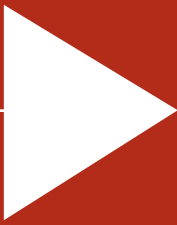




POSITION DOKUMENT



Příprava spodiny rány v praxi

Příprava spodiny rány: aplikace
vědeckých poznatků v praxi

Příprava spodiny rány
u diabetických vředů na noze

Příprava spodiny rány
u bércových vředů žilního původu

ODPOVĚDNÝ ŘEDITEL

Suzie Calne

HLAVNÍ REDAKČNÍ PORADCE

Christine Moffatt

Professor and Co-director, Centre for Research and Implementation of Clinical Practice, Wolfson Institute of Health Sciences, Thames Valley University, London, UK

REDAKČNÍ KONZULTANT

Madeleine Flanagan

Principal Lecturer, Department of Continuing Professional Development, Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, UK

REDAKČNÍ PORADCI

Vincent Falanga

Professor of Dermatology and Biochemistry, Boston University; Chairman and Training Program Director, Roger Williams Medical Centre, Providence, Rhode Island, USA

Marco Romanelli

Consultant Dermatologist, Department of Dermatology, University of Pisa, Itálie

J Javier Soldevilla Ágreda

Professor of Geriatric Care, EUE University of La Rioja, Logroño, Španělsko

Luc Téot

Assistant Professor of Surgery, University Hospital, Montpellier, Francie

Peter Vowden

Consultant in General Surgery, Department of Vascular Surgery, Bradford Royal Infirmary, UK

Ulrich E Ziegler

Senior Consultant and Plastic Surgeon, Department of Plastic and Hand Surgery, University of Wuerzburg, Německo

ŘEDITEL REDAKČNÍCH PROJEKTŮ

Kathy Day

POMOČNÝ REDAKTOR

Ann Shuttleworth

DESIGN

Jane Walker

PRODUKCE

Kathy Day

TISK

Viking Print Services, UK

REDAKČNÍ ŘEDITEL

Jane Jones

REDAKCE ZAHRAŇIČNÍCH PŘEKLADŮ

Alden Translations, Oxford, UK

VYDAVATEL: MEDICAL EDUCATION PARTNERSHIP LTD

53 Hargrave Road, London N19 5SH, UK

Tel.: +44(0)20 7561 5400, e-mail: info@mepltd.co.uk

EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION

(Evropská společnost pro léčbu ran)

Sekretariát: P.O. BOX 864, London SE1 8TT, UK

Tel.: +44 (0)20 7848 3496 www.ewma.org

Tento příspěvek vznikl s podporou edukačního grantu od společnosti

 **smith&nephew**



Názory prezentované v této publikaci vyjadřují postoje autorů a nemusejí nutně odrážet postoje společnosti Smith & Nephew.



© MEDICAL EDUCATION PARTNERSHIP LTD, 2004

Všechna práva vyhrazena. Tato publikace nesmí být reprodukována, kopírována nebo šířena bez písemného svolení. Jakákoli část této publikace smí být reprodukována, kopírována nebo šířena pouze na základě písemného svolení nebo v souladu s ustanoveními zákona Copyright, Designs & Patents Act 1988 (US zákon o autorských právech, vzorech a patentech z roku 1988) nebo podle podmínek jakékoli licence povolující omezené kopírování, vystavené agenturou Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, Londýn W1P 0LP.

Při odkazech na tento dokument uvádějte následující citaci:

European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.

Příprava spodiny rány v praxi

CJ. Moffatt

V průběhu posledních dvou desetiletí se pozornost soustředila na zlepšování parametrů hojení u pacientů s různými chronickými ranami. V současnosti je realistické očekávat, že při použití péče založené na důkazech se řada ran zhojí bez komplikací v přiměřeném časovém intervalu. I přes celková zlepšení však zůstává malý, avšak významný podíl chronických ran, u nichž nedojde k vyhojení dokonce ani při použití nejvyšších standardů péče. Péče o tyto rány se proto dostává do popředí zájmu a pozornost se přesouvá na faktory ovlivňující hojení a na přípravu spodiny rány.

Příprava spodiny rány není statickou, ale dynamickou a rychle se vyvíjející koncepcí. V rámci souhrnného hodnocení vývoje této koncepce v prvním článku tohoto dokumentu popisuje Falanga vývoj systému TIME. Jedná se o model zahrnující čtyři složky léčby, které představují základ pro přípravu spodiny rány (léčba tkáně, kontrola zánětu a infekce, zajištění adekvátní vlhkosti, podpora epitelizace). Falanga uvádí, že systém TIME nabízí klinickým pracovníkům komplexní přístup, umožňující použít výsledky základního výzkumu k rozvoji strategií, které maximalizují potenciál hojení ran.

Cílem tohoto pozičního dokumentu Evropské společnosti pro léčbu rány (EWMA) je zlepšit chápání koncepce pro přípravu spodiny rány. V souladu s tímto cílem popisuje, jak se jednotlivé složky TIME uplatňují v praktické léčbě různých typů ran, z nichž každý typ vyžaduje unikátní klinický přístup.

Edmonds, Foster a Vowden ve svém článku prokazují, že u diabetických vředů na noze je třeba podle systému TIME klást důraz na léčbu tkáně formou radikálního a opakovaného debridementu rány, a že kontrola zánětu a infekce hraje u těchto ran významnou a komplexní roli. Naproti tomu Moffatt, Morison a Pina uvádějí, že u bérkových vředů žilního původu je třeba klást důraz na obnovu a udržení adekvátní vlhkosti, zatímco léčba tkáně a kontrola zánětu a infekce patří mezi méně významné aspekty. Uvedené články ukazují, že struktura systému TIME není lineární: u různých ran je kladen důraz na různé složky systému TIME. Jedna intervence může mít dopad na více než jednu složku TIME. Například debridement lze použít jako intervenci k léčbě tkáně, může však mít dopad i na kontrolu zánětu a infekce.

Model přípravy spodiny rány vyžaduje účinné a přesné zhodnocení stavu pacienta a rány. Pomocí tohoto přístupu mohou kliničtí pracovníci získat dovednosti, které jim umožní včas identifikovat pacienty s nehojícími se ranami. Zároveň si osvojí strategie, které mohou mít vliv na průběh hojení a zamezí tomu, aby pacient zůstal po delší dobu s nezhojenou ranou bez léčebné intervence. Tento poziční dokument zdůrazňuje význam integrace systému TIME do celkových programů péče, které zohledňují všechny ostatní aspekty léčby pacientů. Například bérkové vředy žilního původu se nezhojí bez použití komprese; stejně tak diabetické vředy na noze se nezhojí bez odstranění tlaku a kontroly diabetu.

Posun v našich názorech na léčbu ran by měl vést ke zvýšenému zájmu o vývoj cílených intervencí, použitelných v rámci modelu pro přípravu spodiny rány. Seznam těchto intervencí je široký: od základních intervencí, jako je elevace končetiny pro zajištění adekvátní vlhkosti u bérkových vředů žilního původu nebo zakrytí rány pro snížení rizika infekce u diabetických vředů na noze, až po komplexní použití pokročilých terapeutických postupů vedoucích ke stimulaci epitelizace rány.

S rostoucím chápáním dané problematiky bude možné správně zacílit pokročilejší a nákladnější technologie u těch pacientů, kteří budou mít užitek z jejich použití. Systém TIME poskytuje rámec pro cenově efektivní zavedení těchto léčebných postupů.

Příprava spodiny rány skrývá velký potenciál pro zlepšení kvality života pacientů s úpornými ranami a umožňuje zdravotnickým pracovníkům na všech úrovních poskytovat efektivní péči o nehojící se rány. Použití systému TIME v rámci nastupující holistické strategie léčby ran může snížit finanční nároky kladené na zdravotnictví v souvislosti s léčbou této malé, ale finančně nákladné skupiny pacientů.

Příprava spodiny rány: aplikace vědeckých poznatků v praxi

V. Falanga

ÚVOD

Současné pokroky v molekulární biologii prohlubují naše znalosti o hojení ran a přinášejí nové technické možnosti pro jejich léčbu. Pokročilé terapeutické techniky, například použití růstových faktorů,¹ schopnost pěstovat buňky *in vitro*² a vývoj produktů tkáňového inženýrství, ³ dále rozšiřují tyto možnosti. Příprava spodiny rány poskytuje klinickým pracovníkům komplexní přístup pro odstranění bariér hojení a pro stimulaci procesu hojení a maximalizuje tak výhody dané technologickým pokrokem. Tento článek popisuje, jakým způsobem se jednotlivé složky techniky pro přípravu spodiny rány uplatňují v praxi.

SLOŽKY POSTUPU PRO PŘÍPRAVU SPODINY RÁNY

Příprava spodiny rány poskytuje řadu možností pro léčbu chronických ran.⁴ Tyto možnosti jsou velmi široké, od základních aspektů, jako je například léčba infekce, nekrotické tkáně a exsudátu, až po komplexní léčbu například fenotypických změn v poraněných buňkách. Buňky v ráně a v okolí rány se stávají senescentními (stárnou) a přestávají odpovídat na určitou léčbu; pro obnovení struktury kůže je proto zapotřebí upravit chronickou ránu pomocí různých léčebných postupů, jako je použití biologických přípravků (např. buněčná terapie).

Při přípravě spodiny rány je třeba brát v úvahu čtyři významné klinické oblasti, které souvisejí s různými patofyziologickými abnormalitami provázejícími chronické rány. Tyto oblasti představují komponenty rámcového systému, který klinickým pracovníkům umožňuje komplexní přístup k léčbě chronických ran, odlišný od přístupu používaného při léčbě akutních poranění. Na základě prací Mezinárodního poradního výboru pro přípravu spodiny rány (International Wound Bed Preparation Advisory Board)⁵ byl pro výše uvedený systém vytvořen akronym z názvů jednotlivých komponent v anglickém jazyce; systém je označován zkratkou TIME.⁶ Poradní výbor EWMA pro přípravu spodiny rány dále vypracoval potřebnou terminologii (tabulka 1) s cílem maximalizovat hodnotu tohoto systému napříč různými obory a v různých jazycích.

Cílem systému TIME je optimalizovat spodinu rány zmenšením otoku a exsudátu, snížením bakteriální zátěže a zejména napravením abnormalit, které mají vliv na zhoršené hojení. Tento postup by měl usnadnit normální endogenní proces hojení, avšak pouze za předpokladu, že budou řešeny i průvodní vnitřní a vnější faktory, které zhoršují hojení.

