljekari klasifikovali. Kod polovine od ukupnog broja pacijenata sumnjalo se na pridruženi osteomijelitis, a više od polovine pacijenata imalo je perifernu arterijsku bolest. Uprkos nedostatku pedalnih pulsacija, samo trećini od ukupnog broja pacijenata je mjeran ABI. Pored toga što su uključeni centri imali poseban interes i stručnost potrebnu za tretman dijabetesnog stopala, ishod je bio nepovoljan kod 48% pacijenata. Preciznije rečeno, potkoljena amputacija učinjena je kod 35% pacijenata za vrijeme hospitalizacije, a kod 19% od 150 pacijenata nakon godinu dana od otpusta iz bolnice; riziko faktori za amputaciju uključivali su težinu infekcije i prisustvo osteomijelitisa. Kao i u drugim studijama (127), prisustvo multirezistentnih patogenih sojeva (naročito meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* [MRSA]) nije bilo povezano sa težinom infekcije ili lošijim ishodom. Ovi rezultati ukazuju na težinu infekcije dijabetesnog stopala kod hospitalizovanih pacijenata i koliko često je ona nedovoljno i neadekvatno ispitana.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## Mikrobiološka razmatranja

### *Preporuka 13:*

Radi određivanja uzročnika infekcije i njegove osjetljivosti na antibiotike, uzmite mikrobiološki materijal, poželjnije uzorak tkiva, nego bris inficirane rane. (Jaka;Visok)

### *Preporuka 14:*

Ne ponavljajte uzimanje mikrobiološkog materijala osim u slučajevima kada nema kliničkog odgovora na terapiju ili radi povremenog praćenja infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima. (Jaka;Nizak)

### *Obrazloženje 13&14 - Kada slati uzorke na analizu:*

Pošto je infekcija dijagnostikovana klinički, svrha mikrobiološke analize je da identifikuje vjerovatne patogene i ispita njihovu osjetljivost na antibiotike, kako bi omogućila ljekaru da odabere najprikladniju antimikrobnu terapiju. Akutna infekcija kod pacijenta koji prethodno nije liječen obično je uzrokovana aerobnim gram pozitivnim kokama (često u vidu monomikrobne infekcije), ali duboke hronične rane često sadrže polimikrobnu floru uključujući aerobne gram negativne i neizbježne anaerobne bakterije (128,129). Promjene kože, izloženost spoljašnjim uticajima, i naročito skora antibiotska terapija, mogu dovesti do neuobičajenih uzročnika ili uzročnika rezistentnih na antibiotike. Mikrobiološke analize uzoraka rane su korisne za većinu infekcija dijabetesnog stopala, ali je uzorke teško obezbijediti u slučajevima celulitisa bez ulkusa (gdje rezultati uzoraka uzetih sa kože imaju ograničenu senzitivnost) i nisu neophodne za klinički neinficirane rane. Jedan izuzetak je uzorkovanje neinficirane rane kada se traži potvrda o kolonizaciji visokorezistentnim uzročnicima radi donošenja odluke o potrebi za izolacijom hospitalizovanog pacijenta. Ljekari treba da se trude da budu redovno informisani o otpornosti na antibiotike patogena koji uobičajeni u njihovoj regiji. Hemokulture su neophodne samo kod teških infekcija kod kojih postoje znaci sistemske manifestacije sepse (30). Kada se sumnja na osteomijelitis (pomenuto u poglavlju o osteomijelitisu) najbitnije je znati kada uzimati uzorke kosti za mikrobiološku analizu (i patohistološku analizu).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Uglavnom je najbolje uzeti uzorke za mikrobiološku analizu odmah pri prvom pregledu pacijenta, ali kod pacijenata koji već koriste antibiotsku terapiju nekad je korisno prekinuti tretman (ukoliko je pacijent stabilan) te sačekati par dana kako bi se izbjegao lažno negativan rezultat. Ponavljanje mikrobioloških analiza je uglavnom nepotrebno, osim kada nema kliničkog odgovora na antibiotsku terapiju ili ako sumnjamo da su prvobitno uzeti uzorci bili kontaminirani.

## **Smjernica 15:**

Prikupljene uzorke poslati odmah u mikrobiološku laboratoriju u sterilnim transportnim kontejnerima, zajedno sa informacijama o vrsti uzorka i lokaciji rane. (Jaka;Nizak)

## **Obrazloženje 15 - Uzimanje uzoraka tkiva rane:**

Rezultati mikrobioloških analiza su korisni samo onda kada su uzorci pravilno uzeti i obrađeni. Iako je briseve otvorene rane lako uzeti, nekoliko studija je jasno pokazalo da mikrobiološke analize ovih uzoraka imaju manju i senzitivnost i specifičnost nego analize tkivnih uzoraka. Uzorci dubokih tkiva uzeti u aseptičnim uslovima obično sadrže prave patogene, dok uzorci površinskih lezija obično sadrže mješavinu patogena, kolonizirajućih i kontaminirajućih organizama, a ne mogu identifikovati fakultativne i anaerobne mikroorganizme (128,130). Kiretaža (struganje tkiva) dermalnom kiretom ili skalpelom dna ulkusa nakon urađenog debridmana, „punch“ biopsija ili aspiracija purulentnog sadržaja iglom, generalno obezbjeđuje bolje rezultate nego bris rane (128,13,132). Ukoliko je bris rane jedina dostupna metoda, onda bi ga trebalo uraditi isključivo nakon debridmana i čišćenja rane. Uzorke mekog tkiva i kosti treba slati u laboratoriju bez odlaganja u odgovarajućim sterilnim transportnim kontejnerima, a svi izolovani organizmi bi trebali biti identifikovani.

## **Laboratorijske analize uzoraka rane**

Ljekari moraju za mikrobiološku laboratoriju obezbijediti sve ključne kliničke detalje vezane za uzorak (npr. lokalizaciju i vrstu infekcije, vrstu uzetog uzorka, informaciju da li pacijent koristi antibiotsku terapiju) jer utiču na obradu uzorka i izvještaj. Nažalost, ne postoje usaglašene međunarodne smjernice za laboratorijsku obradu uzoraka niti za tumačenje rezultata uzoraka tkiva i površinski briseva inficiranih ulkusa stopala. Tkivni uzorci ili brisevi bi se uglavnom trebali procjenjivati na jedan od dva načina: fenotipskim ili genotipskim analizama.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala



## Fenotipske analize

Fenotipske analize su zasnovane na posmatranju fizičkih i biohemijskih karakteristika u cilju određivanja vrste mikroorganizma. Ovo se može postići mikrobiološkom analizom uzoraka uz korištenje standardnih ili selektivnih hranjivih podloga, uporedno sa određivanjem antibiograma prema lokalnim, nacionalnim ili internacionalnim propisima. Tradicionalna mikroskopija i tehnike bojenja, kao što je bojenje po Gramu (133), mogu obezbjediti dodatni opis karakteristika organizma. U principu, ove procedure su relativno isplative i nisu komplikovane za izvođenje i interpretaciju. Organizmi koji se najčešće prijavljuju kao uzročnici infekcije uključuju uglavnom aerobne gram pozitivne koke (npr. stafilokoke, streptokoke) i gram negativne bacile (npr. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa) i uobičajene obligatne anaerobe (npr. peptostreptococcus, Bacteroides). Nedostatak ovih tehnika je što zahtijevaju vrijeme od najmanje dva dana za obradu, nemogućnost identifikacije nekih fakultativnih mikroorganizma i manje su korisne kod pacijenata koji već koriste antibiotsku terapiju.

## Genotipske analize

Genotipske (molekularne) analize su precizniji metod identifikacije patogena uzročnika, gdje različite tehnike pomažu u identifikaciju genetskog sastava organizama ili grupe organizama u odnosu na pojedinačnu ili grupu osobina. Najčešće korištena metoda u kliničkim laboratorijama je *polymerase chain reaction* (PCR) (134), *real-time* (RT) PCR i sekventne tehnologije (*Sanger* ili novije generacije) (135). Ove tehnike su u ovom trenutku kompleksnije nego fenotipski testovi, ali njihova senzitivnost i specifičnost je znatno viša i one omogućavaju dobijanje rezultata unutar nekoliko sati. Ove analize nude mogućnost brzog i pouzdanog otkrivanja genetskog materijala koji kodira različite osobine bitne za identifikaciju, karakterizaciju, određivanje virulencije i potencijalne rezistencije patogena na antibiotike (136). Iako ove metode otkrivaju mnogo više organizama nego fenotipske analize, posebno obligantnih anaeroba i naročito zahtjevnih vrsta, klinički značaj ovih dodatnih izolata još nije u potpunosti jasan (137).

## Interpretacija rezultata mikrobioloških analiza

Jedina ili dominantna bakterijska vrsta izolovana iz kulture kvalitetnog uzorka (i kad je to moguće pregledanog bojenjem po Gramu) je vjerovatno uzročni patogen. Ukoliko su izolovani multipli organizmi, posebno sa površinskih ulkusa, može biti teško identifikovati koji su pravi uzročni patogeni. Klinički mikrobiolozi moraju sarađivati sa ljekarima i interpretirati rezultate na način koji će biti lako razumljiv osobi koja ih je tražila. Ciljani antibiotski tretman usmjeren na vjerovatne kolonizirajuće mikroorganizme





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

(npr. koagulaza negativni staphylococcus, corynebacteria) može biti neophodan. U svakom slučaju, ove vrste mogu nekada biti i uzročni patogeni, posebno ako se ponavljaju ili se dobiju iz pouzdanog uzorka. U većini centara *S. Aureus* je najčešće izolovani uzročnik i vjerovatno najvirulentniji patogen, bilo da je izolovan sam ili u kombinaciji. Streptokoke (različite grupe, -hemolitički i drugi) su takođe važni patogeni. Enterokoke su relativno česti izolati, ali obično imaju sekundarni klinički značaj.

Infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju su obično polimikrobijalne i mogu uključivati različite vrste aeroba i anaeroba (30,138). Gram negativni bacili (uglavnom Enterobacteriaceae, ponekad *P. aeruginosa*, ili drugi gram negativni mikroorganizmi) obično se izoluju zajedno sa gram pozitivnim kokama kod pacijenata koji imaju hroničnu ili prethodno liječenu infekciju; oni su često, ali ne i uvijek, pravi uzročni patogeni. Više nedavno objavljenih studija je prikazalo da su gram negativni mikroorganizmi (posebno *P.aeruginosa*) najčešće izolovani patogeni u infekciji dijabetesnog stopala kod pacijenata koji žive u toplim klimatskim krajevima, posebno u Aziji i Africi (139,142). Nejasno je da li je ovo u vezi sa faktorima spoljašnje sredine, obučom, ličnom higijenom, prethodnim antimikrobnim tretmanom ili nekim drugim faktorima. Obligatni anaerobi su najčešće izolovani sojevi iz ishemičnih i nekrotičnih rana ili rana koje zahvataju duboka tkiva; oni su rijetko jedini patogeni, najčešće se javljaju u sklopu mješovite infekcije aerobnim sojevima (143).

Multirezistentni mikroorganizmi, posebno MRSA, najčešće se izoluju kod pacijenata koji su nedavno primali antibiotike, koji su ranije bili hospitalizovani, borave u ustanovama za dugotrajnu njegu ili su ranije imali amputaciju (144,145). Nakon što je došlo do dramatičnog porasta prevalencije MRSA u kasnim 1990-tim godinama u mnogim zemljama, u zadnje vrijeme se bilježi pad u većini zemalja, uporedo sa unapređenjem mjera za kontrolu bolničkih infekcija (146-148). Ranije se smatralo da je infekcija dijabetesnog stopala uzrokovana MRSA povezana sa težom kliničkom manifestacijom bolesti, međutim, nedavni pregledi literature su pokazali da ima sličnu kliničku manifestaciju i ishod kao i infekcije uzrokovane drugim patogenima (127). Nekad korisna razlika između patogena koji izazivaju infekcije izvan bolničkih ustanova (vjerovatna manja rezistencija na antibiotike i često veća virulencija) i bolničkih sojeva, je posljednjih godina postala manje pouzdana. U prošloj deceniji drugi multirezistentni mikroorganizmi, posebno Gram negativni sa proširenim spektrom  $\beta$ -laktamaza (ESBL) (149,150), čak i karbapenamaza (151,152), prijavljuju se kao uzročnici infekcije dijabetesnog stopala. Vankomicin-rezistentni enterokok se ponekad izoluje kod infekcija dijabetesnog stopala, ali je rijetko klinički značajan patogen. Vankomicin-rezistentni *S.aureus* se rijetko izoluje kod infekcije dijabetesnog stopala, ali se u tim slučajevima radi o infekciji uzrokovanoj zaista opasnim supermikroorganizmom (153,154).



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala



## Hirurški tretman

### Smjernica 16:

Konsultovati hirurga u određenim slučajevima umjerene, i u svim slučajevima teške infekcije dijabetesnog stopala. (Slaba;Nizak)

### Smjernica 17:

Uraditi hitnu hiruršku intervenciju u slučaju dubokog apscesa, kompartment sindroma i u svim slučajevima nekrotizirajuće infekcije mekog tkiva. (Slaba;Nizak)

### Smjernica 18:

Razmotriti hiruršku intervenciju u slučajevima osteomijelitisa praćenog širenjem infekcije kroz meko tkivo, razaranjem mekotkivnih ovojnica; progresivnom koštanom destrukcijom na RTG snimku ili protruzijom kosti kroz ulkus. (Jaka;Nizak)

### Obrazloženje 16 - 18:

Hirurgija je osnova liječenja mnogih dubokih infekcija mekih tkiva (125), a rana intervencija se može povezati sa boljim ishodima liječenja (47,155-157). Hitna hirurška intervencija je ipak potrebna samo u specifičnim stanjima kao što su gasna gangrena ili nekrotizirajući fascitis, kompartment sindrom ili u slučaju sepse. Ordinirajući ljekar treba razmotriti potrebu za hirurškom intervencijom kod svih infekcija a ona može da se odnosi na manji debridman ili drenažu, do obimne resekcije tkiva, revaskularizacije ili velike amputacije. Kod rana sa suhom nekrozom, pogotovo kod ishemijskog stopala, uglavnom je bolje ne raditi debridman nekrotičnog tkiva jer se često završava auto-amputacijom. Veliku amputaciju treba izbjeći, što je često i moguće, osim u slučajevima kada ekstremitet nije vitalan, kada je zahvaćen po život opasnom infekcijom (npr. gasna gangrena ili nekrotizirajući fascitis) ili kada ekstremitet nije funkcionalan. Revaskularizacija (i endovaskularna i premoštavanje krvnih sudova) može biti potrebna u slučaju teške ishemije ekstremiteta. U većini slučajeva infekcije koje ne spadaju u urgentna stanja, inicijalna hirurška intervencija treba da bude ograničena na inciziju ili drenažu, a resekcija samo u slučaju neuspjeha terapije.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Slika 2 pokazuje algoritam liječenja pacijenta sa infekcijom dijabetičnog stopala. Operativno liječenje infekcije dijabetičnog stopala treba da uradi hirurg koji temeljno poznaje anatomiju stopala i način širenja infekcije kroz fascijalne prostore (vidjeti Slike 3, 4)

(47, 158). Cilj hirurškog tretmana je drenaža gnojnog sadržaja iz dubokih tkiva, smanjenje mogućnosti nekroze tkiva dekompresijom tkivnih kompartimenta stopala, te uklanjanje odumrlog i inficiranog tkiva. Postoji veza između mjesta ulaska infekcije i tkivnog kompartimenta u kojem se infekcija širi: infekcije koje kreću od palca i glave prve metatarzalne kosti obično se šire kroz medijalni kompartment; one koje nastaju u u drugom, trećem i četvrtom prstu i glavama pripadajućih metatarzalnih kostiju šire se kroz centralni kompartment; infekcije koje potiču iz petog prsta i glave pete metatarzalne kosti šire se kroz lateralni kompartment (47, 159). Dorzalni kompartment može biti zahvaćen infekcijom koja potiče iz interdigitalnih prostora ili kod širenja infekcije iz plantarnog ulkusa, zahvatajući glavu metatarzalne kosti ili se šireći putem interosealnog kompartimenta. Akutne infekcije obično se šire duž tetiva jer one predstavljaju liniju najmanjeg otpora i pružaju se kroz tkivo kompartimenta, tako da inficirane tetive moraju biti radikalno uklonjene.

Resekcija kosti i amputacija su često neophodne kada postoji obimna nekroza tkiva ili kako bi se obezbijedila veća funkcionalnost stopala. Tokom operacije neophodno je uzeti uzorak kosti za mikrobiološke i patohistološke analize. Postoje podaci da se u slučaju postojanja „jasne demarkacije“, odnosno ako površina kosti nakon resekcije nije zahvaćena infekcijom, trajanje antibiotske terapije može skratiti na svega nekoliko dana umjesto nekoliko sedmica, pa je u tom slučaju stopa kliničkog izlječenja značajno viša nego kad je površina kosti nakon resekcije ima pozitivan mikrobiološki nalaz (160). Hirurške procedure kod infekcije dijabetičnog stopala treba da budu dio interdisciplinarnog pristupa, s obzirom na to da mora biti praćena adekvatnim tretmanom rane, liječenjem svih komorbiditeta i odgovarajućom revaskularizacijom (kad je to potrebno).

Nakon obavljene hirurške drenaže i debridmana, te stavljanja infekcije pod kontrolu, ključno pitanje je dugoročna funkcije stopala. Pacijenti koji su bili podvrgnuti operacijama ili amputacijama mogu imati biomehaničke poremećaje čiji je ishod nestabilno stopalo i stopalo sklono ponovnom javljanju ulkusa. Hirurg treba da uzme ovo u obzir prilikom odlučivanja o mjestu amputacije na prednjem segmentu stopala i da što je više moguće poštedi tkiva kod transmetatarzalnih amputacija (161).

