

ULOGA OBLOGA ZA UNIŠTENJE I REFORMACIJU BIOFILMA U VRIJEDU

SUZANA TUNUKOVIĆ

Stoma medical d.o.o., Zagreb, Hrvatska

Primjena suportivnih obloga za rane važan je čimbenik za uspješan rezultat suvremenog liječenja kroničnog vrijeda. Pravilan odabir obloge ključan je za brži i kvalitetniji, te u konačnici i isplativiji ishod liječenja. S obzirom na izrazito veliki broj generičkih vrsta i njihovih varijanti, kao glavni element za pravilan odabir obloge najvažnije je poznavati mehanizme djelovanja i kliničke dokaze o učinkovitosti obloge, na što više lokalnih faktora u vrijedu koji odgađaju i otežavaju cijeljenje vrijeda. Pojava suportivne obloge koja ima svojstva djelovanja na klinički identificirana tri ključna lokalna faktora, koji u najvećoj mjeri otežavaju cijeljenje vrijeda, a to su eksudat, infekcija i biofilm, dobiven je značajan iskorak u stvaranju optimalnih uvjeta za brže cijeljenje kroničnog vrijeda. Nove obloge, koje objedinjavaju hidrofiber tehnologiju i Ag+ tehnologiju, omogućuju učinkovitu antimikrobnu kontrolu i istodobno preveniraju ponovno formiranje biofilma, najtvrdokornijeg čimbenika koji podržava kroničnu upalnu reakciju i time značajno odgađa cijeljenje vrijeda.

Ključne riječi: kronični vrijed, eksudat, infekcija, biofilm, hidrofiber, Ag+ tehnologija

Adresa za dopisivanje: Suzana Tunuković dr.med
Stoma medical d.o.o
Folnegovićeva cesta 1/VIII
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta : stunukovic@stoma-medical.hr

UVOD

Previjanje kroničnog vrijeda potpornim oblogama danas je zlatni standard. Moderne obloge su u svakom pogledu nezamjenjiva lokalna terapija koja stvara optimalne uvjete za cijeljenje rane, a pri tome su daleko isplativije u odnosu na klasičan prijevoj gazom. U posljednjih nekoliko godina sve je veći broj referenci koje ukazuju na ključne čimbenike koji utječu na odgađanje procesa cijeljenja rana, a izdvojena su tri izrazito štetna lokalna faktora: nekontrolirani eksudat, infekcija i pojava biofilma u rani. Razvojem novih tehnologija upravo se ciljano djelovalo na sva tri ključna čimbenika i time postigao iskorak u suvremenom liječenju kroničnog vrijeda. Nastala je nova generička skupina obloga, pod nazivom „hidrofiber obloga sa srebrom i dezinficijensom“ koja svojom strukturom vlakna (hidrofiber vlakno) maksimalno upija i zadržava eksudat iz rane, zajedno sa štetnim MMP (matriks-metaloproteinazama) i ROM (reaktivnim metabolitima kisika), te istodobno sprječava isušivanje dna rane ili maceraciju okolne kože. Osim strukture vlakana koja kontrolira eksudat iz rane, prisutnost iona srebra u koncentraciji koja je citotoksična za bakterije i omo-

gućuje baktericidno djelovanje (1,2 % ionskog srebra) nije bila dovoljna za aktivniju ulogu u slučaju pojave biofilma u rani. Zbog toga je razvijena potpuno nova tehnologija koja se sastoji od kombinacije hidrofiber vlakna s ionskim srebrom te dvije vrste dezinficijensa: etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA) i benzetonij klorid (BeCl). Ova višestruka kombinacija u sastavu obloge aktivno razara već stvoreni biofilm na rani, ali što je još važnije, prevenira njegovo ponovno formiranje. Kronični vrijed je s jedne strane izvor velikih troškova za zdravstveni sustav, a s druge je klinički problem, jer zahtijeva kontinuiranu primjenu novih tehnologija koje je potrebno dobro poznavati kako bi u individualnoj terapiji dobili najbrže rezultate (1).

Istraživanje provedeno na velikom uzorku od 590 000 pacijenata s kroničnim vrijedom u Velikoj Britaniji, gdje ukupno liječenje kroničnog vrijeda uzrokuje trošak od 3 % ukupnog budžeta za zdravstveno osiguranje, dovelo je do sljedećih zaključaka: jedna od četiri rane ne zacjeljuje unutar 6 mjeseci, infekcija rane je najznačajniji faktor zbog kojeg rana ne cijeli, a treći je da bilo koji razvoj komplikacija značajnije povećava troškove liječenja. Rane koje se pogoršavaju, tj. postaju

sve veće, stvaraju više eksudata, vonja ili su inficirane s komplikacijama koje zahtijevaju hospitalizaciju, koštaju 2 do 6 puta više tjedno od rana koje cijele uredno u očekivanom roku (2,3).