Systém TIME není lineární; různé rány vyžadují během procesu hojení zaměření na různé složky systému TIME. Obrázek 1 znázorňuje aplikaci systému TIME v praxi na příkladu otevřené, chronické, pomalu se hojící rány. Kliničtí pracovníci mohou navíc použít systém TIME k vyhodnocení role terapeutických intervencí. Jednotlivá intervence může mít dopad na více než jednu složku systému, například debridement odstraňuje nejen nekrotickou tkáň, ale současně snižuje i bakteriální zátěž.

Léčba tkáně

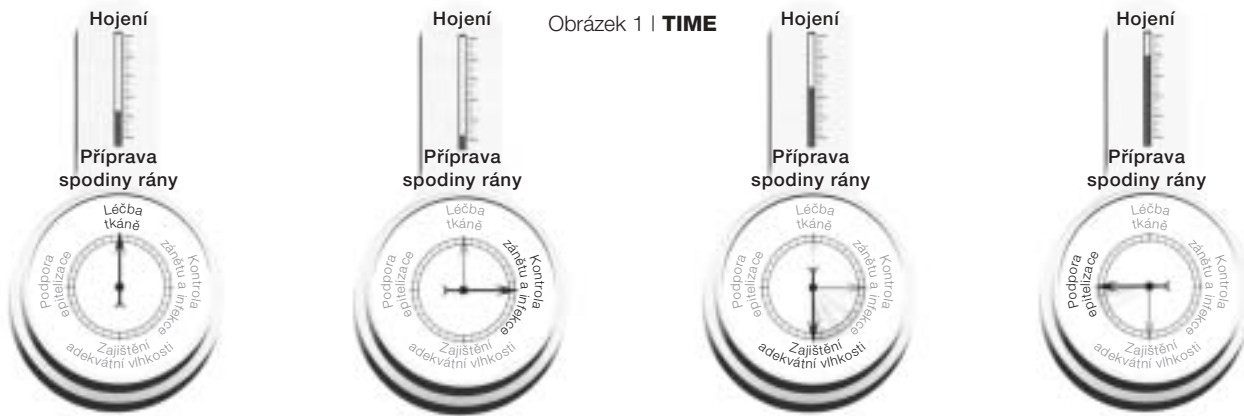
Přítomnost nekrotické nebo poškozené tkáně je běžná u chronických, nehojících se ran a její snesení má řadu blahodárných účinků. Odstraňuje nevascularizovanou tkáň, bakterie a buňky zhoršující proces hojení (buněčná zátěž) a tím zajišťuje prostředí, které stimuluje tvorbu zdravé tkáně. Skutečnost, že debridement odstraňuje buněčnou zátěž a umožňuje ustavit stimulační prostředí, je velmi důležitá ve světle soudobých studií o stárnutí buněk v ráně a jejich nereagování na jisté signály⁵. Na rozdíl od akutních ran, které zpravidla nevyžadují žádný nebo případně jen jediný debridement, může být u chronických ran zapotřebí opakovaný debridement.

Tabulka 1 Vývoj systému TIME

TIME = akronym	Opatření navržená poradním výborem EWMA
T = tkáň, neživotaschopná nebo deficitní	Léčba tkáně
I = infekce nebo zánět	Kontrola zánětu a infekce
M = neadekvátní vlhkost	Zajištění adekvátní vlhkosti
E = okraj rány, bez epitelizace nebo podminovaný	Podpora epitelizace

Professor of Dermatology and Biochemistry, Boston University, Chairman and Training Program Director, Roger Williams Medical Centre, Providence, Rhode Island, USA.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI



Obrázek 1 | TIME

1a Představuje otevřenou, chronickou, pomalu se hojící ránu, pokrytou nekrotickou tkání a vyžadující debridement.

1b Dochází ke kritické kolonizaci nebo infekci rány, která zpomaluje hojení. Je zapotřebí použít antimikrobiální léky a další debridement.

1c Následkem infekce a/nebo zánětu produkuje rána více exsudátu, pozornost se nyní soustředí na zajištění adekvátní vlhkosti.

1d Kritická kolonizace nebo infekce ustupuje a dochází k obnově adekvátní vlhkosti, pozornost je třeba přesunout na podporu epitelizace.

Kontrola zánětu a infekce

Chronické rány bývají často kolonizovány bakteriálními nebo houbovými organismy. Tato kolonizace je částečně způsobena tím, že rány zůstávají po delší dobu otevřené, souvisí však i s dalšími faktory, jako je například špatné prokrvení, hypoxie a přítomnost průvodního onemocnění.⁷ Neexistují prakticky žádné pochybnosti o tom, že klinické infekce, které vedou k poruše hojení, musejí být léčeny agresivně a okamžitě. Bylo prokázáno, že bakteriální zátěž 10^6 a více organismů na gram tkáně výrazně zhoršuje hojení,⁸ ačkoliv příčiny tohoto zhoršení nejsou dobře známy.

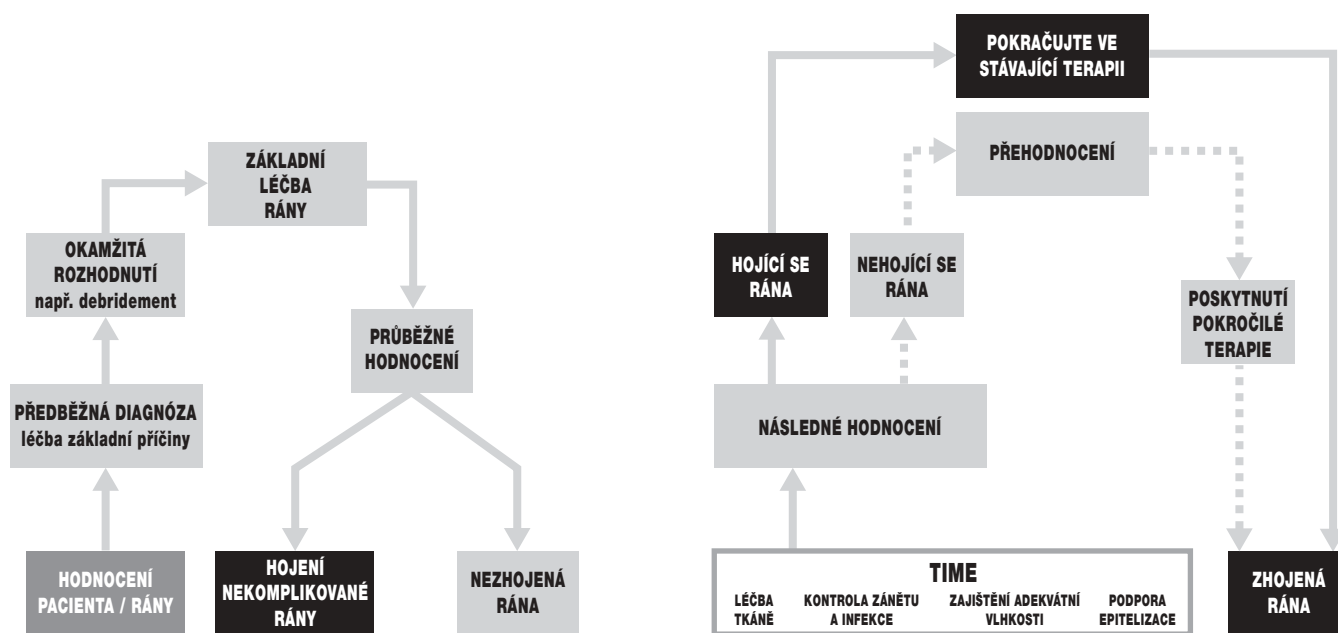
V posledních letech se pozornost zaměřuje na možnou přítomnost biofilmů v chronických ranách a jejich podíl na zhoršeném hojení nebo rekurencích. Biofilmy jsou tvořeny bakteriálními koloniemi obklopenými ochrannou vrstvou polysacharidů; tyto kolonie získávají mnohem snadněji rezistenci vůči působení antimikrobiálních látek.⁹ Ke stanovení role biofilmů v prodlouženém hojení ran je však třeba další intenzivní výzkum.

Zajištění adekvátní vlhkosti

Experimentální zjištění prokazující, že udržování rány ve vlhkém stavu urychluje reepitelizaci, je jedním ze zásadních průlomů posledních 50 let^{10,11} a vedlo k vývoji široké řady speciálních obvazů a bandáží, které podporují „vlhké hojení rány“.¹² Většina důkazů podporujících vlhké hojení ran byla získána při experimentech na akutních ranách, zjištění však byla rychle interpolována i na chronické rány. Udržování rány ve vlhkém stavu nezvyšuje výskyt infekce^{13,14} – v rozporu s dřívějšími konvenčními názory.

Není jasné, zda retenční obvazy zadržující vlhkost působí tak, že udržují tekutinu vznikající v ráně v kontaktu s prostředím rány. Jedním z důvodů pro naše nejistoty je skutečnost, že tato tekutina vykazuje odlišné vlastnosti u akutních a u chronických ran. Například tekutina odebraná z akutních ran stimuluje proliferaci fibroblastů, keratinocytů a endoteliálních buněk in vitro.^{15,16} Naproti tomu tekutina odebraná z chronických ran inhibuje proliferaci buněk a angiogenezi¹⁷ a obsahuje velké množství matrixových metaloproteáz (MMPs)^{18,19} schopných štěpit kriticky významné proteiny extracelulární matrix, včetně fibronektinu a vitronektinu.¹⁹ Nelze pochybovat, že některé MMP hrají klíčovou roli při hojení ran – například intersticiální kolagenáza (MMP-1) je důležitá pro migraci keratinocytů.²⁰ Bylo však zjištěno, že hojení zhoršuje i nadměrná aktivita (nebo špatná distribuce) jiných enzymů (MMP-2, MMP-9)²¹.

Nadbytečná tekutina v ráně může být škodlivá, aniž by obsahovala abnormální nebo nesprávně aktivované MMP. Normální komponenty plazmy, pokud jsou trvale přítomny,



Obrázek 2 **Schéma znázorňuje, jakým způsobem se používá příprava spodiny rány v praxi**

mohou vést k hypotetickému jevu, který je označován jako „uvěznění růstových faktorů“. Tato teorie byla vyvinuta v souvislosti s bérčovými vředy žilního původu, může však platit i pro řadu jiných chronických ran. Podle této hypotézy jsou určité makromolekuly a dokonce i růstové faktory vázány neboli „uvězněny“ ve tkáních, což může vést k nedostupnosti nebo špatné distribuci některých kriticky významných mediátorů, včetně cytokinů.²² Uvěznění růstových faktorů a cytokinů a dalších materiálů extracelulární matrix, byť omezené, může vyvolat kaskádu patogenních abnormalit; použití obvazu proto může hrát významnou roli při modulaci těchto faktorů.