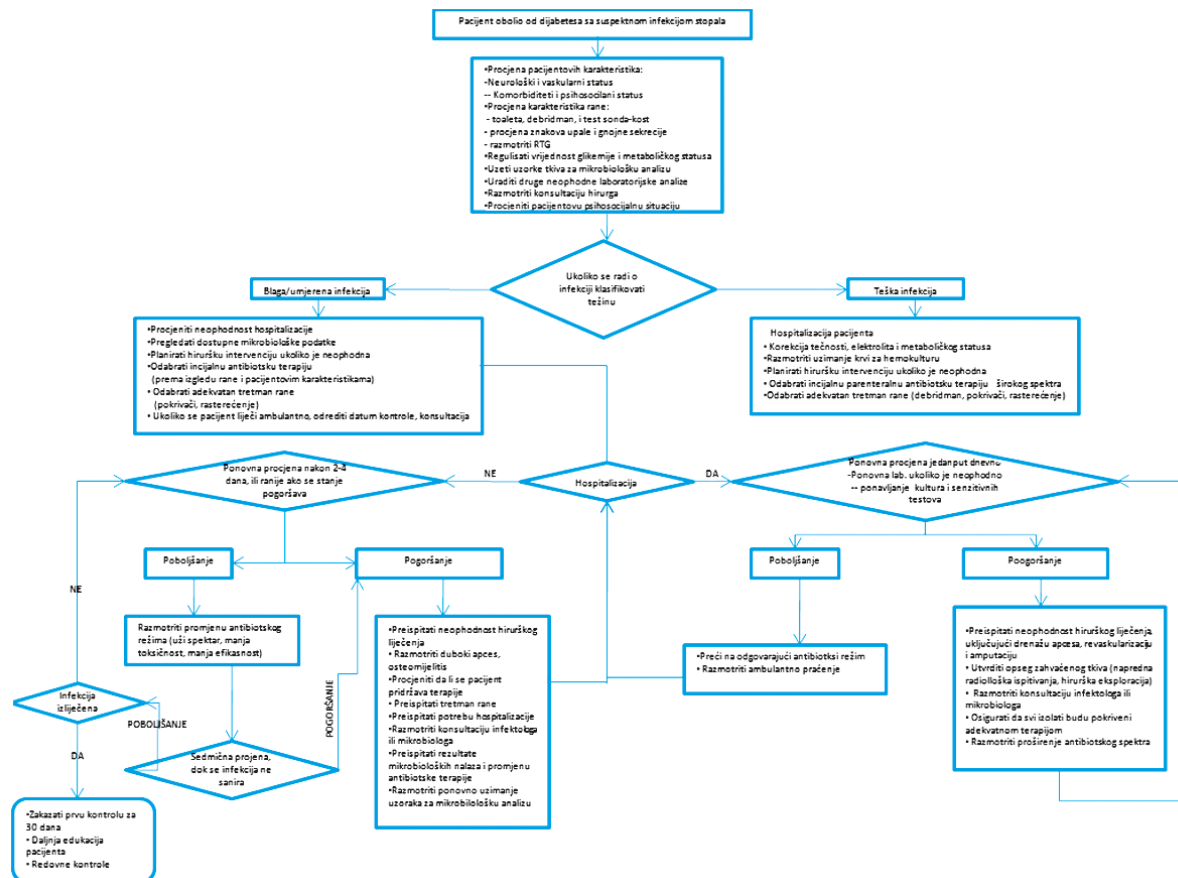




# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala

Slika 2. Algoritam za liječenje osoba oboljelih od dijabetesa sa infekcijom stopala

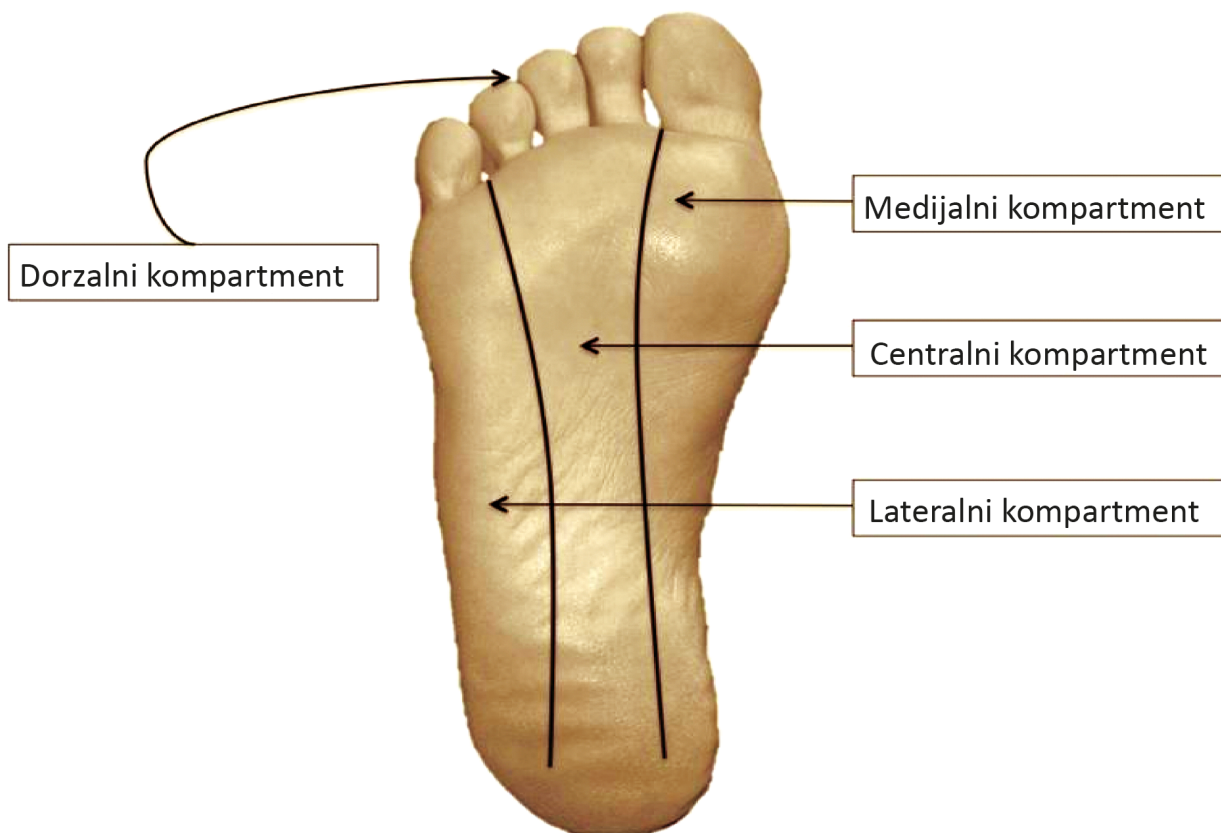




# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

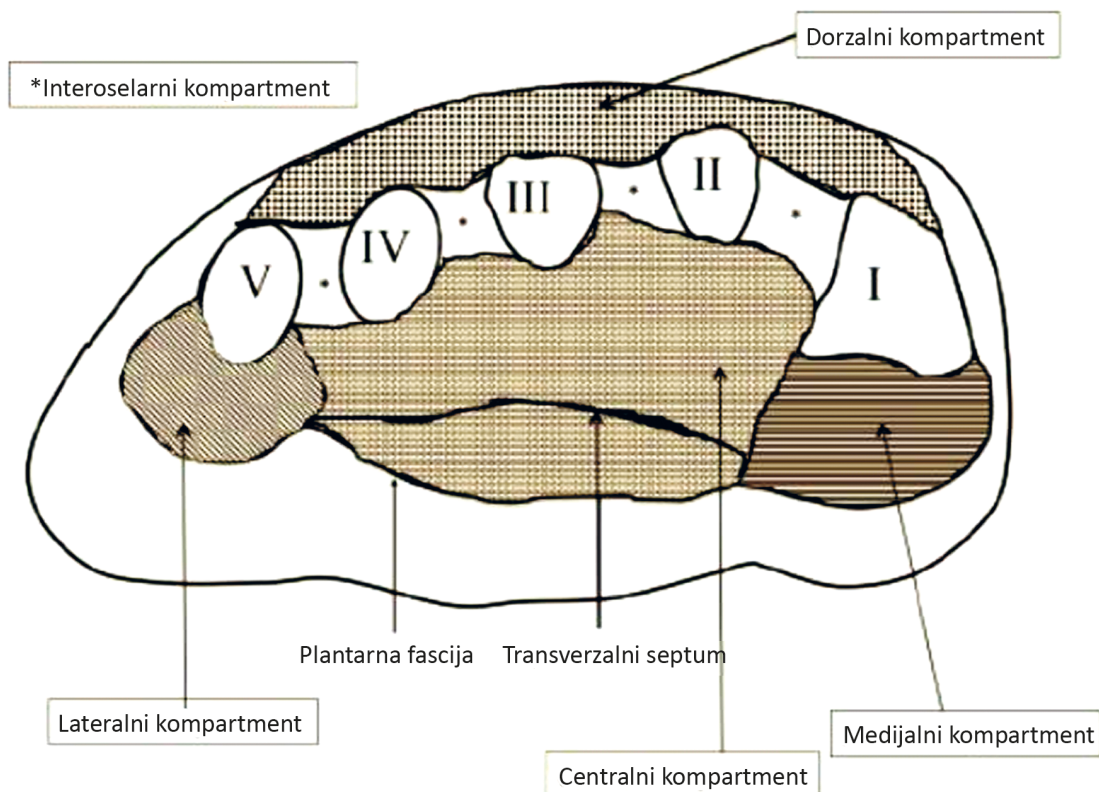
**Slika 3.** Uzdužni prikaz tkivnih kompartmenata stopala



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala

**Slika 4.** Poprečni presjek kompartmenata stopala





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Antimikrobna terapija

### *Smjernica 19:*

Dok gotovo svako klinički inficirano dijabetesno stopalo zahtijeva antimikrobnu terapiju, ne tretirati klinički neinficirane rane antimikrobnom terapijom. (Jaka;Nizak)

### *Smjernica 20:*

Odabrati specifične antibiotike za liječenje na osnovu vjerovatnih ili dokazanih uzročih patogena, njihove osjetljivosti na antibiotike, ozbiljnosti kliničke slike, dokaza efikasnosti antibiotika kod infekcije dijabetesnog stopala i troškova. (Jaka;Srednji)

### *Smjernica 21:*

Antimikrobna terapija u trajanju od 1-2 sedmice je obično dovoljna za većinu blagih i umjerenih infekcija. (Jaka;Visok)

### *Obrazloženje 19 – 21:*

Neuspjeh tretmana infekcije dijabetesnog stopala antimikrobnom terapijom obično je povezan sa progresivnom destrukcijom tkiva i lošim zarastanjem rane. Međutim, antibiotska terapija je takođe povezana sa čestim neželjenim dejstvima, finansijskim troškovima i povećanim rizikom za razvoj rezistencije na antibiotike (144), tako da antibiotska terapija treba da bude rezervisana za liječenje inficiranih rana. Nije dokazana korist antibiotskog liječenja klinički neinficiranih rana na koži, bez obzira na teorijska razmatranja o «bio-opterećenosti» (slabo definisan koncept) hroničnih rana (162-166). Nema objavljenih dokaza da antimikrobna terapija ubrzava zarastanje rane ili da smanjuje vjerovatnoću razvoja infekcije. Ukoliko je klinička procjena prisustva infekcije nepouzdana, ljekar mora da odluči da li da ranu tretira kao neinficiranu ili kao inficiranu (koristeći sistem za klasifikaciju infekcije) i onda da pažljivo prati napredak liječenja.

### *Smjernica 22:*

Inicijalno ordinirati parenteralnu terapiju za većinu ozbiljnih i za neke umjerene infekcije, a preći na peroralnu terapiju kada infekcija odreaguje na terapiju. (Jaka;Nizak)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## **Obrazloženje 22 – Put terapije:**

Da se postigne terapijska koncentracija antibiotika na mjestu infekcije, prvo se mora postići adekvatna koncentracija lijeka u serumu (167). Parenteralni antibiotici brže i pouzdanije dostižu serumske koncentracije i zbog toga se preporučuju kod pacijenata sa sistemskim oboljnjima ili teškim infekcijama. Takođe, mogu biti potrebni za pacijente koji ne tolerišu oralne antibiotike ili one koji imaju infekciju patogenima rezistentnim na raspoložive oralne antibiotike. Nakon što se kliničko stanje pacijenta stabilizuje i infekcija odreaguje na terapiju, većina pacijenata se može prevesti na oralnu terapiju. Gdje je moguće, razmotriti davanje intravenske antibiotske terapije ambulantno, ukoliko je potrebno produženo parenteralno liječenje, na primjer za neke slučajeve osteomijelitisa ili infekcije izazvane patogenima rezistentnim na raspoložive oralne agense.

U poređenju sa parenteralnom terapijom, tretman oralnim antibioticima je pogodniji, nema komplikacija zbog infuzione primjene lijeka i jeftiniji je. Gastrointestinalna apsorpcija oralnih antibiotika (bioraspoloživost), iako varijabilna, odlična je za neke lijekove, kao što su fluorohinoloni, klindamicin, rifampicin, trimetoprim/sulfametoksazol, linezolid i doksiciklin (168). Naročito fluorohinoloni postižu visoke koncentracije u tkivu kod infekcija dijabetesnog stopala (167,169,170), čak i kod pacijenata sa gastroparezom (171), ali i većina drugih raspoloživih oralnih antibiotika takođe postižu adekvatne serumske i tkivne koncentracije (168). Nažalost, fluorohinoloni imaju povišen rizik od ispoljavanja neželjenih dejstava, uključujući i infekciju sa *Clostridium difficile*, a terapijski neuspjeh jednim fluorohinolonom može izazvati rezistenciju na drugi (172). Trenutno nema dostupnih podataka koji bi potvrdili da je adekvatna koncentracija u tkivu prediktor dobrog kliničkog ishoda (173). Novi antibiotici imaju proširen spektar djelovanja, veću aktivnost protiv rezistentnih gram-pozitivnih koka, duže poluvrijeme eliminacije (što omogućava manju frekvenciju doziranja) i dobru bioraspoloživost pri peroralnoj primjeni. Međutim, oni se uglavnom smatraju skupljim i bezbjednost njihove primjene se prati kraći vremenski period. Praktično, sva poređenja različitih antibiotskih režima za liječenje infekcije dijabetesnog stopala nisu pokazala klinički značajnu razliku između njih niti prednost nekog određenog antibiotika. U jednoj novijoj, velikoj, multicentričnoj, randomizovanoj studiji dokazano je da jedan novi lijek, tigecycline (koji ima širok spektar djelovanja, uključujući i djelovanje protiv MRSA) u poređenju sa ertapenemom (sa ili bez vankomicina) ima značajno slabije kliničke ishode i sa višom stopom neželjenih dejstava (174)

Periferna vaskularna bolest, a ne dijabetes sam po sebi, predstavlja ograničavajući faktor za distribuciju, a samim tim i ulazak antibiotika u inficirana tkiva stopala (171,175). Dobro bi bilo pacijente sa teškom arterijskom insuficijencijom podvrgnuti revaskularizaciji, ali čak i u ishemičnom ekstremitetu antibiotici igraju važnu ulogu u liječenju i prevenciji širenja infekcije. Problemi arterijske insuficijencije u ekstremitetu su doveli do eksperimenata sa novim metodama distribucije antibiotika u područje noge,





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

na primjer, retrogradna intravenska perfuzija pod pritiskom (176,177), intraarterijska (npr. femoralni pristup) administracija (178), primarno zatvaranje očišćene rane uz ubrizgavanje antibiotika putem katetera (179) ili liječenja rane negativnim pritiskom uz ubrizgavanje fiziološkog rastvora, antiseptika ili antibiotika (180-184). U ovom trenutku ne postoji dovoljno dokaza na osnovu kojih bi se preporučio bilo koja od ovih metoda.

Upotreba topikalne antibiotske terapije za ranu na stopalu djeluje kao dobra opcija jer omogućava visoke koncentracije na mjestu infekcije, bez potencijalno toksičnih sistemskih koncentracija lijeka (185,186). Ovo takođe omogućava primjenu antibiotika koji se inače ne mogu primijeniti sistemski. Međutim, postoje neka teorijska i praktična upozorenja za takvu upotrebu, kao što su potencijalno veća mogućnost pojave preosetljivosti i ograničene efikasnost za infekciju u okolnom intaktnom tkivu i mogući lakši razvoj rezistencije na antibiotike (186). Velika randomizovana studija koja je obuhvatila 835 pacijenata sa inficiranim ulkusom dijabetičnog stopala (od kojih je većina imala prema trenutnim PEDIS kriterijumima stepen 2, a neki i stepen 3,) je pokazala je da ispitivani topikalni antimikrobni peptid (pexiganan) jednako efikasan kao oralna terapija fluorohinolonom, sa stopom kliničkog poboljšanja od 85%-90% (187). Topikalna antimikrobna terapija se takođe može koristiti u kombinaciji sa sistemskim antibioticima. Jedna studija je poredila ishode kod pacijenata sa umjereno teškom infekcijom dijabetičnog stopala koji su liječeni standardnom terapijom (uključujući i levofloksacin), sa ili bez svakodnevne dodatne upotrebe kolagenske spužvice impregnirane gentamicinom (188). Od 56 slučajno izabranih pacijenata klinički stepen izlječenja u grupi u kojoj je korišten gentamicinski pokrivač je bio znatno niži sedmog dana (primarni ishod), ali je zato bio signifikantno viši na kontroli (dvije nedjelje nakon prekida terapije, koja je trajala 28 dana).

Ograničen broj topikalnih antibiotika dostupnih na tržištu, kao i pokrivača impregniranih antibioticima (npr. različitim oblicima srebra i joda) mogu biti korisni za prevenciju ili čak za liječenje blagih infekcija (186). Trenutno su previše ograničeni podaci na osnovu kojih bi se mogla preporučiti topikalna antimikrobna terapija, ali je dalje istraživanje opravdano (186,189-192). Za duboke hirurške rane, perle ili cement impregniran antibiotikom, ili biorazgradive spužvice od goveđeg kolagena mogu da obezbijede visoke lokalne koncentracije antibiotika (tokom nekoliko dana), a u nekim slučajevima i da popune defekt tkiva (192,193). Sistematski pregled i ekspertska mišljenja zaključili su da su podaci koji podržavaju upotrebu gentamicinom impregniranih perli previše ograničeni da bi se na osnovu njih dale bilo kakve smjernice (186,194).



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## **Izbor antibiotika**

Izbor inicijalne antibiotske terapije obično je empirijski tj. zasnovan na pretpostavci koji bi lijek najbolje djelovao na mogućeg uzročnika(e). Izabrani antibiotici treba da djeluju na najčešće uzročnike infekcije, ali ih treba prilagoditi težini infekcije i dostupnim kliničkim ili mikrobiološkim podacima. Predlažemo antibiotike relativno uskog spektra za liječenje blagih infekcija, uz prilagođavanje u slučaju neodgovarajućeg kliničkog odgovora, posebno ako zasijane kulture prikažu uzročnike koji su rezistentni na odabrani antibiotik. Za većinu umjerenih i teških i sve teške infekcije, inicijalno se biraju antibiotici šireg spektra, a liječenje se mora početi čim prije. Pri empirijskoj terapiji moraju se, takođe, uzeti u obzir faktori koji se tiču trenutne infekcije, vjerovatni uzročnici infekcije, komorbiditeti i potencijalni problemi u vezi sa samim lijekom (vidjeti Tabelu 5).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

**Tabela 5.** Faktori koji mogu uticati na izbor antibiotske terapije za infekcije dijabetesnog stopala (specifični lijekovi, put administracije lijeka, trajanje terapije)

## Faktori infekcije

- Težina infekcije prema kliničkoj slici (Tabela 1)
- Farmakoanamneza antibiotske terapije u prethodna 3 mjeseca
- Prisustvo infekcije kosti (suspektna ili dokazana)

## Faktori patogena

- Vjerovatnoća prisustva patogena koje nisu GPK (npr. GN bacilli, anaerobi)
- Anamneza kolonizacije ili infekcije multirezistentnim mikroorganizmima
- Lokalne mape rezistencije

## Faktori pacijenta

- Alergija na antibiotike
- Imunokompromitovanost
- Preferencije pacijenta za terapiju
- Privrženost pacijenta terapiji (adherencija)
- Renalna ili hepatička insuficijencija
- Malapsorpcija
- Periferna arterijska bolest u zahvaćenju nozi
- Visok rizik za prisustvo multirezistentnih ili neuobičajenih patogena (npr. hospitalizovani pacijenti, putnici ili izloženi animalnim patogenima)

## Faktori lijeka

- Profil bezbjednosti (učestalost i težina neželjenih reakcija)
- Potencijal za stupanje u interakcije
- Frekvencija doziranja
- Dostupnost/ograničenja u odnosu na liste lijekova
- Troškovi (nabavke i administracije)
- Odobrena indikacija
- Vjerovatnoća indukcije infekcije *C. difficile* ili antibiotske rezistencije
- Objavljeni podaci o efikasnosti

**Napomena:** GPK= gram-positivne koke (aerobne); GN= gram-negativni (aerobni)





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Bris rane obojen po Gramu može pomoći da se usmjeri empirijska antibiotska terapija dajući kliničaru informacije o broju prisutnih patogena i o tome da li se radi o Gram pozitivnim ili Gram negativnim bakterijama (195). Ovaj jednostavan i jeftin postupak je posebno koristan u područjima sa ograničenim resursima. U nedavnoj studiji u Tanzaniji na 128 osoba oboljelih od dijabetesa i sa ulkusom na stopalu utvrđena je pozitivna prediktivna vrijednost bojenja po Gramu za rast bakterija od 93%, a prediktivna vrijednost za gram pozitivne organizme je bila 75% (15/20) a za gram negativne organizme 82 % (31/38) (133).

