

ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC VÀ AN TOÀN CỦA YẾU TỐ PHÁT TRIỂN BIỂU BÌ TÁI TỔ HỢP (HEBERPROT-P) KHI TIÊM TRONG VÀ NGOẠI BIÊN VẾT LOÉT TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CÓ BIẾN CHỨNG LOÉT BÀN CHÂN NẶNG

NGUYỄN VĂN TIẾN, NGUYỄN TRẦN KIẾN, NGUYỄN MẠNH HÀ
Bệnh viện Nội tiết Trung Ương
NGUYỄN THỊ BÍCH ĐÀO, TRẦN LIÊU
Bệnh viện Chợ Rẫy

TÓM TẮT

Loét bàn chân là một biến chứng quan trọng của bệnh đái tháo đường có thể gây tổn thất lớn về mặt kinh tế và xã hội cho bệnh nhân cũng như ngành y tế. Có nhiều phương pháp điều trị nội và ngoại khoa đối với loét bàn chân do biến chứng đái tháo đường, tuy nhiên những vết loét này thường chậm lên sẹo và vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân phải cắt cụt chi cao. Yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal Growth Factor) do Trung tâm Công nghệ Sinh học Cu Ba nghiên cứu và phát triển trong 20 năm qua đã được sử dụng tại một số nước với chỉ định điều trị loét bàn chân do đái tháo đường cho kết quả rất khả quan. Do vậy chúng tôi thực hiện một thử nghiệm lâm sàng mở, đơn nhóm, không sử dụng nhóm đối chứng, trên nhóm nhỏ 33 bệnh nhân tại Bệnh viện Nội Tiết TW và Bệnh viện Chợ Rẫy Tp. HCM để đánh giá hiệu lực và an toàn của yếu tố này. Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu là những bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng loét bàn chân nặng độ 3 và 4 theo phân loại của Wagner. Bệnh nhân sẽ được điều trị cho đến khi vết thương hình thành mô hạt 100% hoặc đến hết thời gian tối đa là 8 tuần tùy theo điều kiện nào đến trước. Sau tối đa 8 tuần điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt, vết loét hình thành ít nhất 75% mô hạt là 32/33 bệnh nhân (97%). Thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh nhân đáp ứng tốt là 24,7 ± 11,8 ngày. Các biến cố ngoại ý có liên quan đến thuốc nghiên cứu Heberprot P thường gặp là run (75,7%), sốt (36,3%), đau tại nơi tiêm (21,1%), rùng mình (15,1%). Các biến cố này được xác định ở mức độ nhẹ và trung bình, tiền lượng được và có khả năng kiểm soát được. Kết quả nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nội tiết Trung Ương và Bộ Y Tế nghiệm thu.

Từ khóa: Loét bàn chân, Đái tháo đường, EGF, Heberprot-P, Bệnh Viện Nội Tiết Trung Ương, Bệnh viện Chợ Rẫy

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường hiện là vấn đề sức khỏe ở mức toàn cầu, nó là yếu tố nguy cơ quan trọng của các bệnh có liên quan tới mạch máu đang là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Năm 2003, tỉ lệ mắc đái tháo đường trên toàn thế giới là 194 triệu người và được cho là sẽ tăng lên 366 triệu người vào năm 2030 do tăng tuổi thọ và thay đổi các thói quen về ăn uống [1,2,6,7].

Loét bàn chân là một biến chứng quan trọng của bệnh đái tháo đường với tỉ lệ mới mắc hàng năm là khoảng 2% tổng số bệnh nhân, tỉ lệ này tăng từ 5% đến 7.5% ở những bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý thần kinh ngoại biên [3,6]. Điều đáng lo ngại là có đến