Jedna od tri značajne komplikacije, uz maceraciju i infekciju je i pojava biofilma na kroničnom vrijeđu. Da bi potporna obloga mogla djelovati na biofilm u smislu uništenja i njegovog ponovnog formiranja, bilo je potrebno kreiranje nove tehnologije u smislu inovacije s jedne strane i sveobuhvatnosti djelovanja na više lokalnih čimbenika s druge strane. Kako bi se detaljnije objasnio mehanizam djelovanja na sva tri ključna čimbenika, potrebno je pojasniti fizikalne i kemijske principe tog djelovanja, a prije svega neophodno je diferencirati zbog čega je istodobno djelovanje na baš ta tri elementa toliko važno za zacjeljivanje kroničnog vrijeđa.

KONTROLA EKSUDATA KAO ČIMBENIKA U ODGOĐENOM CIJELJENJU VRIJEĐA HIDROFIBER TEHNOLOGIJOM

Eksudat iz rane je biološka tekućina koja sadrži veliki broj staničnih i enzimskih elemenata i metabolita. Veliki broj prisutnih struktura je poticajan za cijeljenje rane. Tako npr., polimorfni leukociti i makrofagi izlučuju faktore rasta koji stimuliraju angiogenezu, a zaduženi su i za imunološki odgovor na strane elemente u samoj rani. Inhibitori MMP's blokiraju njihovo štetno djelovanje na tkivo. Prisutnost glukoze izvor je energije za stanice, a anorganske soli sudionik su stvaranja pH ravnoteže. Serumski proteini poput globulina ili albumina omogućuju kontrolu osmotskog tlaka, imunološki odgovor i transportne su molekule. Osim što je eksudat rane kompleksan, po svom je sastavu istodobno i individualan, pa će tako rane koje imaju visoku koncentraciju MMP-a biti daleko dugotrajnije i kompleksnije za zacjeljivanje. Uloga eksudata je izrazito fiziološka u procesu cijeljenja rane. Pozitivna funkcija eksudata je ponajprije u preveniranju isušivanja dna rane čime se omogućuje brža i bolja migracija stanica. Eksudat pomaže imunološkom odgovoru i potiče na taj način separaciju mrtvog od oštećenog tkiva (autolitički proces). Eksudat osigurava esencijalne nutritivne sastojke za stanični rast. Ako eksudat postane neumjeren i nekontroliran, kao što je to često kod kronične rane, u tom slučaju je direktno odgovoran za maceraciju okolnog tkiva s usporenom epitelizacijom. Zbog velike koncentracije upalnih elemenata koji se zadržavaju na dnu defekta tkiva dolazi do povećane destrukcije, umjesto sinteze, i kontinuiranog oštećenja novonastalih mladih stanica.

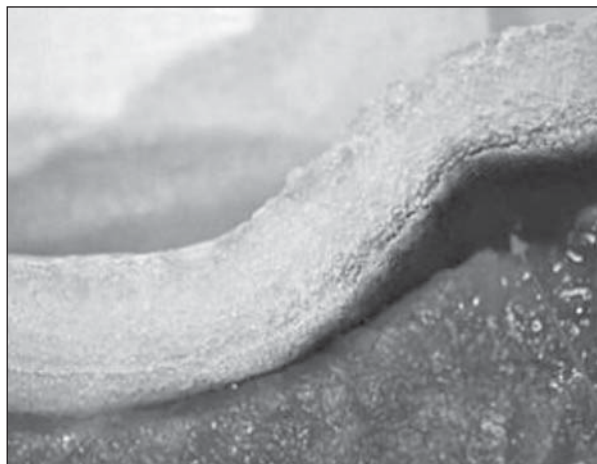
Dokazano je da u ekscesivnom eksudatu postoji fibronektin koji djeluje denaturirajuće uz visoku koncentraciju neutrofilnih elastaza i MMP-a koja mijenja i mitozu fibroblasta, a time i smanjuje mogućnost uspješne sinteze kolagena (4).

Iz svega navedenog u lokalnoj terapiji modernim oblogama izrazito je važno da struktura vlakna obloge upije višak eksudata, zadržava dno rane vlažnim i omogućuje lateralno istjecanje preko osjetljivog ruba rane.

