

# Terapeutické možnosti pri rezistentnom vrede

MUDr. Tomáš Kopal

Kožné oddelenie NsP, Považská Bystrica

Terapeutický rezistentný defekt predstavuje pomerne častý problém v praxi dermatológa. Problematické hojenie môže nastať vinou nesprávneho lokálneho ošetrovania alebo nedostatočnou elimináciou príčiny vrede. Zvláštnu skupinu tvoria defekty, pri ktorých nie je správne stanovená diagnóza. Vo všetkých uvedených prípadoch je potrebná opakovaná podrobná analýza príčin defektu a stagnácie hojenia a prehodnotenie terapeutického postupu. V prípade, že je terapeutický postup správny, diagnóza jasná a napriek tomu hojenie nenapreduje, je možné vyskúšať niektoré menej obvyklé, technicky a finančne náročné terapeutické možnosti – chirurgický zákrok, liečbu pomocou riadeného podtlaku, biodebridement.

**Kľúčové slová:** rezistentný vred, riadený podtlak, biodebridemen, biofilm.

## Therapeutic options in resistant wound

An ulcer resisting therapeutic effort is a problem often met by a practical dermatologist. Failed healing may be due to improper locally applied treatment or due to insufficient elimination of the causative agent or condition. Improperly diagnosed ulcers are a special class of non-healing ones. In all above mentioned cases, repeated analysis of defect causes and healing interfering factors as well as of therapeutic regimen is necessary. In case of failed healing despite clear diagnose and proper treatment, the use of less common, less convenient or more expensive treatment methods may be advisable, such as surgery, negative pressure therapy, biodebridement

**Key words:** resistant ulcer, negative pressure therapy, biodebridemen, biofilm.

Dermatol. prax, 2009, 3(4): 163–166

## Úvod

Väčšinu chronických rán je možné pri systematickom prístupe k diagnóze a liečbe a pri dobrej spolupráci pacienta pozitívne ovplyvniť (ak nie vyličiť, tak aspoň znížiť bolesť, obmedziť secernáciu a zápach) – možno teda významne zlepšiť kvalitu života pacienta. V prípade, že k hojeniu vrede nedochádza, prípadne sa nález napriek liečbe ďalej zhoršuje, je potrebné prehodnotiť doterajší prístup terapeuta k liečbe rany a analyzovať možné príčiny zlyhania liečby. Majú nasledovať terapeutické opatrenia umožňujúce progresiu hojenia. Nasledujúci text vzhľadom na rozsah nemôže tému obsiahnuť kompletne, zameriava sa na najčastejšie a v súčasnosti aktuálne problémy. Uvedené rozdelenia sú použité kvôli schematizácii a vyplývajú z klinickej praxe.

Môžu nastať nasledujúce možnosti:

- nesprávne stanovená diagnóza,
- nesprávna liečba,
- interferencia interných a externých faktorov s procesom hojenia.

## Správne stanovenie diagnózy

Pre liečbu defektu je nenahraditeľné, tzn. za pomenovaním „*ulcus cruris*“ by mal vždy nasledovať prívlastok. Pacient s ťažko liečiteľnou ranou často vystrieda viac lekárov, naivne hľadajúc „zázračnú masť“. V tejto snahe je utvrdzovaný lekár, ktorý nasadí z pochopiteľných dôvodov odlišnú lokálnu liečbu, ako jeho predchodca. Tento postup však väčšinou nevedie k potrebným výsledkom.

Pri pracovnej diagnóze *ulcus cruris venosum* je diferenciálne diagnosticky potrebné vylúčiť najmä:

- Periférne arteriálne okluzívne ochorenie** (arteriálny vred). Klinicky nemožno nahmatať periférnu pulzáciu, dopplerovský nález kvantitatívne upresní rozsah postihnutia. Defekt bude lokalizovaný akrálne, vzadu alebo laterálne, končatina bude bledá, alebo naopak livídna, studená, koža a adnexá atrofické.
- Nádor** (spinocelulárny a bazocelulárny karcinóm, malígny melanóm, lymfóm, metastázy – napr. „nodulus sestry Mary“ – metastáza adenokarcinómu na koži brucha). Defekt je obvykle atypicky lokalizovaný, najčastejšie na jeho okraji možno pozorovať charakteristiky pôvodného nádoru (navalítý okraj, perleťovanie, rozvetvené ektázie, pigmentácia, typický fetor). Rozhodujúca je histologizácia z okraja defektu, prípadne aj opakovaná.
- Prejav infekcie** (hubovej, bakteriálnej, mykobakteriálnej, parazitárnej). Defekty sú obvykle viacpočetné, zvláštne usporiadané (napr. lineárne), môžu mať zvláštny výtok, pacient máva iné závažné ochorenie alebo chronickú imunosupresívnu liečbu. Dôležité je kultivačné vyšetrenie – opakované a na špeciálnych pôdach (správna technika odberu pozri nižšie), sérologické vyšetrenie (napr. terciárny syfilis – tu pomôže aj stanovenie diagnózy *ex iuvantibus* po podaní KI), dôležité môže byť aj histologické vyšetrenie

(leischmanióza). Diagnóza býva ťažko dokázateľná a podarí sa ju odhaliť zvyčajne iba pri cielelom diagnostickom postupe.

- Autoimunitný zápal** (vaskulitické syndrómy). Ide o veľmi heterogénnu skupinu ochorení, vznik a progresia sú obvyčajne náhle a rýchle, obvyklé sú viacpočetné defekty a súčasné krvácavé prejavy na koži. Dôležitá je histologizácia.

V prípade prehodnotenia a zmeny diagnózy je potrebné urobiť **špeciálne liečebné opatrenia** (revaskularizačný výkon, chirurgická a iná liečba nádoru, lokálna a celková antimikrobiálna liečba, imunosupresívna liečba, v prípade venózneho defektu kompresívna terapia).

## Správne indikovaná liečba

Pri nesprávnej liečbe môže ísť o:

- Nesprávny postup poškodzujúci proces hojenia.** Príkladom je aplikácia agresívnych koncentrovaných dezinfekčných roztokov na rany. Na výplach rán je vhodné používať izotonické roztoky, ktoré nepoškodzujú granulačné tkanivo – fyziologický alebo Ringerov roztok. Krátkodobo možno aplikovať hypermangánový roztok alebo roztok povidónjód, ak je potrebný antibakteriálny efekt (vo vyspelých krajinách používané roztoky ako polyhexanid a oktenidín, nie sú u nás dostupné). Absolútne nevhodné sú alkoholové roztoky. Zvláštnu pozornosť si zaslúži peroxid vodíka. Mechanizmus jeho

účinku je nasledujúci: aplikáciou na tkanivo v rane (živé alebo mŕtve) dochádza k rozpadu buniek. Z ich vnútra sa uvoľňuje enzým rozkladajúci peroxid vodíka – kataláza (peroxid vodíka je škodlivý a preto má telo vyvinuté mechanizmy na jeho zneškodnenie). Účinkom katalázy sa peroxid rozkladá na vodu a kyslík v stave zrodu, ktorý ďalej poškodzuje tkanivo. Výsledný efekt (bublínky) je síce možno zábavný, nemá však pri plytkom defekte prakticky žiadny význam – na anaeróbne baktérie nie je ako dezinfekcia účinný a na anaeróby v hĺbke rany nepôsobí. Racionálne je využitie peroxidu vodíka pri mechanickom vyčistení hlbokých rán (pena vyplaví napr. hlinu), ale v tomto prípade je opísané riziko plynovej embólie (1).

2. *Nesprávne indikované použitie prípravku inak vhodného na liečbu rán.* Príkladom je použitie hydrokoloidného okluzívneho krytia na infikovanú ranu – krytie bráni drenáži a urýchľuje šírenie infekcie (2). Iným prípadom je použitie suchého alginátu na ranu krytú escharou alebo na ranu s nedostatočnou sekréciou – krytie sa nemení na gél, a preto defekt nečistí. V prípade klasickej liečby je to napríklad aplikácia povidónjódu na ranu, ktorá krváca, výrazne exsuduje, alebo je krytá hrubou vrstvou fibrínu. Nastáva tzv. proteínový efekt a jód je inaktivovaný skôr, ako stihne antibakteriálne pôsobiť. V oboch prípadoch ide o nedostatočné oboznámenie sa lekára s vlastnosťami ním použitých extern. V prípade vlhkej terapie sú pravidlá použitia pomerne jednoduché a jednoznačné. Ošetrovanie vlhkou terapiou vedie k lepším a rýchlejšim výsledkom ako klasický postup a predstavuje jednoduchšiu (hoci menej kreatívnu) alternatívu.
3. *Absencia etiologickej (prípadne patogenetickej) liečby* (niektorého z postupov v bode 1). V praxi býva vážnym a častým dôvodom stagnácie hojenia. Najčastejšie ide o **ignoráciu potreby bandáže pri žilovom vrede.**