Empirijski režim praktično uvijek treba da uključi antibiotik efikasan protiv uobičajnih sojeva stafilokoka i streptokoka. Razmotriti dodavanje antibiotika koji je aktivan protiv MRSA ukoliko postoji značajan rizik od infekcije ovim mikroorganizmom (npr. visoka lokalna prevalencija MRSA, nedavna hospitalizacija pacijenta, nedavna antibiotska terapija ili potvrđena kolonizacija MRSA). Za pacijente koji su prethodno liječeni antibioticima (iz bilo kojeg razloga) ili koji imaju težu infekciju, može biti potrebno proširiti spektar dejstva da se pokriju uobičajeni gram-negativni bacili, a u rijetkim slučajevima možda i protiv Enterococcus vrsta. Empirijska terapija protiv Pseudomonasa obično nije neophodna, osim kada su prisutni faktori rizika za infekciju Pseudomonasom, npr. visoka lokalna prevalencija infekcija Pseudomonasom, topla klima ili česta izloženost stopala vodi. Empirijska terapija protiv anaeroba je prikladna u slučaju nekrotičnih, gangrenoznih ili rana koje imaju neprijatan miris, koje takođe zahtijevaju i debridman. Kombinovana terapija može biti prikladna za infekcije za koje se pretpostavlja (ili je dokazano) da su uzrokovane sa više patogena, kada uzročni patogen ima visok potencijal za razvoj rezistencije (npr. Pseudomonas) ili u slučaju odabira lijeka na koji se brzo razvijaju rezistencija ukoliko se koristi sam (npr. rifampi(ci)n u liječenju osteomijelitisa). Neki patogeni koji uzrokuju infekcije dijabetesnog stopala su visoko rezistentni na antibiotike, kao što je slučaj infekcija izazvanih visoko-rezistentim *P. aeruginosa* koje su prijavljene u Italiji, a koje su zahtijevale liječenje kolistinom u kombinaciji sa rifampi(ci)nom i imipenemom (196).

Kada su dostupni rezultati kulture i senzitivnosti, razmotriti zamjenu terapije ka više specifičnoj, koja će biti usmjerena samo na izolovanog uzročnika. U cilju smanjenja vjerovatnoće za razvoj rezistencije na antibiotike, preporučuje se upotreba lijekova užeg spektra dejstva, ali je važno procijentiti kako je infekcija reagovala na empirijsku terapiju. Ukoliko se infekcija sanira i pacijent dobro podnosi terapiju, možda neće biti razloga za promjenu terapije, čak i ako su neki ili svi izolovani mikroorganizmi rezistentni na propisani lijek (197, 198). Ukoliko infekcija ne odgovara, ipak korigovati terapiju kako bi se pokrili svi izolovani patogeni. Kada se infekcija pogoršava uprkos tome što je izolovana bakterija osjetljiva na propisanu terapiju treba razmotriti sledeće: potrebu za hirurškom intervencijom; mogućnost da nisu izolovani patogeni mikroorganizmi koji zahtijevaju posebne uslove kultivisanja;





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

neadekvatno pridržavanje terapije od strane pacijenta; serumske koncentracije propisanog antibiotika neadekvatne usljed smanjene intestinalne apsorpcije lijeka ili je metabolizam antibiotika ubrzan usljed interakcije lijekova.

Nekoliko antibiotika je uspješno korišteno (neki čak i decenijama) za liječenje infekcija dijabetičnog stopala mada nije vršena procjena u prospektivnim komparativnim studijama; ovo podrazumijeva polusintetske peniciline rezistentne na penicilinaze (npr. dikloksacilin, nafcilin, flukloksacilin), cefalosporine (npr. cefazolin, ceftriakson, ceftazidim), glikopeptide (teikoplanin,oritavancin, telavancin, dalbavancin), rifampi(c)i, fusidinsku kiselinu, trimetoprim/sulfametoksazol i doksiciklin. Navedeni lijekovi su prikazali kliničku efikasnost, sami ili u kombinaciji, u objavljenim prospektivnim studijama koje su obuhvatile pacijente sa infekcijom dijabetičnog stopala (vidi Tabelu 6.) (8,9):

- Cefalosporini (cefaleksin per os; cefoksitin, ceftizoksim, ceftibiprole, ceftarolin (199) parenteralno);
- Penicilin/inhibitori  $\beta$  laktamaze kombinacije (amoksicilin/klavulanat per os; ampicilin/sulbaktam, piperacilin/tazobaktam i tikarcilin/klavulanat parenteralno);
- Karbapenemi (imipenem/cilastatin i ertapenem, parenteralno);
- Fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin i moksifloksacin, svi per os ili parenteralno)
- Ostali: klindamicin (per os i parenteralno); linezolid (per os i parenteralno); daptomicin (parenteralno); tigeciklin (parenteralno) i vankomicin (parenteralno).

Drugi antibiotici iz istih grupa navedenih u Tabeli 6 su vjerovatno efikasni. Uopšte, objavljene studije sa različitim antibioticima su pokazala sličan stepen kliničkog i mikrobiološkog odgovora i nijedan antibiotik ili kombinacija nemaju prednost u odnosu na druge (8,30,52,173,201-203). Razumijevanje principa antibiotske terapije je mnogo važnije nego poznavanje specifičnih antibiotika koji su trenutno aktuelni, pogotovo što se novi antibiotici uvode, a neki drugi, koji su korišteni ranije se smatraju zastarjelim usljed pojave rezistencije ili novootkrivene toksičnosti ili neželjenih interakcija (195,202,204,205). Kada ne postoji jasan razlog za izbor određenog antibiotika, prednosti ima onaj sa najnižom nabavnom cijenom, premda na antibiotike odlazi samo mali dio od ukupnih troškova liječenja infekcije dijabetičnog stopala (206). Potrebno je hitno uraditi komparativna istraživanja i ekonomske analize različitih antimikrobnih režima za infekcije dijabetičnog stopala (8,30,207,208). Predložena empirijska antibiotska terapija, u odnosu na vrstu infekcije, je prikazana u Tabeli 5. Gljivice predstavljaju sporadične patogene u infekciji DS, najčešće kao dio mješovite infekcije (209)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala

**Tabela 6. Odabir empirijske antibiotske terapije za infekcije dijabetesnog stopala**

Težina infekcije	Dodatni faktori	Najčešći patogen(i)	Potencijalna empirijska terapijaa
<b>Blaga</b>	Nema	GPK	P-S pen; 1. gen cef
	Alergija ili netolerancija na $\beta$ -laktame	GPK	Klindamicin; FH; T/S; makrolidi; doksi
	Skorija primjena antibiotika	GPK + GNB	Inh- $\beta$ -Lakt-1; T/S; FH
	Visok rizik za MRSA-u	MRSA	Linezolid; T/S; doksi; makrolid; FH
<b>Srednje teška i teška</b>	Nema	GPK $\pm$ GNB	Inh- $\beta$ -Lakt-1; 2/3. gen cef
	Skorija primjena antibiotika	GPK $\pm$ GNB	Inh- $\beta$ -Lakt-2; 3. gen cef; grupa 1 karb (zavisno od prethodne terapije; potražiti savjet)
	Macerirani ulkus, topla klima	GNB, uključujući Pseudomonas	Inh- $\beta$ -Lakt-2; P-S pen + ceftazidim; P-S pen + cipro, grupa 2 karb
	Ishemična noga/ nekroza/ gasna gangrena	GPK $\pm$ GNB $\pm$ anaerobi	Inh- $\beta$ -Lakt 1 ili 2; grupa 1 ili 2 karb; 2/3. gen cef + klindamicin ili metronidazol
	Faktori rizika za MRSA	MRSA	Razmotriti dodavanje ili zamjenu sa glikopeptidima, linezolidom, daptomicinom ili fusidinskom kiselinom; T/S ( $\pm$ rif)*; doksiciklinom; FQ
	Faktori rizika za rezistentne Gram negativne bacile	ESBL	karbapenemi, FQ, aminoglikozidi, kolistin

**Napomena:** GPK = Gram pozitivne koke (stafilokoke i strptokoke); GNB = Gram negativni bacili; MRSA=meticilin rezistentini stafilokokus aureus; ESBL = prošireni spektar mikroorganizama koji proizvode betalaktamazu; P-S pen = polusintetski penicilinaza rezistentni penicilin, Inh- $\beta$ -Lakt = inhibitori  $\beta$ -laktamaze; Inh- $\beta$ -Lakt-1 = amoksicilin/klavulanat, ampicilin/sulbaktam; Inh- $\beta$ -Lakt-2 = tikarcilin/ klavulanat; piperacilin/tazobaktam; doksi = doksiciklin, ; grupa 1 karb = ertapenem; grupa 2 karb = imipenem, meropenem, doripenem; Cef=cephalosporin; gen=generacija; Pip/tazo=piperacillin/tazobaktam; FQ = flurokvinoloni sa dobrim dejstvom protiv anaerobni Gram pozitivnih koka (npr.levofloksacin ili moksifloksacin); Cipro = antipseudomonalni flurokvinolon, npr. ciprofloksacin; T/S = trimetoprim/sulfametoksazol sa ili bez \*rifamp(ic)in (200) (jer za sada mislim da se rifamp(ic)in treba koristiti samo kod osteomijelitisa).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Privedila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

- Uobičajene preporučene doze kod teških infekcija; U slučaju azotemije, insuficijencije jetre ili sl. modifikovati dozu ili izbor antibiotika. Smjernice zasnovane na teorijskim razmatranjima i dostupnim kliničkim ispitivanjima.
- Oralne antibiotike ne treba koristiti u liječenju teških infekcija, osim kao nastavak (korekcija) inicijalno parenteralne terapije.

Drugi faktor koji otežava efikasnost antibiotske terapije je prisustvo biofilma. Ove zajednice sesilnih bakterija koje su inkapsulirane viskoznom filmom nalaze se pričvršćene na površini rane kod brojnih hroničnih infekcija, i kod većine infekcija dijabetesnog stopala, te ispoljavaju odličnu rezistenciju na većinu antimikrobnih lijekova, kao i na imunitet domaćina (210,211). Eradikacija bakterija biofilma obično zahtijeva fizičko uklanjanje, često u kombinaciji sa visokim dozama antibiotika koji se pokazao najefikasnijim protiv tih mikroorganizama. Ovo uključuje topikalne agense kao što su hipohlorna kiselina (212), kadeksomer jod (213) i sistemske antibiotike poput fluorohinolona, rifampi(c)na, daptomicina ili fosfomicina (214,215).

## *Trajanje terapije*

Nije poznato koliko je optimalno trajanje antibiotske terapije za infekcije dijabetesnog stopala koje zahvataju kožu i meka tkiva. Na osnovu podataka iz dostupnih studija, za blage do umjereno teške infekcije kože i mekih tkiva obično je efikasno liječenje od 1 do 2 nedjelje (9,131,173), dok je za teže infekcije kože i mekih tkiva obično dovoljno 3 nedjelje terapije (9,173,197,198,216,217). Antibiotska terapija se uglavnom može prekinuti kada se znaci i simptomi infekcije povuku, čak i ako rana nije zarasla – jer je uloga antibiotika liječenje infekcije, a ne zarastanje rana. Sveobuhvatniji tretman može biti potreban kod imunokompromitovanih pacijenata, kod rana sa slabom perfuzijom, kod dubokih, velikih, nekrotičnih rana ili za osteomijelitis (vidjeti ispod), ali ta odluka treba da bude praćena ponovnom kliničkom procjenom koja će podržati plan liječenja. U pojedinim slučajevima je potrebna produžena parenteralna terapija, razmotriti ambulatno liječenje (218). Potrebno trajanje terapije se može skratiti adekvatnim debridmanom, resekcijom ili amputacijom inficiranog tkiva. Neki pacijenti koji ne mogu (ili odbijaju) biti podvrgnuti hirurškoj resekciji ili koji imaju strano tijelo na mjestu infekcije, mogu zahtijevati produženu ili naizmjeničnu supresivnu antibiotsku terapiju.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Tretman rane

### **Smjernica 23:**

Nemojte koristiti specifične vrste pokrivača u tretmanu infekcije dijabetičnog stopala s ciljem prevencije ili unapređenja ishoda liječenja infekcije. (Jaka;Visok)

### **Objašnjenje 23:**

Za liječenje infekcije dijabetičnog stopala antibiotici (često i hirurški zahvat) su neophodni, ali ne i dovoljni da se prevaziđe smanjeno vaskularno snabdijevanje, loša kontrola glikemije, perzistentna trauma rane ili nepravilan tretman rane (219,220). Većina ulkusa dijabetičnog stopala treba da bude pažljivo očišćena i obrađena kako bi se uklonilo odumrlo tkivo koje može usporiti zarastanje rane i pomoći razvoj infekcije. Nema prospektivnih studija koje su procjenjivale optimalnu učestalost ili tip debridmana za ulkuse dijabetičnog stopala, ali naknadne procjene kliničkih studija sa neinficiranim ulkusima dijabetičnog stopala ukazuju na to da je češći debridman povezan sa višom stopom zarastanja (221,222). Sistematski pregledi o različitim pokrivačima i topikalnim antibioticima nisu dokazali da neki specifični tipovi terapije imaju prednost u odnosu na druge (223,224). Na primjer, jednostavno previjanje gazom pokazalo se jednako dobro za zarastanje ulkusa dijabetičnog stopala kao i pokrivači sa srebrom, hidrogelovi, alginati i pjenasti pokrivači. U principu, ulkusi dijabetičnog stopala sa obilnom eksudacijom trebaju se previjati pokrivačima koji upijaju tečnost, dok rane koje su suhe treba previjati pokrivačima koji doprinose vlažnosti rane. Previjanje je optimalno obavljati najmanje jednom dnevno radi čistog prekrivanja i da se omogući detaljan pregled radi procjene infekcije. Primjena ortoze za puni oslonac otežav ljekaru i pacijentu vizuelizaciju rane radi procjene odgovora između previjanja i, uopšte, nije prikladan za inficirane rane. Za dalju diskusiju o tretmanu pogledati poglavlje IWGDF smjernica o zarastanju rana.

## Liječenje osteomijelitisa

### **Smjernica 24:**

Za osteomijelitis dijabetičnog stopala predlažemo 6 sedmica antibiotske terapije za pacijente kod kojih nije rađena resekcija inficirane kosti, kao i ne duže od jedne sedmice antibiotske terapije ukoliko je izvršena resekcija kosti. (Jaka;Srednji)





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Obrazloženje 24:

Iako su u mnogim slučajevima osteomijelitisa dijabetesnog stopala hirurški debridman ili resekcija kosti potrebni ili korisni, neki se mogu uspješno liječiti medikamentoznom terapijom. Nekoliko objavljenih retrospektivnih serija slučajeva pokazali su da osteomijelitis dijabetesnog stopala, u oko dvije trećine slučajeva, može biti spriječen (ili čak izliječen) antibioticima, bez hirurške intervencije (111,119, 225-229). U ovim izveštajima, ljekari su uglavnom davali veće preporučene dnevne doze antibiotika tokom najmanje dva mjeseca (najčešće 3-6). Nažalost, dostupne studije ne pružaju informacije o tome koje vrste osteomijelitisa dijabetesnog stopala se mogu uspješno liječiti bez hirurške intervencije (111,119,225-229). U nekim slučajevima, selektivna hirurgija (resekcija inficirane i nekrotične kosti bez amputacije) u kombinaciji sa terapijom antibioticima može biti najprikladnija (157,230-233). Retrospektivna studija provedena u četiri centra u Francuskoj i Španiji, poredila je rezultate kod pacijenata sa ostemijelitisom dijabetesnog stopala sa izolovanom kulturom *S. Aureus* iz uzorka kosti a koji su liječeni ili „medikamentozno“ (samo antibiotska terapijom, bez debridmana mekih tkiva u bolesničkoj postelji) ili „hirurški“ (operativno u kombinaciji sa produženom antibiotskom terapijom) (234). Rezultati su bili slični za ove dvije grupe (80% uspješnost u grupi liječenoj hirurški i 87% u grupi medikamentozno liječenih), ali postojale su značajne razlike između grupa pacijenata koji su liječeni medikamentozno u odnosu na grupu koja je liječena hirurški: rjeđe hospitalizacije (49% u odnosu na 94%), kraće vrijeme hospitalizacije (17 u odnosu na 12 dana), nešto duža terapija antibioticima (11 u odnosu na 10 nedelja) i više neželjenih efekata liječenja (33% u odnosu na 9%).

Nedavno je objavljena prva prospektivna randomizovana studija koja je poredila ishode liječenja tretmana osteomijelitisa dijabetesnog stopala, kod pacijenata koji su primali isključivo antibiotsku terapiju (do 90 dana) i onih koji su bili podvrgnuti selektivnoj resekciji kosti koja je zahvaćena osteomijelitisom (udruženoj sa ~10 dana antibiotske terapije) (235). Primarni cilj je bio zarastanje rane na stopalu, što je postignuto kod 18 pacijenata liječenih antibioticima u poređenju sa 19 pacijenata koji su liječeni primarno hirurški (stopa izlječenja 75% u odnosu na 86,3%, odnosno,  $p=0,33$ ). Nije bilo značajne razlike u prosječnom vremenu zarastanja rane (6-7 nedelja), u potrebi za hirurškom intervencijom (prva ili ponovljena procedura, uključujući i manje amputacije), ponovnom javljanju ulkusa (do 12 nedelja nakon izlječenja) ili komplikacijama vezanim za terapiju. Ova studija pokazuje da su kratkoročni rezultati liječenja samo antibioticima ili primarno hirurškim metodama (uz neku antibiotsku terapiju) slični kod pacijenata koji imaju ulkus prednjeg segmenta neuropatskog stopala komplikovanog osteomijelitisom, ali bez ishemije ili nekroze mekih tkiva. Treba primijetiti da je broj pacijenata obrađenih u ovoj studiji relativno mali, samo oko trećine predloženih



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

pacijenata bili su podobni za uključivanje u studiju, a i period praćenja bio je prilično kratak (236). Tabela 7 prikazuje faktore koji usmjeravaju izbor tretmana prema samo antibioticima ili prema hirurškom tretmanu osteomijelitisa dijabetičnog stopala.

