

# Ocena kliniczna opatrunku piankowego zawierającego uwodniony poliuretan stymulujący działanie czynników wzrostu

**Jacek Mikosiński**,<sup>1</sup> MD, PhD; **Marek Kotala**,<sup>2</sup> PhD; **Markus Stücker**,<sup>3</sup> MD, Professor of Dermatology, Chief Physician; **Krystyna Twardowska-Sauchka**,<sup>4</sup> MD, PhD; **Bernd Bonnekoh**,<sup>5</sup> MD, Professor of Dermatology, Vice-Chairman; **Konrad Pańczak**,<sup>6</sup> MD; **Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński**,<sup>7</sup> MD; **Joachim Dissemond**,<sup>8</sup> MD, Professor of Dermatology; **Sabine A. Eming**,<sup>9</sup> MD, Professor of Dermatology; **Daniela Kaspar**,<sup>10</sup> PhD, Senior Manager Clinical Application Studies; **Anne Rousseau**,<sup>11</sup> PhD, Principal Biostatistician; **Johanna Bewert**,<sup>11</sup> PhD, Senior Statistician; **Wiebke Schröder**,<sup>10</sup> PhD, Manager Clinical Application Studies; **Hans Smola**,<sup>9,10</sup> MD, Professor of Dermatology, Medical Director; **the BOOST-CLOSURE Study Group**

**Autor do korespondencji:** [hans.smola@hartmann.info](mailto:hans.smola@hartmann.info); [hsmola@uni-koeln.de](mailto:hsmola@uni-koeln.de)

**1** Poradnia Chorób Naczyń Obwodowych „MIKOMED”, ul. Pługowa 51/53, 94-238 Łódź, Poland.

**2** Chojeńskie Centrum Ortopedyczno Rehabilitacyjne Primus Medicus SP Z O O, Kosynierów Gdyńskich 18, 93-357 Łódź, Poland. **3** Department of Dermatology, Ruhr-University Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Germany. **4** Specjalistyczna Pomoc Medyczna „Medservice”, ul. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze, Poland.

**5** Department of Dermatology, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinik, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany. **6** NZOZ Twój Lekarz, ul. Zdrowa 2, 55-040 Tyniec Mały, Poland. **7** Centrum Medyczne Chirurgia Naczyń, Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński, ul. Kapelanka 17/9, 30-347 Kraków, Poland. **8** Department of Dermatology, Venerology and Allergology, University School of Medicine Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Germany.

**9** Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany. **10** Paul-Hartmann AG, Paul-Hartmann-Strasse, 89522 Heidenheim, Germany.

**11** TFS Trial Form Support GmbH, Drehbahn 1-3, 20354 Hamburg, Germany.

# Ocena kliniczna opatrunku piankowego zawierającego uwodniony poliuretan stymulujący działanie czynników wzrostu

**Cel:** Badanie ma na celu ocenę nowatorskiej koncepcji opatrunku u pacjentów z owrzodzeniem żylnym kończyny dolnej (venous leg ulcer – VLU). Jego działanie opiera się na wzmacnianiu aktywności endogennych czynników wzrostu syntetyzowanych w obrębie funkcjonalnej ziarniny.

**Metoda:** Pacjenci otrzymywali leczenie w formie opatrunku piankowego zawierającego uwodniony poliuretan oraz równoczesną terapię uciskową przez osiem tygodni. Udokumentowano zmniejszenie obszaru rany (wound area reduction – WAR), odsetek ran osiagających względną WAR  $\geq 40\%$  i  $\geq 60\%$ , ocenę bólu powodowanego przez ranę w ciągu ostatnich 24 godzin i przy zmianie opatrunku, dane dotyczące jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, postępowanie z opatrunkiem i parametry bezpieczeństwa.

**Wyniki:** 128 pacjentów otrzymało leczenie, a dane dotyczące 123 cykli leczenia ran zostały udokumentowane. Rozmiar obszaru rany zmniejszył się z  $13,3 \pm 9,8 \text{ cm}^2$  do  $10,5 \pm 12,2 \text{ cm}^2$  w ósmym tygodniu, a mediana względnej WAR wyniosła 48,8%. W ósmym tygodniu względną WAR  $\geq 40\%$  osiągnięto

w przypadku 54,5% ran, względną WAR  $\geq 60\%$  osiągnięto w 41,5% przypadków i całkowite wyleczenie zaobserwowano w 13,5% przypadków. Mediana wartości oceny bólu powodowanego przez ranę (ostatnie 24 godziny przed zmianą opatrunku) znacznie spadła z 30 do 15,5 (100- punktowa wizualna skala analogowa [visual analogue scale – VAS],  $p = 0,0001$ ), a bólu przy zmianie opatrunku z 30 na 12,5 ( $p \leq 0,0001$ ). Ocena jakości życia w oparciu o EQ-5D VAS wzrosła z  $58,4 \pm 19,2 \text{ mm}$  do  $63,1 \pm 19,1 \text{ mm}$  ( $p = 0,0059$ ).

**Wnioski:** ocena kliniczna pokazuje, że koncepcja wzmocnienia działania endogennych czynników wzrostu poprzez uwodniony poliuretan może potencjalnie przyspieszyć WAR u pacjentów z VLU, jednocześnie zmniejszając poziom bólu i poprawiając parametry jakości życia.

**Konflikt interesów:** Badanie zostało w pełni sponsorowane przez PAUL HARTMANN AG. PAUL HARTMANN AG jest producentem opatrunku zawierającego uwodniony poliuretan (HydroTac). Daniela Kaspar, Wiebke Schöder i Hans Smola są pełnoetatowymi pracownikami PAUL HARTMANN AG.

badanie BOOST-CLOSURE • faza epitelializacji • wzmocnienie aktywności czynnika wzrostu • uwodniony poliuretan • rana

**P**rzewlekłe rany i upośledzone gojenie się ran stanowią poważne obciążenie dla pacjentów, klinicystów i systemów opieki zdrowotnej. Żylny owrzodzenia kończyn dolnych (venous leg ulcers – VLU) są jednym z najbardziej rozpowszechnionych typów ran przewlekłych i są obiektem zainteresowania w licznych badaniach klinicznych.<sup>1</sup> Przewle-

kłe VLU dotyczą 0,6-3% populacji w wieku  $>60$  lat, wartość wzrasta do  $>5\%$  wśród osób w wieku  $>80$  lat.<sup>2,3</sup> Jakość życia (Quality of life – QoL) u pacjentów z VLU jest znacznie obniżona<sup>4,5</sup>, a w przypadku 40-60% VLU potrzebne jest więcej niż 20-24 tygodni na wyleczenie.<sup>6,7</sup> Co ważne, VLU ma wysoki wskaźnik nawrotowości.<sup>8,9</sup>

Przy prawidłowym rozpoznaniu i leczeniu choroby podstawowej, a także wczesnym dostępie do specjalistycznych, interdyscyplinarnych ośrodków leczenia ran, mogą poprawić wyniki leczenia. Leczenie VLU opiera się na terapii uciskowej<sup>10,11</sup>, podczas gdy metaanaliza obejmująca badania dotyczące prób leczenia ran opatrunkiem nie wykazała wyraźnych dowodów na lepsze wyniki gojenia tą metodą.<sup>12,13</sup> Konsensus ekspertów określił, że opatrunki na rany powinny mieć za zadanie utrzymanie środowiska rany sprzyjającego gojeniu, w szczególności w kontekście zapewnienia odpowiedniej wilgotności.<sup>14</sup>