15% bệnh nhân đái tháo đường sẽ bị loét tại một thời điểm nào đó trong toàn bộ cuộc đời của họ [4,8,9,10]. Khoảng 10-30% bệnh nhân đái tháo đường sẽ bị cắt cụt chi. Biểu hiện nhiễm trùng là một dấu hiệu quan trọng và báo cáo cho thấy khoảng 60% các ca cắt cụt chi khởi phát do vết loét nhiễm trùng [2,5]. Tỉ lệ tử vong sau 5 năm của bệnh nhân bị cắt cụt chi dưới là 50-60% [4,8]. Nhìn chung, cách xử trí bệnh nhân đái tháo đường có loét bàn chân thường là kiểm soát chuyển hóa, làm sạch vết thương, loại bỏ các áp lực tại chỗ, điều trị nhiễm trùng bằng kháng sinh, phương pháp tái tạo mạch nếu có chỉ định... Mặc dù được chăm sóc có hệ thống nhưng các vết loét bàn chân do đái tháo đường này thường chậm lên sẹo và vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân phải cắt cụt chi cao. Yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal Growth Factor) do Trung tâm Công nghệ Sinh học Cu Ba nghiên cứu và phát triển trong 20 năm qua đã được sử dụng với chỉ định điều trị loét bàn chân do đái tháo đường cho kết quả rất khả quan. Do vậy chúng tôi thực hiện một thử nghiệm lâm sàng mở, đơn nhóm, không sử dụng nhóm đối chứng, trên nhóm nhỏ 33 bệnh nhân tại Bệnh viện Nội Tiết TW và Bệnh viện Chợ Rẫy Tp. HCM để đánh giá hiệu lực và an toàn của yếu tố phát triển biểu bì tái tổ hợp (Heberprot p) này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng.

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân đái tháo đường từ 18 tuổi trở lên đến khám và điều trị tại hai bệnh viện, không phân biệt giới tính, Nghiên cứu viên là người đưa ra kết luận chẩn đoán bệnh nhân có bị đái tháo đường hay không dựa vào các hướng dẫn chẩn đoán và thông số xét nghiệm theo quy định chuyên môn của Bộ Y tế. Nghiên cứu này không đưa ra định nghĩa nào khác về ca bệnh đái tháo đường. Bệnh nhân chỉ được đưa vào nghiên cứu nếu đáp ứng được tất cả các yêu cầu của tiêu chuẩn nhận vào và không có bất kỳ tiêu chuẩn loại trừ nào.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

Bệnh nhân có thể được nhận vào nghiên cứu nếu trả lời tất cả các phần dưới đây là có:

Bệnh nhân nam hoặc nữ, từ 18 tuổi trở lên tính ở thời điểm dùng liều đầu tiên.

Được bác sỹ chẩn đoán là đái tháo đường có biến chứng loét chân độ 3 và 4 theo phân loại của

Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi hiểu được mục đích cũng như quy trình nghiên cứu. Sự

đồng ý tham gia tự nguyện này thể hiện qua việc ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu trước khi thực hiện bất cứ thủ tục nghiên cứu cụ thể nào.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu

Bệnh nhân sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu có một trong các đặc điểm dưới đây:

Diện tích vết loét nhỏ hơn 1 cm²

Hemoglobin < 10g/L

Glycosylate hemoglobin > 10%

Đang mắc các bệnh hiểm nghèo hoặc nghi mắc các bệnh hiểm nghèo như ung thư

Có các bệnh mãn tính mất bù: bệnh lý tim thiếu máu cục bộ, hôn mê do đái tháo đường, suy thận nặng (với creatinin > 200 mmol/L)

Mắc bệnh thần kinh, tâm thần làm ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị hoặc việc đánh giá hiệu quả điều trị

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

Theo ý kiến của nghiên cứu viên hoặc của nhà tài trợ, những bệnh nhân được cho là không thích hợp với việc tham gia vào nghiên cứu hoặc không tuân theo các đòi hỏi của nghiên cứu (ví dụ như nhà ở quá xa bệnh viện không thuận tiện cho việc đến khám và tuân thủ điều trị).