IWGDF je izradila cjelokupan sistematski pregled i smjernice za tretman osteomijelitisa dijabetičnog stopala 2008. godine (52) i ažurirala ga u odnosu na sve vrste infekcije dijabetičnog stopala 2012. i 2015. godine (9,173). U nedavno objavljenom nesistematskom pregledu date su smjernice za izbor sistemske antibiotske terapije za hronični osteomijelitis (237). Među važnim faktorima koje je potrebno razmotriti prilikom liječenja osteomijelitisa su: anatomska lokalizacija infekcije, lokalna prokrvljenost tkiva, obim oštećenja i mekog i kožanog tkiva, prisustvo bilo kakvih sistemskih znakova infekcije i sklonosti samog pacijenta. Optimalno bi bilo da se izbor antimikrobnog lijeka za liječenje osteomijelitisa zasniva na rezultatima mikrobiološke analize kosti, posebno zbog potrebe za produženom terapijom (49,119). Ukoliko je neophodna empirijska terapija, treba birati antimikrobni tretman koji pokriva *S. Aureus* jer je najčešći patogen, a ponekad i podaci iz anamneze ili rezultati mikrobiološke analize mogu upućivati na potrebu za antibiotikom sa širim spektrom dejstva. Neki antibiotici ne mogu u dovoljnoj mjeri dospjeti u inficiranu kost, mada nepouzdanost mjerenja koncentracije antibiotika u kosti ograničava vrijednost podataka objavljenih na ovu temu. Osim toga, veza između visoke koncentracije antibiotika u kosti i boljih ishoda liječenja još uvijek nije ispitana. Iako je liječenje osteomijelitisa uobičajeno parenteralno (bar na početku terapije) i produženo (najmanje 4 nedjelje), ovakve preopruke nisu zasnovane na pouzdanim podacima. Mnogi pacijenti vjerovatno mogu preći na oralnu terapiju poslije nedelju dana parenteralne terapije do završetka tretmana. Svaki izabrani oralni antibiotik treba da ima dobru bioraspodjivu (npr. fluorohinoloni, rifampicin (uvijek u kombinovanoj terapiji)), klindamicin, linezolid, fusidinska kiselina ili sulfametoksazol-trimetoprim). U slučaju kada je sva inficirana kost hirurški odstranjena može biti dovoljna kraća antibiotska terapija (tj. 2-14 dana), u zavisnosti od stanja mekog tkiva (9).

Produžavanje antibiotske terapije nakon debridmana duže od šest nedjelja, ili aplikovanje intravenske terapije duže od jedne nedjelje ne utiču na povećanje stope remisije. Nedavno provedena randomizovana kontrolisana studija poredila je antibiotsku terapiju u trajanju od 6 sedmica i antibiotsku terapiju od 12 sedmica kod 40 pacijenata kojima osteomijelitis dijabetičnog stopala nije hirurški liječen i nije dokazana značajna razlika u stopi remisije (60% u odnosu na 70%), ali su neželjeni efekti liječenja bili značajno manji kod kraćeg tretmana (238,239).

Kod nekih pacijenata sa naizgled neizlječivom infekcijom, dugoročna supresivna terapija, ili naizmjenično kratkotrajno liječenje egzacerbacije, mogu biti najpogodniji pristupi. Kada postoje klinički znaci uporne ili rekurentne infekcije, ljekar treba da dobro





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

razmisli o perkutanoj biopsiji kosti radi mikrobiološke analize, kako bi se utvrdilo da li je prisutna perzistentna infekcija ili je došlo do promjene uzročnika infekcije ili njegove osjetljivosti na antibiotike. Nekoliko malih studija je pokazalo da su antibiotikom impregnirane perle (192), spužvice (188), cement ili ortopedski implantati uspješni u liječenju osteomijelitisa dijabetesnog stopala (193).

**Tabela 7. Faktori koji određuju izbor primarne, antibiotske ili hirurške terapije za liječenje osteomijelitisa dijabetesnog stopala**

## Medikamentozni tretman

- Pacijent medicinski nestabilan za operativni zahvat
- Očekuje se loša postoperativna mehanika stopala (npr. infekcija pete ili srednjeg dijela stopala)
- Nisu potrebne druge hirurške procedure na stopalu
- Infekcija je ograničena na malu leziju prednjeg dijela stopala
- Nedostupan obučeni hirurg
- Troškovi hirurške intervencije nisu prihvatljivi za pacijenta
- Pacijent odbija hirurški zahvat

## Hirurški tretman

- Infekcija stopala povezana sa znatnom nekrozom kosti ili je zahvaćen zglob
- Ne očekuje se očuvanje funkcionalnosti stopala
- Pacijent je nepokretan
- Rizik od antibiotske terapije veliki za pacijenta
- Uzročnik infekcije rezistentan na dostupne antibiotike
- Prisutna ireverzibilna ishemija (onemogućena sistemska raspodjela antibiotika)
- Pacijent preferira hirurški zahvat

**Napomena:** Modifikovano prema Lipsky, 2014, *Diabetes Care* (236).





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## Adjuvantna terapija

### Smjernica 25:

Ne predlažemo upotrebu bilo kakve adjuvantne terapije za infekciju dijabetesnog stopala. (Slaba;Nizak)

### Obrazloženje 25:

Nekoliko studija objavilo je rezultate primjene adjuvantnih terapijskih pristupa (osim antibiotskog i hirurškog tretmana) koji pomažu u liječenju infekcije, ubrzavanju zarastanja rane ili unapređenju terapijskog odgovora. Ovo podrazumijeva terapiju rane negativnim pritiskom, sistemsku terapiju hiperbaričnim kiseonikom (HBOT), primjenu faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF) i terapiju larvama (crvima) (9,240). Premda se terapija negativnim pritiskom često koristi kod infekcija kardiorakalnih, traumatskih i ortopedskih rana, ne znamo za studije koje su se posebno bavile ulogom ove metode u liječenju inficiranih rana dijabetesnog stopala. Randomizovana kontrolisana studija uključila je pacijente sa hroničnim ranama dijabetesnog stopala nakon parcijalne amputacije i pokazala beznačajno višu stopu infekcija kod pacijenata koji su bili na terapiji negativnim pritiskom u odnosu na kontrolnu grupu (16,8% u odnosu na 9,4%) (241). Jedna retrospektivna kohortna studija prikazala je veći procenat zarastanja ili hirurškog zatvaranja rane i kraće vrijeme hospitalizacije kod pacijenata sa infekcijom dijabetesnog stopala koje su tretirane terapijom negativnim pritiskom, uz istovremeno ispiranje rastvorom antiseptika (182). Jedna kontrolisana studija ispitivala je liječenje rana dijabetesnog stopala na 130 pacijenata randomizovanih nakon hirurškog debridmana inficirane otvorene male amputacije, tretiranih sa terapijom negativnim pritiskom ili previjanjem polu-propusnim pokrivačem sa srebrom (242). Autori su pronašli signifikantno „bržu granulaciju tkiva preko ekspanirane kosti“ i „bolju i bržu kontrolu infekcije“ kao i kraće vrijeme potrebno za potpuno zarastanje rane u grupi pacijenata koji su bili na terapiji negativnim pritiskom. Teško nam je bilo interpretirati ove zaključke i čekamo nova prospektivna ispitivanja ove vrste terapije kod inficiranih rana.

Nekoliko randomizovanih kliničkih ispitivanja procjenjivalo je HBOT u liječenju ulkusa dijabetesnog stopala i neke su pokazale veću vjerovatnoću ili brže zarastanje rana i manji broj velikih amputacija zahvaljujući primjeni HBO tretmana (243-246). Većina ovih studija uključivala je ulkuse trećeg stadijuma po Wagnerovoj klasifikaciji što može da obuhvata pacijente sa osteomijelitisom, ali nijedna studija nije posebno analizirala podgrupu pacijenata sa inficiranim ulkusima ili konkretno izvjestila o mjerama ishoda infekcije. Do ovog trenutka još uvijek ne postoje podaci koji bi podržali primjenu HBOT u liječenju infekcija mekih tkiva ili osteomijelitisa.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

Meta-analiza pet studija na ukupno 167 pacijenata sa infekcijom dijabetičnog stopala zaključila je da liječenje različitim vrstama ispitivanih G-CSF preparata povezano sa značajno manjim brojem hirurških intervencija i amputacija, kraćim trajanjem hospitalizacija, ali ne i većim izgledima za izlječenje infekcije, zarastanje rana ili skraćivanjem trajanja sistemske antibiotske terapije (9,247,248). Terapija crvima ili bioterapija larvama pokazuje antibakterijske efekte (249). Skoriji sistematski pregled o koristi ove terapije u liječenju hroničnih rana, uključujući infekcije dijabetičnog stopala, govori da je u jednoj studiji pronađen značajno duži period tokom kojeg pacijenti nisu imali potrebu za antibiotskom terapijom u odnosu na one koji nisu imali biološki debridman. Međutim, u dvije studije procenat upotrebe antibiotika bio je sličan kod svih pacijenata, bez obzira da li su ili nisu imali terapiju larvama (250,251).

## *Ishod liječenja*

Adekvatnim tretmanom znakova i simptoma skoro uvijek je moguće riješiti blage infekcije dijabetičnog stopala, bez potrebe za amputacijom. Kada infekcija zahvata duboka meka tkiva ili kost, ishod je uglavnom nepovoljniji; u mnogim slučajevima potrebni su hirurški debridman, resekcija kosti ili parcijalne amputacije. U slučajevima proširene infekcije, ili u zdravstvenim ustanovama sa ograničenom stručnošću ili resursima, stopa amputacija donjih ekstremiteta može dostići 50-60% (9, 252). Skoro polovina ukupnog broja hospitalizovanih pacijenata ima nepovoljan ishod tretmana (uglavnom amputacije), čak i u specijalizovanim centrima (126). Nedavna studija provedena u SAD na 57 hospitalizovanih pacijenata sa infekcijom dijabetičnog stopala ustanovila je da je prilikom otpusta i njihovog prelaska na ambulantnu parenteralnu antibiotsku terapiju ishod smatran uspješnim za 93% ovih pacijenata, ali je na šestomjesečnoj kontroli kod samo 64% pacijenata došlo je do saniranja infekcije (39). Očekivano, terapijski uspjeh značajno je bio veći u slučajevima umjerenih u odnosu na teške infekcije (79% prema 21%,  $p=0,04$ ). Nažalost, u ovoj maloj retrospektivnoj studiji je poštovanje smjernica IDSA vodiča za infekcije dijabetičnog stopala bilo nedovoljno i nije bilo u korelaciji sa kliničkim ishodom. U drugoj, novijoj studiji u SAD prikazano je da od 234 pacijenta sa infekcijom dijabetičnog stopala hospitalizovana u tri različita univerzitetska centra, kod samo 17% došlo je do zarastanja rana, a procenat amputacija bio je 42% (253). Nezavisni faktori rizika za amputaciju bili su prisustvo gangrene ili osteomijelitisa i površina rane  $>5\text{cm}^2$ .

Ukoliko ih izvode iskusni hirurzi, većina amputacija može se izvesti uz poštedu stopala (tj. ispod maleolusa), a dugoročna kontrola infekcije se postiže u preko 80% slučajeva (114). Prisustvo ishemijske ekstremiteta ili stopala ima značajan neželjeni uticaj na ishod, a udružena sa infekcijom još dodatno pogoršava prognozu (254). Nažalost, jedna infekcija dijabetičnog stopala uvećava vjerovatnoću za pojavu druge; infekcije stopala se ponovo javljaju kod 20-30% pacijenata koji boluju od dijabetesa, naročito ukoliko je u pozadini osteomijelitis (255).



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



Teško je znati kada je osteomijelitis izliječen, ali prema kliničkom iskustvu kao pokazatelji remisije uzima se pad brzine sedimentacije eritrocita (a rjeđe pad nivoa CRP), rekonstrukcija uništene kosti na RTG snimku i zarastanje mekih tkiva koje prekrivaju ranu. Iako se ne preporučuje za ovu namjenu, negativan rezultat scintigrafije ukazuje na malu vjerovatnoću postojanja aktivne infekcije. Negativan mikrobiološki nalaz uzorka kosti nakon operativne resekcije povezan je sa nižom incidencijom reinfekcije nego kada je nalaz pozitivan (256). S obzirom na to da su recidivi osteomijelitisa dijabetičnog stopala česti, bolje je terapiju smatrati uspješnom kada remisija traje najmanje godinu dana, nego osteomijelitis proglašiti izliječenim. Prediktivni faktori za izlječenje uključuju odsustvo ekspanirane kosti, palpabilne pedalne pulsacije, krvni pritisak palca stopala >45mmHg ili u skočnom zglobovi >80mmHg, broj leukocita u perifernoj krvi <12000/mm<sup>3</sup> i transkutani pritisak kiseonika donjih ekstremiteta >40mmHg (13, 257). Ne postoji ubjedljiv dokaz povezanosti kliničkog ishoda i nekog posebnog patogena, čak ni multirezistentnih sojeva (npr. MRSA) (127), uključujući slučajeve kada je zahvaćena kost. Zbog rizika od ponavljanja infekcije, važno je edukovati pacijente koji imaju infekciju dijabetičnog stopala o mjerama prevencije i potrebi da se hitno jave ljekaru u slučaju budućih problema sa stopalom.

## Pitanja od posebnog značaja za zemlje u razvoju (siromašne)

### *Smjernica 26:*

Kada liječite infekciju dijabetičnog stopala, procijenite da li su korištena tradicionalna ljekovita sredstva i raniju upotrebu antibiotika te razmotrite lokalne bakterijske patogene i njihovu osjetljivost. (Jaka;Nizak)

### *Obrazloženje26:*

Ove smjernice moraju, naravno, biti prilagođene lokalnim uslovima u kojima zdravstveni radnici rade. Mnogi aspekti liječenja infekcije dijabetičnog stopala mogu da se razlikuju u zemljama u razvoju (ili siromašnim zemljama), u poređenju sa razvijenijim (bogatijim) zemljama. U područjima koji imaju ograničene resurse, infekcije su često posljedica rana koje nastaju kada oboljeli od dijabetesa nose obuću koja nije dovoljno protektivna (npr. sandale), koja nije odgovarajuće veličine ili hodaju bez obuće. Loša higijena može biti povezana sa rizikom od ugriza pacova (259) i povećava rizik za infekciju rane i može omogućiti infestaciju larvi (mijaza) (260). Osobe sa ranama na stopalu mogu da odgađaju pregled kod ljekara zbog nedostatka zdravstvenog obrazovanja/informisanosti, nepristupačnosti zdravstvenih usluga ili nedostatka finansijskih sredstava za liječenje (261). Tokom ovog perioda pacijent može pokušati da liječi infekciju različitim tradicionalnim lijekovima, uključujući biljke ili druge lokalno





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

prihvatljive tretmane (262-264), kao što je religijsko iscjeljivanje ili liječenje od strane travara, ili može da bude upućen od primarnog nivoa ka većim i regionalnim zdravstvenim centrima (265). U nedavnoj studiji provedenoj na Antilima, ispitivano je 382 pacijenta sa infekcijom dijabetičnog stopala koji su potražili medicinsku pomoć ubrzo nakon otkrivanja infekcije, u odnosu na 313 pacijenata koji su samovoljno odlučili da odlože medicinski tretman i sami se liječe kućnim lijekovima (266). Grupa pacijenata koja se samostalno liječila je imala značajno lošije rezultate što se tiče trajanja hospitalizacije (16,3 u poređenju sa 8,5 dana) i broja (i potrebe za hirurškim debridmanom) debridmana. Takođe su imali nesigantan trend povećanja broja velikih amputacija (9,3% u odnosu na 5,2%) i procijenjeno povećanje troškova liječenja za 10.821\$ (SAD). Osim toga, u zemljama u razvoju ljudi često mogu da kupe antibiotike bez recepta pa mogu sami da se liječe prije nego što se obrate ljekaru, eventualno uz savjetovanje sa lokalnim farmaceutom ili drugim neovlaštenim osobama u koje imaju povjerenja prije posjete ljekaru. Takvo liječenje bez nadzora, ponekad generičkim lijekovima upitnog kvaliteta, isteklog roka ili neadekvatnim dozama, ima šansu da rezultuje infekcijama izazvanim multirezistentim mikroorganizama (262,267).

Zdravstveni radnici u siromašnim ili zemljama u razvoju ponekad nemaju dostupnu mikrobiološku laboratoriju, što onemogućava identifikaciju patogena i njegove osjetljivost prema antibioticima za svakog pojedinačnog pacijenta, ili trenutnim izolatima i njihovoj osjetljivosti u zajednici. Prema nedavnim studijama, postoje značajne razlike u patogenima koji su uzročnici infekcija dijabetičnog stopala u različitim dijelovima svijeta (268). Za razliku od zapadnih zemalja, studije iz Azije i Afrike pokazale su da su aerobni gram negativni mikroorganizmi (naročito *P. aeruginosa*) češći uzročnici infekcije. Pored toga, mnogi ljekari nemaju dostupnu ni osnovnu opremu za radiološku dijagnostiku (pogotovo ne preciznu) ili nemaju mogućnost da konsultacije specijaliste koji dobro poznaje anatomiju stopala, kao ni konzervativne metode liječenja infekcije dijabetičnog stopala. Čak i kada pacijent posjeti ljekara i dobije recept za antibiotik, siromašni pacijenti nisu uvijek u mogućnosti da priušte cjelokupnu terapiju, ili im se mogu propisati jeftini, ali potencijalno toksičniji ili manje efikasni lijekovi.