Stwierdzono wysoce podwyższoną aktywność proteaz w wysięku z ran przewlekłych, a nadmierne poziomy proteaz zaburza tworzenie się ziarniny i gojenie.<sup>15-18</sup> Istotnie, opatrunki modulujące aktywność proteaz mogą blokować szereg różnych proteaz za pomocą różnych mechanizmów.<sup>19-21</sup> W badaniach klinicznych wykazano, że niektóre z tych opatrunków znacząco poprawiają przygotowanie łożyska rany<sup>22</sup> i przyspieszają względne zmniejszenie powierzchni rany na późniejszych etapach.<sup>23</sup>

Aby poprawić gojenie się ran i zwiększyć aktywność endogennie wytwarzanych czynników wzrostu, autorzy zastosowali koncepcję zwaną stłoczeniem makrocząsteczkowym.<sup>24,25</sup> W uproszczeniu, stłoczenie makrocząsteczek opisuje mechanizm, w którym duże makrocząsteczki wiążą znaczne ilości cza-

**Jacek Mikosiński**,<sup>1</sup> MD, PhD; **Marek Kotala**,<sup>2</sup> PhD; **Markus Stucker**,<sup>3</sup> MD, Professor of Dermatology, Chief Physician; **Krystyna Twardowska-Sauchka**,<sup>4</sup> MD, PhD; **Bernd Bonne-koh**,<sup>5</sup> MD, Professor of Dermatology, Vice-Chairman; **Konrad Pańczak**,<sup>6</sup> MD; **Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński**,<sup>7</sup> MD; **Joachim Dissemmond**,<sup>8</sup> MD, Professor of Dermatology; **Sabine A. Eming**,<sup>9</sup> MD, Professor of Dermatology; **Daniela Kaspar**,<sup>10</sup> PhD, Senior Manager Clinical Application Studies; **Anne Rousseau**,<sup>11</sup> PhD, Principal Biostatistician; **Johanna Bewert**,<sup>11</sup> PhD, Senior Statistician; **Wiebke Schröder**,<sup>10</sup> PhD, Manager Clinical Application Studies; **Hans Smola**,<sup>9,10</sup> MD, Professor of Dermatology, Medical Director; **the BOOST-CLOSURE Study Group**

\*Corresponding author email: hans.smola@hartmann.info; hsmola@uni-koeln.de  
**1** Poradnia Chorób Naczyń Obwodowych "MIKOMED", ul. Pługowa 51/53, 94-238 Łódź, Polska. **2** Chojeńskie Centrum Ortopedyczno Rehabilitacyjne Primus Medicus SP Z O O, Kosy-nierów Gdryska 18, 93-357 Łódź, Poland. **3** Department of Dermatology, Ruhr- University Bochum, Gudrunstrasse 56, 44791 Bochum, Germany. **4** Specjalistyczna Pomoc Medyczna "Medservice", ul. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze, Poland. **5** Department of Dermatology, Otto-von-Guericke-Universitaet Magdeburg, Universitaetshautklinik, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany. **6** NZOZ Twój Lekarz, ul. Zdrowa 2, 55-040 Tyniec Mały, Polska. **7** Centrum Medyczne Chirurgia Naczyń, Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński, ul. Kapelanka 17/9, 30-347 Kraków, Poland. **8** Department of Dermatology, Venerology and Allergology, University School of Medicine Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Germany. **9** Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany. **10** Paul-Hartmann AG, Paul-Hartmann-Strasse, 89522 Heidenheim, Germany. **11** TFS Trial Form Support GmbH, Drehbahn 1-3, 20354 Hamburg, Germany.

stekzek wody w roztworze i tworzą duże agregaty makrocząstek z wodą. Położenie mniejszych cząstek jest ograniczone do pozostałej przestrzeni, a ich względne stężenie w tej przestrzeni wzrasta, co powoduje stymulację procesów biologicznych, takich jak reakcje enzymatyczne lub procesy gromadzenia się supercząstek, np. odkładanie kolagenu.<sup>24-26</sup>

Stłoczenie makrocząstek to ogólne zjawisko występujące w wielu procesach biologicznych. W poszukiwaniu odpowiednich polimerów do opatrywania ran autorzy zainteresowali się uwodnionymi poliuretanami. Absorbują wodę ze złożonych płynów z wyłączeniem dużych cząstek. Stężenie czynników wzrostu lub innych dużych cząstek wzrasta w pozostałej, zmniejszonej objętości płynu. Badania laboratoryjne wykazały, że czynniki wzrostu, takie jak czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor – HGF), mogą być prawie trzykrotnie bardziej stężone po inkubacji z uwodnionymi poliuretanami, a to zwiększyło nabłonkowe zamknięcie rany *in vitro* w teście z keratynocytami linii HaCaT 2,6-krotnie.<sup>27</sup> W odpowiedniej postaci opatrunku technologia ta obejmuje perforowaną warstwę żelu zawierającą uwodnione poliuretany będącą w bezpośrednim kontakcie złożyskiem rany, a powyżej niej standardowe elementy, takie jak warstwa siatkowej pianki i folia poliuretanowa, po zewnętrznej stronie opatrunku.

## Metody

### Pacjenci

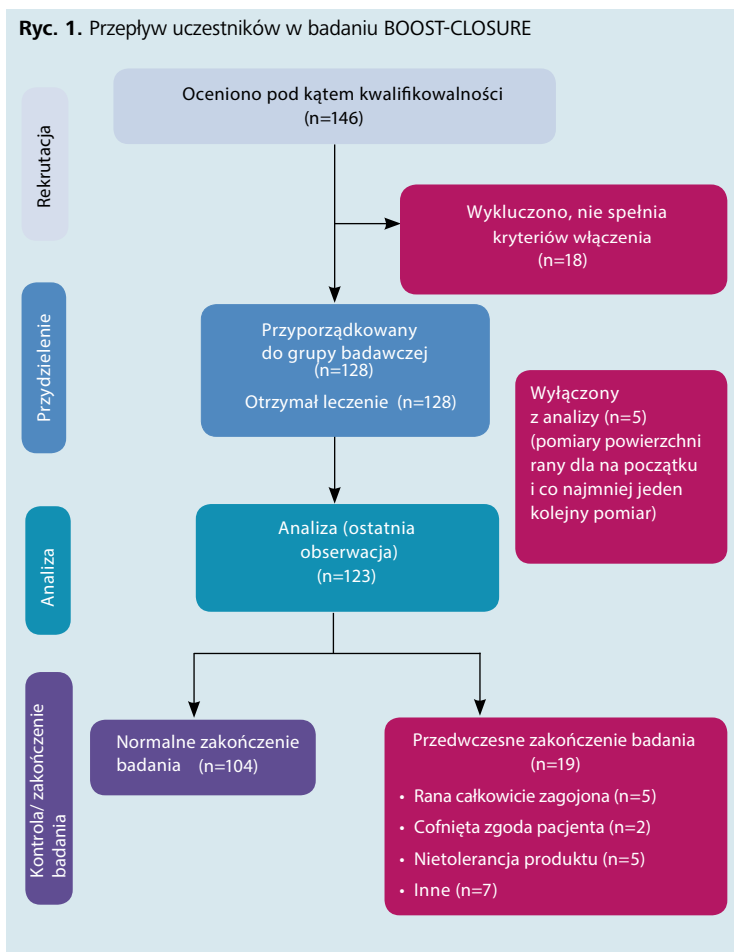
Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzone na jednej grupie. Kryteria włączenia dla pacjentów: wiek  $\geq 18$  lat, VLU obecne od 3 do 36 miesięcy pomimo otrzymania odpowiedniego leczenia, zastosowanie odpowiedniej terapii uciskowej (bandaże lub pończochy) i chęci kontynuowania terapii uciskowej podczas badania, wielkość VLU 5-50 cm<sup>2</sup>, rana pokryta tkanką ziarninową w  $\geq 50\%$ , wskaźnik kostka-ramię (ABPI)  $> 0.8$  oraz wyczuwalne tętno na stopie.