Podpora epitelizace

Nezbytnou podmínkou účinného hojení je opětovné vytvoření intaktního epitelu a obnova kožní funkce. Proces epitelizace však může být narušen, buď nepřímo, například pokud poruchy v extracelulární matrix rány nebo ischemie inhibují migraci keratinocytů, nebo přímo v důsledku regulačních defektů, zhoršené buněčné pohyblivosti či adheze keratinocytů.

Zhoršená epitelizace na buněčné úrovni

Proces hojení se dělí na dobře definované fáze. U chronických ran však patrně neprobíhají definované časové rámce hojení a nedochází k postupnému pokroku v průběhu jednotlivých fází. Bylo například zjištěno, že diabetické vředy zůstávají „uvězněny“ v proliferací fázi. Byly nalezeny důkazy o zhoršeném metabolismu určitých proteinů extracelulární matrix včetně fibronektinu, který postihuje akumulaci a remodelaci tkání u diabetických vředů na noze.²³

V poslední době se množí důkazy o tom, že buňky chronických ran procházejí fenotypickými změnami, které zhoršují jejich schopnost proliferace a migrace.²⁴ Do jaké míry lze tento jev přičítat procesu stárnutí buněk není známo, zdá se však, že fibroblasty z diabetických vředů vykazují zhoršenou odpověď na růstové faktory a vyžadují přítomnost určité posloupnosti růstových faktorů.²⁴ Podobná pozorování byla učiněna i u chronických ran. Například fibroblasty z venózních nebo tlakových vředů vykazují sníženou schopnost proliferace a jejich snížená proliferací kapacita koreluje s poruchami hojení²⁵⁻²⁷ a se sníženou odpovědí na růstový faktor odvozený z krevních destiček (PDGF)²⁸. Není známo, zda se fenotypické abnormality buněk v oblasti rány projevují pouze in vitro, nebo zda hrají roli i ve zhoršeném hojení.

KLÍČOVÉ BODY

1. Příprava spodiny rány není statickou, ale dynamickou a rychle se vyvíjející koncepcí.
2. Při přípravě spodiny rány je třeba brát v úvahu čtyři významné klinické oblasti, které souvisejí s různými patofyziologickými abnormalitami provázejícími chronické rány.
3. Systém TIME lze použít pro aplikaci přípravy spodiny rány v praxi.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Zhoršený průtok krve a hypoxie

Řada údajů naznačuje, že nízké hodnoty tenze kyslíku na povrchu kůže korelují s poruchami hojení.²⁹ Zde je zapotřebí poznamenat, že ischemie není totéž co hypoxie. Nízké hodnoty tenze kyslíku mohou stimulovat proliferaci a klonální růst fibroblastů a mohou ve skutečnosti zvyšovat transkripci a syntézu řady růstových faktorů.^{30,31} Je možné, že nízké hodnoty tenze kyslíku slouží jako silný počáteční stimul po vzniku poranění, zatímco prodloužená hypoxie, která je pozorována u chronických ran, může vést k řadě abnormalit, včetně zjizvení a fibrózy,³² a k opožděné epitelizaci okraje rány a špatné obnově epitelizace funkce.

ZÁVĚR

TIME je model, který definuje vztah mezi patogenními abnormalitami zhoršujícími hojení a použitím existujících léčebných postupů a procedur. Na přípravu spodiny rány nelze nahlížet izolovaně od holistického hodnocení rány, které bere v úvahu psychologické potřeby pacienta a průvodní a související etiologie (obrázek 2). Při dodržení tohoto postupu a zdárném řešení všech složek systému TIME by se řada ran měla posunout směrem k hojení.

Terapeutické postupy je třeba používat s větší odvahou, jedním z hlavních úkolů pro klinické pracovníky je rozpoznání správné doby, kdy má být nasazena terapeutická intervence pro zrychlení procesu hojení.

V poslední době bylo dosaženo značného pokroku a v současnosti máme k dispozici řadu terapeutických přístupů. Je třeba doufat, že pokračující vědecký pokrok v kombinaci s účinnou léčbou ran urychlí ve značném rozsahu hojení chronických ran.

ZÁVĚR

1. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324(7330): 160-163.
2. Navsaria HA, Myers SR, Leigh IM, McKay IA. Culturing skin in vitro for wound therapy. *Trends Biotechnol* 1995; 13(3): 91-100.
3. Boyce ST. Design principles for composition and performance of cultured skin substitutes. *Burns* 2001; 27(5): 523-533.
4. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 347-352.
5. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2): Suppl S1-S28.
6. Flanagan M. The Philosophy of Wound Bed Preparation in Clinical Practice. Smith and Nephew Medical, 2003.
7. Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection: what surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 587-606.
8. Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 637-650.
9. Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'Toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infections. *DNA Cell Biol* 2002; 21(5-6): 415-420.
10. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-294.
11. Hinman CAMH. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377-378.
12. Ovington LG. Wound care products: how to choose. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14(5): 259-264.
13. Hutchinson JJ. Infection under occlusion. *Ostomy Wound Manage* 1994; 40(3): 28-30, 32-33.
14. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991; 17(2): 83-94.
15. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, et al. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(6 Pt 1): 1054-1058.
16. Schaffer MR, Tantry U, Ahrendt GM, et al. Stimulation of fibroblast proliferation and matrix contraction by wound fluid. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(1): 231-239.
17. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-186.
18. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-68.
19. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-452.
20. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997; 137(6): 1445-1457.
21. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-748.
22. Falanga V, Eaglstein WH. The 'trap' hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341(8851): 1006-1008.
23. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111(5): 850-857.
24. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, et al. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999; 291(2-3): 93-99.
25. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 135-141.
26. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001; 33(6): 1206-1211.
27. Kim B-C, Kim HT, Park SH, et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β type II receptor expression. *J Cell Physiol* 2003; 195: 331-336.
28. Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, et al. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112(4): 463-469.
29. Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10(4): 198-207.
30. Kourebanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86(2): 670-674.
31. Falanga V, Qian SW, Danielpour D, et al. Hypoxia upregulates the synthesis of TGF-beta 1 by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 97(4): 634-637.
32. Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta1. *J Cell Physiol* 2002; 191(1): 42-50.

Příprava spodiny rány u diabetických vředů na noze

M. Edmonds¹, A. V. M. Foster², P. Vowden³

ÚVOD

Procesy používané pro přípravu spodiny rány ovlivnily na určitou dobu léčbu diabetických vředů na noze. Diabetické vředy na noze vznikají tak, že působením traumatických vlivů dojde k akutnímu poranění, které progreduje vlivem vnějších a vnitřních faktorů do chronického stavu. Tento článek popisuje pomocí koncepce pro přípravu spodiny rány a systému TIME (léčba tkáně, kontrola zánětu a infekce, zajištění adekvátní vlhkosti a podpora epitelizace) léčbu diabetických vředů s cílem vytvořit dobře vaskularizovanou spodinu rány, obklopenou intaktní kůží s postupující epitelizací, která vede ke zhojení a vzniku stabilní jizvy.

PŘED ZAVEDENÍM SYSTÉMU TIME

Diabetické vředy na noze vyžadují integrovaný, multidisciplinární program léčby, který zahrnuje celkovou péči o pacienta a kombinuje účinnou péči o ránu s kompenzací tlakové zátěže a diabetickou kontrolou. Diabetické vředy kladou zvýšené nároky na péči, protože dopad diabetu překračuje glykemickou kontrolu a ovlivňuje syntézu proteinů, funkci bílých buněk, transport kyslíku a utilizaci a dostupnost růstových faktorů.¹ Tyto komplikace se zhoršují následkem špatné glykemické kontroly a reaktivují se vlivem neuropatie, cheiroartropatie (diabetické změny postihující kůži a klouby) a vlivem onemocnění periferních cév. Suprese funkce neutrofilů dále zhoršuje celou situaci tím, že zvyšuje riziko infekce.

V rámci léčby diabetických vředů na noze je nutné určit průvodní patofyziologii a ověřit, zda lze prokázat výskyt periferní neuropatie a/nebo onemocnění periferních cév (ischemie). Dále je nutno identifikovat průvodní fyzikální příčinu rány a v případě možnosti tuto příčinu odstranit nebo napravit. Navíc je třeba řešit následující tři základní aspekty léčby:

- kontrola tlakové zátěže: kompenzace tlakové zátěže, redistribuce váhy a/nebo odstranění kalusu
- obnova nebo udržení pulzujícího krevního průtoku
- metabolická kontrola

Nedojde-li k vyřešení všech uvedených aspektů, léčba rány bude patrně neúspěšná a pacient bude vystaven zvýšenému riziku amputace nebo rekurentní ulcerace. V rámci léčby je třeba poučit pacienta, a ověřit, zda pacient chápe cíle léčby.

LÉČBA TKÁNĚ debridement ostrým nástrojem

U diabetické nohy nelze tolerovat eschary a nekrotickou tkáň a debridement je proto důležitou složkou léčby vředů. Debridement plní několik funkcí: odstraňuje nekrotickou tkáň a kalus, snižuje tlakovou zátěž, umožňuje plnou kontrolu rozsahu rány, usnadňuje drenáž a stimuluje hojení. *Steed a kol.*² ve své studii prokázali, že pacienti s diabetickými neuropatickými vředy na noze, kteří absolvují pravidelný debridement, prosperují lépe než pacienti s ulceracemi bez debridementu.

S výjimkou vředů vyžadujících intenzivní debridement v celkové anestézii je zlatým standardem debridement ostrým nástrojem. Touto technikou je možno odstranit nezdravou složku chronické rány na noze a stimulovat spodinu rány prostřednictvím akutního poranění v prostředí chronické rány.³ Pravidelný chirurgický debridement ostrým nástrojem může být nezbytný pro ochranu rány, aby se nevrátila do čistě chronického stadia.

Pro bezpečný a účinný debridement je důležité rozeznat a identifikovat charakteristiky tkáně v oblasti poranění. Zdravá tkáň je růžová nebo červená, buď lesklá a hladká nebo s „rozetami“ na povrchu, přičemž je možné pozorovat nový, růžový nebo perlově bílý epitel rostoucí od okraje rány. Neživá tkáň může:

- být žlutá, šedá, modrá, hnědá nebo černá
- mít měkkou nebo slizovitou konzistenci
- tvořit tvrdou „kožovitou“ escharu

Debridement je indikován v případě akumulace kalusu, eschar nebo fibrózní tkáně a v případě zjevně neživé tkáně. Je však důležité dosáhnout správné rovnováhy v množství odstraněné tkáně. Odstranění příliš velkého množství tkáně prodlužuje proces hojení, zatímco v případě nedostatečného odstranění tkáně bude přetrvávat chronický stav rány.