## Interferencia interných a externých faktorov s procesom hojenia

### Interné faktory interferujúce s procesom hojenia

Je to častý a pomerne ťažko ovplyvniteľný problém. Ťažko možno napríklad očakávať zhojenie venózných defektov predkolení u pacienta s anasarkou a rozvratom minerálového metabolizmu. Na mieste je trpezlivá interdis-

**Obrázok 1.** Venózný defekt predkolenia vo fáze čistenia s fibrínovým povlakom; predtým liečený klasickou, aj vlhkou terapiou, bez výrazného efektu.



**Obrázok 2.** Rana po dvoch prevázoch systémom V.A.C.



**Obrázok 3.** Defekt na predkolení ošetrený systémom V.A.C.



ciplinárna spolupráca lekárov pri riešení stavu pacienta. K pozoruhodným faktorom patria nasledujúce:

- Proteínová, energetická a vitamínová karencia výrazne narušuje proces hojenia. Už pri 24 hodin trvajúcom výpadku príjmu bielkovín klesá syntéza kolagénu. Častý je u pacientov nedostatok železa a hypovitaminóza C. V prípade predpokladanej karencie je vhodná príslušná substitúcia, paušálne podávanie pravdepodobne nemá význam.
- Imunodeficit spôsobuje u malej časti pacientov spomalenie hojenia rán. U pacientov s AIDS však nebola dokázaná priama súvis-

losť medzi poruchou funkcie lymfocytov a poruchou hojenia rán (3). Lieky s cytotoxickým účinkom spôsobujú poruchu hojenia pravdepodobne priamym toxickým pôsobením, nie imunosupresiou.

### Externé faktory interferujúce s procesom hojenia

Napriek správnej diagnóze a správne indikovanej liečbe nepostupuje hojenie u niektorých pacientov očakávaným tempom. Dôležitým faktorom ovplyvňujúcim chronickú ranu je jej bakteriálne osídlenie. Kvantitatívne možno bakteriálne osídlenie rany rozdeliť na:

- a) Kontamináciu – baktérie sú v rane prítomné, nepoškodzujú jej hojenie a nerozmnožujú sa.
- b) Kolonizáciu – baktérie sú v rane prítomné, rozmnožujú sa, ale neinterferujú s hojením rany – ich vzťah k hostiteľovi je komenzálny.
- c) Infekciu – baktérie spôsobujú poškodenie procesu hojenia a zapríčiňujú zápal v oblasti rany, hnisavú secernáciu a celkové príznaky u pacienta (elevácia hodnoty CRP a zvýšená teplota). V prípade chronickej rany môže byť klinický obraz úplne nenápadný a celkové príznaky môžu chýbať. Jediným prejavom infekcie môže byť zvýšená exsudácia z rany alebo zápal.
- d) Kritickú kolonizáciu – je to zvláštna jednotka medzi kolonizáciou a infekciou. Baktérie sa v rane množia, ich prítomnosť ešte nespôsobuje zápal, hnisavý výtok, zvýšenú teplotu a iné klasické prejavy infekcie, ale narúšajú hojenie. Rana je obvyčajne povlečená fibrínovými povlakmi a secernuje. Baktérie sa vyskytuje v množstve  $10^5$  alebo viac na 1 g tkaniva. Uvedená číselná hodnota bola stanovená na základe dokázanej poruchy prihojovania kožných štepov aplikovaných na ranu pri úrovni kritickú kolonizáciu. Prakticky je kvantitatívne stanovenie počtu baktérií technicky zložitá – realizuje sa excízia zo spodiny rany, homogenizuje sa, získaný homogenizát sa riedi a očkuje na pôdy. Následne sa počíta množstvo vytvorených kolónií. Výhodou je presnosť a možnosť spoľahlivo stanoviť majoritný druh baktérie. V našich podmienkach je tento test nedostupný. Napriek tomu možno získať z rany aspoň čiastočne reprezentatívnu vzorku baktérií pri správnej technike odberu. Často používanou technikou je ster z rany. Ako pravdepodobne najlepší spôsob sa opisuje technika podľa Levina – po dôkladnom očistení rany od povlakov pomocou gázového tampónu namočeného v sterilnom fyziologickom roztoku, sa sterovým tampónom krúživou pohybuje po ploche  $1 \text{ cm}^2$ . Potrebné je aplikovať na spodinu rany tlak, ktorý vytlačí exsudát – ten obsahuje vyvolávatela infekcie.