Nepovoljne socijalne okolnosti mogu kompromitovati adekvatan tretman za mnoge pacijente koji žive na ovakvim prostorima. Uslovi kod kuće ili na poslu mogu biti takvi da ne dozvoljavaju rasterećenje oboljelog stopala ili da pacijenti ne mogu sebi da priušte kupovinu ili upotrebu ortoze za rasterećenje stopala. Pored toga, može se desiti da pacijenti moraju preći veliku udaljenost radi posjete ljekaru i nisu u mogućnosti da se vraćaju na kontrolne preglede. Jasno je da pacijenti i zdravstveni radnici u siromašnim zemljama ne žele „drugorazrednu“ zdravstvenu zaštitu niti samo «najviše što može da se priušti». Unapređenje liječenja infekcija dijabetičnog stopala u zemljama u razvoju najvjerovatnije će zahtijevati kombinaciju edukacije (za pacijente, farmaceute i druge zdravstvene radnike) i finansiranja (za dijagnostičke i terapijske usluge, kao i prevenciju) (263,269,270)



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## Ključne nedoumice

1. Kako možemo da nadziremo liječenje i odlučimo kada je infekcija sanirana? Ovo je važno pitanje koje ostaje otvoreno jer odgovor predstavlja jednu od mogućnosti za ograničavanje produžene antibiotske terapije.
2. Koliko je optimalno trajanje antimikrobne terapije osteomijelitisa? Ovo je ključno pitanje, s obzirom na to da je infekcija kosti mnogo teža za liječenje nego infekcija samo mekih tkiva i da je trajanje antibiotske terapije duže za osteomijelitis nego za infekciju mekih tkiva.
3. Na koji način smjernice za liječenje infekcije dijabetesnog stopala prilagoditi uslovima u siromašnim zemljama? U nekima od ovih zemalja se bilježi nagli porast incidencije infekcije dijabetesnog stopala, a imajući na umu njihove ograničene resurse, pronalazak optimalnog pristupa, bez preporuke za „drugorazrednim“ tretmanom je od izuzetnog značaja za unapređenje ishoda liječenja.\*
4. Kada i koje tehnike radiološke dijagnostike treba koristiti kod pacijenta sa infekcijom dijabetesnog stopala? Klinička ispitivanja tehnika radiološke dijagnostike mogu biti skupa i dugotrajna, a čekanje na njihove rezultate može odložiti potrebnu terapiju. Posebno sa najavom novih tehnologija, evaluacija njihove isplativosti do optimalnog korištenja može poboljšati liječenje.
5. Kada bi trebalo dati prednost konzervativnom u odnosu na hirurški tretman osteomijelitisa? Ovo je neko vrijeme bila kontroverzna tema ispitivana u nekoliko retrospektivnih i, do danas, u jednoj prospektivnoj studiji. Nova, opsežna i dobro dizajnirana prospektivna studija bi mogla u velikoj mjeri dati odgovor na ovo pitanje.
6. Da li postoji definicija i praktična klinička primjena koncepta „bakterijskog biohazarda“ kada je rana u pitanju? Ovaj termin je u širokoj upotrebi u procesu zbrinjavanja rana (kao i u industriji), ali ne postoji konsenzus za njegovu definiciju. Utvrđivanje praktične vrijednosti i standardizacija definicije ovog koncepta mogla bi pomoći industriji da razvije korisne proizvode, ali i ljekarima pri odabiru istih.
7. Kakve su vrijednosti i odgovarajuće tumačenje molekularnog (genotipskog) mikrobiološkog ispitivanja kod infekcije dijabetesnog stopala? Era molekularne biologije se neizbježno približava, ali za ljekare je bitno da znaju kada da traže i kako da tumače rezultate tih analiza pri izboru antibiotske terapije.





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

## Zahvalnost

Zahvaljujemo se sljedećim “dopisnim članovima” na njihovim korisnim komentarima na rukopis: Zulfiqarali G. Abbas (United Republic of Tanzania); M. Bulent Ertugrul (Republic of Turkey); Alexandra Jirkovska (Czech Republic); Jose Luis Lazaro Martinez (Kingdom of Spain); Aziz Nather (Republic of Singapore); Nina Rojas (Republic of Chile); Carlo Tascini (Italian Republic); Oleg Udovichenko (Russian Federation); Zhangrong Xu (People's Republic of China).

## Sukob interesa

BAL: Finansiranje istraživanja Research funding od strane Innocoll; konsultant za Innocoll, Merck, Pfizer, Dipexium, Cubist, Cerexa, KCI/Acelity.

LL: je u kancelariji portparola Osiris, Integra, PamLabs, Smit&Nephew; konsultant za KCI, PamLabs, Innovacy; vlasnik akcija u Prizm Medical; dobitnik granta za istraživanje od Osiris, MacroCure, ThermoTrek, Integra, GlaxoSmithKline, KCI, Cardinal, Dipexium. ES: govornik i primljena podrška za kongres od Sanofi-Aventis i Novartis; Konsultanti primljena podrška za kongres Od Pfizer; konsultant za Cubist.

JAS, MD, JE, SK, VUR, SVA, i EJP: nisu izjavili.



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



## Literatura

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-926, 2008
2. Raspovic KM, Wukich DK: Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 53:716-719, 2014
3. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot and Supplements, DVD. Apelqvist, J., Bakker, K., Van Houtum, W. H., Nabuurs-Fransen, M. H., and Schaper, N. C. Complete IWGDF data DVD Guidelines 2011 at <http://shop.idf.org>. 2011.
4. Pecoraro RE: Chronology and determinants of Tissue Repair in Diabetic Lower Extremity Ulkuss. *Diabetes* 40:1305-1313, 1991
5. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD: Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med* 117:97-105, 1992
6. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA: Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 44:562-565, 2007
7. Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, Chadwick PR, Chadwick PJ, Young B: Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic. *Diabetes Res Clin Prac* 96:e1-e3, 2012
8. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Urbancic-Rovan V, Jeffcoate WJ: Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:163-178, 2012
9. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Senneville E, Urbancic-Rovan V, Van Asten SA, Jeffcoate WJ: A systematic review of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* In Press: 2015
10. Peters EJ, Lipsky BA: Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 97:911-946, 2013
11. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 29:1288-1293, 2006
12. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T: Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulkuss in Chinese patients. *Int J Clin Pract* 68:1161-1164, 2014
13. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulkuss: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51:747-755, 2008
14. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen NG, Schultz GS: The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 5:530-539, 2008
15. Berlanga-Acosta J: Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J* 8:612-620, 2011





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

16. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA: Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Prac* 83:347-352, 2009
17. McMahon MM, Bistrian BR: Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 9:1-9, 1995
18. Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J: High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med* 29:642-645, 2003
19. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 14:29-34, 1997
20. Aragón-Sánchez FJ, Lázaro-Martínez JL, Pulido-Duque J, Maynar M: From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle* 3: 2012
21. Bridges RM, Jr., Deitch EA: Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 74:537-555, 1994
22. Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling RC, III: Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg* 39:421-423, 2005
23. Sotto A, Lina G, Richard JL, Combescure C, Bourg G, Vidal L, Jourdan N, Etienne J, Lavigne JP: Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care* 31:2318-2324, 2008
24. Senneville E, Briere M, Neut C, Messad N, Lina G, Richard JL, Sotto A, Lavigne JP: First report of the predominance of clonal complex 398 *Staphylococcus aureus* strains in osteomyelitis complicating diabetic foot ulcers: a national French study. *Clin Microbiol Infect* 20:O274-O277, 2014
25. Tobalem M, Uckay I: Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *N Engl J Med* 369:2252, 2013
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot - inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidance.nice.org.uk/CG119>. 2011.
27. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA, Urbancic-Rovan V, Jeffcoate WJ, International Working Group on Diabetic Foot: Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:234-235, 2012
28. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 39:885-910, 2004
29. Schaper NC: Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 20 Suppl 1:90-95, 2004
30. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 54:e132-e173, 2012
31. Blanes JI: Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter* 24:233-262, 2011
32. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française: [Management of diabetic foot infections. Long text. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française]. *Med Mal Infect* 37:26-50, 2007





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



33. Tan T, Shaw EJ, Siddiqui F, Kandaswamy P, Barry PW, Baker M: Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance. *BMJ* 342:d1280, 2011
34. Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Elsayem HA, Ahmed ME: Implementation of diabetic foot ulkus classification system for research purposes to predict lower extremity amputation. *Int J Diabetes Dev Ctries* 29:1-5, 2009
35. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson TG, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van AK, Van BJ, Van MF, Schaper N: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007
36. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, Corbeau P, Sotto A, Lavigne JP: Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulkuss: a pilot study. *Diabetologia* 51:347-352, 2008
37. Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, Rosario BL: SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. *Diabetes Care* 36:3706-3711, 2013
38. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM: Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int* 34:351-358, 2013
39. Pence LM, Mock CM, Kays MB, Damer KM, Muloma EW, Erdman SM: Correlation of adherence to the 2012 Infectious Diseases Society of America practice guidelines with patient outcomes in the treatment of diabetic foot infections in an outpatient parenteral antimicrobial programme. *Diabet Med* 31:1114-1120, 2014
40. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA: Clinical signs of infection in diabetic foot ulkuss with high microbial load. *Biol Res Nurs* 11:119-128, 2009
41. Kallstrom G: Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol* 52:2753-2756, 2014
42. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 103:2-7, 2013
43. Cutting KF, White R: Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 9:S6-S15, 2004
44. Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G: The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 156:2373-2376, 1996
45. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A: Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 18:716-722, 1997
46. Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG: Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 86:224-227, 1996
47. Aragón-Sánchez J: Seminar review: a review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds* 10:33-65, 2011
48. Lipsky BA: Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 47:528-530, 2008
49. Lipsky BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 25:1318-1326, 1997





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

50. Berendt AR, Lipsky B: Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 4:424-429, 2004
51. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O: Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle* 4: 2013
52. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD: Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 24 Suppl 1:S145-S161, 2008
53. Teh J, Berendt T, Lipsky BA: Rational Imaging. Investigating suspected bone infection in the diabetic foot. *BMJ* 339:b4690, 2009
54. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O: Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 299:806-813, 2008
55. Dinh MT, Abad CL, Safdar N: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulkuss: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 47:519-527, 2008
56. Markanday A: Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis: Narrative Review and a Suggested 2-Step Score-Based Diagnostic Pathway for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 1:1-6, 2014
57. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, Harrington E, Harrington M, Roman SH, StagnaroGreen A: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulkuss. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 266:1246-1251, 1991
58. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S: The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 23:649-653, 2006
59. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 28:191-194, 2011
60. Morales Lozano R, González Fernández ML, Martínez Hernández D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jiménez S, Gonzalez Jurado MA: Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care* 33:2140-2145, 2010
61. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW: Probing to bone in infected pedal ulkuss. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 273:721-723, 1995
62. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W: Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 29:945, 2006
63. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA: Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 30:270-274, 2007
64. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragón-Sánchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ: Interobserver reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Prac* 105:e3-e5, 2014



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa



*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

65. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragón-Sánchez FJ, Garcia-Morales E, Carabantes-Alarcon D, Molines-Barroso RJ: Does the location of the ulcer affect the interpretation of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot ulcers? *Diabet Med* 31:112-113, 2014
66. Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH: The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc* 91:445-450, 2001
67. Rabjohn L, Roberts K, Troiano M, Schoenhaus H: Diagnostic and prognostic value of erythrocyte sedimentation rate in contiguous osteomyelitis of the foot and ankle. *J Foot Ankle Surg* 46:230-237, 2007
68. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, Michail O, Tentolouris N: The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 12:94-99, 2013
69. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S: The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit* 15:CR307-CR312, 2009
70. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, Armstrong DG: Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 50:541-546, 2011
71. Saeed K, Ahmad N, Dryden M: The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis. *Expert Rev Mol Diagn* 14:47-54, 2014
72. Altay FA, Sencan I, Senturk GC, Altay M, Guvenman S, Unverdi S, Acikgoz ZC: Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications* 26:214-218, 2012
73. Dinh T, Snyder G, Veves A: Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds* 9:2430, 2010
74. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG: Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 48:39-46, 2009
75. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezaei K, Shamma AR, Kathol MH, Sato Y, el-Khoury GY, Hawes DR, Platz CE: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, 99mTc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 152:795-800, 1989
76. Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA: Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle* 14:18-22, 1993
77. Wang A, Weinstein D, Greenfield L, Chiu L, Chambers R, Stewart C, Hung G, Diaz F, Ellis T: MRI and diabetic foot infections. *Magn Reson Imaging* 8:805-809, 1990
78. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD: Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 17:10-16, 1996
79. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, Kopp AE, Thelen MH, Meisner C, Pressler H, Becker HD, Claussen C, Haring HU, Luft D: Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 22:294-299, 1999





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

80. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM: Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 158:525-529, 1989
81. Croll SD, Nicholas GG, Osborne MA, Wasser TE, Jones S: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 24:266-270, 1996
82. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW: Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 28:1200-1205, 1999
83. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 167:125-132, 2007
84. Fujii M, Armsrong DG, Terashi H: Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg* 52:717-723, 2013
85. Capriotti G, Chianelli M, Signore A: Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 27: 757-764, 2006
86. Palestro CJ, Love C: Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 39:52-65, 2009
87. Remedios D, Valabhji J, Oelbaum R, Sharp P, Mitchell R: 99mTc-nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet. *Clin Radiol* 53:120-125, 1998
88. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK: Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int* 15:151-156, 1994
89. Keenan AM, Tindel NL, Alavi A: Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques. *Arch Intern Med* 149:2262-2266, 1989
90. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergs C, Storek D, Dammann F, Vonthein R, Claussen CD, Bares R: The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1665-1673, 2003
91. Przybylski MM, Holloway S, Vyce SD, Obando A: Diagnosing osteomyelitis in the diabetic foot: a pilot study to examine the sensitivity and specificity of Tc white blood cell-labelled single photon emission computed tomography/computed tomography. *Int Wound J* 2014
92. Erdman WA, Bueth J, Bhore R, Ghayee HK, Thompson C, Maewal P, Anderson J, Klemow S, Oz OK: Indexing severity of diabetic foot infection with 99mTc-WBC SPECT/CT hybrid imaging. *Diabetes Care* 35:1826-1831, 2012
93. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C: Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med* 31:1093-1099, 2014
94. Aslangul E, M'bemba J, Caillat-Vigneron N, Coignard S, Larger E, Boitard C, Lipsky BA: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 36: 2203-2210, 2013
95. Oyen WJ, Netten PM, Lemmens JA, Claessens RA, Lutterman JA, van der Vliet JA, Goris RJ, van der Meer JW, Corstens FH: Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G. *J Nucl Med* 33:1330-1336, 1992



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



96. Unal SN, Birinci H, Baktiroglu S, Cantez S: Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate, Tc-99m human immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. *Clin Nucl Med* 26:1016-1021, 2001
97. Saeed S, Zafar J, Khan B, Akhtar A, Qurieshi S, Fatima S, Ahmad N, Irfanullah J: Utility of 99mTc-labelled antimicrobial peptide ubiucidin (29-41) in the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:737-743, 2013
98. Palestro CJ: 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is.. *J Nucl Med* 52:1009-1011, 2011
99. Gnanasegaran G, Vijayanathan S, Fogelman I: Diagnosis of infection in the diabetic foot using (18)F-FDG PET/CT: a sweet alternative? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1525-1527, 2012
100. Liodaki E, Liodakis E, Papadopoulos O, Machens HG, Papadopoulos NA: PET scanning in plastic and reconstructive surgery. *Ann Nucl Med* 26:115-122, 2012
101. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Zakavi SR, Caldarella C, Muoio B, Bertagna F, Ceriani L, Giovannella L: Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 23:140-148, 2013
102. Israel O, Sconfienza LM, Lipsky BA: Diagnosing diabetic foot infection: the role of imaging and a proposed flow chart for assessment. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 58:33-45, 2014
103. Mettler MA: *Essentials of Radiology*. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2005
104. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S: Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 9:214-216, 2011
105. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S: Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 98:290-295, 2008
106. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, Lipsky BA: The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis* 45:497-503, 2013
107. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Mouton Y: Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 42:57-62, 2006
108. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJ: Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 29:546-550, 2013
109. Duda SH, Johst U, Krahmer K, Pereira P, Konig C, Schafer J, Huppert P, Schott U, Bohm P, Claussen CD: [Technique and results of Ctguided percutaneous bone biopsy]. *Orthopade* 30:545-550, 2001
110. Pressney I, Saifuddin A: Percutaneous image-guided needle biopsy of clavicle lesions: a retrospective study of diagnostic yield with description of safe biopsy routes in 55 cases. *Skeletal Radiol* 44:497-503, 2015





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

111. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, Khazarjian A, Maulin L, Alfandari S, Caillaux M, Dubreuil L, Mouton Y: Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 48:927-930, 2001
112. Chantelau E, Wolf A, Ozdemir S, Hachmöller A, Ramp U: Bone histomorphology may be unremarkable in diabetes mellitus. *Med Klin (Munich)* 102:429-433, 2007
113. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Cabrera-Galvan JJ: Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med* 31:113-116, 2014
114. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Beneit- Montesinos JV, Armstrong DG: Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 51:1962-1970, 2008
115. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, Khurana JS: Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 50:663-667, 2011
116. Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragón-Sánchez J: Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 52:692, 2013
117. Weiner RD, Viselli SJ, Fulkert KA, Accetta P: Histology versus Microbiology for Accuracy in Identification of Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg* 50:197-200, 2011
118. Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, Laurichesse H, Tauveron I: Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect* 17:285-291, 2011
119. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, Yazdanpanah Y, Fontaine P: Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 31:637-642, 2008
120. Senneville E, Gaworowska D, Topolinski H, Devemy F, Nguyen S, Singer B, Beltrand E, Legout L, Caillaux M, Descamps D, Canonne JP, Yazdanpanah Y: Outcome of patients with diabetes with negative percutaneous bone biopsy performed for suspicion of osteomyelitis of the foot. *Diabet Med* 29:56-61, 2012
121. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB: Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 21:855-859, 1998
122. Lipsky BA, Polis AB, Lantz KC, Norquist JM, Abramson MA: The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: a prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound Repair Regen* 17:671-677, 2009
123. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA: Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia* 53:914-923, 2010
124. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL,



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



- Moreno R: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 41:580-637, 2013
125. Ger R: Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. Surg Gynecol Obstet 158:213-215, 1984
126. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, Baleyrier A, Senneville E: Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. Diabetes Metab 37:208-215, 2011
127. Zenelaj B, Bouvet C, Lipsky BA, Uckay I: Do diabetic foot infections with methicillin-resistant Staphylococcus aureus differ from those with other pathogens? Int J Low Extrem Wounds 13:263-272, 2014
128. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, Fineberg N, Norton J: Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. Arch Intern Med 146:1935-1940, 1986
129. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ: The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. Infect Dis Clin North Am 4:409-432, 1990 130.
130. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, Bonato M, Erle G, de Lalla F: Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. Diabet Med 18:822-827, 2001
131. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. Arch Intern Med 150:790-797, 1990
132. Nelson EA, Backhouse MR, Bhogal MS, Wright-Hughes A, Lipsky BA, Nixon J, Brown S, Gray J: Concordance in diabetic foot ulkus infection. BMJ Open 3: 2013
133. Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK: The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulkuss in persons with diabetes. Int Wound J 9:677-682, 2012
134. Singh SK, Gupta K, Tiwari S, Shahi SK, Kumar S, Kumar A, Gupta SK: Detecting aerobic bacterial diversity in patients with diabetic foot wounds using ERIC-PCR: a preliminary communication. Int J Low Extrem Wounds 8:203-208, 2009
135. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeenan T, Smith E, Rhoads D: Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulkus biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). PloS one 3:e3326, 2008
136. Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA: New molecular techniques to study the skin microbiota of diabetic foot ulkuss. Adv Wound Care (New Rochelle) 4:38-49, 2015
137. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP: Diabetic foot ulkus microbiome: one small step for molecular microbiology . . . One giant leap for understanding diabetic foot ulkuss? Diabetes 62:679-681, 2013
138. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. J Clin Microbiol 45:2819-2828, 2007
139. Martínez-Gómez DA, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL: [Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms] (Abstract). Enferm Infec Microbiol Clin 27:317-321, 2009
140. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J: Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulkuss. Indian J Pathol Microbiol 51:204-208, 2008
141. Yoga R, Khairul A, Sunita K, Suresh C: Bacteriology of diabetic foot lesions. Med J Malaysia 61 Suppl A:14-16, 2006