1. Consultant Physician, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Trust, London, UK.
2. Lead Clinical Specialist Podiatrist, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Trust, London, UK.
3. Consultant in General Surgery, Department of Vascular Surgery Bradford Royal Infirmary, Bradford, UK.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Je důležité jednoznačně rozlišovat mezi neuropatickou diabetickou nohou s dobrým krevním zásobením a neuroischemickou diabetickou nohou, kde je krevní zásobení špatné. U neuropatických vředů lze provést agresivní debridement ostrým nástrojem (až po zdravou krvácející tkáň), který umožní odstranění kalusu, eschar, nekrózy a neživé tkáně. Naproti tomu u neuroischemických vředů je sice prospěšné odstranění neživé tkáně, debridement se však musí provádět s mimořádnou opatrností, aby se minimalizovalo poškození živé tkáně. Debridement ostrým nástrojem může také přispět k prevenci nebo k léčbě infekce, která se zlepšuje po otevření píštělí, odstranění infikované tkáně s escharami a drenáží dutin.

V případě neuropatické nohy lze k léčbě vlhké nekrózy způsobené infekcí použít intravenózní antibiotika a chirurgický debridement. Tento přístup je možno použít i u neuroischemické nohy, je-li však přítomna těžká ischemie, měla by být provedena revaskularizace. V případě nemožnosti vaskulární intervence se nedoporučuje chirurgická léčba, pokud není zcela nevyhnutelná. Namísto toho je vhodné pokusit se o převedení vlhké nekrózy na suchou nekrózu pomocí intravenózních antibiotik a náležitou péčí o ránu například pomocí jodových přípravků.⁴ V některých případech se tvoří suchá eschara, která může dále progredovat až k autoamputaci.

Larvální terapie

Debridement ostrým nástrojem je zlatým standardem léčby diabetických vředů na noze. Pokud je však noha pacienta natolik bolestivá, že pacient není schopen snést debridement nebo pokud pacient dá přednost takovému řešení, je možné použít larvy much bzučivek (*Lucilia sericata*) k relativně rychlému a atraumatickému odstranění nekrotického materiálu.⁵ Larvy lze použít i k odstranění eschar a bolestivých vředů u pacientů s neuroischemickou nohou. Nedoporučují se však k samostatnému použití pro debridement u neuropatické nohy, protože neodstraňují kalus, jehož odstranění je nezbytné pro hojení. Mohou však být použity k redukci bakteriální zátěže.

KONTROLA ZÁNĚTU A INFEKCE

Infekce představuje významnou hrozbu pro pacienty s diabetickou nohou, zejména pro vysoce rizikovou skupinu imunokompromitovaných pacientů a pro pacienty s poruchou metabolické kontroly, kteří mají zhoršenou funkci bílých krvinek. Infekce je přítomna u většiny případů, které končí amputací.⁶ Nejběžnějšími patogeny jsou stafylokoky a streptokoky, nicméně přibližně u 50 % pacientů se vyskytují gramnegativní a anaerobní organismy a infekce je často polybakteriální.¹⁷ Nepatogenní druhy bakterií mohou vyvolat infekci u pacientů s diabetickou nohou jako součást smíšené flóry; vzhledem ke špatné imunitní odpovědi mohou způsobit těžké tkáňové poškození u diabetických pacientů dokonce i bakterie považované za kožní komenzály.

Zvýšená bakteriální zátěž zpomaluje hojení, nicméně vztah mezi hostitelem a bakteriemi je vysoce komplexní a řada ran je kolonizována stabilními bakteriálními populacemi. Růst bakteriální zátěže může vést ke zvýšené tvorbě exsudátu v průběhu vývoje klinické infekce. Příznaky zánětu a infekce buď zcela chybějí nebo jsou redukovány u mnoha diabetických pacientů, například u pacientů, kteří postrádají ochranné vnímání bolesti, a/nebo u pacientů se špatným krevním zásobením dolních končetin, nebo mohou být maskovány u pacientů s těžkou autonomní neuropatií.

Celulitida a osteomyelitida

Pojem celulitida zahrnuje celé spektrum projevů, včetně lokální infekce vředu, šíření celulitidy, tvorby eschar na měkkých tkáních a vaskulárního poškození kůže. V případě vaskulárního poškození dochází k nedostatečnému přísunu kyslíku do měkkých tkání, který se projevuje vyblednutím až zmodráním tkáně.

Šíření infekce je provázáno rozsáhlým a intenzivním zarudnutím, otokem a lymfangitidou. Dále se může vyskytnout regionální lymfadenitida s celkovou nevolností, symptomy podobnými chřipce a ztuhlostí. Bolest a pulzování zpravidla indikují přítomnost hnisu ve tkáních, tyto symptomy však často chybějí u neuropatické nohy. Palpačním vyšetřením lze odhalit fluktuaci (pocit měkkosti a prosáknutí) nebo krepitaci (pocit praskání nebo lupání), tj. příznaky, které naznačují tvorbu abscesu. Často je přítomna generalizovaná eschara vředu a okolních podkožních tkání, u nichž dochází k mokvání a dezintegraci.

INDIKÁTORY INFEKCE U DIABETICKÝCH VŘEDŮ NA NOZE

- Nažloutlá až šedá báze vředu
- Modravá barva a vyblednutí okolní tkáně
- Fluktuace (měkkost) nebo krepitace (praskání, lupání) při palpaci
- Purulentní exsudát
- Tvorba eschar na vředu a okolních tkáních
- Píštěle s podminovanou nebo exponovanou kostí
- Tvorba abscesu
- Zápach
- Degenerace rány
- Prodloužené hojení

Poznámka: Klasické známky infekce (bolest, zarudnutí, teplo a hnis) nemusí být přítomny nebo mohou být redukovány v důsledku sensorické neuropatie a/nebo ischemie.

Dosažení kosti po zavedení sterilní sondy do vředu naznačuje osteomyelitidu. V počátečních fázích může být nález z běžného rentgenového vyšetření normální a lokalizovaná ztráta kostní denzity a kortikální vrstvy nemusí být patrná minimálně dalších 14 dnů.

Antibakteriální léčba

Antibakteriální léčba zahrnuje topickou terapii, která sestává z čistících přípravků a antimikrobiálních látek, a použití systémových antibiotik. Čistícím přípravkem volby je fyziologický roztok, který neinterferuje s mikrobiologickými vzorky a nepoškozuje granulační tkáň.⁸ Čistící přípravky na bázi cetrimidu nejsou vhodné, protože jejich cytotoxický účinek může mít negativní vliv na hojení.⁸ Běžně se používají následující tři antimikrobiální látky:

- Jod je účinný proti širokému spektru organismů a podle současných názorů jsou přípravky s pomalým uvolňováním jodu vhodné pro antisepsi bez negativních účinků na hojení a jsou úspěšně používány u pacientů s diabetickými vředy na noze.⁴
- Sloučeniny stříbra jsou aplikovány jako sulfadiazin stříbrný nebo mohou být impregnovány do obvazových materiálů. In vitro je stříbro účinné proti *Staphylococcus aureus* včetně meticilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) a druhů rodu *Pseudomonas*.⁹
- Mupirocin je účinný proti grampozitivním infekcím včetně MRSA. Jeho použití by mělo být omezeno na 10 dnů, mupirocin se nesmí používat profylakticky.⁸

Systémová léčba antibiotiky je indikována vždy, když je přítomna celulitida, lymfangitida a osteomyelitida. Infekce u neuroischemické formy bývají často závažnější než u neuropatické formy, která je charakterizována dobrým prokrvením. Pozitivní stěr u neuroischemické formy vředu má proto větší klinický význam a ovlivňuje politiku použití antibiotik.

Všeobecné principy bakteriální léčby

Při počátečních projevech infekce je důležité předepsat širokospektrá antibiotika a odebrat vzorky na kulturační vyšetření

Po počátečním debridementu je třeba odebrat hluboké stěry nebo vzorky tkáně z vředů.

V případě přetrvávajícího podezření na infekci je třeba odebrat stěry z vředů při každé následné kontrole.

Diabetičtí pacienti odpovídají špatně na sepsi, proto u nich mohou způsobit těžké poškození tkání dokonce i kožní komenzální organismy.

Gramnegativní bakterie izolované z vředu stěrem nemají být automaticky považovány za bezvýznamné.

V případě horečky a systémové toxicity je nutné odeslat vzorky krve na vyšetření.

Ránu je třeba pravidelně kontrolovat, aby se zachytily časné známky infekce.

Zásadní význam má mikrobiologické vyšetření; laboratorní výsledky by měly být použity jako vodítko k výběru antibiotik.

Časný chirurgický zákrok je důležitý v přítomnosti těžké infekce nebo tvorby abscesu.

ZAJIŠTĚNÍ ADEKVÁTNÍ VLHKOSTI

DŮVODY PRO KRYTÍ VŘEDŮ

- Ochrana rány před škodlivými stimuly
- Prevence infestace hmyzem
- Udržení tepla v ráně
- Ochrana rány před mechanickým poškozením
- Snížení rizika infekce

Adekvátní vlhkost rány a jejího okolí je kritickým faktorem a zajištění této vlhkosti musí být začleněno do celkového plánu léčby. Význam vlhkého hojení rány nebyl prokázán u diabetických vředů na noze, stále častěji se objevují názory, že hydratace je nežádoucí u neuroischemické ulcerace v případě rozhodnutí mumifikovat postižený prst nebo vřed.⁸ Nadměrná hydratace může také vést k maceraci kůže chodidla a redukovat účinnost kůže jakožto bakteriální bariéry.

Neexistují podstatné důkazy pro to, že by některý obvazový materiál měl signifikantně lepší účinek na diabetickou nohu než obvazový materiál jiný. Obvaz by však měl být snadno odstranitelný, měl by mít dobrou absorpční schopnost a měl by bez porušení absorbovat tlak při chůzi.

