LECZENIE RAN 2017;14(1):9–12
© Evereth Publishing, 2017

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

MAREK KUCHARZEWSKI[1] | KATARZYNA WILEMSKA-KUCHARZEWSKA[2]

ZASTOSOWANIE HEMOGLOBINY UTLENOWANEJ W LECZENIU NIEGOJĄCYCH SIĘ OWRZODZEŃ ŻYLNYCH GOLENI – DOŚWIADCZENIA WŁASNE

THE USE OF OXYGENATED HEMOGLOBIN IN TREATMENT OF NON-HEALING LOWER LIMB VENOUS ULCERATIONS – OUR OWN EXPERIENCES

STRESZCZENIE: Na każdym etapie procesu gojenia rany niezbędny jest tlen. Jego brak przyczynia się do powstania rany przewlekłej. Dostarczanie tlenu do rany jest możliwe dzięki miejscowemu użyciu aerozolu z hemoglobiną. W pracy przedstawiono własne doświadczenia w stosowaniu preparatu z hemoglobiną u 10 chorych z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi goleni. W trakcie 6-tygodniowego użytkowania tego preparatu u trzech pacjentów owrzodzenia uległy zagojeniu, a u pozostałych badanych ich powierzchnia zmniejszyła się o 43–68%. Miejscowe zastosowanie aerozolu z hemoglobiną przyspieszyło proces gojenia ran.

SŁOWA KLUCZOWE: hemoglobina w aerozolu, niegojące się owrzodzenia żylne goleni

ABSTRACT: Wound healing requires the presence of oxygen at each of its phases. Lack of oxygen may lead to formation of refractory wounds. Oxygen can be supplied through local application of hemoglobin in the form of a spray. The aim of this paper is to show our own experience in treating 10 patients suffering from chronic venous ulcerations of the lower limb with a spray containing hemoglobin. During the six-week regimen, complete wound closure was attained in 3 patients, whereas in the remaining patients the size of the wound was reduced from 43% to 68%. Local application of the spray containing hemoglobin decreased wound healing time.

KEY WORDS: hemoglobin spray, non-healing venous ulcerations of the lower limbs

1 Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologicznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

2 Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

MAREK KUCHARZEWSKI
Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze,
Tel.: 32 272 22 01,
e-mail: kucharzewskimarek@poczta.onet.pl

Wpłynęło: 20.02.2017
Zaakceptowano: 17.03.2017
DOI: dx.doi.org/10.15374/LR2017003

WSTĘP

Rana jest przerwaniem ciągłości tkanki, powstającym pod wpływem działania czynnika mechanicznego, fizycznego lub chemicznego. Proces gojenia może być doraźny przez rychłozrost lub odroczony przez ziarninowanie. Drugi ze sposobów gojenia dotyczy ran o znacznych rozmiarach, nieregularnym kształcie czy zakażonych. W takich przypadkach ubytek skóry wypełnia się ziarniną, a następnie naskórek narasta z brzegów rany do jej środka, do momentu, aż pokryje całą zmianę. W procesie gojenia rany wyróżnia się następujące fazy: hemostatyczną, zapalną, proliferacji i przebudowy [1, 2].

Ranę, która nie podlega wyżej opisanemu procesowi fizjologicznej naprawy, nazywa się przewlekłą, niegojącą się lub trudno gojącą się. Należy podkreślić, że nie ma jednoznacznego kryterium czasowego, w którym rana powinna ulec wygojeniu. Niektórzy badacze podają 6 tygodni, a inni 8–12 tygodni. Jeszcze inni są zdania, że poza czasem trwania rany, istotna jest ocena jej powierzchni. Ubytek zostaje zaklasyfikowany jako trudno gojący, jeżeli nie zmniejsza swojej powierzchni o co najmniej 20–40% pomimo 4-tygodniowego leczenia. Do ran przewlekłych zalicza się: owrzodzenia pochodzenia żylnego, tętniczego i mieszanego, zespół stopy cukrzycowej (ZSC), odleżyny, oparzenia i odmrożenia [1, 2].