2. Phương pháp và cơ mẫu

Đây là thiết kế nghiên cứu mở, đơn nhóm, không sử dụng nhóm đối chứng song song mà so sánh với các dữ liệu lịch sử. Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được sử dụng thuốc 3 lần/ tuần cách ngày. Diện tích vết loét và diện tích hình thành mô hạt được đo hàng tuần sử dụng giấy đồ họa. Tình trạng vết loét cũng như các phản ứng bất lợi (AE) của bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu cũng được ghi lại trong bệnh án nghiên cứu (CRF). Bệnh nhân được điều trị đến khi vết loét hình thành mô hạt 100% hoặc cho đến khi hết 8 tuần tùy theo điều kiện nào đến trước.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm nhân khẩu học và dịch tễ học đái tháo đường của quần thể nghiên cứu.

Tổng số 33 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu. Các bệnh nhân có độ tuổi trung bình tương đối cao (56,3), đây cũng là độ tuổi phù hợp với bệnh lý đái tháo đường tuýp 2 hay gặp ở người lớn tuổi. Độ lệch chuẩn của độ tuổi trung bình lớn (13,1) cũng cho thấy các bệnh nhân rất phân tán nếu xét theo độ tuổi. Bệnh nhân trẻ nhất trong nghiên cứu là bệnh nhân 24 tuổi và bệnh nhân lớn nhất là 76 tuổi.

Trung bình của chỉ số khối cơ thể BMI của quần thể nghiên cứu là 21.5, số trung vị của BMI là 20 (SD=4,2, Q1=18,3, Q3=24,7). Cho thấy quần thể nghiên cứu này không có gì khác biệt lớn xét về BMI so với quần thể đái tháo đường nói chung.

Trong số 33 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 32 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (97%). Số bệnh nhân có thời gian mắc bệnh đái tháo đường từ 5 năm trở lên chiếm gần 80% tổng số bệnh nhân. Các bệnh nhân được tuyển chọn đều có biến chứng loét bàn chân theo phân loại wagner ở độ 3 (88%) và độ 4 (12%). Diện

tích vết loét bàn chân (được đo bằng giấy đồ họa) cho thấy có sự khác biệt và phân tán lớn từ 1cm² đến 168 cm². Giá trị trung vị của diện tích vết loét bàn chân trong quần thể nghiên cứu là 19 cm², độ lệch chuẩn của diện tích vết loét tương đối lớn (37 cm²).

2. Hiệu lực của thuốc nghiên cứu

Hiệu lực của thuốc được đánh giá qua hai tiêu chí chính đó là tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt được định nghĩa là vết loét hình thành mô hạt từ 75% trở lên. Tiêu chí "đáp ứng tốt" này được xác định trong đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt và theo kinh nghiệm lâm sàng quốc tế thì bệnh nhân có vết loét hình thành mô hạt 75% sẽ có thể tự hình thành 100% mà không cần tiếp tục điều trị dùng thuốc nghiên cứu. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi vẫn tiếp tục điều trị theo lịch dùng thuốc nghiên cứu đã được phê duyệt. Tiêu chí thứ hai được sử dụng để đánh giá hiệu lực của thuốc là thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi hình thành đáp ứng tốt tính bằng ngày.

Bảng 1: Tóm tắt kết quả điều trị trên 33 bệnh nhân

Chỉ số	Wagner 3 (n=29)	Wagner (n=4)	Tổng cộng (n=33)
Tỷ lệ đáp ứng sau tối đa 8 tu, n=33			
Không đáp ứng	1 (3,45%)	0 (0,0%)	1 (3,03%)
Đáp ứng tốt	28 (96,55%)	4 (100,0%)	32 (96,97%)
Thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến khi "đáp ứng tốt" (ngày)			
N (%)	28 (96,55%)	4 (100,0%)	32 (96,97%)
Trung bình	24,21	28,25	24,72
Trung vị	23	24	23
Min, Max	7 é 51	18 é 47	7 é 51
Q1, Q3	15 é 37	20,5 é 36	16 é 37
Chỉ số chuẩn	11,87	12,84	11,86

Có 32/33 bệnh nhân trong nghiên cứu đáp ứng tốt (97%) và chỉ có duy nhất một trường hợp thất bại (3%). So sánh với một nghiên cứu quốc tế do Giáo sư Fernández-Montequín JI, Giáo sư hàng đầu chuyên khoa bàn chân thực hiện tại Cuba [12] thì tỷ lệ đáp ứng tốt của bệnh nhân Việt Nam ở mức tương đương. So với kết quả của một nghiên cứu giai đoạn II/III khác được thực hiện trên bệnh nhân có tổn thương loét bàn chân giai đoạn 3,4 theo phân loại của Wagner [10] thì tỷ lệ bệnh nhân Việt Nam đáp ứng tốt ở mức cao hơn có ý nghĩa thống kê.

Thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi vết loét hình thành mô hạt 75% trung bình là 24.7 ngày tuy nhiên độ lệch chuẩn (SD) lớn 12 ngày cho thấy mức độ đáp ứng của các bệnh nhân rất khác nhau, có những bệnh nhân chỉ cần điều trị 7 ngày (min=7 ngày) vết thương đã tiến triển tốt, tuy nhiên cũng có những bệnh nhân phải điều trị tới 51 ngày (max=51) mới đạt được mức này.

Đi sâu vào phân tích nguyên nhân gì khiến cho một số bệnh nhân đáp ứng rất nhanh, một số bệnh nhân đáp ứng chậm hơn, chúng tôi đã tiến hành phân tích mối tương quan giữa hai biến là diện tích vết loét lúc mới điều trị và thời gian cho đến khi hình thành đáp ứng tốt. Tính toán thống kê của chúng tôi cho thấy Spearman's rank correlation coefficient (Spearman ρ) =0,284 (p-values =0,109) và

Kendall rank correlation coefficient (Kendall's tau) =0,226 (p-values =0,075). Hệ số Spearman và Kendall lớn hơn 0 chứng tỏ có mối tương quan dương giữa diện tích vết loét lúc ban đầu và thời gian hình thành đáp ứng tốt, tuy nhiên hai hệ số này ở mức thấp hơn 1 rất nhiều với $p>0,05$ chứng tỏ mối quan hệ này rất lỏng lẻo. Do vậy có thể nói diện tích vết loét ban đầu không phải là yếu tố tốt giúp cho việc tiên lượng thời gian điều trị cho bệnh nhân. Việc tìm hiểu chính xác các yếu tố tiên lượng thời gian điều trị không nằm trong phạm vi nghiên cứu này, tuy nhiên khi điều kiện cho phép chúng tôi cho rằng việc tiếp tục đi sâu tìm hiểu hơn là cần thiết và cần được thực hiện trong tương lai.

3. An toàn của thuốc nghiên cứu

An toàn của thuốc trong nghiên cứu được xác định bằng tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng (AE, SAE) có liên quan đến thuốc cũng như mức độ nghiêm trọng của các AE, SAE này. Bảng tóm tắt tần suất xuất hiện các AE dưới đây cho thấy AE thường gặp là run rẩy (75,8%), sốt (36,3%), đau tại nơi tiêm (21,2%), rùng mình (15%), cảm giác bỏng rát tại nơi tiêm (9%). Mức độ nghiêm trọng của các AE này được nghiên cứu viên đánh giá ở mức độ nhẹ và trung bình, có thể kiểm soát được bằng các can thiệp y tế theo thường quy.

Bảng 2: Tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi (AE)

AE	N	%
Cảm giác bỏng rát tại nơi tiêm	3	9,09
Đau tại nơi tiêm	7	21,21
Rùng mình	5	15,15
Nhiễm khuẩn tại chỗ	0	0,0
Sốt	12	36,36
Run rẩy	25	75,76
Đau đầu	1	3,03
Mệt mỏi, khó thở	1	3,03

So sánh với một thử nghiệm lâm sàng khác được thực hiện ở nước ngoài từ tháng 12-2003 đến tháng 12-2004 trên 41 bệnh nhân nội trú [14] chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân Việt Nam có phản ứng run rẩy cao hơn (76% so với 25%, $p<0,001$), tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân Việt Nam có phản ứng bỏng rát tại nơi tiêm và rùng mình lại thấp hơn (9% so với 29%, $p<0,001$ và 15% so với 25%, $p<0,001$). Nghiên cứu này không có con số báo cáo về phản ứng sốt, tuy nhiên tại Việt Nam, phản ứng sốt gặp phải ở 36,4% bệnh nhân dùng thuốc. Xét về tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 phản ứng bất lợi, nghiên cứu ở nước ngoài này cho thấy có khoảng 58,5% bệnh nhân có ít nhất một AE, tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một AE trong nghiên cứu ở Việt Nam (78,9%).