Kvalitatívne sa vyskytujú baktérie v rane vo forme flotujúcich (planktonických – voľne plávajúcich organizmov) alebo vo forme sesilných (prísadnutých) buniek, ktoré tvoria tzv. biofilm. Teória o biofilme má významný dopad na možnosti liečby infekcie v chronickej rane. Biofilm pozostáva z hmoty obalujúcej baktérie (glykokalix). Táto hmota bráni prestupu antiseptík a antibiotík (baktérie môžu byť až 1000-krát odolnejšie voči pôsobeniu antibiotika), poskytuje prostredie pre optimálnu

výmenu genetickej informácie (napr. plazmidy kódujúce informácie o rezistencii na antibiotiká), chráni baktérie pred imunoglobulínmi a komplexom a bráni fagocytóze. Ovplyvnenie biofilmu je pre liečbu defektu zásadné. Mechanický debridement je jednoduchým a dôležitým spôsobom eliminácie bakteriálneho biofilmu, ktorý môže byť príčinou stagnácie hojenia.

Podceňovaným faktorom pri hojení vredov je kvalita pacientovho poučenia, prípadne zabezpečenie technicky správneho profesionálneho ošetrovania. Okrem vyslovene nesprávnej aplikácie a znehodnotenia drahého materiálu (podľa našich skúseností napr. aplikácia krytia na ranu nesprávnou stranou), sú to rôzne kompromisné riešenia týkajúce sa najčastejšie bandáže u pacientov s venóznym vredom (aplikácia jedného obvazu a len na prekolenie alebo bez bandáže päty, atď.). Riešením je v tomto prípade zapojenie príbuzných alebo sestier ADOS do ošetrovania. Ak je u pacienta problémom bandáž a je u neho možná pravidelná návšteva lekára, je možnosťou napríklad aplikácia zinkoglejového obvazu. Pri výraznej potrebe spoľahlivej a účinnej kompresie a nechote pacienta k bandáži sa javí ako výborná alternatíva použitie pančuchového kompresívneho systému s krátkym ťahom (Saphenamed ucw alebo Medicomp Ulcerkit).

Ak napriek správnej diagnóze, správne mu výberu a správnej aplikácii liečby nedochádza k zahojeniu defektu, existujú ďalšie techniky, ktorými sa možno pokúsiť o naštartovanie procesu hojenia. Ide o postupy finančne náročné, práčne a/alebo zložité, ktoré umožňujú buď vyčistenie, a/alebo stimulujú rast granulačného tkaniva a môžu pomôcť naštartovať hojenie v chronickej rane. V ďalšom texte sú spomenuté techniky, ktoré sú u nás používané, tzn. sú dobre dostupné aspoň na niektorých pracoviskách.

**Liečba riadeným podtlakom** (V.A.C., Genadyne). Ide o techniku určenú na liečbu rán vo fáze exsudácie a granulácie, aj rán infikovaných. Na plochu rany, ktorá nesmie obsahovať nekrózu, sa nakladá buď polyuretánová pena (V.A.C.) alebo gáza (Genadyne) a celá rana sa hermeticky prekryje fóliou. Na takto ošetrovanú ranu sa aplikuje odsávacie zariadenie. Krytie sa ponecháva na rane obvykle 48 hodín. Vytvorený podtlak stimuluje angiogenezu a rýchlosť rastu granulačného tkaniva je až dvojnásobná. Tisíc násobne sa redukuje bakteriálne osídlenie a miznú povlaky z rany. Krytie narušuje celistvosť bakteriálneho biofilmu (4). Vyčistená vygranulovaná rana je buď vhodná na aplikáciu dermo-epidermálneho štepu, alebo možno pokračovať bežnou liečbou. Je možné, že liečba riadeným