Głównymi kryteriami wykluczenia były: klinicznie zakażone VLU leczone ogólnoustrojowymi antybiotykami, znane alergie na składniki badanego opatrunku, rana pokryta martwiczą tkanką, źle kontrolowana cukrzyca o wartości HbA1c  $> 70$  mmol/mol, jeśli jest znana, choroba wątroby lub nerek o wysokim stopniu zaawansowania, w tym potrzeba dializy, choroba autoimmunologiczna leczona  $> 10$  mg ekwiwalentem prednizolonu/dzień lub inną terapią immunosupresyjną, chemioterapia, niechęć do stosowania odpowiedniej terapii uciskowej, udział w tych samych i innych badaniach w ciągu ostatnich czterech tygodni, szacowana długość życia krótsza niż osiem tygodni. Badanie zostało zweryfikowane przez komisje etyczne w Niemczech i Polsce (patrz poniżej). Pacjenci zostali poinformowani o badaniu i ich prawach; pisemną zgodę uzyskali lekarze. Rekrutacja odbyła się w Niemczech i Polsce od stycznia 2016 r. do września 2017 r.

### Leczenie

Przedmiotem badania był opatrunek zawierający uwodniony poliuretan (HydroTac oraz wariant HydroTac Comfort). Opatrunek posiada perforowaną warstwę uwodnionych poliuretanów stykającą się złożyskiem rany, nad którą występuje hydrofilowa warstwa siatkowej pianki i zewnętrzna warstwa foliowa przepuszczająca parę wodną. Opatrunek jest wskazany w przypadku ran z wysiękiem od niskiego do umiarkowanego stopnia. Lekarze prowadzący dokonywali zmiany opatrunku. Klinicyści mieli swobodę stosowa-

Ryc. 1. Przepływ uczestników w badaniu BOOST-CLOSURE



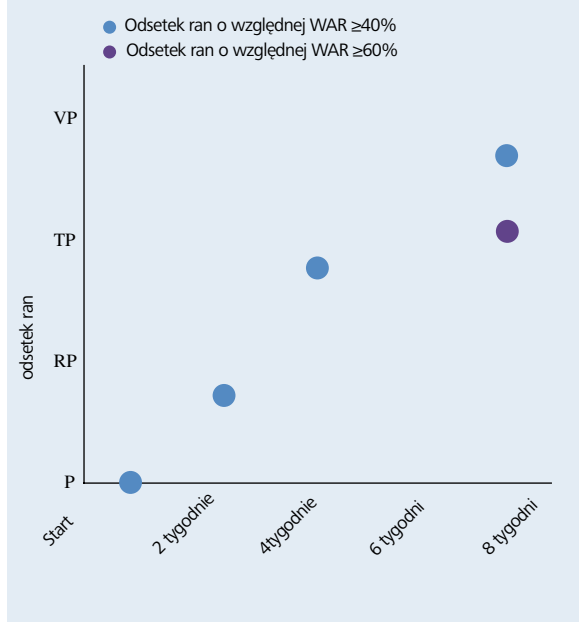
nia dowolnego roztworu do przemywania rany przy zmianie opatrunku. Inne systemowe i miejscowe formy leczenia były dozwolone i musiały zostać udokumentowane w formularzach przypadków pacjentów.

Każde centrum zostało poproszone o zastosowanie terapii uciskowej zgodnie ze standardami obowiązującymi w ośrodku. Dzięki temu kompresja została skutecznie zastosowana. Rodzaj terapii uciskowej był zgodny z lokalnymi standardami. Produkty do terapii uciskowej obejmowały bandaże o krótkim naciągu (np. Pütter flex, Comprilan), systemy kompresji opartych na bandażach (np. Urgo K2) i pończochy uciskowe (klasa 2; np. Sigvaris, Mediven, Juzo, Bauerfeind). Miało to na celu uniknięcie zastosowania różnych wariantów leczenia wspieranymi nowymi urządzeniami do terapii kompresyjnej stosowanych w różnych ośrodkach. Wszyscy zaangażowani klinicyści byli ekspertami w dziedzinie terapii uciskowej.

### Procedury i projekt badania

Pacjentów obserwowano przez 12 tygodni. Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody, zostali oni włączeni do badania. Udokumentowano dane demograficzne pacjentów, wywiad chorobowy, wcześniejsze leczenie VLU, lokalizację oraz szczegółowy opis i pomiary rany. Ocenę kolorymetryczną przeprowadzoną przez klinicystów (czarny = martwica, żółty = Martwica rozpułwina/złogi włókna,

**Ryc. 2.** Odsetek ran z redukcją obszaru rany (WAR)  $\geq 40\%$  ze 123 ran pokazano na jasnoniebieskich punktach. Fioletowy punkt pokazuje odsetek ran z WAR  $\geq 60\%$  po ośmiu tygodniach.



czerny = tkanka ziarninowa) oraz zdjęcia cyfrowe i ocenę planimetryczną (oznaczenia octanem) zastosowano w celu opisu VLU w momencie włączenia do badania. Opis kolorymetryczny okazał się trudny do ujednoczenia pomimo przeszkolenia klinicystów na początku badania, dlatego po włączeniu pierwszych 23 pacjentów wprowadzono scentralizowaną ocenę kryteriów włączenia na podstawie obecności co najmniej 50% ziarniny.