Je-li to možné, měl by profesionální zdravotník každý den obvaz sejmout a zkontrolovat ránu, protože při absenci ochranného vnímání bolesti mohou být viditelné příznaky jedinými známkami infekce. Vřed by měl zůstat neustále zakrytý sterilním nepřilnavým obvazem, kromě kontroly nebo debridementu.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Podpora epitelizace

Je nezbytné vyčistit okrajové zóny neuropatických vředů a odstranit veškerý kalus, zaschlý exsudát a akumulované eschary, nekrotickou tkáň a neživou buněčnou drť, tj. všechny potenciální fyzikální bariéry pro růst epitelu přes spodinu rány. U pacientů s nekrotickými vředy nebo nektrózou prstu způsobuje často problémy oblast nektrózy, která přiléhá ke zdravé tkáni: hraniční linie mezi gangrenou a živou tkání (okraj rány) je častým místem infekce.⁸ Příčinou může být akumulace buněčné drti a zakrytí zdravé kůže v této oblasti, která podléhá maceraci a stává se náchylnou vůči infekci. Obdobné problémy lze pozorovat, pokud se zdravý prst dotýká gangrenózního prstu a dochází u něho k maceraci a následně k infekci v místě kontraktu. Je pravděpodobné, že debridement okraje rány a prevence kontaktu mezi zdravou a gangrenózní tkání pomocí suchého obvazu mezi prsty stimuluje hojení. Podobné problémy vyvolává „usychání“ kůže, jedná se však o abnormální odpověď na příliš agresivní chirurgický debridement. Zahrnuje nektrózu tkáně na okraji rány, která se šíří přes dříve zdravou tkáň. Klinické zkušenosti naznačují, že představuje značný problém zejména u pacientů se závažnou nefropatií nebo v terminální fázi ledvinového selhání.

Kromě problémů specifických pro okraj rány může být epitelizace ovlivněna i dalšími vnějšími či vnitřními faktory. Mezi vnější faktory patří opakované trauma (které pacient nevnímá vzhledem k neuropatii), ischemie a špatná metabolická kontrola, zatímco mezi vnitřní faktory se řadí deficiencie růstových faktorů nebo přítomnost abnormálních komponent extracelulární matrix s nadbytkem proteáz a sníženou aktivitou fibroblastů.

Léčba vnějších faktorů

U neuropatické nohy je cílem rovnoměrná redistribuce plantární zátěže použitím některé formy vložek, upravené obuvi nebo vycpávek.¹⁰ U neuropatické nohy je cílem ochrana náchylných okrajových částí chodidla, kde zpravidla dochází ke vzniku vředů, revaskularizací a redistribucí tlakové zátěže. Jako vhodné pomůcky ke kompenzaci tlakové zátěže u neuropatických i neuroischemických pacientů lze použít podpažní berle, kolečková křesla nebo chodítka.

Ischemii lze léčit angioplasticky nebo arteriálním by-passem.¹¹ Je-li postižení příliš velké pro použití angioplastiky, je možné zvážit použití arteriálního by-passu, pokud vřed neodpovídá na konzervativní terapii.¹²

Vliv kontroly krevní glukózy na hojení ran je sice předmětem debat,¹³ přesto je důležité zajistit kontrolu krevní glukózy, krevního tlaku, a lipidů a nabádat pacienty, aby zanechali kouření. U pacientů s diabetem II. typu je třeba optimalizovat perorální hypoglykemickou terapii, a pokud je tato terapie neúspěšná, je třeba zahájit podávání inzulínu. Pacientům s neuroischemickými vředy by měl být podáván statin a antitrombocytární léčba, zatímco u pacientů starších 55 let a postižených onemocněním periferních cév je vhodné podávat také ACE inhibitor k prevenci dalších vaskulárních epizod.¹⁴

Při léčbě hypertenze u pacientů s ischemickou nemocí dolních končetin je třeba ustavit jemnou rovnováhu mezi udržováním tlaku, který zlepšuje perfuzi končetin, a jeho dostatečným snižováním pro omezení rizika kardiiovaskulárních komplikací. U pacientů s prokázaným srdečním selháváním vede agresivní léčba ke zlepšení tkáňové perfuze a zmenšení otoku chodidel. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je nezbytná léčba, která zabrání otokům dolních končetin.

Léčba vnitřních faktorů

Abnormality růstových faktorů

Kožní biopsie z okraje vředů na dolní končetině u nediabetických a diabetických pacientů vykazují zvýšenou expresi transformujícího růstového faktoru TGF- beta 3 v epitelu. Expresie TGF-beta 1 však zvýšena nebyla, a právě tato skutečnost by mohla vysvětlovat zhoršené hojení.¹⁵ Na prodlouženém hojení se může podílet i ztráta exprese inzulínu podobného růstového faktoru IGF-1 u diabetických kožních vředů a vředů na noze a u dermálních fibroblastů. IGF-2 je však vysoce exprimován u normální a diabetické kůže a v diabetických vředech na noze, zejména na okraji rány.¹⁶

Hyperglykemie a poruchy signálních drah inzulinu mohou vést ke špatnému hojení ran vlivem snížené utilizace glukózy kožními keratinocyty a snížené kožní proliferace a diferenciace.¹⁷ Glykosylace růstového faktoru pro fibroblasty FGF-2 významně ovlivňuje jeho aktivitu, a tím i jeho schopnost vázat se na receptor pro tyrosin kinázu a aktivovat signální transdukční dráhy.¹⁸

Volné radikály mohou být důležité v patogenezi deficitu hojení souvisejícího s diabetem. Bylo prokázáno, že ochranné antioxidační látky v membráně významně zlepšují zhoršené hojení ran u diabetických myší tím, že stimulují angiogenezi.¹⁹

Extracelulární matrix a aktivita proteáz

U nediatetických pacientů se kožní poranění hojí kontrakcí a tvorbou granulační tkáně, nikoliv reepitelizací. Kontrakce se podílí na uzávěru rány z 80 až 90 % a urychluje hojení snížením potřebného množství jizevnaté tkáně.²⁰ Naproti tomu u diabetických poranění je uzávěr především výsledkem granulace a reepitelizace.²¹ Jednoduché opravy epitelu probíhají bez problémů u povrchových ran, u hlubších ran, které vyžadují tvorbu kolagenu, jsou však výrazně narušeny. Operační rány u pacientů s diabetem se však pravděpodobně hojí normálně.⁸

Pokročilé terapie

Kontrola vnějších faktorů zahrnuje odstranění mechanických vaskulárních a metabolických faktorů, pokud však rána nebude odpovídat na výše uvedenou jednoduchou strategii léčby, je možné zavést alternativní pokročilé přípravky pro hojení ran (tabulka 1). Pro dosažení uzávěru diabetických vředů byly též použity techniky vakuem asistovaného uzávěru a topické terapie negativním tlakem, u nichž bylo na jiných typech chronických ran prokázáno, že snižují bakteriální kolonizaci a zmenšují otok a množství intersticiální tekutiny.²²

Použití pokročilých výrobků však bude pro řadu zařízení finančně neschůdné. Dříve než se uvedené terapeutické postupy stanou přijatelnými pro všeobecné použití, bude zapotřebí provést srovnávací studie, aby se vyhodnotila efektivita vynaložených nákladů.

Tabulka 1 **Pokročilé terapie**

Produkty tkáňového inženýrství		
Popis	Aktivita	Studie
Kožní konstrukty (neonatalní alogenní fibroblasty / keratinocyty)	Produkce růstových faktorů a stimulace angiogeneze	U 56 % pacientů s diabetickými vředy na noze (DFU) bylo zaznamenáno zhojení* ve srovnání s 39 % kontrolních pacientů. ²³ U 50,8% pacientů s DFU bylo zaznamenáno kompletní zhojení* ve srovnání s 31,7 % u kontrolních pacientů. ²⁴
Růstové faktory		
Popis	Aktivita	Studie
Růstový faktor odvozený od krevních destiček (PDGF)	Přitahuje neutrofile, makrofágy a fibroblasty. Stimuluje proliferaci fibroblastů.	Registrovány pro DFU; u 50 % pacientů s ulceracemi bylo zaznamenáno zhojení* ve srovnání s 35 % u kontrolních pacientů. ²⁵
Bioaktivní obvazy / léčba		
Popis	Aktivita	Studie
Esterifikovaná hyaluronová kyselina	Dodává do rány multifunkční kyselinu hyaluronovou	Pilotní studie vykazaly slibné výsledky v léčbě neuropatických DFU, zejména u DFU s pšštělemi. ²⁶
Matrix modulující proteázy	Stimuluje angiogenezi inaktivací nadbytečných proteáz	Zhojení bylo zaznamenáno u 37 % pacientů s DFU ve srovnání s 28 % u kontrolních pacientů. ^{27,28}

*Dosažení statistické významnosti

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

PO ZAVEDENÍ SYSTÉMU TIME

Každá rána se liší a vyžaduje individuální přístup. V rámci všech technik pro přípravu spodiny rány lze definovat obecnou strategii péče pro daný typ rány. U diabetických vředů na noze se klade důraz na radikální a opakovaný debridement, časté kontroly, bakteriální léčbu a pečlivé udržování adekvátní vlhkosti, které slouží jako prevence macerace. Ve spojení s kontrolou tlakového zatížení a kontrolou krevní glukózy a perfuze by tato opatření měla vést ke zhojení.

Diabetické vředy na noze jsou stavem, který ohrožuje končetinu i život pacienta. Výskyt vředu na noze u pacientů s diabetickou nohou indikuje ohrožení končetiny. Četnost výskytu rekurentních vředů je vysoká a u pacientů existuje zvýšené riziko amputace. Léčba musí zahrnovat spolupráci pacienta, která vyžaduje soustavnou osvětu a plnění programu pro kontrolu stavu nohy se zaměřením na prvotní příčinu ulcerace. V rámci tohoto programu je třeba pacientovi zajistit přístup ke vhodné a přijatelné obuvi.

KLÍČOVÉ BODY

1. Účinná léčba diabetických vředů na noze vyžaduje multidisciplinární přístup a spolupráci pacienta. Součástí léčby musí být péče o ránu, kompenzace tlakové zátěže a kontrola diabetu.
2. Kontrola zánětu a infekce je zásadní pro zamezení těžkého poškození tkáně a amputace.
3. Tkáňová léčba formou radikálního a opakovaného debridementu je hlavní složkou přípravy spodiny rány v léčbě neuropatických diabetických ulcerací. Tato intervence se musí provádět s opatrností u pacientů s neuroischemickou nohou.