podtlakom modifikuje ďalšie hojenie rany (tzn. rana sa dobre hojí ďalej, aj keď už podtlak neaplikujeme). Liečba bola pôvodne určená na ošetrovanie hlbokých komplikovaných rán, v súčasnosti sa využíva aj na liečbu v dermatológii – pri dekubitoch a venózných vredoch. Pozoruhodný je účinok na opuch ošetrovanej končatiny (obrázok 1, 2, 3).

**Biodebridement** – liečba živočíchmi (larválna terapia) alebo ich produktmi (apiterapia – liečba medom). Pri larvárnej terapii sú v súčasnosti do rany aplikované sterilné larvy muchy *Lucilia sericata*. Larvy rastú a požierajú nekrotické časti tkaniva. Ich hlavný účinok však pravdepodobne spočíva vo vylučovaní látok s antibiatickým účinkom a látok stimulujúcich rast nového tkaniva. Potrebné je špeciálne priedušné krytie rany, tzv. klieťka (inak by larvy buď ušli, alebo sa zadusili). Metóda je v súčasnosti u nás pomerne dobre a výhodne dostupná, do budúcnosti ale treba rátať s pomerne vysokou cenou (cena jednej larvy je napríklad v SRN 1 €). Prípravky apiterapie nie sú u nás zatiaľ dostupné.

**Apligraf**. Ide o živú kožnú náhradu zloženú z ľudských keratinocytov usporiadaných vo forme epidermis a ľudských fibroblastov rozptýlených v kolagénovom matrix bovinného pôvodu. Apligraf je účinný v liečbe defektov pri syndróme diabetickej nohy a pri venózných vredoch aj v prípadoch zlyhania konvenčnej liečby. Mechanizmus účinku spočíva v produkcii rastových faktorov a ich odovzdávaní okoliu, čím sa normalizujú pomery v rane a proces hojenia môže fyziologicky napredovať. Apligraf je u nás dostupný na niekoľkých pracoviskách.

**Excízia spodiny defektu a následné plasticko-chirurgické krytie**. Ide o efektívny postup v prípade, že nie je postihnuté arteriálne zásobenie oblasti defektu. Zákrak je sprevádzaný výraznou stratou krvi a je potrebné ho realizovať na chirurgickom sále. Vychádza z predpokladu, že abláciou chronickej časti rany sa modifikuje postup hojenia – vzniká akútna rana, ktorá sa nechá vygranulovať. Šetrne možno ranu po vrstvách zrezať dermatómom. Na niektorých pracoviskách sa následne na ranu aplikuje liečba riadeným podtlakom, pri ktorom rana rýchlo vygranuluje a potom sa defekt prekryje dermoepidermálnym štepom. Krytie štepom je možné aj priamo po debridemente rany v jednom sedení, nedostatočná príprava lôžka na transplantáciu však vedie k odlúčeniu štepu.

**Skleroterapia perforátorových ciev podľa Fegana**. V súlade s predstavami o vzniku venózných defektov niektorí autori opisujú dobrý efekt tohto zákroku. Insuficientné perforátory možno s presnosťou približne 70 %



identifikovať ako hmatné defekty vo fascii okolo vredu (5). Pomocou dopplerovského prístroja možno určiť aj perforátory priamo v spodine vredu. Pri správnej technike skleroterapie je možné časť perforátorových žíl uzavrieť, čo môže mať pozitívny vplyv na hojenie defektu. Metóda sa problematcky realizuje na opuchnutej končatine, takže ju obvykle aplikujeme počas hospitalizácie, keď ustúpi opuch. Technicky je ošetrovanie pomerne náročné, musí sa realizovať u ležiaceho pacienta s elevovanou končatinou. Je potrebné mať vopred overenú priechodnosť hlbokého žilového systému (USG venózneho systému). Ošetrovanie by mal aplikovať skúsený terapeut, zákrok na perforátoroch patrí v prípade nedodržania správnej techniky medzi rizikové. Dodržiavať treba prísne intravaskulárnu aplikáciu látky (riziko nekrózy pri paravenóznom podaní pre vysokú koncentráciu roztoku), na použitie sklerotizačnej peny existujú rôzne názory (možné vyššie riziko flebotrombózy a pri extrakcii ihly má pena „zotrvačnosť“ pri vytekaní – tzv. leak), dodržiavať treba aj maximálne množstvo látky aplikovanej pri jednom