**Tabela 2.** Charakterystyka wyjściowa rany (n = 123)

Charakterystyka (n = 123)	
Czas trwania VLU (miesiące)	
Średnia ( $\pm$ SD)	11,5 (8,5)
Mediana (zakres)	8,0 (3-34)
Czas trwania 6-12 miesięcy (n, %)	27 (22,0)
Czas trwania >12 miesięcy (n, %)	42 (34,1)
martwica rozpylna/złogi włókna oszacowane przez lekarza, % $\pm$ SD	26,1 $\pm$ 17,8%
Tkanki ziarninowe oszacowane przez lekarza, % $\pm$ SD	70,3 $\pm$ 17,0%
Średni rozmiar rany $\text{cm}^2 \pm$ SD	13,3 $\pm$ 9,8
Mediana rozmiaru rany $\text{cm}^2$ (zakres)	8,6 (4,4-49,4)
Rozmiar rany >10 $\text{cm}^2$ (n, %)	52 (42,3)
Obwód rany $\pm$ SD cm	16,7 $\pm$ 7,3
Mediana obwodu rany cm (zakres)	14,3 (8,0-42,4)
VLU - owrzodzenie żyłne kończyny dolnej; SD - odchylenie standardowe	

**Tabela 1.** Charakterystyka wyjściowa pacjentów (n = 123, jeśli nie wskazano inaczej)

Cecha	n (%)
Płeć	
Żeńska (n, %)	51 (41,5)
Męska (n, %)	72 (58,5)
Wiek (lata, średnia $\pm$ SD)	69,9 $\pm$ 12,7
Masa ciała (kg, średnia $\pm$ SD)	85,8 $\pm$ 21,5
Wzrost (cm, średnia $\pm$ SD)	170,3 $\pm$ 9,7
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , średnia $\pm$ SD)	29,4 $\pm$ 6,5
BMI > 30 $\text{kg}/\text{m}^2$ (%)	48 (39,0)
Wywiad dotyczący zakrzepicy żył głębokich (w kończynie dolnej z owrzodzeniem, n, %)	28 (22,8)
Wywiad dotyczący operacji żył, n = 121 (tak, %)	30 (24,8)
Cukrzyca (n, %)	24 (19,5)
Ostatnia znana wartość HbA1c, n=24 (mmol/mol, średnia $\pm$ SD)	37,9 $\pm$ 18,4
Ruchomość kostki	
• Pełna ruchomość (n, %)	99 (80,5)
• Ograniczona mobilność (n, %)	22 (17,9)
• Brak ruchomości (n, %)	2 (1,6)
Mobilność pacjenta	
• W pełni mobilny (n, %)	77 (62,6)
• Ograniczona mobilność (n, %)	46 (37,4)
• Leżący (n, %)	0 (0,0)
Wywiad dotyczący palenia	
• Nigdy nie palił (n, %)	62 (50,4)
• Rzucił palenie (n, %)	44 (35,8)
• Pali (n, %)	17 (13,8)
ABPI (n = 108, średnia $\pm$ SD)	0,99 $\pm$ 0,13
Wyczuwalne tętno na stopie (n = 114)	
• Tętno grzbietowa stopy (%)	100
• Tętno piszczelowa tylna (%)	98,2
Uczucie pieczenia w kończynie z owrzodzeniem (n, %)	26 (21,1)
ABPI - wskaźnik ciśnienia kostkowo-ramienny; BMI - wskaźnik masy ciała; SD - odchylenie standardowe	

VLU były oceniane i dokumentowane co dwa tygodnie przez lekarza prowadzącego przez osiem tygodni. Odbyło się pięć wizyt (włączenie do badania, po dwóch tygodniach, po czterech tygodniach, po sześciu tygodniach i końcowa wizyta po ośmiu tygodniach). Po 12 tygodniach odbyła się wizyta kontrolna (110 pacjentów), którą można było zastąpić rozmową telefoniczną (16,5%). Ocenę ran powtarzano przy każdej wizycie (ocena kliniczna, oznaczenie octanem i zdjęcie rany). Poziomy wysięku udokumentowano

w pięciostopniowej skali (brak, nieznaczny, umiarkowany, duży, bardzo duży), a skórę wokół rany oceniano pod kątem następujących parametrów: skóra prawidłowa, pęcherzyki, rumień, nieswoisty wyprysk, reakcje alergiczne. Poziomy ból określono na wizualnej skali analogowej (VAS)Q w zakresie od 1 mm (bez bólu) do 100 mm (ból maksymalny). Pacjentów poproszono o ocenę poziomu bólu przez ostatnie 24 godziny i osobno podczas procedury zmiany opatrunku podczas każdej wizyty. Kwestionariusz QoL (kwestionariusz jakości życia EuroQol, EQ-5D) został wypełniony przez pacjenta na początku, po ośmiu tygodniach i po 12 tygodniach (kontrola). Zdarzenia niepożądane związane z produktem zostały zarejestrowane i ocenione za pomocą rutynowego systemu postępowania z wnioskami. Odnotowano miejscową nietolerancję (występowanie incydentów i działań niepożądanych związanych z produktem) oraz dopuszczalność zastosowania opatrunku podczas badania.

### Pomiary wyników

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było względne zmniejszenie powierzchni rany (wound area reduction – WAR):

$$\%WAR = \frac{(Area_{last} - Area_{10})}{Area_{10}} \times 100$$

Do analizy danych planimetrycznych zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej zmierzonej obserwacji (LOCF) w celu przypisania brakujących wartości. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były bezwzględna WAR i liczba zagojonych ran. Wartości planimetryczne (obszar rany i obwód rany) zostały uzyskane z cyfrowych oznaczeń za pomocą octanu przeprowadzonych przez dwóch niezależnych operatorów. Wykorzystano oprogramowanie ImageJ (ImageJ 1.50e, National Institutes of Health, USA)<sup>28</sup>. Różnice między obydwojema operatorami wyniosły  $1,80 \pm 1,98\%$  i zastosowano średnią z obu pomiarów. Jeśli nie podano inaczej, WAR odnosi się do względnej WAR i mediany wartości w całym artykule. Obliczono bezwzględną WAR ( $Area_{last} - Area_{10}$ , w  $cm^2$ ) i progresję krawędzi rany  $2 \times (Area_{last} - Area_{10}) / (Perimeter_{10} + Perimeter_{last})$  zgodnie ze wzorem Gilmana<sup>29</sup>. Nomenklatura wartości WAR w literaturze jest niejednoznaczna.<sup>23,30</sup> Zgodnie ze wzorem zastosowanym powyżej rana osiągnąca całkowite zamknięcie ma wartość WAR wynoszącą -100%, rana wyleczona o 40% (względne zmniejszenie wielkości rany) ma wartość WAR wynoszącą -40%. Dla ułatwienia dokumentowania WAR została pomnożona przez -1. Tak więc, w całym artykule, całkowite wyleczenie będzie odpowiadać WAR o wartości 100% i zmniejszenie powierzchni o 40% WAR o wartości 40%.