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

142. Shakil S, Khan AU: Infected foot ulkuss in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 9:2, 2010
143. Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 20 Suppl 2:S283-S288, 1995
144. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 16:767-771, 1999
145. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, Tunccan OG, Yilmaz E, Kaya O, Ozturk B, Turhan O, Yapar N, Ture M, Akin F: A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 2345-2352, 2012
146. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 20:159-161, 2003
147. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 70:1785-1797, 2010
148. Lagace-Wiens PR, Ormiston D, Nicolle LE, Hilderman T, Embil J: The diabetic foot clinic: not a significant source for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 37:587-589, 2009
149. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoglu M, Onem Y, Uzun G, Ay H, Oncul O, Gorenek L: Increasing incidence of Gramnegative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulkuss. *J Infect Dev Ctries* 7:707-712, 2013
150. Islam S, Cawich SO, Budhooram S, Harnarayan P, Mahabir V, Ramsewak S, Naraynsingh V: Microbial profile of diabetic foot infections in Trinidad and Tobago. *Prim Care Diabetes* 7:303-308, 2013
151. Boyanova L, Mitov I: Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:411-420, 2013
152. Tascini C, Lipsky B, Iacopi E, Ripoli A, Sbrana F, Coppelli A, Goretti C, Piaggese A, Menichetti F: KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. *Clin Microbiol Inf In press*: 2015
153. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 348:1342-1347, 2003
154. Dezfulian A, Aslani MM, Oskoui M, Farrokh P, Azimirad M, Dabiri H, Salehian MT, Zali MR: Identification and Characterization of a High Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Harboring VanA Gene Cluster Isolated from Diabetic Foot Ulkus. *Iran J Basic Med Sci* 15:803-806, 2012
155. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TMJ: Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 23:286-291, 1996
156. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A: The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 45:220-226, 2006
157. Aragón-Sánchez J: Treatment of diabetic foot osteomyelitis: A surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 9:37-59, 2010
158. Armstrong DG, Lipsky BA: Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 1:123-132, 2004





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



159. La Fontaine J, Bhavan K, Talal TK, Lavery LA: Current concepts in the surgical management of acute diabetic foot infections. *Foot (Edinb)* 24:123-127, 2014
160. Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, Gundrum JD, Agger WA: The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection. *J Foot Ankle Surg* 50:171-175, 2011
161. Miller JD, Zhubrak M, Giovinco NA, Mills JL, Armstrong DG: The Too Few Toes principle: A formula for limb-sparing low-level amputation planning. *Wound Medicine* 4:37-41, 2014
162. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG: Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 178:399-402, 1999
163. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA: Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Brit J Surg* 88:4-21, 2001
164. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C: Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulkuss in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 13:156-159, 1996
165. Hirschl M, Hirschl AM: Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 38:275-280, 1992
166. Foster AVM, Bates M, Doxford M, Edmonds ME: Should oral antibiotics be given to "clean" foot ulkuss with no cellulitis? Abstract International Working Group on the Diabetic Foot, Noordwijkerhout, Netherlands 1999
167. Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, Czaika V, Gussmann A, Lobmann R, Mundkowski RG, Luebbert C, Kujath P, Ruf BR, Koch H, Schareck W, Klar E, Drewelow B, Moxifloxacin-DFI Study Group: Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 67:135-142, 2011
168. Grayson L.M., Crowe S. M., McCarthy J. S., Mills J., Mouton J. W., Norrby S. R., Paterson D. L., and Pfaller M. A. *Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs.* 6th. 2010. Boca Raton, FL, USA, CRC Press.
169. Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JB, Conemans JM, Diepersloot RJ: Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle Int* 19:38-40, 1998
170. Muller M, Brunner M, Hollenstein U, Joukhadar C, Schmid R, Minar E, Ehringer H, Eichler HG: Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2056-2058, 1999
171. Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH, Zhu Z, Psyrogiannis AG, Nicolau DP, Bassaris HP, Quintiliani R: Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2161-2163, 1995
172. Tascini C, Piaggese A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, Rizzo L, Leonildi A, Menichetti F: Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. *Diabetes Res Clin Prac* 94:133-139, 2011
173. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, Urbancic-Rovan V, Bakker K, Jeffcoate WJ: A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:142-162, 2012
174. Lauf L, Ozsvar Z, Mitha I, Regoly-Merei J, Embil JM, Cooper A, Sabol MB, Castaing N, Dartois N, Yan J, Dukart G, Maroko R: Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 78:469-480, 2014





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

175. Raymakers JT, Houben AJ, van dH, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC: The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 18:229-234, 2001
176. el Sherif el Sarky M: Local intravenous therapy in chronic inflammatory and vascular disorders of the foot. *Int Surg* 82:175-181, 1997
177. de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, Stecca C, Dal Pizzol V, Fallani S, Periti P: Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2693-2698, 1993
178. Dorigo B, Cameli AM, Trapani M, Raspanti D, Torri M, Mosconi G: Efficacy of femoral intra-arterial administration of teicoplanin in gram-positive diabetic foot infections. *Angiology* 46:1115-1122, 1995
179. Connolly JE, Wrobel JS, Anderson RF: Primary closure of infected diabetic foot wounds. A report of closed instillation in 30 cases. *Am Podiatr Med Assoc* 90:175-182, 2000
180. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, Gupta S: Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 5:399-413, 2008
181. Bernstein BH, Tam H: Combination of Subatmospheric Pressure Dressing and Gravity Feed Antibiotic Instillation in the Treatment of Post-Surgical Diabetic Foot Wounds: A Case Series. *Wounds* 17:37-48, 2005
182. Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Powers KA, Hung RW, Smith JR, Rocha ZM, Lavery L: The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg* 133:709-716, 2014
183. Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Lehner B, Willy C, Lavery L, Wolvos T, Orgill D, Ennis W, Lantis J, Gabriel A, Schultz G: Negative-pressure wound therapy with instillation: international consensus guidelines. *Plast Reconstr Surg* 132:1569-1579, 2013
184. Brinkert D, Ali M, Naud M, Maire N, Trial C, Teot L: Negative pressure wound therapy with saline instillation: 131 patient case series. *Int Wound J* 10 Suppl 1:56-60, 2013
185. Lipsky BA, Hoey C: Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis* 49:1541-1549, 2009
186. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, Probst S: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 22:S1-89, 2013
187. Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M: Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis* 47:1537-1545, 2008
188. Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F: Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Am Podiatr Med Assoc* 102:223-232, 2012
189. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT: Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 24:CD005486, 2007



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



190. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H: Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* Mar 17:CD006478, 2010
191. Silver dressings--do they work? *Drug Ther Bull* 48:38-42, 2010
192. Roeder B, Van Gils CC, Maling S: Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 39:124-130, 2000
193. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K: Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop* 22:247-251, 1998
194. Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AI, Peters EJ: To bead or not to bead? Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents* In, 2011
195. Lipsky BA: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 26:267-276, 1999
196. Tascini, C., Gemignani, G., Palumbo, F., Leonildi, A., Tedeschi, A., Lambelet, P., Lucarini, A., Piaggese, A., and Menichetti, F. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 18(1120-009; 6), 648-651. 2006.
197. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 366:1695-1703, 2005
198. Lipsky BA, Itani K, Norden C: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 38:17-24, 2004
199. Lipsky BA, Cannon CM, Ramani A, Jandourek A, Calmaggi A, Friedland HD, Goldstein EJ: Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev* Epub ahead of print: 2014
200. Harbarth S, von DE, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Olearo F, Emonet S, Uckay I: Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* 70:264-272, 2015
201. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME: Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diab Res Clin Pract* 80:344-351, 2008
202. Cunha BA: Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 39:253-257, 2000
203. Byren I, Peters EJ, Hoey C, Berendt A, Lipsky BA: Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother* 10:3033-3047, 2009
204. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS: Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 57:971-980, 2013
205. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS: Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas. *AMA Intern Med* 174:1605-1612, 2014
206. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J, Eneroth M: Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *PharmacoEconomics* 18:225-238, 2000





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

207. McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW: Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 24:57-63, 1997
208. Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, Cavanagh PR, Bus SA, Peters EJ, Van Houtum WH, Valk GD, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot: Unresolved issues in the management of ulkuss of the foot in diabetes. *Diabet Med* 25:1380-1389, 2008
209. Papini M, Ciccoletti M, Fabrizi V, Landucci P: Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol* 148:603-608, 2013
210. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J: The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr* 7:101-107, 2013
211. Percival SL, McCarty SM, Lipsky BA: Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv Wound Care ePub*, Sept: 2014
212. Sakarya S, Gunay N, Karakulak M, Ozturk B, Ertugrul B: Hypochlorous Acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds* 26:342-350, 2014
213. Percival SL, Finnegan S, Donelli G, Vuotto C, Rimmer S, Lipsky BA: Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH. *Crit Rev Microbiol* 1-17, 2014
214. Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL: Activity of daptomycin or linezolid in combination with rifampin or gentamicin against biofilm-forming *Enterococcus faecalis* or *E. faecium* in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations and an in vivo survival assay using *Galleria mellonella* larvae. *Antimicrob Agents Chemother* 58:4612-4620, 2014
215. Mihailescu R, Furustrand TU, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, Trampuz A: High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2547-2553, 2014
216. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R: Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 24:643-648, 1997
217. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 18:683-693, 1994.
218. Mackintosh CL, White HA, Seaton RA: Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother* 66:408-415, 2011
219. Jones V: Debridement of diabetic foot lesions (Abstract). *The Diabetic Foot* 1:88-94, 1998
220. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M, Apelqvist J: Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulkuss: a cohort study. *Diabetologia* 52:398-407, 2009
221. Saap LJ, Falanga V: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulkuss. *Wound Repair Regen* 10:354-359, 2002
222. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L: Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulkuss. *Diabetic Ulkus Study Group. J Am Coll Surg* 183:61-64, 1996
223. Gotttrup F, Apelqvist J: Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:64-71, 2012



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



224. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, Probst S: Antimicrobials and Non-Healing Wounds. Evidence, controversies and suggestions-key messages. *J Wound Care* 23:477-8, 480, 482, 2014
225. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ: Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 14:487-490, 1997
226. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD: Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 159:851-856, 1999
227. Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H: Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Pak J Med Sci* 30:28-31, 2014
228. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM: Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Prac* 101:e18-e20, 2013
229. Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MC, Duerksen F, Simonsen JN, Nicolle LE: Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 27:771-779, 2006
230. Shaikh N, Vaughan P, Varty K, Coll AP, Robinson AH: Outcome of limited forefoot amputation with primary closure in patients with diabetes. *Bone Joint J* 95-B:1083-1087, 2013
231. Aragón-Sánchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E, Hernandez-Herrero MJ: Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med* 29:813-818, 2012
232. Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME: Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabet Foot Ankle* 3: 2012
233. Beieles AM, Jenkins TC, Price CS, Savelli CC, Bruntz M, Belknap RW: Successful limb-sparing treatment strategy for diabetic foot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc* 102:273-277, 2012
234. Lesens O, Desbiez F, Theis C, Ferry T, Bensalem M, Laurichesse H, Tauveron I, Beytout J, Aragon SJ: Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort. *Int J Low Extrem Wounds* 2014
235. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, Garcia-Morales E: Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 37:789-795, 2014
236. Lipsky BA: Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 37:593- 595, 2014
237. Spellberg B, Lipsky BA: Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 54:393-407, 2012
238. Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, Rohner P, Tahintzi P, Bernard L, Hoffmeyer P, Lew D, Uckay I: Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int Orthop* 35:1725-1731, 2011





# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*

239. Tone A, Nguyen S, Devery F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, Fayard A, Beltrand E, Lemaire C, Senneville E: Six- Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multicenter Open-Label Controlled Randomized Study. *Diabetes Care* 2014
240. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F: Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010318, 2013
241. Armstrong DG, Lavery LA: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366:1704-1710, 2005
242. Dalla Paola L, Carone A, Ricci S, Russo A, Ceccacci T, Ninkovic S: Use of vacuum assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *J Diabetic Foot Complications* 2:33-44, 2010
243. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C: Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 33:998-1003, 2010
244. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F: Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 26:2378-2382, 2003
245. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcers. A randomized study. *Diabetes Care* 19:13381343, 1996
246. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25:513-518, 2003
247. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de LF: Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006810, 2013
248. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F: Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev Jul* 8:CD006810, 2009
249. Margolin L, Gialanella P: Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int Wound J* 7:202-204, 2010
250. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, Wang J: A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis* 25:32-37, 2014
251. Edwards J, Stapley S: Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev Jan* 20:CD003556, 2010
252. Aragón-Sánchez J, Quintana-Marrero Y, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero MJ, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Cabrera-Galvan JJ: Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. *Int J Low Extrem Wounds* 8:141-146, 2009
253. Blumberg SN, Warren SM: Disparities in initial presentation and treatment outcomes of diabetic foot ulcers in a public, private, and Veterans Administration hospital. *J Diabetes* 6:68-75, 2014
254. Edmonds M: Double trouble: infection and ischemia in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 8:62-63, 2009
255. Gottrup F: Management of the diabetic foot: surgical and organisational aspects. *Horm Metab Res* 37 Suppl 1:69-75, 2005



# IWGDF Smjernice za dijagnostiku i tretman infekcija stopala kod osoba oboljelih od dijabetesa

*Priredila: Radna grupa IWGDF za infekcije stopala*



256. Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM: Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg* 51:749-752, 2012
257. Hauser CJ: Tissue salvage by mapping of skin surface transcutaneous oxygen tension index. *Arch Surg* 122:1128-1130, 1987
258. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Cabrera-Galván JJ, Beneit-Montesinos JV: Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med* 26:552-555, 2009
259. Abbas ZG, Lutale J, Archibald LK: Rodent bites on the feet of diabetes patients in Tanzania. *Diabet Med* 22:631-633, 2005
260. Olea MS, Centeno N, Aybar CA, Ortega ES, Galante GB, Olea L, Juri MJ: First report of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in a diabetic foot ulcer patient in Argentina. *Korean J Parasitol* 52:89-92, 2014
261. Lamchahab FZ, El KN, Khoudri I, Chraibi A, Hassam B, Ait OM: Factors influencing the awareness of diabetic foot risks. *Ann Phys Rehabil Med* 54:359-365, 2011
262. Biswas M, Roy MN, Manik MI, Hossain MS, Tapu SM, Moniruzzaman M, Sultana S: Self medicated antibiotics in Bangladesh: a cross-sectional health survey conducted in the Rajshahi City. *BMC Public Health* 14:847, 2014
263. Shankhdhar K, Shankhdhar LK, Shankhdhar U, Shankhdhar S: Diabetic foot problems in India: an overview and potential simple approaches in a developing country. *Curr Diab Rep* 8:452-457, 2008
264. Thng P, Lim RM, Low BY: Thermal burns in diabetic feet. *Singapore Med J* 40:362-364, 1999
265. Abbas ZG, Lutale JK, Bakker K, Baker N, Archibald LK: The 'Step by Step' Diabetic Foot Project in Tanzania: a model for improving patient outcomes in less-developed countries. *Int Wound J* 8:169-175, 2011
266. Cawich SO, Harnarayan P, Islam S, Budhooram S, Ramsewak S, Naraynsingh V: Adverse events in diabetic foot infections: a case control study comparing early versus delayed medical treatment after home remedies. *Risk Manag Healthc Policy* 7:239243, 2014
267. Reardon S: Antibiotic resistance sweeping developing world. *Nature* 509:141-142, 2014
268. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA: The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20- year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:871-878, 2014
269. Abbas ZG, Archibald LK: Challenges for management of the diabetic foot in Africa: doing more with less. *Int Wound J* 4:305313, 2007
270. Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K: Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia* 55:1869-1872, 2012





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Privedila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## **Autori:**

F. L. Game<sup>1</sup>, J. Apelqvist<sup>2</sup>, C. Attinger<sup>3</sup>, A. Hartemann<sup>4</sup>, R. J. Hinchliffe<sup>5</sup>, M. Löndahl<sup>2</sup>, P. E. Price<sup>6</sup>, W. J. Jeffcoate<sup>7</sup>; u ime Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (International Working Group on the Diabetic Foot - IWGDF)

## **Institucije:**

- <sup>1</sup> Department of Diabetes and Endocrinology, Derby Teaching Hospitals NHS FT, Derby UK
- <sup>2</sup> Department of Endocrinology, Skåne University Hospital, Sweden
- <sup>3</sup> Department of Plastic Surgery, Medstar Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA
- <sup>4</sup> Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris 6 University, ICAN, France
- <sup>5</sup> St George's Vascular Institute, St George's Healthcare NHS Trust, London, UK
- <sup>6</sup> Vice-Chancellors' Office, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK
- <sup>7</sup> Department of Diabetes and Endocrinology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham UK

## **Adresa za korespondenciju:**

Dr Fran Game, Department of Diabetes and Endocrinology, Derby Teaching Hospitals NHS FT, Uttoxeter Road, Derby DE22 3NE, UK. Frances.game@nhs.net

## **Prevod:**

Dijana Kojić, Saša Tomić, Snježana Novaković Bursać, Tatjana Ivanković Zrnić, Nataša Tomić

## **Prevod odobrio:**

Aleksandar Gajić





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana



## Preporuke

1. Redovno čistiti ulkus čistom vodom ili fiziološkim rastvorom, ako je moguće uraditi debridman radi uklanjanja nekrotičnog tkiva sa površine rane, potom prekriti sterilnim, inertnim pokrivačem u cilju kontrole obilnog eksudata i održavanja toplog, vlažnog okruženja u cilju unapređenja zarastanja ulkusa. (Snaga preporuke: Jaka; Kvalitet dokaza: Nizak)
2. Za uklanjanje devitalizovanog, nekrotičnog tkiva i okolnog, kalusa prednost dati oštrom debridmanu u odnosu na druge metode, uzimajući u obzir relativne kontraindikacije kao što je teška ishemija. (Jaka; Nizak)
3. Pokrivače za rane birati prvenstveno na osnovu potrebe za kontrolom eksudata, komfora i cijene. (Jaka; Nizak)
4. Ne koristiti antimikrobne pokrivače za rane s ciljem poboljšanja zarastanja ili sprečavanja sekundarne infekcije. (Jaka; Umjeren)
5. Razmotriti upotrebu sistemske terapije hiperbaričnim kiseonikom, iako su neophodna daljnja slijepa i randomizovana istraživanja koja bi potvrdila isplativost ove metode i kako bismo identifikovali pacijente koji će imati najveću korist od ove metode. (Slaba; Umjeren)
6. Lokalna terapija rane negativnim pritiskom može se primjenjivati kod postoperativnih rana, iako djelotvornost i ekonomičnost metoda nije dokazana. (Slaba; Umjeren)
7. Ne davati prednost upotrebi sredstava za koja se tvrdi da poboljšavaju zarastanje rane mijenjanjem bioloških osobina rane, kao što su faktori rasta, proizvodi bioinženjeringa za kožu i gasovi (sprejevi), u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)
8. Ne davati prednost upotrebi agensa za koje se tvrdi da poboljšavaju zarastanje rane promjenom fizičke sredine, kao što je upotreba elektriciteta, magnetizma, ultrazvuka i terapije udarnim talasima (*shockwave*), u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)
9. Ne davati prednost sistemske terapiji za koju se tvrdi da poboljšava zarastanje rane, kao što su lijekovi i biljni preparati, u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Privedila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## Uvod

Postoji jasna potreba da se dokazima potvrdi upotreba pojedinih intervencija u tretmanu hroničnih ulkusa na stopalu kod oboljelih od dijabetesa. Nakon završetka posljednjeg od tri sistematska pregleda literature izvršena tokom posljednjih deset godina za potrebe Međunarodne radne grupe za dijabetesno stopalo (IWGDF) (1-3), autori su formulisali smjernice za upotrebu intervencija kako bi se poboljšalo liječenje ulkusa dijabetesnog stopala, zasnovane na dokazima iz sva tri pregleda literature. Smjernice se temelje na GRADE sistemu za ocjenjivanje kvaliteta dokaza i snage smjernica<sup>1</sup>. Smjernice mogu podržati intervenciju, ali i biti protiv upotrebe određene intervencije ako nema jakih dokaza koji bi opravdali usvajanje intervencije. Smjernice su podijeljene u deset kategorija, na isti način kao i smjernice korištene za grupisanje različitih vrsta intervencija u sistematskim pregledima literature.