Do czynników, które zaburzają proces prawidłowego gojenia rany, zalicza się: podeszły wiek, niedożywienie, cukrzycę, zakażenie, przewlekły stres, nikotynizm oraz stosowane leki. Przewlekły stres powoduje wydzielanie katecholamin, które prowadzą do obkurczenia obwodowych naczyń krwionośnych. Skutkuje to niedotlenieniem tkanek

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

i uwalnianiem glikokortykosteroidów, które hamują fazę zapalną i zmniejszają wytwarzanie cytokin: interleukiny 1 i 6 (IL-1 i IL-6) oraz TNF-α (ang. tumor necrosis factor α). Wymienione czynniki powodują zatrzymanie procesu gojenia rany na etapie zapalnym i brak możliwości przejścia do następnych faz. W środowisku rany przewlekłej występuje zwiększona synteza cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-1β oraz IL-6). Utrudniają one migrację i proliferację fibroblastów oraz biosyntezę kolagenu. Cytokiny te powodują apoptozę fibroblastów i prekursorów komórek biorących udział w angiogenezie [2, 3]. Na każdym etapie gojenia potrzebny jest tlen (O_2). Poprawa podaży O_2 w niedotlenionych ranach przewlekłych ma coraz większe znaczenie. Dlatego coraz częściej wykorzystuje się miejscowe i układowe leczenie tlenem [4–6]. Miejscowo stosuje się hemoglobinę (HGB) w formie aerozolu do rozpylania na ranę.

Celem pracy była ocena wpływu utlenowanej hemoglobiny na niegojące się owrzodzenia goleni pochodzenia żylnego.

MATERIAŁ I METODY

MATERIAŁ

Do badania zakwalifikowano 10 chorych (6 kobiet i 4 mężczyzn) z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego, leczonych w Przychodni Chirurgicznej Powiatowego Centrum Zdrowia SA w Kluczborku. Pacjenci znajdowali się w przedziale wiekowym 55.–88. rok życia (średnia – 70,2 roku). Powierzchnia owrzodzeń u badanych osób wynosiła 6,8–18,8 cm^2 (średnia – 13,5 cm^2), a choroba trwała od 10,8 do 15,4 roku (średnia – 12,3 roku). Indeks kostka/ramię (ang. ankle-brachial index – ABI) wahał się w przedziale 0,9–1,1 (średnia – 0,96). Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index – BMI) wynosił od 28,3 kg/m^2 do 38,8 kg/m^2.

METODY

U wszystkich chorych badano przepływ krwi w układzie żylnym kończyn dolnych metodą USG Doppler przy użyciu aparatu Hitachi.

Wyznaczono także wskaźnik ABI, który dla wszystkich osób objętych badaniem mieścił się w prawidłowych wartościach (od 0,9 do 1,4).

U wszystkich chorych wyznaczono BMI, wykorzystując wzór:

$$BMI = \frac{m}{h^2}$$

gdzie: m – masa chorego (kg); h – wzrost chorego (m).

Przekroczenie wartości 30 (kg/m^2) klasyfikowało badanego jako osobę z otyłością.

Miejscowe leczenie owrzodzenia żylnego rozpoczynano od przemycia roztworem soli fizjologicznej. Ranę odkażano preparatem z zawartością dichlorowodorku oktenidyny (Octenisept®). Następnie oczyszczano chirurgicznie z tkanek martwiczych, włóknika i wybujałej ziarniny. Kolejno na owrzodzenie przykładano na trzy minuty kompresy nasączone preparatem Granudacyn® (lawaseptyk biozgodny z hemoglobiną na bazie kwasu podchlorawego i podchlorynu sodu). Przed każdym podaniem aerozolu Granulox® (Sasto-Med, Germany) owrzodzenia spłukiwano roztworem kwasu podchlorawego (Granudacyn®). Preparat Granulox® zawiera 10% karbamylowaną hemoglobinę, 0,7% fenoksyetanol, 0,9% roztwór chlorku sodu oraz 0,05% N-acetylocysteinę w roztworze wodnym. Granulox® rozpylano równomiernie na dno owrzodzenia z odległości 5 cm. Następnie zakładano opatrunek piankowy Mepilex® Ag (opatrunek nie blokuje dostępu tlenu do rany) i bandaż nieelastyczny. U wszystkich chorych stosowano kompresjoterapię przy użyciu bandaży elastycznych. Opatrunek zmieniano co 2 dni przez 4 tygodnie.

U chorych przed podjęciem leczenia, a także po dwóch, czterech i sześciu tygodniach terapii wykonywano pomiar planimetryczny owrzodzenia oraz badanie mikrobiologiczne.