### Zgodność etyczna

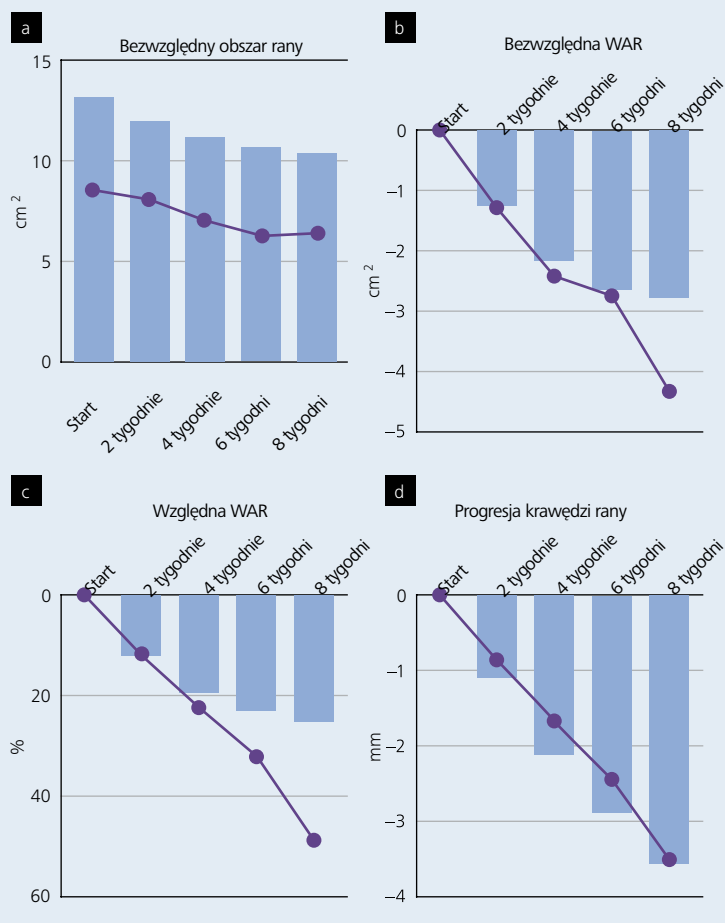
Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i Deklaracji Helsińskiej, oraz prawem niemieckim i polskim oraz stosownymi regulacjami. Protokół badania, dokumentacja i zmiany zostały przedłożone komisjom etycznym w Niemczech („Landesärztekammer Baden-Württemberg” i innym instytucjonalnym komisjom etycznym) oraz w Polsce (Wielkopolska Izba Lekarska). Badanie zostało zarejestrowane w niemieckiej „Deutsches Register Klinischer Studien” ([www.drks.de](http://www.drks.de), identyfikator DRKS00010236). Przed włączeniem pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.

### Statystyka

Nie przeprowadzono formalnego obliczenia wielkości próby; dane analizowano za pomocą statystyk opisowych za pomocą progra-

mowania Statistical Analysis System (SAS), wersja 9.3. Zmienne ciągłe zostały opisane liczbą obserwacji (n), średnią, odchyleniem standardowym (SD), medianą, minimum i maksimum. Zmienne kategoryczne zostały opisane przez ich częstotliwości i odsetek, przy czym odsetek został obliczony na podstawie zaobserwowanych wartości. Do analizy danych planimetrycznych, brakujące wartości przypisano metodą LOCF. Jako analizę wrażliwości powtórzono analizę danych planimetrycznych z wykorzystaniem danych, które zaobserwowano. W tym artykule zostaną przedstawione tylko wartości LOCF. Wszystkie wyniki przeanalizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia i wyłączenia, których ranę leczono co najmniej raz opatrunkiem zawierającym uwodniony poliuretan, u których zmierzono wartość powierzchni rany podczas wizyty włączeniowej i zmierzono co najmniej jedną dodatkową wartość powierzchni rany (grupa zdefiniowana jako populacja analityczna). Aby zidentyfikować zależność WAR i procent

**Ryc. 3.** Rozwój wielkości rany w całej populacji (n = 123). Bezwzględne pomiary wielkości rany w  $cm^2$  z planimetrycznych pomiarów oznaczeń octanu (a). Bezwzględne zmniejszenie wielkości rany w  $cm^2$  (b). Względne zmniejszenie wielkości rany (WAR) w procentach (c). Migracja granic ran według Gilmana 29 (d). Słupki reprezentują wartości średnie, a linia odpowiada wartości mediany



tkanki ziarninowej na początku, trzech ekspertów niezależnie oceniło ilość tkanki ziarninowej w momencie włączenia do badania, gdzie 45% tkanki ziarninowej użyto jako wartość odcięcia (średnią lub medianę z oceny trzech ekspertów; kappą  $0,4463 \pm 0,1076$ ,  $p \leq 0,0001$  w zależności od tego, czy pacjent został uwzględniony czy nie).

## Wyniki

W okresie od stycznia 2016 r. do września 2017 r. włączono 146 pacjentów w 26 ośrodkach w Niemczech i Polsce. Po badaniu przesiewowym pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia 128 pacjentów otrzymało leczenie opatrunkiem zawierającym uwodniony poliuretan. Analizę przeprowadzono na zestawie danych 123 pacjentów, pięciu pacjentów musiało zostać wykluczonych z analizy, ponieważ dostępny był tylko jeden pomiar wielkości rany. 104 pacjentów ukończyło ośmiotygodniowe badanie. U 19 pacjentów badanie zostało zakończone przedwcześnie, ponieważ nastąpiło całkowite wyleczenie rany ( $n = 5$ ), wycofano zgodę ( $n = 2$ ), zaobserwowano nietolerancję produktu ( $n = 5$ ) i wystąpiły inne powody ( $n = 7$ ). Ryc. 1 przedstawia przepływ pacjentów, zgodnie z oświadczeniem CONSORT. W badaniu brało udział mniej kobiet ( $n=51$ , 41,5%) niż mężczyzn ( $n = 72$ , 58,5%). Średni wiek wynosił  $69,9 \pm 12,7$  lat, wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił średnio  $29,4 \text{ kg/m}^2$ , a 48 pacjentów (39%) miało BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Udokumentowano dodatni wywiad dotyczący zakrzepicy żył głębokich w dotkniętej kończynie u 28 pacjentów (22,8%), dodatni wywiad w kierunku operacji żył u 30 pacjentów (24,8%). U 24 pacjentów (19,5%) występowała cukrzyca z ostatnimi znanymi wartościami Hb1Ac wynoszącymi średnio  $37,9 \pm 18,4 \text{ mmol/mol}$ . U dwóch pacjentów występował brak ruchomości kostki (1,6%), natomiast 22 (17,9%) miało ograniczoną ruchomość,

a 99 (80,5%) - pełną ruchomość. Ogólna mobilność pacjentów według oceny badaczy nie była ograniczona u 77 pacjentów (62,6%), a była ograniczona u 46 pacjentów (37,4%). Średnie ABPI wyniosło  $0,99 \pm 0,13$ , 17 pacjentów (13,8%) paliło na początku badania, 44 (35,8%) wcześniej rzuciło palenie, a 62 pacjentów (50,4%) nigdy nie paliło.