Literatura

1. Vowden P, Vowden K. The management of diabetic foot ulceration. In: Falanga V (ed.) Cutaneous Wound Healing. London: Martin Dunitz 2001; 319-341.
2. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al. Effect of extensive debridement and treatment on healing of diabetic foot ulcers. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64.
3. Koeveker GB. Surgical debridement of wounds. In: Falanga V (ed.) Cutaneous Wound Healing. London: Martin Dunitz 2001; 233-245.
4. Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients; a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. Acta Derm Venereol 1996; 76: 231-235.
5. Rayman A, Stansfield G, Woollard T, et al. Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot. Diabetic Foot 1998; 1: 7-13.
6. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. Diabetes Care 1990; 13(5): 513-521.
7. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approach to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 244-269.
8. Edmonds ME, Foster AVM, Sanders L. A Practical Manual of Diabetic Footcare. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
9. Ug A, Ceylan O. Occurrence of resistance to antibiotics, metals, and plasmids in clinical strains of Staphylococcus spp. Arch Med Res 2003; 34(2): 130-136.
10. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Offloading the diabetic foot wound: a randomised clinical trial. Diabetes Care 2001; 24: 1019-1022.
11. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infra-popliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Int Med 2002; 252(3): 225-232.
12. Kalra M, Glovickzki P, Bower TC, et al. Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival. J Vasc Surg 2001; 33(1): 6-16.
13. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, et al. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. Arch Surg 2003; 138(1): 34-40.
14. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. The effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub study. Lancet 2000; 355: 253-259.
15. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. Diabet Med 2002; 19(6): 440-447.
16. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. Lack of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. J Pathol 2000; 190(5): 589-594.
17. Spravchikov N, Szykavog G, Gartsbein M, et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. Diabetes 2001; 50(7): 1627-1635.
18. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, et al. Effect of glycation on basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: possible relevance to wound healing in diabetes. Angiogenesis 2001; 4(4): 277-288.
19. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. Surgery 2001; 129(4): 467-477.
20. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. Nurs Stand 2001; 15(38): 39-45.
21. Albertson S, Hummel RP, Breeden M, Greenhalgh DG. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. Surgery 1993; 114(2): 368-372.
22. Banwell PE, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. J Wound Care 2003; 12(1): 22-28.
23. Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, et al. The cost effectiveness of Apligraf treatment of diabetic foot ulcers. Pharmacoeconomics 2003; 21(16): 1171-1183.
24. Edmonds ME, Foster AVM, McColgan M. Dermagraft: a new treatment for diabetic foot ulcers. Diabet Med 1997; 14: 1010-1011.
25. Sibbald RG, Torrance G, Hux M, et al. Cost-effectiveness of becaplermin for non-healing neuropathic diabetic foot ulcers. Ostomy Wound Manage 2003; 49(11): 76-84.
26. Edmonds M, Foster A. Hyalofill: a new product for chronic wound management. Diabetic Foot 2000; 3(1): 29-30.
27. Ghatnekar O, Willis M, Persson U. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with Promogran in four European countries. J Wound Care 2002; 11(2): 70-74.
28. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomised, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidised regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg 2002; 137(7): 822-827.

Příprava spodiny rány u bércových vředů žilního původu

C. Moffatt¹, M. J. Morison², E. Pina³

ÚVOD

Ke stimulaci autolytického debridementu, kontrole adekvátní vlhkosti a stimulaci hojení během 24 týdnů¹ postačuje u většiny pacientů s bércovými vředy žilního původu použití elevace a kompresní bandáže v kombinaci s jednoduchým nepřilnavým obvazem. Potřeba účinné přípravy spodiny rány bývá brzy odhalena u vředů, které nemají tendenci ke zhojení jednoduchou kompresní terapií a u nichž může dodatečná terapeutická intervence urychlit nebo usnadnit hojení. Tento článek analyzuje použití koncepce přípravy spodiny rány u pacientů s bércovými vředy žilního původu pomocí systému TIME (léčba tkáně, kontrola zánětu a infekce, zajištění adekvátní vlhkosti a podpora epitelizace).

PŘED ZAVEDENÍM SYSTÉMU TIME

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO PRODLOUŽENÉ HOJENÍ²

- Trvání ulcerace > 6 měsíců
- Velikost vředu > 10 cm²
- Snížená mobilita
- Těžká bolest
- Psychosociální faktory: osamocně žijící pacient, sociální podpora, klinická deprese
- Pohlaví (muži)
- Špatný celkový zdravotní stav

Bércové vředy žilního původu vznikají následkem žilní nedostatečnosti nebo obstrukce. Postižení bývá provázáno otokem, a je dobře známo, že základním principem péče je postupná, dlouhodobá, mnohvrstevná komprese. Příprava spodiny rány nemůže být úspěšná, pokud nejsou dodrženy následující principy léčby v kombinaci s poučením pacienta a jeho ochotou podřídit se léčbě.²

- Odstranění příčiny vzniku bércových vředů léčbou základního žilního onemocnění (včetně chirurgického zásahu v případě nutnosti).
- Zlepšení žilního návratu pomocí elevace a kompresní terapie.
- Vytvoření optimálního lokálního prostředí v místě rány.
- Zlepšení faktorů, které mohou oddálit hojení.
- Provádění průběžných hodnocení, umožňující identifikovat případné změny etiologie.
- Udržení vyhojené rány na dolní končetině po dobu kompresní terapie.

V současnosti nejsou zavedeny žádné mezinárodně uznávané standardy pro hodnocení míry hojení nekomplikovaných vředů žilního původu: míra zhojení v průběhu 12 týdnů je udávána v rozmezí od 30 % do více než 75 %.^{3,4} Ačkoli je uznávána řada rizikových faktorů zpomalujících hojení, existuje řada dalších faktorů, které jsou příčinou značné variability v rychlosti hojení. K predikci následného zhojení je však možné použít procentuální redukci rány během prvních tří až čtyř týdnů léčby: při redukci rány v původní oblasti o 44 % po 3 týdnech léčby došlo ke zhojení v 77 % případů.⁵

LÉČBA TKÁNĚ Nekrotická tkáň

Většina nekomplikovaných bércových vředů žilního původu obsahuje relativně malý podíl nekrotické tkáně na povrchu rány a nevyžaduje debridement. Debridement však může být prospěšný u složitějších případů, například pokud dochází ke vzniku nekrotické tkáně u vředů komplikovaných těžkou infekcí, nekontrolovaným otokem a vysycháním rány. U déle trvajících vředů může dojít ke vzniku chronicky fibrinózní báze rány, která je bledá, lesklá a lepivá. Odstranění této vrstvy pomocí debridementu ostrým nástrojem v lokální anestezii může stimulovat hojení, je však třeba dbát na to, aby nedošlo k poškození hlubších struktur.⁶ Je nezbytné, aby chirurgický debridement nebo debridement ostrým nástrojem prováděl pouze náležitě kvalifikovaný a zkušený klinický pracovník.

Vředy lokalizované za kotníkem jsou obzvláště náchylné k tvorbě eschar a hojí se velmi pomalu. Vzhledem k povrchové povaze krust často postačuje omezený debridement pomocí škrabky a nůžek. Hojení lze stimulovat pomocí jednoduchých metod pro zvýšení lokálního tlaku na ránu, například použitím tvarovaných pěnových vložek nebo pevné vložky seříznuté podle obrysu rány.⁷ Často bývá úspěšné individuální přizpůsobení kompresní metody; například použití dodatečné obvazové vrstvy zvyšuje tlak na postiženou oblast, současně je však třeba zajistit použití adekvátní vložky na dorzu chodidla.

U silněji adheovaných eschar je možné zvážit jako praktickou alternativu debridement pomocí enzymatických přípravků.⁸ Jako alternativu k debridementu ostrým nástrojem lze zvážit také larvální terapii, ačkoli její současné použití s kompresí může být spojeno s praktickými problémy. Autolytický debridement pomocí bandáží s vysokým obsahem vody, jako jsou například hydrogely a hydrokoloidy, je pomalý a podle klinických zkušeností není efektivní při použití komprese. Udržovací debridement často doporučovaný pro přípravu spodi-

1. Professor and Co-director, Centre for Research and Implementation of Clinical Practice, Thames Valley University, London, UK.
2. Professor of Health and Nursing, School of Social and Health Sciences, University of Abertay, Dundee, UK.
3. Coordinator, National Infection Control Programme, Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, Lisboa, Portugalsko.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Okolní kůže

S procesem hojení mohou interferovat problémy v okolní kůži, například tvorba kalusu a hyperkeratóza. Například tvorba tvrdého kalusu nebo krust může být zdrojem tlaku pod oblastí komprese a může vyžadovat pečlivé odstranění pomocí jemné pinzety, přitom je třeba dbát na to, aby nedošlo k traumatickému poranění citlivého epitelu. Klinické zkušenosti naznačují, že odstranění tkáně může usnadnit zvlhčení teplou vodou nebo emoliencii po dobu delší než 10 minut. Krvácení po provedení debridementu lze řešit aplikací hemostatických přípravků (například alginátu) a kompresí.

KONTROLA ZÁNĚTU A INFEKCE

Bakterie mohou vyvolávat perzistentní zánět vedoucí k tvorbě zánětlivých mediátorů a proteolytických enzymů. Kromě řady jiných účinků může v takovém případě docházet k degradaci extracelulární matrix (ECM) a inhibici reepitelizace.¹⁰ Pro usnadnění procesu hojení a pro maximalizaci účinnosti nových terapeutických technik, jako je například použití kožních štěpů nebo růstových faktorů, je proto třeba kontrolovat bakteriální zátěž.

Diagnostiku infekce rány je třeba provádět na základě pečlivého posouzení anamnézy a klinického pozorování. Infekce u bércových vředů žilního původu je zpravidla lokalizovaná a může být provázena celulitidou. Ve vzácných případech, zejména u imunokompromitovaných pacientů, může dojít k rozvoji systémové infekce. Leukocytóza a parametry indikující akutní fázi infekce, například rychlost sedimentace erytrocytů nebo koncentrace C-reaktivního proteinu, nejsou spolehlivě použitelné, protože řada pacientů se neustále potýká s řadou drobných onemocnění a s výskytem periferních lézí, které mohou zvyšovat hodnoty těchto parametrů. Proto je nezbytná znalost dalších příznaků, které se často manifestují u bércových vředů žilního původu, například zvýšení intenzity bolesti nebo změna charakteru bolesti (viz sloupec vlevo).^{11,13}

Mikrobiologická diagnóza by se měla omezovat jen na situace s jednoznačně průkazným podílem bakteriální zátěže na prodlouženém hojení. Kvantifikace bakterií bioptickým odběrem vzorku z rány je považována za zlatý standard, nicméně odběr z povrchových částí rány je jednodušší a levnější. Navíc se stále častěji objevují názory, že synergistické bakteriální interakce mají větší význam než stanovení přesného počtu bakterií, protože špatné hojení je asociováno s větší diverzitou bakterií (např. s výskytem více než čtyř druhů).^{14,15} Předpokládá se, že anaerobní organismy mají minimálně stejný negativní dopad na hojení jako aerobní organismy.¹⁴ Mezi bakterie běžně izolované z infikovaných bércových vředů patří *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*, které se však vyskytují i u neinfikovaných ran. Hemolytické streptokoky nejsou u bércových vředů častým nálezem, jejich případný výskyt však může být závažný a může vést k masivnímu tkáňovému poškození, pokud nejsou včas rozpoznány a účinně léčeny.¹³ Definování rolí jednotlivých druhů bakterií u polymikrobiálních infekcí je však obtížné.^{14,15} V rámci diferenciální diagnózy je třeba zvážit účast dalších organismů, jako jsou například mykobakterie, houbové organismy a viry nebo případně parazitické organismy (například *Leishmania*).¹⁶

INDIKÁTORY INFEKCE U BÉRCOVÝCH VŘEDŮ ŽILNÍHO PŮVODU^{11, 12}

- Zvýšená intenzita a/nebo změna charakteru bolesti
- Výbledlá nebo drolivá granulační tkáň
- Zápach
- Degenerace rány
- Prodloužené hojení

Poznámka: Klasické známky infekce (bolest, zarudnutí, teplo a hnis) nemusí být přítomny nebo mohou být redukovány¹³ či maskovány dermatologickými problémy.