WYNIKI

W Tabeli 1 i na Ryc. 1. przedstawiono powierzchnie owrzodzeń żylnych goleni u 10 chorych przed leczeniem oraz po dwóch, czterech i sześciu tygodniach terapii.

U trzech pacjentów rany uległy zagojeniu po sześciu tygodniach leczenia. U dwóch kobiet ubytki zmniejszyły się po dwóch tygodniach miejscowego stosowania utlenowanej hemoglobiny, odpowiednio o 40% i 29% (Tabela 2). U tych samych chorych po kolejnych dwóch tygodniach prowadzenia terapii powierzchnia owrzodzenia uległa zmniejszeniu o 51%, a po następnych 14 dniach rany zagoiły się. U jednego mężczyzny po dwóch tygodniach leczenia powierzchnia owrzodzenia zmniejszyła się o 39%, w kolejnych 14 dniach – o 42%, a po następnych dwóch tygodniach rana uległa wygojeniu.

U pozostałych siedmiu badanych osób powierzchnia owrzodzenia uległa zmniejszeniu o 12–28%. Po 14 dniach stosowania preparatu Granulox® rany pomniejszyły się o 23–34%. Po sześciu tygodniach leczenia powierzchnia owrzodzenia u tych chorych zmniejszyła się o 43–68%.

Procent zmniejszania się powierzchni owrzodzenia w trakcie leczenia u poszczególnych chorych przedstawiono w Tabeli 2 i na Ryc. 2.

OMÓWIENIE

Gojenie się ran przewlekłych jest złożonym procesem, w których nakładają się na siebie kolejne fazy. Jedną

© Evereth Publishing, 2016

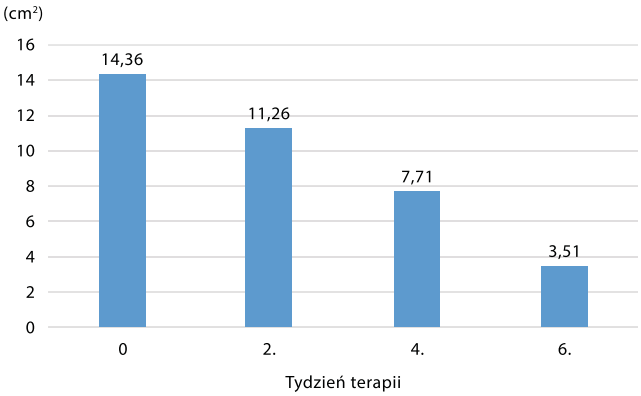
Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Powierzchnia owrzodzeń goleni przed i w trakcie leczenia.

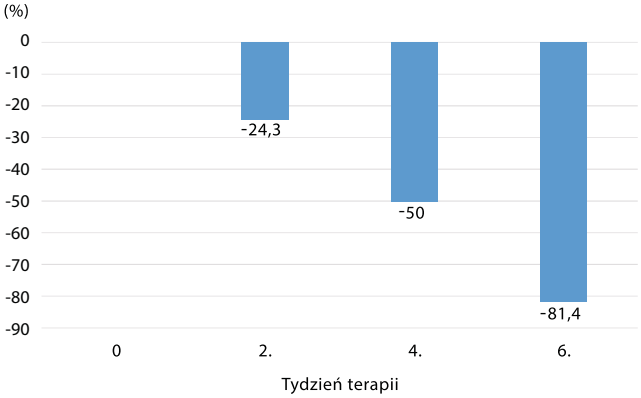
Pacjent	Powierzchnia owrzodzenia (cm^2)			
	Przed leczeniem	2. tydzień leczenia	4. tydzień leczenia	6. tydzień leczenia
1	6,8	4,08	1,99	Zagojone
2	18,8	16,2	12,3	7,4
3	10,4	7,4	3,8	Zagojone
4	16,2	13,2	9,8	4,6
5	12,9	9,3	6,5	1,9
6	17,8	15,1	10,2	5,8
7	16,8	12,2	9,4	4,4
8	17,4	13,9	9,2	4,9
9	18,1	16,0	10,9	6,1
10	8,4	5,2	3,0	Zagojone

Tabela 2. Szybkość zmniejszania się powierzchni owrzodzenia goleni w trakcie leczenia.