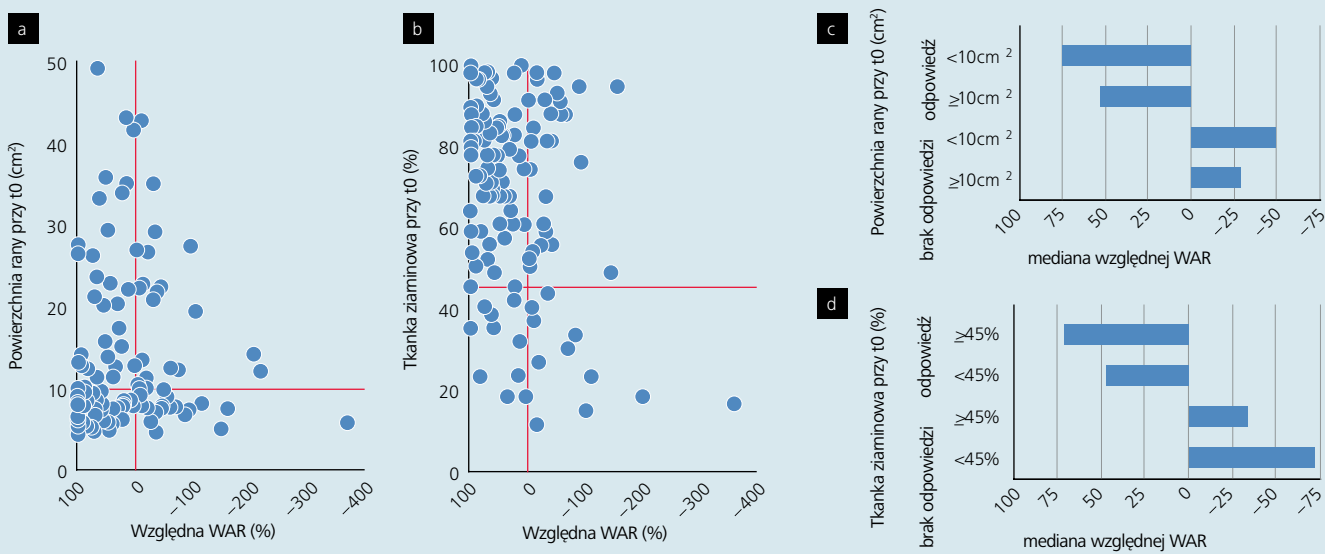
U wszystkich pacjentów stosowano terapię uciskową. Szczegółowe dane demograficzne pacjentów wymieniono w tabeli 1. Tabela 2 opisuje charakterystykę rany na początku. Rany były obecne średnio przez  $11,5 \pm 8,5$  miesięcy. U 69 pacjentów (56,1%) rany były starsze niż 6 miesięcy, a u 42 pacjentów (34,1%) starsze niż 12 miesięcy. Lekarze ocenili względny odsetek tkanki ziarninowej w momencie włączenia pokrywający powierzchnię rany 70,3% i martwicy rozplywnej w 26,1% w momencie włączenia do badania. Średni rozmiar rany obliczono na podstawie oznaczeń z octanem i wynosił  $13,3 \pm 9,8 \text{ cm}^2$ , a liczba ran większych niż  $10 \text{ cm}^2$  wynosiła 52 (42,3%).

## Wyniki gojenia ran

Odsetek ran osiagających WAR  $\geq 40\%$  wynosił 54,5% ( $n = 67$ ) w ósmym tygodniu; 44,5% ( $n = 51$ ) wszystkich ran osiągnęło WAR  $\geq 60\%$  (Ryc. 2). Całkowite wygojenie zaobserwowano w 16 ranach (13%). Średnia powierzchnia rany zmniejszyła się z  $13,3 \pm 9,8 \text{ cm}^2$  (mediana: 8,6; zakres: 4,4-49,4  $\text{cm}^2$ ) do  $10,5 \pm 12,2 \text{ cm}^2$  (mediana: 6,5; zakres: 0-53,3  $\text{cm}^2$ ) w ósmym tygodniu. Odpowiadało to bezwzględniemu zmniejszeniu o  $2,8 \pm 9,3 \text{ cm}^2$  (mediana 4,3, zakres 32,9 - 28,8  $\text{cm}^2$ ) (Ryc. 3a, 3b). Średnia WAR wynosiła  $25,2 \pm 75,8\%$  (mediana: 48,8%, zakres: 100-363%) (Ryc. 3c). Migrację granic ran według Gilmana<sup>29</sup> obliczono na  $1,090 \pm 3,098 \text{ mm/dzień}$  po dwóch tygodniach do  $3,568 \pm 6,693 \text{ mm/dzień}$  po ośmiu tygodniach dla całej populacji 123 ran (Ryc. 3d).

Aby sprawdzić zależność WAR od początkowej wielkości rany, rany  $>10 \text{ cm}^2$  i rany  $<10 \text{ cm}^2$  zostały przeanalizowane. Spośród ran

**Ryc. 4.** Analiza całej populacji ( $n = 123$ ). a i c odpowiadają zależności powierzchni rany przy włączeniu do badania (w  $\text{cm}^2$ ) i mediany wartości zmniejszenia obszaru rany (WAR) (w %) na końcu badania. b i d pokazują zależność procentu tkanki ziarninowej przy włączeniu do badania (średnia ocen ekspertów) i mediany WAR w % na koniec badania. Wykres punktowy z progiem  $10 \text{ cm}^2$  powierzchni rany w momencie włączenia do badania (a), wygojenie i brak gojenia jako odpowiedź rany po ośmiu tygodniach. Mediana odpowiedzi WAR w czterech podgrupach (c). Wykres punktowy procentowej zawartości tkanki ziarninowej na początku i WAR po ośmiu tygodniach (b). Progi wynosiły 45% zawartości tkanki ziarninowej, wygojenie i brak gojenia jako odpowiedź rany po ośmiu tygodniach. Mediana odpowiedzi WAR czterech podgrup (d). Wygojenie (WAR 100-0) i brak gojenia (WAR  $<0\%$ )