Bảng 3: So sánh BMI giữa nhóm có AE và nhóm không có AE

Chỉ số	Nhóm không AE (n=7)	Nhóm có AE (n=26)	p - values
n (%)	7 (21,1%)	26 (78,9%)	p-values=0,339
Trung bình	19,55	21,38	không có sự khác

Trung vị	19,85	21,3	biệt có ý nghĩa thống kê xét về chỉ số khối cơ thể BMI giữa nhóm có AE và nhóm không AE
Min, Max	13,9 é 26,6	14 é 29,9	
Q1, Q3	17,1 é 20	18,3 é 24,7	
Độ lệch chuẩn	4,2	4,17	

So sánh chỉ số khối cơ thể (BMI) giữa nhóm bệnh nhân có ít nhất một biến cố bất lợi (AE) với nhóm bệnh nhân không có bất kỳ một biến cố bất lợi nào, kết quả so sánh cho thấy BMI giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng số lượng bệnh nhân ở cả hai nhóm đều không lớn nên chưa thể khẳng định chắc chắn về ảnh hưởng của BMI tới các biến cố bất lợi trong thời gian nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy thuốc Heberprot P có hiệu quả trên lâm sàng cho việc điều trị loét bàn chân nặng do đái tháo đường. Các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam trên một quần thể nhỏ, không mang tính chất đại diện cho quần thể chung, tuy nhiên kết quả này cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu đã được thực hiện ở nước ngoài cũng như các kết quả báo cáo hậu marketing của nhà tài trợ. Tỷ lệ bệnh nhân có vết loét hình thành đáp ứng tốt trong tối đa 8 tuần điều trị đạt tới 97%, thời gian tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi vết loét đáp ứng tốt là 24,7 ngày. Một điểm đáng lưu ý về hiệu lực của thuốc là có những bệnh nhân có đáp ứng rất nhanh với thuốc trong khi một số khác đáp ứng lâu hơn, nguyên nhân chính xác của hiện tượng này còn chưa rõ và cần được đi sâu tìm hiểu trong các nghiên cứu tiếp theo.

Chúng tôi đã cố gắng tìm hiểu nguyên nhân của trường hợp thất bại duy nhất trong nghiên cứu nhưng chưa có kết luận chính xác về trường hợp này. Loét bàn chân do đái tháo đường được chia ra 3 loại theo bệnh lý mạch máu chi dưới bao gồm loét thiếu máu, loét thần kinh, và loét thần kinh thiếu máu. Chủ yếu các bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu không thiếu máu, nhưng cũng có 2 ca thiếu máu chi dưới rất nặng nhưng vẫn đáp ứng điều trị tốt, ca thất bại duy nhất lại không phải thiếu máu và theo phân loại wagner cũng chỉ là độ 3 chứ không phải độ 4. Vì chỉ có một ca duy nhất thất bại nên các đặc điểm lâm sàng của ca thất bại này chỉ nên được sử dụng với tính chất tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo, không nên sử dụng để khái quát hóa cho quần thể bệnh nhân không đáp ứng với thuốc. Để xác định được chính xác nguyên nhân của các trường hợp thất bại, các nghiên cứu tiếp theo cần được thực hiện trên quy mô lớn hơn, quần thể bệnh nhân lớn hơn.

Các phản ứng bất lợi có liên quan đến thuốc nghiên cứu thường gặp ở bệnh nhân là run rẩy, rùng mình, sốt, đau nơi tiêm, bỏng rát nơi tiêm. Trong đó phản ứng bất lợi hay gặp nhất là phản ứng run rẩy sau khi tiêm thuốc, khoảng 80% số bệnh nhân gặp phải tác dụng này. Bệnh nhân cần được nằm nghỉ ngơi sau khi dùng thuốc và có thể dùng các thuốc dự phòng trước khi tiêm. Các phản ứng bất lợi (AE) được

xác định ở mức độ nhẹ và trung bình, có thể tiên lượng được và kiểm soát được. Nguyên nhân tại sao thuốc không gây ra bất kỳ một AE nào trên một số bệnh nhân cần được làm rõ trong các nghiên cứu khác nhau.