Na primjeru hidrofiber obloge, koja upija 25 puta više od svoje težine, a istodobno je dokazano da u strukturi vlakna zadržava destruktivne enzime, upravo zbog osobine da onemogućuje širenje eksudata preko ruba rane, značajno pomaže bržem i kvalitetnijem cijeljenju rane. Vlakno takvih karakteristika ima i sposobnost prijanjanja uz dno rane ne ostavljajući mrtve prostore u kojima bi se mogle razmnožavati bakterije ili nagomilavati stanični detritus koji klinički vodi u formiranje fibrinskih naslaga i nekroza u dnu rane.

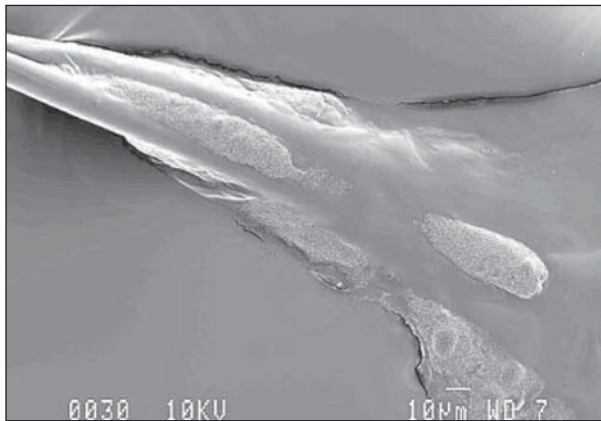


Sl. 1. Kontakt hidrofiber obloge i dna rane



Sl. 2. Mrtvi prostor ako nema kontakta obloge s dnom rane

Sl.1 pokazuje intimni kontakt hidrofiber obloge i dna rane, a sl. 2 prikazuje kako mogu postojati mrtvi prostori. ako obloga nema tu sposobnost. Hidrofiber vlakna imaju i sposobnost mehaničkog imobiliziranja bakterija u samu strukturu vlakna, čime se sa dna rane mehanički uklanja višak slobodnih bakterija, što se vidi na slikama u elektronskom mikroskopu (13).



Sl. 3. Hidrofiber vlakno s inkapsuliranim bakterijama u slici snimljenoj elektronskim mikroskopom.

Hidrofiber vlakno primjer je izvrsne kontrole eksudata čime se omogućuju optimalni vlažni uvjeti za cijeljenje rane, onemogućuje djelovanje štetnih enzima i bakterija te se na taj način smanjuje rizik od nastanka infekcija ili formiranja biofilma u rani (5,6).

KONTROLA BROJA BAKTERIJA U RANI LOKALNOM TERAPIJOM IONSKIM SREBROM

Jedna od najvažnijih uloga suvremenih obloga je i direktno djelovanje na bakterije, najčešće ionskim srebrom koje se nalazi u strukturi njihovog vlakna.

Temeljno pitanje učinkovitosti obloge sa srebrom je u mehanizmu otpuštanja ionskog srebra, antibakterijskom spektru djelovanja s jedne strane i testiranja na eventualnu citotoksičnost za fibroblaste, pojavu hiperpigmentacije i sigurnosti primjene na velikim tjelesnim površinama u smislu moguće sistemske apsorpcije (7).

Da bi suportivna obloga djelovala na biofilm u osnovi svog djelovanja, srebro mora biti dostupno na način da se otpušta kontinuirano tijekom čitavog vremena stajanja obloga na rani, da je ta koncentracija baktericidna, a nije toksična za ostale stanične elemente i da je sigurna za primjenu (8).

S obzirom na veliki javnozdravstveni problem oko rezistencije bakterija na sistemske terapije, posebice kod

kroničnih rana koje imaju i općenito lošiju perfuziju, povećan je i zahtjev da se u najnovijoj lokalnoj terapiji djeluje ne samo na bakterije već i na sam biofilm, ako je prisutan u kroničnoj rani.

Ako se lokalna terapija, u smislu održavanja stupnja čistoće dna rane i na taj način kontrole broja bakterija ne provodi na dobar način, vrlo brzo će se na dnu takvog kroničnog vrijeda formirati i biofilm. U prilog toj konstataciji je i podatak da u 60 % kroničnih rana postoji prisutnost biofilma (9). U kontroliranim studijama *in vivo* otkriveno je da biofilm usporava stvaranje i epitelizaciju granulacijskog tkiva, čime postaje i fizička barijera za cijeljenje rane.