Pacjent	Szybkość zmniejszania się powierzchni owrzodzenia (%)		
	Po 2 tygodniach	Po 4 tygodniach	Po 6 tygodniach
1	40	51 (71%)	51 (100%)
2	14	24 (35%)	40 (61%)
3	29	51 (63%)	51 (100%)
4	19	26 (40%)	53 (72%)
5	28	30 (50%)	68 (85%)
6	16	32 (43%)	43 (67%)
7	23	23 (44%)	53 (74%)
8	20	34 (47%)	47 (72%)
9	12	32 (40%)	45 (66%)
10	39	42 (64%)	42 (100%)



Ryc. 1. Średnia powierzchnia owrzodzeń (cm^2) po 2, 4 i 6 tygodniach stosowania preparatu Granulox®.



Ryc. 2. Procentowe zmniejszanie się powierzchni owrzodzeń w trakcie terapii u badanych pacjentów.

z najważniejszych substancji, biorących udział w gojeniu ran ostrych i przewlekłych, jest tlen. Uczestniczy on we wszystkich etapach gojenia. Brak tlenu jest jedną z głównych przyczyn rozwoju rany przewlekłej. Dochodzi do niedotlenowania nie tylko samej rany, lecz także okolicznych tkanek [5–8]. Jedną z metod, która poprawia utlenowanie niedotlenionych tkanek, jest hiperbaria (ang. hyperbaric oxygen therapy – HBOT). Jeżeli w ranie występuje duży wysięk, miejscowa terapia hiperbaryczna może być nieskuteczna. Wynika to z niedostatecznego dostarczania tlenu przez warstwę wysięku w ranie, która działa jako bariera dla dyfuzji O_2. Warstwa ta uniemożliwia dostarczenie tlenu do fibroblastów i keratynocytów, które są niezbędne w procesie gojenia ran. W celu ułatwienia dyfuzji O_2 do dna ubytku, zastosowano hemoglobinę jako nośnik. Preparat Granulox® to aerozol zawierający wysokooczyszczoną HGB uzyskaną ze świń hodowlanych. Hemoglobina ta nie stwarza żadnych zagrożeń zdrowotnych dla ludzi, ponieważ świnie nie cierpią na choroby prionowe. HGB jest równomiernie rozprowadzana w obrębie owrzodzenia, wiąże się z tlenem z otoczenia i transportuje go do dna rany na zasadzie ułatwionej dyfuzji. Tam O_2 uwalniany jest do rany. Proces ten zapewnia utlenienie tkanek do 72 godzin [6–9].

Arenbergerova i wsp. w swoich badaniach leczyli 72 chorych, u których owrzodzenia utrzymywały się od trzech miesięcy do 6 lat (średnio – 2 lata) [10]. Pacjentów podzielono na dwie grupy. U 36 chorych z owrzodzeniami żylnymi goleni (grupa I) zastosowano miejscowo hemoglobinę w sprayu. Natomiast u chorych w grupie II użyto 0,9% roztworu NaCl. Następnie na owrzodzenia u wszystkich badanych osób nakładano opatrunek Nanotextille® (firmy Elmarco, Czechy) i stosowano kompresjoterapię. Terapię prowadzono przez 13 tygodni. Powierzchnia owrzodzenia była mierzona przed leczeniem oraz w 4., 8. i 13. tygodniu terapii. Średnia powierzchnia rany u chorych w grupie I na początku badania wynosiła 18,6 cm^2, a po 13 tygodniach – 10,2 cm^2. Natomiast średnia powierzchnia owrzodzeń w grupie II wynosiła 17,5 cm^2, a po leczeniu zwiększyła się do 20,2 cm^2. Średnia powierzchnia ran w grupie I zmniejszyła się o 53%, w przeciwieństwie do grupy II, gdzie zwiększyła się o 21%.

Arenberger i wsp. podsumowali wyniki klinicznego badania, przeprowadzonego u chorych w Czechach, Meksyku

© Evereth Publishing, 2016

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

i Niemczech [11]. Badanie to obejmowało 82 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi goleni, których powierzchnia nie przekraczała 35 cm^2. U wszystkich badanych zaaplikowano łącznie ponad 2000 dawek preparatu Granulox® (średnio około 26 dawek na pacjenta). U chorych leczonych w Czechach uzyskano 100% zagojenia owrzodzeń, w Meksyku – rany uległy wygojeniu u 93% badanych, a w Niemczech – u 75% chorych. U żadnej z leczonych osób nie obserwowano uczulenia na świńską hemoglobinę.