vypichu (0,5 ml). V tejto indikácii sa používa polidokanol v koncentrácii 3 %. Ošetrovanie je minimálne bolestivé a je potrebné, aby pacient po ňom chodil. Potenciálny prínos pre pacienta je významný a táto metóda je u nás pomerne málo využívaná.

**Chirurgické postupy** – operácie na perforátoroch, ligácia safenofemorálnej junkcie. Chirurgické postupy sú v súčasnosti stále využívané v liečbe venózných vredov. Zákroky sú rôzne, podliehajú miestnym zvykom, rovnako sú rôzne aj dosahované výsledky. Odporúča sa individuálny, flexibilný prístup k pacientovi.

### Záver

Aj napriek dobrému diagnostickému a terapeutickému postupu a vyčerpaniu všetkých možností sa príležitostne stáva, že k zahojeniu defektu nedochádza, inokedy sa podarí defekt za cenu obrovského úsilia a nákladov zahojiť, čoskoro však recidivuje. Aj čiastočné alebo dočasné zlepšenie pacientovho stavu má v tomto prípade význam a možno ho chápať ako cieľ liečby. Pacient s chronickým defektom môže

viesť kvalitný život, ak defekt nebolí, nezapácha, výrazne nesecernuje a nevyžaduje rozsiahle a časté ošetrovanie.

### Literatúra

1. Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA et al. Medical toxicology 3rd ed. Lippincott 2004. 2304 s.
2. Foster A, Spencer AM, Edmonds SE. Deterioration of diabetic foot lesions under hydrocolloid dressings. Pract Diabetes International 1997; 14(2): 62–64.
3. Brunardi FC, Andersen DK, Billiar TR et al. Schwartz's Principles of Surgery. McGraw-Hill Comp. Inc. 2005; 337 s.
4. Lorée S, Dompartin A, Penven K et al. Is Vacuum Assisted Closure a valid technique for debriding chronic leg ulcers? J Wound Care 2004; 13(6): 249–252.
5. Goldman MP. Sclerotherapy. Treatment of Varicose and Telegiectatic Leg Veins. 2-nd ed. Mosby 1995. 519 s.

### MUDr. Tomáš Kopal

Kožné oddelenie NsP, Považská Bystrica  
Nemocničná 986  
017 01 Považská Bystrica  
tomas.kopal@nemocnicapb.sk



# Vaskulárna medicína

## - nový odborný časopis

Spoločnosť **SOLEN** začala vydávať nový odborný časopis **VASKULÁRNA MEDICÍNA**. Recenzovaný postgraduálny interdisciplinárny lekársky časopis je určený **pre širokú odbornú lekársku verejnosť** a zameriava sa na aktuálne otázky klinickej patofyziológie, diagnostiky, prevencie a liečby **cievnych chorôb**.

**VASKULÁRNA MEDICÍNA** bude vychádzať 4-krát ročne.

**Využite jedinečnú možnosť objednať si časopis na rok 2010 zadarmo.**

#### Hlavní editori časopisu:

- prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.
- prof. MUDr. Vladimír Šefránek, PhD.
- prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

#### Vychádza v spolupráci:

- Slovenská angiologická spoločnosť SLS
- Slovenská spoločnosť cievnej chirurgie SLS
- Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu
- Pracovná skupina kardiiovaskulárnej a intervenčnej rádiológie pri Slovenskej rádiologickej spoločnosti SLS

#### Hlavné témy 4 čísiel v roku 2010:

- Venózný tromboembolizmus
- Mozgová ischémia
- Končatinová ischémia
- Cievny systém a vysoký krvný tlak

#### Časopis si možno objednať:

- on-line: na [www.solen.sk](http://www.solen.sk)
- e-mailom: [predplatne@solen.sk](mailto:predplatne@solen.sk)
- faxom: 02/5465 1384