Biofilm je i rezervoar za ponovnu disperziju mikroorganizama čime se uspostavlja zatvoren krug i značajno usporava cijeljenje rane. Nekontroliranom i prečestom primjenom sistemskih antibiotika vremenom su se razvili rezistentni sojevi bakterija koji dodatno otežavaju liječenje kroničnog vrijeda. Time je još značajnijom postala potreba za lokalnom antibakterijskom oblogom, koja zaista ima učinkovito djelovanje na široki antibakterijski spektar, s napomenom da u slučaju dokazane infekcije time nikada ne izostavljamo sistemsku antibiotsku terapiju (10,11).

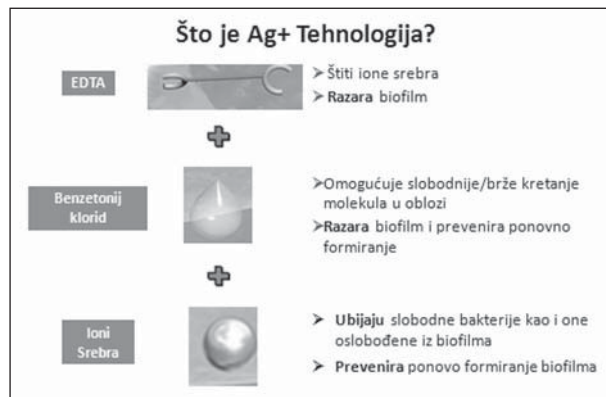
Pojava potporne obloge, koja po svojoj strukturi i sastavu mora sveobuhvatno djelovati na eksudat, infekciju i biofilm, veliki je doprinos lokalnoj terapiji kroničnog vrijeda. Kombinacijom osnovne strukture (hidrofiber vlakna) koje je dvostruko i prošiveno, ionskog srebra koje je aktivno baktericidno i djeluje do sedam dana, a dodatak od dvije supstancije: etilendiamidtetraoctena kiselina i benzetonij klorid velika su novost u suvremenom liječenju kroničnog vrijeda.

MEHANIZAM DJELOVANJA AG+ TEHNOLOGIJE U REFORMACIJI BIOFILMA U RANI

Mehanizam djelovanja hidrofiber obloge sa srebrom i dezinficijensima (EDTA i BeCl) klinički je uspješan model kombinacije kemijskih sastojaka koji zajedno omogućuju bolje i kontinuirano antibiofilm djelovanje u lokalnom tretmanu kroničnog vrijeda (sl. 4) (12).

Ag+ tehnologija djeluje na način da etilendiamintetraoctena kiselina služi kao nosač ionskog srebra koje se otpušta iz hidrofiber vlakna upijanjem eksudata iz rane. Osim toga, EDTA kao metalni kelator uklanja metale koji drže strukturu biofilma i tako razara postojeći biofilm, te omogućuje da se otpušteno ionsko srebro ne „potroši“ na ekstracelularni matriks samog biofilma. Benzetonij klorid, kao surfaktant, omoguću-

je brže kretanje tako zaštićenih molekula srebra, jer razara strukturu biofilma, tj. njegove sluzave zaštite, ekstracelularne polimerne tvari (EPS – engl. *Extracellular Polymer Substance*) i na taj način otvara put djelovanju srebra direktno na bakteriju (12-15).



Sl. 4. Shema Ag+ tehnologije (12)

Od velikog je značenja da prisutnost BeCl onemogućuje ponovno formiranje biofilma. Naime, nakon uklanjanja biofilma njegovo ponovno nastajanje počinje u vrlo kratkom vremenu, unutar 2 sata. Zbog te činjenice sve dosadašnje konzervativne, tj. mehaničke metode uklanjanja biofilma nisu bile adekvatne ni dovoljne (12,13).

Testiranjem u nezavisnom laboratoriju za medicinska istraživanja, na modelu biofilma *in vivo* s koloniziranim ranom pune debljine hidrofiber Ag+ obloga u usporedbi s antiseptičkom kontrolnom oblogom polihexametilen bigvanid (PHMB) pokazala je 95 % veće smanjenje biofilma nakon što su u 6 dana obloge mijenjali dva puta dnevno (16).

Dokaz učinkovitosti hidrofiber Ag+ obloge je široki antimikrobni spektar i vizualizacija razaranja biofilma elektronskim mikroskopom, a ono što je daleko najvažnije su klinički rezultati na kroničnom vrijedu koji nije dugotrajno zacjeljivao (17).