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu tại Việt Nam về hiệu lực và an toàn của thuốc Heberprot P đã xác định được:

Tỷ lệ bệnh nhân có vết loét hình thành đáp ứng tốt (vết loét hình thành mô hạt 75%) trong tối đa 8 tuần điều trị đạt 97%.

Thời gian tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi vết loét đáp ứng tốt là $24,7 \pm 11,8$ ngày.

Có mối quan hệ giữa diện tích vết loét lúc ban đầu và thời gian hình thành đáp ứng điều trị tốt, tuy nhiên quan hệ này không chặt chẽ và diện tích vết loét không phải là yếu tố tiên lượng tốt cho thời gian hình thành đáp ứng điều trị tốt.

Phản ứng bất lợi có liên quan đến thuốc nghiên cứu Heberprot P thường gặp là run (75,7%), sốt (36,3%), đau tại nơi tiêm (21,1%), rùng mình (15,1%). Các phản ứng này được xác định ở mức độ nhẹ và trung bình, có thể dự liệu và kiểm soát được.

Tái loét là một tiêu chí lâm sàng quan trọng khác cần quan tâm ở bệnh nhân loét bàn chân do biến chứng đái tháo đường mà với thiết kế nghiên cứu theo dõi ngắn hạn 8 tuần của nghiên cứu này chưa có điều kiện trả lời. Chúng tôi đề xuất trong điều kiện cho phép, cần thực hiện nghiên cứu với thời gian theo dõi ít nhất 1 năm để đánh giá tái loét trên những bệnh nhân dùng thuốc.

Loét bàn chân do đái tháo đường là bệnh khó điều trị và có thể gây các tổn thất to lớn về mặt kinh tế và

xã hội cho bệnh nhân, gia đình cũng như ngành y tế. Cần nhắc giữa lợi ích điều trị của thuốc và nguy cơ gặp phải khi tham gia điều trị, chúng tôi có thể kết luận thuốc nghiên cứu Heberprot P là một lựa chọn điều trị nội khoa mới có hiệu quả trên lâm sàng cho bệnh nhân loét bàn chân nặng do biến chứng của đái tháo đường, các lợi ích của thuốc nghiên cứu có tính chất vượt trội so với những nguy cơ có thể gặp phải.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amstrong DG, Lavery LA, and Harkless LB, Validation of a Diabetic Wound Classification System: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 1998. 21(5): p. 855-859.
2. Edmonds M and Foster A, *The use of antibiotics in the diabetic foot*. *Am J Surg*, 2004. 2004(187): p. 5A.
3. Association, A.D., *Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S in 1997*. *Diabetes Care*, 1998. 21: p. 296-309.
4. Olzer, S.E.S., et al., *Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes*. *Clin. Therap.*, 1998. 20: p. 169-181.
5. Ramsey, S.D., et al., *Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes*. *Diabetes Care*, 1991. 22(382-387).
6. Amato, D., et al., *The cost of illness in patients with diabetic foot ulcers (Abstract)*. 59th Annual Meeting of the American Diabetes Association, San Diego, CA, 1999.
7. Singer, A. and R. Clark, *Mechanism of disease: cutaneous wound healing*. *NEJM*, 1999. 341(738-746).
8. Cross, K. and Mustoe TA., *Growth factors in wound healing*. *Surg Clin North Am*, 2003. 83: p. 531-545.
9. Henry, G. and W. Garner, *Inflammatory mediators in wound healing*. *Surg Clin North Am*, 2003. 83: p. 483-507.
10. Grotendorst, G., et al., *Stimulation of granulation tissue formation by Platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats*. *J Clin Invest*, 1985. 76: p. 2323-2329.

accounted for over 50%. Females were more male ratio Female / Male is 1.7 / 1. The main symptoms