*<sup>1</sup> Preporuke u ovim Smjernicama su formulisane na osnovu sistema ocjenjivanja „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) koji se koristi prilikom pisanja kliničkih vodiča (37). Za mnogo starije podatke iz sistematskog pregleda koji je u osnovi ovih smjernica, ne možemo izračunati ni procijeniti dosljednost, direktnost ili preciznost, koje su potrebne da bi se u potpunosti procijenio kvalitet dokaza. Zato smo odlučili da ocijenimo kvalitet dokaza na osnovu: rizika od pristrasnosti uključenih studija, veličine efekta i ekspertskog mišljenja, te da ocijenimo kvalitet dokaza kao „visok“, „umjeren“, ili „nizak“. Procijenili smo pouzdanost svake preporuke kao «jaka» ili «slaba» na osnovu kvaliteta dokaza, odnosa između koristi i štete, stavova i preferencija pacijenata i troškova (korištenja resursa). U ovim smjernicama je iza svake preporuke napisano obrazloženje.*



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana



## Preporuke i obrazloženja

### Koji je najbolji način za debridman dijabetesnog ulkusa na stopalu?

#### Preporuka 1:

Redovno čistiti ulkus čistom vodom ili fiziološkim rastvorom, ako je moguće uraditi debridman radi uklanjanja nekrotičnog tkiva sa površine rane, potom prekriti sterilnim, inertnim pokrivačem u cilju kontrole obilnog eksudata i održavanja toplog, vlažnog okruženja u cilju unapređenja zarastanja ulkusa. (Snaga preporuke: Jaka; Kvalitet dokaza: Nizak)

#### Preporuka 2:

Za uklanjanje devitalizovanog, nekrotičnog tkiva i okolnog, kalusa prednost dati oštrom debridmanu u odnosu na druge metode, uzimajući u obzir relativne kontraindikacije kao što je teška ishemija. (Jaka; Nizak)

#### Obrazloženje 1 i 2:

Termin debridman je ovdje definisan kao uklanjanje površinskog detritusa, mrtve kože, nekrotičnog i inficiranog tkiva u cilju dobijanja čistog, vitalnog tkiva. Iako stručno mišljenje podržava upotrebu debridmana za čišćenje površine rane, kada god je to moguće, eksperimentalni dokazi koji bi opravdali upotrebu debridmana uopšte, ili neku od pojedinih vrsta debridmana, nisu jaki. Debridman kao metod može biti mehanički (npr. hirurški, oštri ili vodeni), biološki (larve), autolitički (hidrogelovi) ili biomehanički (enzimi). Iznenadujuće je malo dokaza o oštrom ili hirurškom debridmanu, pri čemu je samo jedan rad uključen u prethodne sistematske preglede i to na način da je bio uvršten u analizu podgrupe drugog rada (6). Uprkos ovome, većina nacionalnih vodiča naglašava da je oštri debridman (7,8,9) osnovni dio dobrog tretmana rane, uzimajući u obzir relativne kontraindikacije kao što je teška ishemija.

Dostupni dokazi iz tri sistematska pregleda IWGDF, kao što je objavljeno ranije u ovoj publikaciji, ukazuju da upotreba hidrogelova (10,11,12) kao metoda debridmana može biti korisna za zarastanje rane u odnosu na gazu natopljenu fiziološkim rastvorom, ali rizik od pristranosti u objavljenim studijama je bio visok – zaključak koji je podržao Cochraneov pregled (13). Slično tome, primjenu enzimskih ili hidro-debridmana ne podržavaju dostupni dokazi, koji su ograničeni na jednu studiju o svakom metodu koja ispunjava





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

uslove za uključivanje (14,15). Ova tri pregleda takođe ne podržavaju korištenje terapije larvama pri čemu su pronađene samo četiri male studije od kojih je svaka imala visok rizik od pristranosti (16-19). Interesantno je da dvije novije velike randomizirane kontrolisane studije o upotrebi terapije larvama za liječenje venskog ulkusa potkoljenice nisu pokazale benefit prilikom zarastanja (20, 21). To ne znači da je debridman neefikasan, nego jednostavno da ispitivanja nisu obezbijedila snažne dokaze koji bi opravdali preporuku. Ipak kliničari ne bi trebalo da prihvataju novije, skuplje intervencije, osim ako one nisu pokazale veći uticaj na zarastanje rana u odnosu na postojeće metode.

## Koju oblogu za rane je najbolje koristiti?

### *Preporuka 3:*

Pokrivače za rane birati prvenstveno na osnovu potrebe za kontrolom eksudata, komfora i cijene. (Jaka; Nizak)

### *Preporuka 4:*

Ne koristiti antimikrobne pokrivače za rane s ciljem poboljšanja zarastanja ili sprečavanja sekundarne infekcije. (Jaka; Umjeren)

### *Objašnjenje 3 i 4:*

Izvršena su tri sistematska pregleda literature o upotrebi brojnih topikalnih preparata namijenjenih poboljšanju zarastanja ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa. Uopšte, dokaz koji bi podržao usvajanje neke posebne metode je slab jer su dostupne studije male i postoji visok rizik od pristranosti.

Rezultati ranije izvedene pozitivne studije o upotrebi obloge sa karboksimetilcelulozom (22) nisu potvrđeni novijom, velikom, jednostrukom slijepom randomiziranom kontrolisanom studijom sa niskim stepenom rizika od pristranosti (23).

Postoji sve veći interes za upotrebu površinskih antiseptika ili antimikrobnih pokrivača i važno je da se isti procijene kako bi se dokazao doprinos agensa u procesu zarastanja, iako zarastanje ne može biti najprikladniji ishod za procjenu njihove upotrebe. Rezultati jedne studije o upotrebi antibiotskih perli nakon transmetatarsalne amputacije su pokazali da ova intervencija nije imala uticaj na incidenciju zarastanja rane (24).



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



Med se vijekovima koristi kao antimikrobni agens i očigledna je njegova uloga kao mogućeg sredstva za liječenje hroničnih rana. Međutim, postoji malo dokaza koji opravdavaju njegovu upotrebu, bilo za ubrzanje zarastanja rane, bilo za prevenciju sekundarne infekcije. U tri sistematska pregleda, identifikovane su samo tri male kontrolisane studije o upotrebi meda i nijedna nije pokazala uvjerljive dokaze dobiti u poređenju sa jodinim pokrivačima. (25-27). Cochraneov pregled upotrebe pokrivača na bazi meda kod svih vrsta rana (28) je doveo do zaključka da zdravstvene službe treba da izbjegavaju rutinsku upotrebu pokrivača na bazi meda sve dok ne bude dostupno dovoljno dokaza o njihovoj djelotvornosti - zaključak koji je potvrđen rezultatima i ovog pregleda literature.

Ostala lokalna antimikrobna sredstva, kao što su pokrivači na bazi srebra ili joda, takođe se često koriste. Pronađena je samo jedna kontrolisana studija o pokrivačima na bazi srebra u sva tri sistematska pregleda (29) i ona nije pokazala nijedan uvjerljiv dokaz o korisnosti. Slično tome, nedavni Cochraneov pregled nije pronašao dokaze o korisnosti upotrebe antiseptičkih preparata za zarastanje ili sprečavanje nastanka sekundarne infekcije u bilo kojoj studiji inficiranih ili kontaminiranih rana (30). U pregledu 2012. godine su objavljeni slični rezultati jedne velike, viskovrednovane multicentrične randomizovane kontrolisane studije koja je poredila neprijanjajuće pokrivače sa pokrivačima impregniranim jodom i pokrivačima sa karboksimetilcelulozom. Studija je pokazala da nema razlike između ova tri proizvoda, bilo u smislu zarastanja rane ili incidencije nove infekcije (23).

Zaključak za cijelu grupu topikalnih preparata je da nema dovoljno ili uopšte nema dokaza koji bi opravdali upotrebu bilo koje vrste pokrivača u odnosu na neku drugu. U odsustvu nekog od specifičnih pokazatelja, oni koje provode tretman treba da koriste pokrivač (sredstvo) sa najnižom nabavnom cijenom koja obezbjeđuje vlažno zarastanje rane i kontroliše eksudat.

## Da li sistemska hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) ubrzava zarastanje ulkusa dijabetesnog stopala?

### *Preporuka 5:*

Razmotriti upotrebu sistemske terapije hiperbaričnim kiseonikom, iako su neophodna daljnja slijepa i randomizovana istraživanja koja bi potvrdila isplativost ove metode i kako bismo identifikovali pacijente koji će imati najveću korist od ove metode. (Slaba; Umjeren)





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## Obrazloženje 5:

U našim sistematskim pregledima izvjestili smo o dvije randomizovane kontrolisane studije, (31,32) metodološki dobrog kvaliteta, o sistemske HBOT. Veća studija (32), koja je uključila i pacijente sa (teškom) perifernom arterijskom bolesti i pacijente bez (teške) periferne arterijske bolesti, prikazala je značajno poboljšanje ishoda u ispitivanoj grupi gdje je nađena veća vjerovatnoća zarastanja rane u roku od 12 mjeseci. U post-hok analizi je zarastanje ulkusa kod pacijenata liječenih HBOT bilo povezano sa bazalnim vrijednostima transkutanog pritiska kiseonika (TcPO<sub>2</sub>), ali ne i sa AB indeksom (eng. *ankle-brachial index*) ili pritiskom krvi na palcu stopala (33). Važno je napomenuti da su u drugoj randomizovanoj, kontrolisano studiji, u kojoj je takođe primijećeno poboljšano zarastanje rana (31), bili uključeni samo pacijenti s kritičnom ishemijom ekstremiteta kod kojih nije bilo moguće uraditi rekonstruktivni zahvat. Prema tome, ostaje da se odredi koja bi grupa pacijenta imala najviše koristi od sistemske HBOT. Ovo je naglašeno i u velikoj retrospektivnoj kohortnoj studiji pacijenata liječenih u 83 centra smještenih u 31 državi SAD (34). Podaci su uvršteni ukoliko su pacijenti tretirani prema smjernicama koje omogućuju naknadu troškova liječenja u centrima *Medicare* i službama *Medicaid*, a koje zahtijevaju da ljekar utvrdi da pacijenti imaju "adekvatan arterijski protok u donjim ekstremitetima". Koristeći model prilagođavanja tendencije rezultata, autori su zaključili da se kod ovih pacijenata HBOT nije pokazala korisnom u prevenciji amputacija, niti je povećala vjerovatnoću zarastanja rana. Kako su dizajn ove studije i kriterijumi za uključivanje bili predmet kritike, dodatno je naglašena potrebu za daljim ispitivanjima radi utvrđivanja grupe pacijenata koji bi mogli imati najviše koristi od ove terapije i kako bi se ustanovila njena ekonomska isplativost.

## Da li terapija rane lokalno primjenjenim negativnim pritiskom ubrzava zarastanje ulkusa dijabetesnog stopala?

### Preporuka 6:

Lokalna terapija rane negativnim pritiskom može se primjenjivati kod postoperativnih rana, iako djelotvornost i ekonomičnost metoda nije dokazana. (Slaba; Umjeren)

### Obrazloženje 6:

Terapija rane negativnim pritiskom (TRNP) je tehnika kojom se primjenjuje negativan pritisak pomoću materijala koji ispunjava ranu, a može se primjenjivati kontinuirano ili naizmjenično. Optimalno korištenje ove tehnike zahtijeva znanja o uticaju različitih



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



nivoa pritiska, o različitim materijalima koji se mogu staviti u ranu i o njihovoj interakciji (onih u neposrednom kontaktu sa površinom rane). Jedna od teorija koja stoji iza primjene TRNP jeste da eliminacija eksudata iz rane može smanjiti potrebu za učestalim previjanjem, te stoga rana može biti čistija i sa manje neugodnih mirisa. Osim toga, čini se da TRNP stimuliše stvaranje granulacionog tkiva (35,36) i smanjuje površine rane (35). Takođe se pretpostavlja da TRPN može povećati perfuziju tkiva pomoću mehaničke sile i da može potpomoći rasterećenje jer će otežati kretanje pacijenta (35). TRPN je generalno korisna u stimulaciji procesa zarastanja, ali ne dovodi do potpune epitelizacije. Opisani su mogući štetni efekti TRNP, uključujući maceraciju rane, retenciju zavoja i infekciju rane (36).

Potencijalne kontraindikacije za TRNP su navedene na drugom mjestu (37). S obzirom na relativnu složenost ove tehnike i rizik koji ona nosi, primjena TRNP zahtijeva dobro znanje i organizaciju.

Upotreba TRNP u tretmanu ulkusa na stopalu kod osoba oboljelih od dijabetesa je ispitivana kod dvije različite vrste rana: posthirurške i hronične nehirurške rane.

## *Posthirurške rane:*

U prethodnom sistematskom pregledu smo analizirali dvije velike randomizovane kontrolisane studije i jednu malu randomizovanu kontrolisanu studiju koje upućuju na značajnu korist TRNP kod postoperativnih rana, a korist se odnosi na vrijeme potrebno za zarastanje i razmjeru zarasle rane (98,39,40). Međutim, u tim studijama su postojale metodološke neusklađenosti zbog kojih su studije bile podložne riziku od pristrasnosti.

U najnovijem pregledu je analizirana jedna mala studija u kojoj je ispitivan uticaj upotreba TRNP na uspješnost kožnih graftova (41). Iako je naizgled poboljšan broj uspješno postavljenih kožnih graftova u odnosu na uobičajeni tretman, studija je imala loš metodološki kvalitet.

Mala randomizovana, jednostruko slijepa studija je pokazala kvalitativno, ali ne i kvantitativno poboljšanje grafta kada je TRNP primjenjivana u sklopu procesa transplantacije kože (42), ali ovakva studija nije izvedena za ulkus na dijabetesnom stopalu.





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## **Nehirurški ulkusi:**

Sva tri sistematska pregleda su identifikovala tri male randomizovane kontrolisane studije i jednu kohortnu studiju o upotrebi TRNP u tretmanu hroničnog ulkusa na dijabetesnom stopalu (43-46). Sve studije su imale metodološke nedostatke, ali su prikazali da je TRNP povezana sa smanjenim veličinom i dubinom rane (43) te kraćim vremenom zarastanja rane (44), međutim ove studije su ocijenjene kao sklone pristrasnosti, kao i veliki broj drugih publikacija na ovu temu (35). Nije moguće dati preporuku za korištenju TRNP kod nehirurških rana zbog nedostatka raspoloživih dokaza.

## **Postoji li opravdanost za upotrebu drugih topikalnih tretmana?**

### **Preporuka 7:**

Ne davati prednost upotrebi sredstava za koja se tvrdi da poboljšavaju zarastanje rane mijenjanjem bioloških osobina rane, kao što su faktori rasta, proizvodi bioinženjeringa za kožu i gasovi (sprejevi) , u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)

### **Obrazloženje 7:**

U tri sistematska pregleda su identifikovane četiri studije o pokrivačima za rane sa kolagen-oksidiranom regenerisanom celulozom (47-50). Najveća od njih nije uspjela dokazati efikasnost u zarastanju (49). Male studije lošeg kvaliteta su izvjestile o upotrebi acelularnog dermalnog regenerativnog matriksa i acelularnog bioproducta svinjskog crijeva, ali nisu obezbijedile dovoljno dobre podatke koji bi podržali korištenje tih proizvoda u rutinskom tretmanu (51-53).

Najnovija pretraga literature je takođe identifikovala jednu studiju o perilezijskim injekcijama polideoksiribonukleotida (54). Iako se radi o visoko vrednovanoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji, postoji dilema vezana za lošu stopu zarastanja u kontrolnoj grupi, nedostatak detalja koji se tiču rasterećenja i nedostatak zdravstveno-ekonomskih podataka. Raniji izvještaji su sugerisali povoljan rezultat upotrebe nekih drugih sredstava (acelularni bioproduct izveden iz submukoze svinjskog tankog crijeva, acelularni kožni regenerativni tkivni matriks, talaktoferin, hrisalin) koja mijenjaju biohemiju rane i biologiju ćelije. Identifikovane studije nisu obezbijedile čvrste dokaze kojima bi se opravdalo korištenje bilo koje pomenute intervencije.





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana



Koncentracija trombocita i faktori rasta izvedeni iz trombocita su u terapijske svrhe interesantni već godinama. Najstarija identifikovana studija je istraživala autologni faktor trombocita (55), ali njeni nedostaci bili su u tome što su praćeni ulkusi na nogama, ne samo na stopalu, kao i to što nisu svi pacijenti bolovali od dijabetesa. Novija studija o koncentratu trombocita (56) je pokazala prividno poboljšanje u zarastanju rana, ali je rezultat narušen zbog velikog odliva pacijenata i analizom po protokolu. Problem vezan za količinu krvi potrebne za pripremu gela ili tečnosti od autoloških trombocita je prevaziđen u novijoj randomiziranoj kontrolisanoj studiji upotrebom derivata trombocita iz banke krvi (57). Iako je studija pokazala pozitivne rezultate, neke pojedinosti su proistekle iz kriterijuma za uključanje u studiju. Ovi proizvodi su korišteni kod neinficiranih rana, rana bez ishemije i nekroze, što je rijetkost kod pacijenata sa ulkusom na stopalu. Osim toga, upotreba neautoloških trombocita potencijalno je povezana sa neželjenim dejstvima kao što je infekcija.

Procijenjivana je i upotreba rekombinovanog faktora rasta dobijenog iz trombocita. Identifikovano je šest randomizovanih kontrolisanih studija (58-63) koje su pokazale da nije došlo do razlike u poboljšanju zarastanja između interventne i kontrolne grupe, ili su rezultati narušeni značajnim metodološkim problemima. S obzirom na cijenu proizvoda, potrebni su čvrsti dokazi za efikasnost i isplativost prije nego što se uzme u obzir njihova primjena u rutinskom tretmanu rana.