ZAKLJUČAK

Uloga obloga u uništenju i reformaciji biofilma moguća je ako obloga istodobno ima djelovanje i na eksudat i na infekciju, a u mehanizmu djelovanja na biofilm nije agresivna na osjetljive stanične elemente koji sudjeluju u fiziološkom procesu cijeljenja. Da bi se ostvarila učinkovitost same obloge u strukturi vlakna bile su neophodne tehnološke inovacije u smislu dodavanja dezinficijensa, čija uloga nije samo razaranja biofilma već i sprječavanje njegovog ponovnog formiranja. Time je Ag+ tehnologija ostvarila značajan pomak u

ostvarenju brzih kliničkih rezultata i smanjenju samih troškova liječenja direktnim preveniranjem komplikacija. Osim poznavanja struktura samih obloga i mehanizma djelovanja da bi se dobili optimalni rezultati u lokalnoj terapiji kroničnog vrijeda, neophodna je klinička identifikacija biofilma (primjenom postupnika), kao i pravilna primjena lokalne terapije gotovo na svakodnevnoj razini. Budućnost uspješnog liječenja kroničnog vrijeda uz primjenu suvremene hidrofилne obloge sa srebrom bit će uspješna uz individualiziranu dijagnozu prema kliničkom stanju i indikaciji čime će biti određena i adekvatna ciljana terapija.

L I T E R A T U R A

1. Chen WYJ, Rogers AA, Walker M, Waring MJ, Bowler PG, Bishop SM. A rethink of the complexity of chronic wounds – Implications for treatment. *ETRS Bulletin* 2003; 10: 65-9.
2. Harding K, Posnett J, Vowden K. A new methodology for costing wound care. *Int Wound J* 2012; doi: 10.1111/iwj.12006.
3. Drew P, Posnett J, Rusling L. The cost of wound care for a local population in England. *Int Wound J* 2007; 4: 149-55.
4. Walker M, Bowler PG, Cochrane CA. *In vitro* studies to show sequestration of matrix metalloproteinases by silver-containing wound care products. *Ostomy/Wound Manag* 2007; 53: 18-25.
5. Walker M, Parsons D. Hydrofiber Technology: its role in exudate management. *Wounds UK* 2010; 6: 31-8.
6. Brunner U, Eberlein T. Experiences with hydrofibres in the moist treatment of chronic wounds, in particular of diabetic foot. *VASA* 2000; 29: 253-7.
7. Parsons D, Bowler PG, Myles V, Jones SA. Silver antimicrobial dressings in wound management: A comparison of antibacterial, physical and chemical characteristics. *Wounds* 2005; 17: 222-32.
8. Bowler P, Jones S, Towers V, Booth R, Parsons D, Walker M. Dressing conformability and silver-containing wound dressings. *Wounds UK* 2010; 6: 14-20.
9. James GA, Swogger E, Wolcott R i sur. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 37-44.
10. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *J. Burns Trauma* 2013; 1: 5-12.
11. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-8.
12. Antimicrobial activity and prevention of biofilm reformation by AQUACEL[®] Ag+ EXTRA dressing. Scientific background report WHRI3857 MA236. 2013. Data on file, ConvaTec Inc.
13. Antimicrobial activity against CA-MRSA and prevention of biofilm reformation by AQUACEL[®] Ag+ EXTRA dressing. Scientific background report WHRI3875 MA239. 2013. Data on file, ConvaTec Inc.

14. Physical Disruption of Biofilm by AQUACEL® Ag+ Wound Dressing. Scientific Background report WHRI3850 MA232. 2013. Data on file, ConvaTec Inc.

15. Bowler PG, Welsby S, Towers V i sur. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. Int Wound J 2012; 9; 387-96.

16. Parsons D, Mustoe T, Seth A. A new anti-biofilm Hydrofiber™ dressing: an in vivo investigation. Presented at Wounds UK, 2013.

17. Harding K, Ivans N, Cains J, Peters K, Parsons D. A new anti-biofilm dressing – a clinical study. Poster presented at EWMA 2013.

SUMMARY

THE ROLE OF WOUND DRESSING IN BIOFILM DESTRUCTION AND REFORMATION

S. TUNUKOVIĆ

Stoma medical d.o.o., Zagreb, Croatia

Application of supportive wound dressing is an important segment for successful result of modern treatment of chronic ulcers. The right choice of dressing is the key to faster, better, and ultimately more cost-effective treatment outcome. Due to the extremely large number of generic types and variants, the main element for proper dressing selection is to know the mechanisms of action and clinical evidence of the effectiveness because of many local factors that delay ulcer healing. The advent of wound dressing that is efficient at the three clinically identified key local factors that largely impede the healing of ulcers, i.e. exudate, infection and biofilm, has made a significant step forward in the creation of optimal conditions for faster healing of chronic ulcers. The complexity of the effects of new technologies, which integrate hidrofiber technology and Ag + technology, provides effective antimicrobial control while at the same time preventing biofilm reformation.

Key words: chronic ulcers, exudate, infections, biofilm, hydrofiber, Ag technology