Léčba

Je nezbytné posilovat odolnost pacienta léčbou základního vaskulárního onemocnění a eliminací rizikových faktorů, včetně kouření, srdečního selhávání, otoku, bolesti, malnutrice a účinku používaných léků, například steroidů nebo imunosupresiv.

Léčba infekce bývá zpravidla dána lokálními charakteristikami rány, prvním krokem při obnově bakteriální rovnováhy je však odstranění devitelizované tkáně a cizích těles. Toho lze dosáhnout kontrolou produkce exsudátu, čištěním rány sterilním fyziologickým roztokem a v případě potřeby pomocí debridementu ostrým nástrojem nebo jinými metodami pro odstranění tkáně, včetně larvální terapie.¹⁷

Antimikrobiální léčba

U ran, které vykazují lokální známky infekce nebo které se nehojí i přes náležitou péči, je třeba zvážit použití topických antiseptik. Kromě volby správného přípravku je velmi důležitá také forma a systém podání.¹⁸ Antiseptické roztoky nejsou indikovány vzhledem ke své toxicitě.^{19,20}

V nedávné době byla přehodnocena role antiseptik²¹ a byla připravena řada nových přípravků s pomalým uvolňováním jodu nebo stříbra, které bezpečně a účinně redukuje bakteriální zátěž. Při výběru obvazových materiálů s obsahem antiseptik²² je třeba zvážit kromě antibakteriálních

**ZAJIŠTĚNÍ
ADEKVÁTNÍ VLHKOSTI**

**PREVENCE
MACERACE**

- Používejte výrobky na bázi parafínu nebo zinkovou pastu jako bariéru proti ztrátě vlhkosti.
- Volte obvazy o vhodné velikosti, schopné pojmout velké množství exsudátu, například obvazy na bázi pěnových materiálů nebo s kapilárním efektem.
- Aplikujte obvazový materiál pečlivě tak, aby exsudát nestékal mimo ránu.
- Je-li hojný exsudát způsoben infekcí, lze použít přípravky obsahující jod nebo stříbro.
- Nepoužívejte hydrokoloidy a filmy.

vlastností také další charakteristiky, jako je schopnost retence vlhkosti, absorpce endotoxinů,²³ redukce zánětu²⁴ a úleva od bolesti²⁵.

Antiseptika jsou preferovanou volbou, protože rezistence vůči nim nepředstavuje zatím klinicky závažný problém, ačkoliv se množí obavy z možné selekce antimikrobiálně rezistentních kmenů.²⁶ Nedojde-li k pozorovatelnému zlepšení do dvou týdnů, je třeba přerušit antiseptickou léčbu, přehodnotit stav rány a zvážit nasazení systémových antibiotik. Topická antibiotika aplikovaná ve vysokých koncentracích do rány sice minimalizují riziko systémové toxicity, nejsou však doporučována vzhledem k popisované kožní senzitivaci, inaktivaci nebo inhibici hojení a selekci rezistentních kmenů.²⁷ K léčbě zápachajících ran a k redukci anaerobní kolonizace se používá metronidazol ve formě gelu,²⁸ zatímco proti gram pozitivním bakteriím včetně meticilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* je účinná kyselina fusidová a mupirocin. Antibiotika polymyxin B, neomycin a bacitracin nejsou vhodná vzhledem k výskytu alergií. Systémová antibiotika mají být podávána v případech známek systémové invaze, celulitidy nebo pokud nelze zvládnout aktivní infekci pomocí lokální terapie.

Bércové vředy žilního původu zpravidla produkují hojný exsudát, který může prodloužit hojení a působit maceraci okolní kůže.²⁹ Chronická tvorba exsudátu vede k poruchám proteinů extracelulární matrix a růstových faktorů, prodlužuje zánět, inhibuje proliferaci buněk a vede k degradaci tkáňové matrix.³⁰⁻³² Kontrola exsudátu je proto základní součástí přípravy spodiny rány.³³ Eliminace otoku pomocí dlouhodobé kompresní terapie je základním předpokladem pro zajištění adekvátní vlhkosti.² Kompresie pomáhá optimalizovat lokální bilanci vlhkosti tak, že snižuje produkci exsudátu a tkáňovou maceraci a zajišťuje adekvátní perfuzi tkání prostřednictvím zlepšeného žilního návratu.

Kompresní terapie může zahrnovat řadu různých metod, například použití bandáže, kompresních punčoch nebo intermitentní pneumatickou kompresi.² Volba konkrétní metody závisí na dostupných prostředcích, mobilitě pacienta, velikosti a tvaru postižené oblasti a preferencích pacienta. Jestliže rána pokračuje v produkci hojného exsudátu a objeví se příznaky otoku, může být komprese nedostatečná. Při znečištění bandáže nadměrným množstvím exsudátu nebo v případě výrazné redukce obvodu dané končetiny, zjištěné při opakovaném měření kolem kotníku, může být zapotřebí zavedení častějších výměn bandáže.

Pro zajištění dobrého účinku komprese je třeba poučit pacienta, aby se vyhýbal delšímu setrávání vstoje a aby při sezení nebo vleže kladl dolní končetiny výš, než je úroveň jeho srdce. Pomocí těchto opatření lze dosáhnout podstatného rozdílu, který umožní hojení i u jinak stagnujících vředů.

U bércových vředů žilního původu postačuje dodržování základních principů pro vlhké hojení ran, protože vysychání spodiny rány je relativně vzácnou komplikací. Je důležité dodržovat jednoduchá základní opatření, například omývání dolních končetin a účinnou péči o kůži.

Při volbě obvazového materiálu je nutné brát v úvahu řadu různých faktorů. Obvaz by měl minimalizovat traumatické působení na tkáň, absorbovat nadbytečný exsudát, léčit tkáň s escharami nebo nekrotickou tkáň a měl by být hypoalergenní. V případě možnosti je vhodné vyhnout se adhezivním obvazům, které zvyšují riziko alergické reakce nebo kontaktní dermatitidy.³⁴ Kvalita obvazu může být ovlivněna kompresí, zejména u materiálů určených k tomu, aby pojal velké množství exsudátu, protože komprese může ovlivňovat laterální průtok tekutin uvnitř obvazu.³⁵

Hydratace a ochrana kůže pomocí přípravků na bázi parafínu nebo pomocí zinkové pasty je základní součástí péče. Uvedené přípravky však musejí být pravidelně odstraňovány omytím, jinak by mohly vytvořit silnou vrstvu, která by bránila odstraňování mrtvých keratinocytů a podporovala by rozvoj varikózního ekzému a hyperkeratózy.

Kolem okrajů bércových vředů může docházet k maceraci, která se manifestuje jako bílá a prosáklá tkáň.³⁵ V místech, kde dochází ke kontaktu exsudátu s citlivou kůží, mohou být přítomny okrsky s erytémem. Ten může vést k rozvoji dráždivé dermatitidy a ke vzniku nových okrsků ulcerace.³⁶

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Situace, kdy nedojde k migraci epidermálního okraje přes spodinu rány, mohou mít řadu různých příčin, včetně hypoxie, infekce, vyschnutí, traumatického poškození při použití obvazu, nadměrné hyperkeratózy a tvorbě kalusu na okraji rány. Pečlivé klinické pozorování může přispět ke stanovení příčiny, neumožňuje však odhalit defekty v biologii souvisejících buněk.

Přítomnost ostrůvků epitelu, které vycházejí od vlasových folikulů, a známky epitelizace na okraji rány jsou užitečné indikátory hojení. Nově tvořené epiteliální buňky jsou však těžko identifikovatelné, protože jsou částečně translucetní a mohou zůstat ukryty za strupovitou fibrózní tkání nebo za exsudátem. I přes adekvátní přípravu spodiny rány pomocí standardních metod u některých ran vůbec nedochází k hojení nebo je hojení pomalé. Tato situace může vzniknout následkem poruchy v procesu hojení, vyvolané produkcí nesprávných cytokinů, růstových faktorů, proteáz a reaktivních metabolitů kyslíku buňkami v granulační tkáni, která vede k neustupujícímu zánětu, špatné angiogenezi, degradaci ECM a poruchám migrace epiteliálních buněk od okraje rány. Léčba vedoucí k obrácení těchto defektů umožňuje iniciovat hojení, jak dokládá modifikace struktur ECM, která předchází reepitelizaci bércových vředů.³⁷

Na základě těchto vědomostí byla vyvinuta řada pokročilých léčebných strategií, které přinášejí zajímavé výsledky v léčbě nehojících se ran (tabulka 1). Je pravděpodobné, že použití těchto strategií v kombinaci s dobře připravenou spodinou rány by mohlo být úspěšné.⁹

Tkáňové inženýrství

Aplikace štěpu nebo autologní kůže do připravené spodiny rány se používá ke stimulaci hojení již řadu let.³⁸ Nevýhodou této techniky je však bolest, tvorba jizvy a možnost infekce v dárcovském místě. Současné pokroky v technologii buněčných kultur umožňují množení buněk in vitro, a tyto buňky se poté použijí k osídlení biokompatibilního skeletu, který slouží jako nosič a náhražka kožních štěpů různé tloušťky. Buňky mohou být buď autologní nebo od alogenních dárců. Tato léčba má i další výhodu, protože transplantované buňky zasahují do procesů hojení tvorbou růstových faktorů, které mohou vést k další stimulaci hojení.³⁹