Drugi rekombinovani faktori rasta kao što su bazični fibroblastni faktor rasta (eng. *basic fibroblast growth factor, bFGF*), epidermalni faktora rasta (EGF) i vaskularni endotelni faktora rasta su takođe bili predmet istraživanja. Rezultati dvije studije koje su istraživale bFGF (64,65) ne podržavaju korištenje ovog agensa u kliničkoj praksi. Uprkos širokoj upotrebi EGF u nekim zemljama, identifikovane su samo tri umjereno do visoko bodovane randomizovane kontrolisane studije sa kontradiktornim rezultatima (66-68). Ove studije nisu pokazale jasne ishode u smislu zarastanja ili veličine rane. Jedna studija o intramuskularnim injekcijama plazmida koji sadrži gen za vaskularni endotelni faktor rasta (69) je pokazala obećavajuće rezultate u smislu smanjenja površine rane, ali preporuci za kliničku praksu mora prethoditi preporuka. Kada je u pitanju tretman dijabetesnog ulkusa koji ne zarasta, trenutno je malo dokaza koji ukazuju da uz primjenu standardnog tretmana treba razmotriti bilo koji faktor rasta.

Rezultati nekoliko ranih studija o kulturi fibroblasta kože, keratinocita ili fibroblast/keratinocita ko-kultura su narušeni metodološkim problemima ili niskom stopom zarastanja u kontrolnim grupama (70-74). Kasnije su objavljeni rezultati samo jedne dobro osmišljene randomizovane kontrolisane studije o značajnom napretku u zarastanju u grupi pacijenata koji su i inače dobro tretirani (75), ali je ispitivanje prerano prekinuto i zaključak je da efikasnost i odnos koristi i troškova ove terapije treba još provjeriti. Potencijalno pozitivni rezultati studije o upotrebi ko-kultivisanih keratinocita u kombinaciji s fibroblastima praćenim





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

autotransplantatom epidermalnog tkiva (76) zahtijevaju potvrdu. Postoji nekoliko dilema vezanih za ove proizvode poput složenog procesa primjene, troškova, suboptimalnog kvaliteta kože nakon zarastanja i samog potencijala (*slow-virus*). Zbog svega navedenog smatramo da je za opravdanje njihove rutinske primjene potreban veći nivo dokaza. Transplantat kože ima široku primjenu za razne vrste rana koje nisu inficirane, koje nisu ishemične i nekrotične, uključujući i dijabetesni ulkus na stopalu. Iznenaduje činjenica da je pronađena samo jedna studija o transplantatu kože (77), a koja iz metodoloških razloga ne obezbjeđuje dovoljnu podršku za upotrebu kožnih graftova u svrhu unapređenja liječenja dijabetesnih ulkusa na stopalu.

Dokazi koji bi opravdali upotrebu raznih dostupnih proizvoda su dobro ispitani u tri ranija IWGDF pregleda, i kao što je ranije i objavljeno, neuvjerljivi su dokazi koji bi opravdali njihovu upotrebu. To je razlog zašto nije preporučena rutinska upotreba bilo kojeg takvog proizvoda.

## Postoji li opravdanost za upotrebu drugih lokalnih terapija radi poboljšanja zarastanja ulkusa dijabetesnog stopala?

### *Preporuka 8:*

Ne davati prednost upotrebi agensa za koje se tvrdi da poboljšavaju zarastanje rane promjenom fizičke sredine, kao što je upotreba elektriciteta, magnetizma, ultrazvuka i terapije udarnim talasima (*shockwave*), u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)

### *Obrazloženje 8:*

Studije o korištenju električne stimulacije (78-80), ultrazvuka (81), normotermalne terapije (82), magnetizma (83) i laseroterapije (84) nisu prikazali uvjerljive dokaze o koristi. Rezultati o očiglednoj prednosti terapije udarnim talasima (*shockwave*) u odnosu na HBOT su ugroženi korištenjem analize prema protokolu i drugim metodološkim problemima (85,86). Nema dokaza da se opravda preporuka za usvajanje bilo koje fizikalne terapije u rutinskoj praksi.



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



**Postoji li opravdanost za druge sistemske terapije, uključujući lijekove i biljnu terapiju za poboljšavanje zarastanja ulkusa dijabetesnog stopala?**

## *Preporuka 9:*

Ne davati prednost sistemske terapiji za koju se tvrdi da poboljšava zarastanje rane, kao što su lijekovi i biljni preparati, u odnosu na prihvaćene standarde dobre kliničke prakse. (Jak; Nizak)

## *Objasnenje 9:*

Eksperimenti sa niskomolekularnim heparinom (87), infuzijom iloprosta (88), te biljnim preparatima (davanih oralno u dvije studije i intravenozno u jednoj) (89-91) su bili lošeg kvaliteta i nisu pokazali značajna poboljšanja u ishodu tretmana. Jedna nedavna studija o oralnom korištenju vildagliptina (92) je pokazala jasan napredak u zarastanju u periodu od 12 sedmica, ali vrlo niska stopa zarastanja u kontrolnoj grupi baca sumnju na moguću kliničku korist od primjene ovog proizvoda kao dodatka dobroj kliničkoj praksi. Nema dokaza koji bi opravdali preporuku za usvajanje primjene bilo koje druge sistemske terapije radi poboljšanja liječenja ulkusa dijabetesnog stopala u rutinskoj praksi.





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## Razmatranja

Naše preporuke su izvedene iz kritičkog sistematskog pregleda svih relevantnih publikacija, ali treba imati na umu da ovaj proces ima svoja ograničenja. Prvo je da su ocjene dokaza usmjerene ka potencijalu neke intervencije da poboljša zarastanje (i samo u slučaju da je ulkus stopala komplikacija dijabetesa, a ne rana zbog nekog drugog stanja, bilo akutnog ili hroničnog). Kako je proces zarastanja vrlo složen i uključuje više ćelijskih tipova i signalnih puteva, vrlo je vjerojatno da je korist od većine specifičnih intervencija ograničena na određenu vrstu rane i na određenu fazu u procesu zarastanja. Kako je proces sklon da traje i do nekoliko nedelja ili mjeseci, uticaj bilo kojeg pozitivnog terapijskog efekta ne može biti očigledan. Takođe je važno uzeti u obzir da li je korist od terapije dokazana kod ljudi koji dobijaju uobičajeni, najbolji mogući tretman, što podrazumjeva i adekvatno rasterećenje kod pacijenata kod kojih se ulkus nalazi u područjima najvećeg opterećenja (oslonca) na stopalu.

Međutim, kako su istraživanja nisu trajala dovoljno dugo da bi se kao mjera ishoda procijenilo potpuno zarastanje ulkusa, može se koristiti zamjenska mjera kao što je procenat smanjenja područja ulkusa tokom četiri nedelje za koju je dokazano da korelira i da predviđa mogućnost incidencije konačnog zarastanja (93). Usvajanje takve surogat mjere će redukovati mogućnost da se kratkoročni odgovor na neku intervenciju prikrije kompleksnošću cjelokupnog procesa zarastanja. Prikaz dokazane koristi u takvim studijama kratkog trajanja može se koristiti kao osnov za dalja istraživanja kreirana sa namjerom da otkrije specifičnu populaciju i okolnosti pod kojim će primjena intervencije vjerovatno biti korisna.

Na kraju, krajnji cilj kliničkog tretmana je ubrzanje procesa potpunog zarastanja hroničnih ulkusa stopala kod oboljelih od dijabetesa, a za opštu preporuku bilo kojeg tretmana, neophodno je dokazati njegov efekat. Do sada nije bilo moguće formiranje takvih preporuka, kako zbog ograničenja u opsegu, tako i zbog ograničenja u kvalitetu prikazanih studija.



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana



## Ključne nedoumice

### 1. Generalno nizak nivo dokaza za procjenu intervencija

Zbog nedostatka dokaza ovo ostaje nedovoljno definisano zbog nedostatka dokaza koji bi opravdali upotrebu bilo kojeg terapijskog modaliteta u liječenju ulkusa izuzev rasterećenja (nije razmatrano u ovom pregledu). Malo je dokaza koji ukazuju na porast broj visokokvalitetnih studija.

### 2. Teškoće u dizajniranju studija što doprinosi nastavku lošeg učinka visokokvalitetnih istraživanja u ovom području

Specifičan način dizajniranja studija može imati bitan uticaj na slabu pokrivenost dokazima specifičnih intervencija, a što je u vezi sa odabirom načina mjerenja ishoda intervencijskih studija. Poteškoća potiče iz činjenice da je u ovom području najbolja mjera efikasnosti intervencije sama demonstracija efekta na zarastanje ulkusa, a zarastanje ulkusa može potrajati više nedelja. Međutim, ukoliko je modalitet liječenja djelotvoran samo na određenu fazu zarastanja rane ili pod određenim kliničkim okolnostima, teško je dokazati njenu korist u konvencionalno dizajniranom ispitivanju.

### 3. Vrlo malo podataka o efikasnosti i o odnosu koristi i isplativosti

Iako neke studije ukazuju na efikasnost pojedinih intervencija, postoji vrlo malo studija koje potvrđuju efikasnost (isto važi i za isplativost) bilo koje intervencije u rutinskom tretmanu.

## Sukob interesa

FG, JA, AH, RH, ML,PP, WJ: Nisu proglasili za intervencije pregledanih studija.

CA: Consultant: Acelity, Integra and Smith and Nephew.





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

## Literatura

1. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, Hartemann-Heurtier A, Londahl M, Price PE, van Houtum WH, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulkuss of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 Suppl 1 S119-144.
2. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulkuss of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 Suppl 1:119-41
3. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulkuss of the foot in diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2015.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Brit Med J* 2008; 336(7650): 924-6 [http://essentialevidenceplus.com/product/ebm\\_loe.cfm?show=grade](http://essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=grade) (accessed 31st March 2015)
5. Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulkuss. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 354-9
6. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance
7. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Procedures for Managing Diabetic Foot Ulkuss: A Review of Debridement, Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines 2014 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253769/pdf/TOC.pdf> (accessed December 2014)
8. Bergin SM, Gurr JM, Allard BP, Holland EL, Horsley MW, Kamp MC, Lazzarini PA, Nube VL, Sinha AK, Warnock JT, Alford JB, Wraight PR; Australian Diabetes Foot Network. Australian Diabetes Foot Network: management of diabetes-related foot ulkusation - a clinical update. *Med J Aust* 2012; 20;197: 226-9
9. Jensen JL, Seeley J, Gillin B. Diabetic foot ulkusations. A controlled randomized comparison of two moist wound healing protocols: carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998; 11: S1-S4.
10. Cangialosi CP. Synthetic skin. A new adjunct in the treatment of diabetic ulkuss. *J Am Podiatry Assoc* 1982; 72: 48-52
11. Capasso VA, Munro BH. The cost and efficacy of two wound treatments. *AORN J* 2003; 77: 984-992.
12. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulkuss. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 12;7
13. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE Jr, Waycaster C, Slade HB; Collagenase Diabetic Foot Ulkus Study Group Clinical and economic assessment of diabetic foot ulkus debridement with collagenase: results of a randomized controlled study. *Clin Ther* 2013; 35:1805-20
14. Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, Simm L, Dharma H. A prospective randomised controlled trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulkuss. *Int Wound J* 2008; 5: 288-94



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



15. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 446 – 451. 17.
16. Armstrong DG, Sala P, Short B, et al. Maggot therapy in “lower- extremity hospice” wound care. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 254-57
17. Paul AG, Ahmad NW, Ariff AM, Saranam M, Naicker AS, Osman Z. Maggot de-bridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional de-bridement in diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2009; 6: 39–46
18. Wang SY, Wang JN, Lv DC, Diao YP, Zhang Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthop Surg* 2010; 2: 201-6
19. Davies C, Woolfrey G, Hogg N, Dyer J, Cooper A, Waldron J, Bulbulia R, Whyman M, Poskitt K. Maggots as a wound debridement agent for chronic venous leg ulcers under graduated compression bandages: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-182
20. Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dowson C, Iglesias C, McCaughan D, Mitchell JL, Nelson EA, Torgerson DJ; VenUS II team. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. *Health Technol Assess*. 2009 Nov;13(55):1-182
21. Piaggese A, Baccetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L. Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabet Med* 2001; 18: 320–324
22. Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–86
23. Krause FG, de Vries G, Meakin C, Kalia TP, Younger AS. Outcome of transmetatarsal amputations in diabetics using antibiotic beads. *Foot Ankle Int* 2009; 30: 486–93
24. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia* 2008; 63: 44–6
25. Rehman E-U, Afzal M.O., Ali A., Qureshi A.-R.Z.-U.-R., Rashid M. Comparison between honey and povidone-iodine / normal saline dressing for management of Wagner grades I & II diabetic foot ulcers. *Pak J Med Health Sci* 2013; 7/4:1082-108.
26. Jan WA, Shah H, Khan M, Fayaz M, Ullah N. Comparison of conventional povidone dressing with honey dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Postgrad Med Inst* 2012; 26: 402-7
27. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28; 2
28. Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007; 24: 280-8
29. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Westerbos SJ Topical silver for treating infected wounds (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.
30. Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513–8
31. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 998-1003





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

32. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulkus healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and anklebrachial index in patients with diabetes and chronic foot ulkuss. *Diabetologia*. 2011 Jan;54(1):65-8.
33. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papdopoulos M, Glick HA, Thom SR, Mitra N. Lack of Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulkus and the prevention of amputation. A cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 19616
34. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 17;10:CD010318. doi: 10.1002/14651858.CD010318.pub2
35. FDA 2011 US Food, Drug Administration. FDA Safety Communication: Update on serious complications associated with negative pressure wound therapy systems. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm142821.pdf> (Accessed December 2014)
36. Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemmond, J. et al. EWMA Document: Debridement. *J Wound Care*. 2013; 22 (Suppl. 1): S1–S52.
37. Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1704-10
38. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum- assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulkuss. *Diabetes Care* 2008; 31: 631-6
39. Sepulveda G, Espindola M, Maureira A, et al. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial. *Cirurg Espanola* 2009; 86: 171-77
40. Dalla Paola L, Carone A, Ricci S, Russo A, Ceccacci T, Ninkovic S. Use of vacuum assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *J Diabet Foot Complications* 2010; 2; 33-44
41. Moisisidis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 917-22
42. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 645-49
43. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 28–32
44. Frykberg RG, Williams DV. Negative-pressure wound therapy and diabetic foot amputations. *J Am Podiatr Assoc* 2007; 97: 35159
45. Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. *BMC Medical Research Methodology* 2008; 8: 4
46. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulkuss. *Arch Surg* 2002; 137: 822-27
47. Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Martínez-de-Jesis FR, Aragón-Sánchez FJ. Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulkuss. *Cirurg Espanola* 2007; 82: 27–31





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



48. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Rep Reg* 2013; 21: 216-25
49. Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R. Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 286-90
50. Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulkuss. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 258-66
51. Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *Int Wound J* 2006; 3: 161-7
52. Reyzelman A, Crews RT, Moore L, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulkuss: a prospective, randomised, multicentre study. *Int Wound J* 2009; 6: 196-208
53. Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, Arcoraci V, De Caridi G, De Feo ME, Corrao S, Pallio G, Sterrantino C, Minutoli L, Saitta A, Vaccaro M, Cucinotta D. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulkuss: results of a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E746-53
54. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg* 1991; 14: 526-32
55. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autologel Diabetic Foot Ulkus Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulkuss. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52: 68-70
56. Jeong S-H, Han S-K, Kim W-K. Treatment of diabetic foot ulkuss using a blood bank concentrate. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 944-52
57. Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulkuss. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 25866
58. Steed DL, Diabetic Ulkus Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulkuss. *J Vasc Surg* 1995; 21: 71-8
59. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factorBB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulkuss. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-7
60. Robson MC, Payne WG, Garner WL, et al. Integrating the results of phase IV (post-marketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulkuss. *J Appl Res* 2005; 5: 35-45
61. Khandelwal S, Chaudhary, P Poddar DD, Saxena, N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulkuss to reduce the incidence of amputations. *Clinics and Practice* 2013; 3:e9 20-4
62. Landsman A, Agnew P, Parish L, Joseph R, Galiano RD. Diabetic foot ulkuss treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010; 100: 15560





# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*

63. Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 1995; 18: 64-9
64. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 461-8
65. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26: 1856-1861.
66. Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, Murthy GSR. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D TM 150) in healing diabetic foot ulcers. *Wounds* 2006; 18: 186-96
67. Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009; 6: 432-43
68. Kusumanto YH, Van Weel V, Mulder NH, et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischaemia: a double-blind randomized trial. *Human Gene Ther* 2006; 17: 683-91
69. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, et al. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; 19: 350-4
70. Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artif Organs* 1997; 21: 1203-10
71. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R, Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 17015
72. Bayram Y, Deveci M, Imirzalioglu N, Soysal Y, Sengezer M. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 988-96
73. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 290-5
74. Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 8: 11-8
75. Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, Ciavarella A, Grimaldi MS, Piaggese A, Teobaldi I, Ricci L, Scionti L, Vermigli C, Seguro R, Mancini L, Ghirlanda G. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10: 80-5
76. Puttirutvong P. Meshed skin graft versus split thickness skin graft in diabetic ulcer coverage. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 66-72 79.
77. Baker LL, Chambers R, DeMuth SK, Villar F. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1997; 20: 405-12
78. Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. Systematic review *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 721-5



# IWGDF Smjernice za korištenje intervencija koje će pomoći zarastanje hroničnih dijabetesnih ulkusa na stopalu

*Priredila: Radna grupa IWGDF za zarastanje rana*



79. Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30min three times a week. *J Diabetes* 2010; 2: 41-6
80. Ennis WJ, Foremann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51: 24-39
81. Alvarez OM, Rogers RS, Booker JG, Patel M. Effect of noncontact normothermic wound therapy on the healing of neuropathic (diabetic) foot ulcers: an interim analysis of 20 patients. *J Foot Ankle Surg* 2003; 42: 30-5
82. Szor J, Holewinski P. Lessons learned in research: an attempt to study the effects of magnetic therapy. *Ostomy Wound Manage* 2002; 48: 24-9
83. Chiglashvili DS, Istomin DA. Complex treatment of patients with the diabetic foot. *Klin Med (Mosk)*. 2004; 82: 66-9
84. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, et al. Extra- corporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009; 152: 96-103
85. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:187-93
86. Rullan M, Cerdà L, Frontera G, Masmi- quel L, Llobera J. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabet Med* 2008; 25: 1090-5
87. Sert M, Soydas B, Aikimbaev T, Tetiker T. Effects of iloprost (a prostacyclin analogue) on the endothelial function and foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial disease. *Int J Diabetes Metab* 2008; 16: 7-11
88. Leung PC, Wong MV, Wong WC. Limb salvage in extensive diabetic foot ulceration: an extended study using a herbal supplement. *Hnk Kng Med J* 2008; 14: 29-33
89. Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, et al. Clinical applications of oral form of ANGIPARS TM and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *DARU* 2008; 16(Suppl 1): S41-48
90. Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGI- PARSTM) on diabetic foot ulcers healing: a multicenter clinical trial. *DARU* 2008; 16(Suppl 1): S35-40
91. Marfella R, Sasso FC, Rizzo MR, Paolisso P, Barbieri M, Padovano V, Carbonara O, GualdieroP, Petronella P, Ferraraccio F, Petrella A, Canonico R, Campitiello F, Della Corte A, Paolisso G, Canonico S. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Experimental Diabetes Research* 2012, Article ID 892706, doi:10.1155/2012/892706
92. Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW Jr, Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care* 31: 26-29, 20





CIP