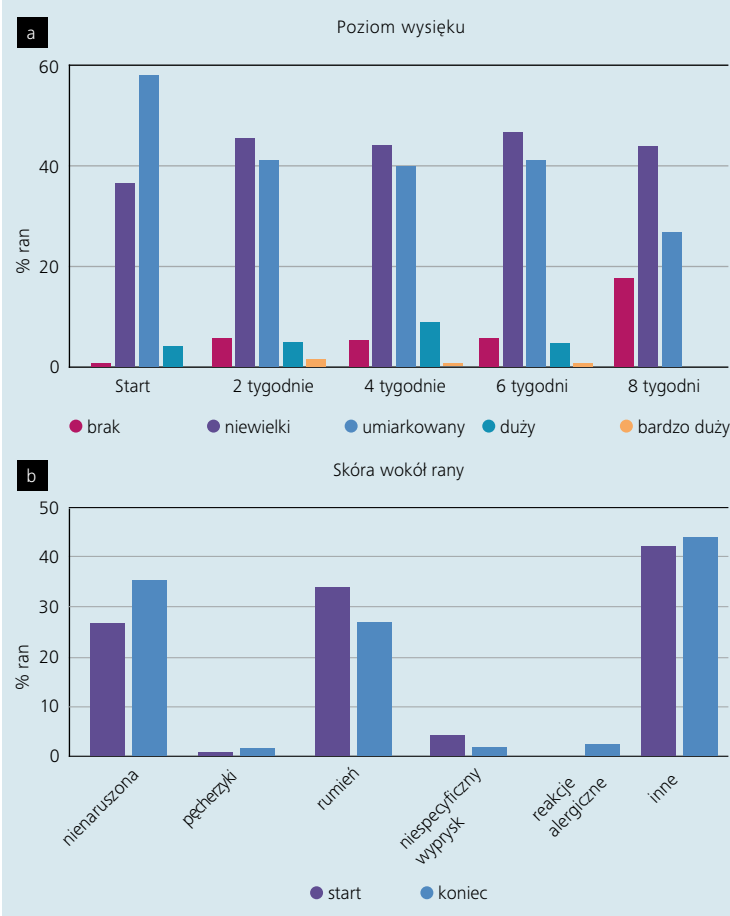
>10 cm<sup>2</sup>, 59,6% odpowiedziało medianą WAR wynoszącą 55,5% (zakres: 3,4-100%), a 40,4% powiększyło się z medianą WAR 28,7% (zakres: -1,5-213%). W przypadku ran <10 cm<sup>2</sup> 74,6% wykazało medianę WAR wynoszącą 75,5% (zakres: 6,6-100%), a 25,4% ran wykazało medianę WAR wynoszącą -49,4% (zakres: -5,3- -363%). W grupie ran >10 cm<sup>2</sup> trzy wygoiły się (rozmiar początkowy: 28,2, 26,9 i 10,4 cm<sup>2</sup>) i 13 ran wygoiło się w grupie ran mniejszych niż 10 cm<sup>2</sup> (Ryc. 4a, 4c). Nie zaobserwowano statystycznie istotnego związku między gojeniem się a wielkością rany większą lub mniejszą niż 10 cm<sup>2</sup> (dokładny test Fischera, p = 0,0538). Ze wszystkich ran osiągających WAR ≥40%, 68,7% było < 10 cm<sup>2</sup>, a 31,3% było >10 cm<sup>2</sup> (mediana: 20,1 cm<sup>2</sup>, zakres: 10,3-49,6 cm<sup>2</sup>). Następnie przeanalizowano wpływ ilości tkanki ziarninowej na początku (ocenionej niezależnie przez trzech ekspertów). Po wykreśleniu w stosunku do średnich wartości WAR ekspertów i przy zastosowaniu wartości odcięcia ≥45% tkanki ziarninowej, 72,5% ran uległo poprawie, a mediana WAR wyniosła 71,2% (zakres: 4,6-100%). W przypadku ran z ≥45% tkanki ziarninowej, 27,5% powiększyło się, a mediana WAR wyniosła -33,4% (zakres: -1,5- -214%). W ranach z początkową tkanką ziarninową <45%, 47,8% poprawiło się z WAR wynoszącą 47,6% (zakres: 3,4 -100%) i 52,4% powiększyło się ze średnią WAR wynoszącą -71,5% (zakres: -7,2- -366%) (Ryc. 4b, 4d). W grupie ran z ≥45% tkanki ziarninowej na początku, 15 ran zagoiło się; tylko jedna rana zagoiła się w grupie z odsetkiem tkanki ziarninowej <45% na początku. Rany z ≥45% tkanki ziarninowej zareagowały znacznie lepiej jako zmniejszenie powierzchni rany niż rany z <45% tkanki ziarninowej (dokładny test Fischera, p = 0,0112).

### Miejscowa nietolerancja, postępowanie z opatrunkiem, zdarzenia niepożądane

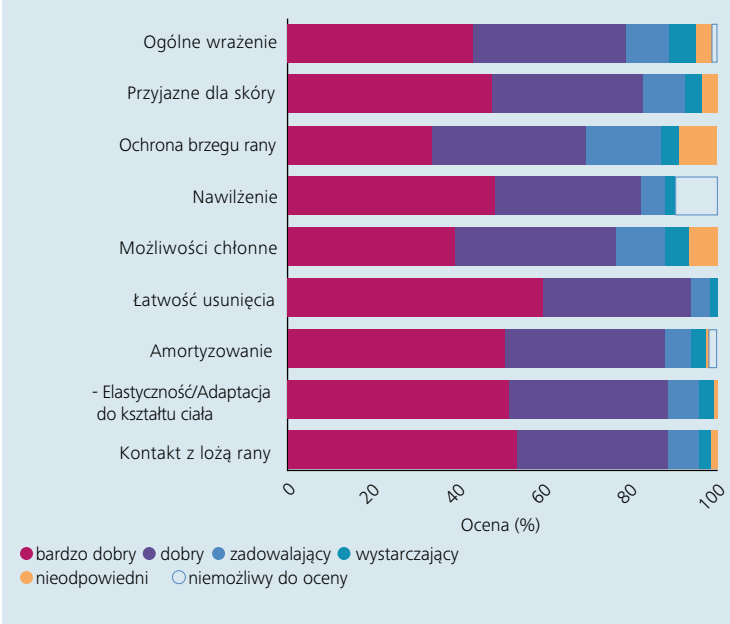
Większość ran wykazała na początku nieznaczne (36,6%) lub umiarkowane (58,5%) poziomy wysięk. Duży wysięk zaobserwowano w 4,1% ran. Pod koniec ośmiotygodniowego okresu obserwacji poziomy wysięk oceniono jako „brak” (17,8%), „niewielki” (44,1%), „umiarkowany” (27,1%), „duży” (8,5%) i „bardzo duży”, (2,5%) (Ryc. 5a). Skóra wokół rany została na początku opisana jako „prawidłowa” (26,8%), „rumieniowa” (34,1%), „niespecyficzny wyprysk” (4,1%) i „pęcherzyki” (0,8%). Na końcu „prawidłowa” skóra wokół rany była obecna w 35,6% przypadków, „rumieniowa” 27,1%, „niespecyficzny wyprysk” 1,7%, „pęcherzyki” 1,7%, a reakcje alergiczne opisano u 2,5% pacjentów (Ryc. 5b). Nawilżone brzegi ran zaobserwowano u 15,4% pacjentów na początku, na końcu było to 15,3%. Właściwości użytkowe i ogólna ocena zostały ocenione lekarzy w sześciostopniowej skali, jako „bardzo dobry”, „dobry”, „zadowalający”, „wystarczający”, „nieodpowiedni” i „niemożliwy do oceny”. Łącznie 95,8% lekarzy oceniło „kontakt z łóżyskiem rany” jako „bardzo dobry” – „zadowalający”, giętkość i zdolność przystosowania jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 95,8%, amortyzację jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 94,0%, możliwość usunięcia jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 98,2%, zdolność wchłaniania jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 99,2%, nawilżenie łóżyska rany jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 88,1%, ochronę granic rany jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 87,3%, przyjazność dla skóry jako „bardzo dobrą” – „zadowalającą” w 92,4%, a ogólne wrażenie jako „bardzo dobre” – „zadowalające” w 89,0% zarejestrowanych obserwacji (Ryc. 6). Dane te były dostępne dla 118 pacjentów.