W niniejszym badaniu uzyskano podobne wyniki. Średnia powierzchnia owrzodzenia u chorych przed badaniem wynosiła 14,6 cm^2, a po sześciu tygodniach leczenia tylko 3,51 cm^2. U trzech pacjentów rany zagoiły się. Natomiast u pozostałych osób średnia powierzchnia owrzodzeń zmniejszyła się o 43–68%.

Zastosowanie preparatu Granulox® u chorych z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego wpływało na proces gojenia ran już po dwóch tygodniach leczenia [12].

Preparat był także stosowany w owrzodzeniach u chorych ze stopą cukrzycową oraz w odleżynach [13–16]. U wszystkich pacjentów rany goiły się szybciej.

Petri i wsp. mierzyli stężenie tlenu w skórze w okolicy owrzodzenia pochodzenia żylnego u 5 chorych [17]. Pomiaru dokonywali przed oraz 5 i 20 minut po miejscowym podaniu hemoglobiny w sprayu. Autorzy badania stwierdzili, że średnie stężenie tlenu przed badaniem wynosiło 56,4%. Po 5 minutach od podania hemoglobiny średnia saturacja znamiennie statystycznie wzrosła do 69%, a po 20 minutach do 78%. Autorzy uważają, że miejscowe podanie hemoglobiny prowadzi do wzrostu stężenia tlenu w tkankach owrzodzenia.

WNIOSKI

1. Na podstawie uzyskanych wyników Autorzy sugerują, że miejscowe zastosowanie hemoglobiny w aerozolu w grupie pacjentów z ranami przewlekłymi powoduje przyspieszenie gojenia owrzodzeń żylnych goleni.
2. HGB może być z powodzeniem stosowana w leczeniu różnych rodzajów ran, w których dochodzi do hipoksji.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Potempa M, Jonczyk P, Janerka M, Kucharzewski M, Kawczyk-Krupka A. Rany przewlekłe – epidemiologia i czynniki wpływające na proces gojenia. Leczenie Ran 2014;11(2):43–50.
2. Rojczyk-Gołębiewska E, Wilemska-Kucharzewska K, Pałasz A, Kucharzewski M. Rola angiogenezy w gojeniu ran. Leczenie Ran 2015;12(1):1–7.
3. Wilemska-Kucharzewska K, Bednarczyk M, Rojczyk E, Pałasz A, Kucharzewski M. Rola cytokin w procesie gojenia ran. Leczenie Ran 2015;12(1):41–47.
4. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. J Wound Care 2008;17(9):399–402.
5. Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. Wound Repair Regen 2009;17(1):1–18.
6. Hunt SD. Topical oxygen-haemoglobin use on sloughy wounds: positive patient outcomes and the promotion of self-care. Wound UK 2015;11:90–95.
7. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. Br J Dermatol 2010;163(2):257–268.
8. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. Derm Surg 2008;34(9):1159–1169.
9. Dissemond J, Kröger K, Storck M, Risse A, Engels P. Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. J Wound Care 2015;24(2):53–54, 56–60, 62–63.
10. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakiotis S, Dubská Z, Arenberger P. Effect of topical haemoglobin on healing in patients with venous leg ulcers. Hautarzt 2016;64(3):180–186.
11. Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M et al. Clinical results of the application of a hemoglobin spray to promote healing of chronic wounds. GMS Krankenhaushyg Interdiszip 2011;6(1):1–9.
12. Norris R. A topical hemoglobin spray for oxygenating chronic venous leg ulcers: a pilot study. Br J Nurs 2014;23(Suppl. 20):S48–S53.
13. Chadwick P. Pilot study: haemoglobin spray in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. Wound UK 2014;10:76–80.
14. Hunt SD, Elg F. Clinical effectivenes of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. Dabet Foot Ankle 2016;7:33101.
15. Bateman SD. Topical haemoglobin spray for diabetic foot ulceration. Br J Nurs 2015;24(Suppl. 12):S24–S29.
16. Tickle J. A topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: a pilot study. Br J Community Nurs 2015;Suppl. 12:S14–S18.
17. Petri M, Stoffels I, Jose J et al. Photoacoustic imaging of real-time oxygen changes in chronic leg ulcers after topical application of a haemoglobin spray: a pilot study. J Wound Care 2016;25(2):87, 89–91.

© Evereth Publishing, 2016