Tabulka 1 Pokročilé terapie

Produkty tkáňového inženýrství		
Popis	Aktivita	Studie
Kožní konstrukty (neonatalní alogenní fibroblasty / keratinocyty)	Produkují růstové faktory a stimulují angiogenezi	Účinnější než konvenční léčba bércových vředů žilního původu (VLU) v klinickém hodnocení. 44 Prokázána aktivita u pacientů s VLU. 45 Se zájmem jsou očekávány výsledky probíhajících studií.
Růstové faktory		
Popis	Aktivita	Studie
Granulocyty a monocyty stimulující růstový faktor (GMCSF)	Aktivuje monocyty, stimuluje proliferaci a migraci keratinocytů, moduluje fibroblasty.	Zvýšená míra hojení u pacientů s VLU. 46
Růstový faktor pro keratinocyty	Stimuluje proliferaci keratinocytů a migraci keratinocytů a fibroblastů	Zvýšená míra hojení u pacientů s VLU. 47
Bioaktivní obvazy / léčba		
Popis	Aktivita	Studie
Esterifikovaná hyaluronová kyselina	Dodává do rány polyfunkční kyselinu hyaluronovou	Pilotní studie prokázaly iniciaci hojení u VLU. 48
Matrix modulující proteázy	Stimuluje angiogenezi inaktivací nadbytečných proteáz	62 % pacientů s VLU vykázalo zlepšení po 8 týdnech léčby ve srovnání se 42 % v kontrolní skupině. 49

Růstové faktory

U chronických ran může dojít k degradaci⁴⁰ nebo dezorganizaci⁴¹ sítí růstových faktorů, které regulují hojení. Tato skutečnost vedla k vývoji teorií, že dodání exogenních růstových faktorů do mikroprostředí rány může stimulovat hojení. Dosud byla prozkoumána řada různých růstových faktorů, z nichž růstový faktor odvozený z krevních destiček (PDGF) je prvním a zatím jediným růstovým faktorem, který byl registrován k topické aplikaci, a to pouze u diabetických vředů.⁴²

Bioaktivní bandáže / léčba

Moderní obvazové materiály vyvinuté pro udržení vlhkého prostředí rány byly v nedávné době přeměněny na novou generaci produktů, které zasahují do procesů v ráně a stimulují hojení. Jako příklad lze použít obvazy schopné modulovat proteázy, které stimulují hojení inaktivací nadbytečných proteáz,⁴³ a řada dalších výrobků na bázi esterifikované kyseliny hyaluronové, která dodává do rány polyfunkční kyselinu hyaluronovou.²⁹

Inhibitory proteáz

Nedávno byl popsán nový syntetický inhibitor proteolytické aktivity,¹⁰ který inhibuje enzymy degradující ECM bez vlivu na proteázy potřebné pro normální migraci keratinocytů. To naznačuje, že v budoucnosti bude možné vyvinout vysoce specifické farmakologicky účinné látky k léčbě defektů nehojících se ran.

ZÁVĚR

Obecné cíle, které jsou sledovány při přípravě spodiny rány, jsou stejné pro léčbu bércových vředů žilního původu i jiných typů ran. Léčba jednotlivých typů ran se však liší různým důrazem na různé složky léčby. Léčba bércových vředů žilního původu zahrnuje jen zřídka debridement; hlavní prioritou léčby je dosažení adekvátní vlhkosti zlepšením žilního návratu pomocí dlouhodobé komprese. Epitelizace je neoddělitelně spojena s adekvátní vlhkostí, protože bez optimální vlhkosti by neprobíhala epidermální migrace.

U bércových vředů žilního původu není zpravidla nutné používat pokročilé produkty pro léčbu ran, kromě problémů s omezenými prostředky. Hlavním úkolem v rámci léčby těchto ran je předpovědět co nejdříve (nejlépe do čtvrtého týdne standardní péče), u kterých pacientů nedojde k úspěšnému zhojení vředů, protože právě tito pacienti mají největší prospěch z alternativních strategií péče. K vyhodnocení účinnosti a finanční nákladnosti léčby v konkrétních klinických situacích bude zapotřebí provést další klinické studie, aby léčba mohla být zacílena na pacienty, kteří budou mít největší prospěch z uvedených strategií.

KLÍČOVÉ BODY

1. Většina bércových vředů žilního původu se zhojí při použití vysoce kompresní bandáže a jednoduchého nepřilnavého obvazu.
2. Zásadním úkolem je předpovědět co nejdříve (nejlépe do čtvrtého týdne standardní péče), u kterých vředů bude vhodná příprava spodiny, a u kterých použití pokročilých terapeutických metod.
3. Při použití systému TIME v léčbě bércových vředů žilního původu je hlavní prioritou zajištění adekvátní vlhkosti. U tkáňové léčby a kontroly infekce se vyskytují problémy jen zřídka, v případě problémů s hojením nebo v případě potřeby pokročilých terapeutických metod je však nutné věnovat těmto komponentám systému TIME patřičnou pozornost.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY V PRAXI

Literatura

1. Effective Healthcare. Compression therapy for venous leg ulcers. *Effective Healthcare Bulletin* 1997; 3(4).
2. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Understanding Compression Therapy. London: MEP Ltd, 2003.
3. Harper DR, Nelson EA, Gibson B, et al. A prospective randomised trial of Class 2 and Class 3 elastic compression in the prevention of venous ulceration. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 872-873.
4. Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M, et al. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ* 1992; 305: 1389-1392.
5. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003; 12(5): 189-194.
6. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 2: sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8(6): 291-294.
7. Moffatt CJ, Harper P. *Leg Ulcers: Access to clinical education*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
8. Westerhof W, van Ginkel CJ, Cohen EB, Mekkes JR. Prospective randomised study comparing the debriding effect of krill enzymes and a non-enzymatic treatment in venous leg ulcers. *Dermatologica* 1990; 181(4): 293-297.
9. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2): Suppl S1-28.
10. Fray MJ, Dickinson RP, Huggins JP, Ocleston NL. A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers. *J Med Chem* 2003; 46(16): 3514-3525.
11. Cutting K, Harding K. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994; 3(4): 198-201.
12. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 178-186.
13. Thomson PD, Smith DJ. What is infection? *Am J Surg* 1994; 167(Suppl 1A): 7S-11S.
14. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002; 34: 419-427.
15. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5(6): 277-280.
16. Cardenas GA, Gonzalez-Serva A, Cohen C. The clinical picture: multiple leg ulcers in a traveller. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(2): 109-112.
17. Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA: the role of biosurgery in hospital-acquired infection. *J Hosp Inf* 2004; 56: 6-9.
18. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 689-700.
19. Mertz PM, Alvarez OM, Smerbeck RV, Eaglstein WH. A new in vivo model for the evaluation of topical antiseptics on superficial wounds. *Arch Dermatol* 1984; 120: 58-62.
20. Hansson C, Faergemann J. The effect of antiseptic solutions on microorganisms in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 31-33.
21. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003; 15(5): 149-166.
22. Wright JB, Lam K, Olson ME, et al. Is antimicrobial efficacy sufficient? A question concerning the benefits of new dressings. *Wounds* 2003; 15(5): 133-142.
23. Ovington LG. Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49 (7A Suppl): 8-12.
24. Fumal I, Braham C, Paquet P, et al. (2002) The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatol* 2002; 204(Suppl 1): 70-74.
25. Sibbald RG, Torrance GW, Walker V, et al. Cost-effectiveness of Apligraf in the treatment of venous ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47(8): 36-46.
26. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(12): 794.
27. Degreef HJ. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 16(2): 365-375.
28. Witkowski JA, Parish LC. Topical metronidazole gel. The bacteriology of decubitus ulcers. *Int J Dermatol* 1991; 30(9): 660-661.
29. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7(2): 79-89.
30. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, et al. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102(1): 125-127.
31. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-452.
32. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 410-422.
33. Ennis WJ, Meneses P. Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(1A Suppl): 39S-48S.
34. Cameron J. Skin care for patients with chronic leg ulcers. *J Wound Care* 1998; 7(9): 459-462.
35. Cutting K. The causes and prevention of maceration of the skin. *J Wound Care* 1999; 8(4): 200-201.
36. Vowden K, Vowden P. Understanding exudate management and the role of exudate in the healing process. *Br J Nurs* 2003; 12(20): (Suppl) S4-S13.
37. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, et al. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992; 141(5): 1085-1095.
38. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22(3): 212-221.
39. Martin TA, Hilton J, Jiang WG, Harding K. Effect of human fibroblast-derived dermis on expansion of tissue from venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 292-296.
40. Yager DR, Chen SM, Ward SI, et al. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 23-32.
41. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, et al. Causes and effects of chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2000; 210: 3-17.
42. Guzman-Gardeazabal E, Leyva-Bohorquez G, Salas-Colin S, et al. Treatment of chronic ulcers in the lower extremities with topical becaplermin gel .01%: a multicenter open-label study. *Adv Ther* 2000; 17(4): 184-189.
43. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of Promogran, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
44. Fivenson D, Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf for the treatment of non-healing venous leg ulcers. *Int J Dermatol* 2003; 42(12): 960-965.
45. Roberts C, Mansbridge J. The scientific basis and differentiating features of Dermagraft. *Can J Plast Surg* 2002; 10(Suppl A): 6A-13A.
46. Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocytemacrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 1999; 7(1): 17-25.
47. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomised trial of topically applied Repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2001; 9(5): 347-352.
48. Colletta V, Dioguardi D, Di Lonardo A, et al. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2003; 12(9): 357-360.
49. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11(9): 335-341.

PŘÍPRAVA SPODINY RÁNY

 Klinická koncepce společnosti **smith&nephew**

TIME* – definování principů pro přípravu spodiny rány

Principy TIME poskytují systematický přístup k léčbě ran. Systém TIME je založen na intervencích ve čtyřech klinických oblastech a jeho cílem je dosažení optimální, dobře vaskularizované spodiny rány, která zlepšuje účinnost ostatních terapeutických opatření.

TIME – klinická pozorování:

- Tkáň – neživotaschopná nebo deficitní
- Infekce a zánět
- Neadekvátní vlhkost
- Okraj rány – bez epitelizace nebo podminovaný

* Publikováno se svolením International Advisory Board of Wound Bed Preparation (Mezinárodní poradní výbor pro přípravu spodiny rány)
Schulz GS, Sibbald RG, Falanga V et al. (2003): Wound Rep Reg 12:1-28
www.smith-nephew.com
www.woundbedpreparation.com
www.aura-group.cz