U ośmiu pacjentów wystąpiło 10 zdarzeń niepożądanych związanych z produktem (jeden przypadek bólu rany z pogorszeniem stanu rany, trzy pogorszenia stanu rany, jeden

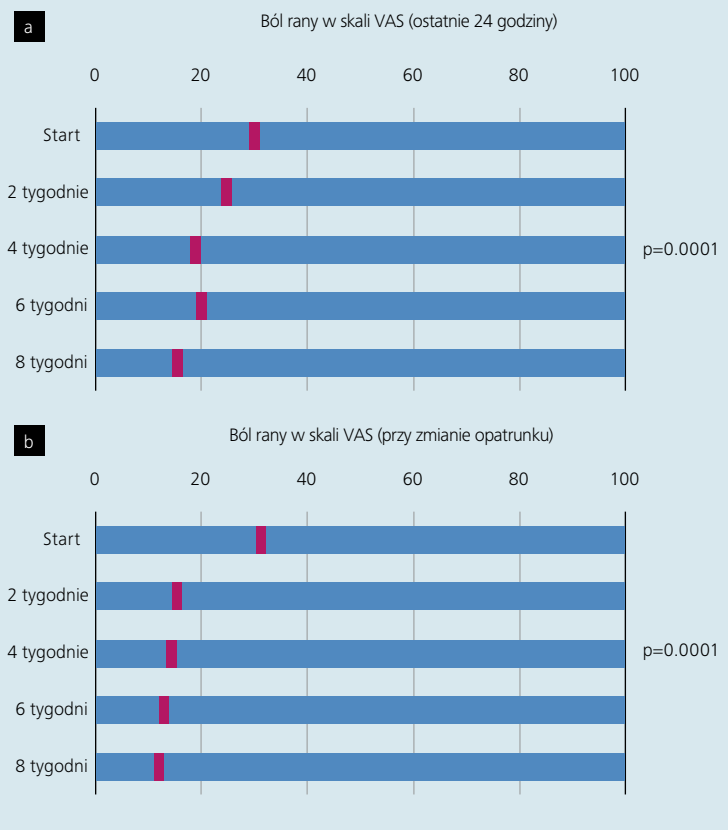
**Rys. 5** Rozwój poziomów wysięku w okresie obserwacji (a). Opis parametrów skóry wokół rany na początku i po ośmiu tygodniach (b)



**Ryc. 6.** Ocena produktu przez badaczy na końcu badania zależna od pacjenta



**Ryc. 7.** Mediana oceny bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (przed rozpoczęciem planowanej zmiany opatrunku) (a). Ocena bólu rany podczas zmiany opatrunku (b). Ocena bólu rejestrowano przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS) w zakresie od 0 (bez bólu) do 100 (maksymalny ból). Dla obu parametrów zaobserwowano poprawę wraz z czasem obserwacji



swędzenia skóry z bólem w nocy, trzykrotne krwawienie w obrębie łożyska rany, jeden zaczerwienienia, bólu, swędzenia i maceracji, jeden swędzenia skóry, zaczerwienienia). Średnie oceny bólu rany w ciągu ostatnich 24 godzin w skali 0-100 VAS znacząco spadły z 30 (zakres: 0-90) na początku do 15,5 (zakres: 0-98) na końcu ( $p = 0,0001$ , test znakowanych rang Wilcoxon). Mediana ocen bólu przy zmianie opatrunku również znacznie spadła z 30 (zakres: 0-97) na początku do 12,5 (zakres: 0-98) na końcu ( $p = <0,0001$ , test znakowanych rang Wilcoxon) (szczegóły patrz Ryc. 7). Wyniki danych kwestionariusza jakości życia EQ-5D przedstawiono w tabeli 3. Najbardziej zauważalna była poprawa w zakresie mobilności (brak problemów w 41,0% na początku do 53,1% po ośmiu tygodniach i 48,5% po 12 tygodniach), bólu/dyskomfortu (brak problemów w 13,9% na początku do 30,1% na końcu) oraz objawów lękowych/depresyjnych (brak problemów w 45,9% na początku do 56,6% na końcu). Wartość indeksu EQ-5D znacznie się poprawiła z  $0,652 \pm 0,222$  do  $0,698 \pm 0,235$  w ósmym tygodniu ( $p = 0,0157$ , test znakowanych rang Wilcoxon) i VQ EQ-5D z  $58,4 \pm 19,2$  mm do  $63,1 \pm 19,1$  ( $p = 0,0059$ , test znakowanych rang Wilcoxon).

## Dyskusja

W tym badaniu obserwacyjnym zbadano koncepcję opatrunku mającego na celu polepszenie gojenia VLU w połączeniu z odpowiednią terapią uciskową. W literaturze sugerowano względną WAR  $\geq 37\%$ , pozwalającą przewidzieć zamknięcie rany do 12 tygodnia, a wielu klinycystów zaproponowało ten parametr jako zastępczy punkt końcowy w ostatnich badaniach klinicznych.<sup>31-33</sup> Korzystając z WAR  $\geq 40\%$ , 54,5% pacjentów osiągnęło ten próg w ósmym tygodniu, a 41,5% osiągnęło WAR  $\geq 60\%$ . Biorąc pod uwagę, że 56,1% wszystkich ran miało  $>6$  miesięcy, a 42,3% miało powierzchnię  $>10$  cm<sup>2</sup>, w naszej populacji była znaczną część ran, które były trudne do leczenia i miały dłuższy czas gojenia.<sup>34-36</sup> Spośród 123 pacjentów z VLU, 16 ran zagoiło się podczas ośmiotygodniowego okresu obserwacji. Z punktu widzenia użyteczności, opatrunek zawierający uwodniony poliuretan wykazywał dobre właściwości pozwalające zarządzać wysiękiem. Pod koniec badania pacjenci zgłaszali znacznie mniejsze nasilenie bólu i znacznie lepszą QoL. Najbardziej wyraźne były poprawiona mobilność, mniejszy dyskomfort i mniejsze nasilenie objawów lękowych/depresyjnych. Ta globalna ocena odzwierciedla wiele parametrów związanych z gojeniem i sugeruje korzyści specyficzne dla pacjenta.

Podstawowa koncepcja zwiększenia bioaktywności endogennych czynników wzrostu zaczyna się od dwóch przesłanek: przygotowanie łożyska rany musi dojść do momentu wytworzenia funkcjonalnej ziarniny z ekspresją endogennych czynników wzrostu. Rzeczywiście, zaobserwowano zależność wyników leczenia od zawartości tkanki ziarninowej na początku. Rany, które miały  $>45\%$  tkanki ziarninowej, miały wyższy względny WAR po ośmiu tygodniach. Drugie założenie polega na tym, że aktywność inhibitorów prawidłowego gojenia spadła do poziomów pozwalających na normalny przebieg gojenia. W ranach przewlekłych zmiana ta jest stopniowa i stanowi ogólną sieć negatywnych czynników, takich jak nadmierna aktywność proteaz we wczesnych stadiach leczenia,<sup>15,16,37</sup> i pozytywnych czynników, takich jak czynniki wzrostu unikające degradacji i inaktywacji proteolitycznej.<sup>38-40</sup> Tak więc, gdy efekty związane z działaniem czynników wzrostu zaczynają być obserwowane w formie tworzenia się tkanki ziarninowej, inhibitory naprawy tkanek mogą nadal być obecne i działać, chociaż na niższych poziomach.<sup>22</sup> Uwodniony poliuretan może ułatwiać działanie czynników wzrostu, jak wykazano w badaniach *in vitro*.<sup>27</sup> Kluczowa dla tego efektu jest zasada stłoczenia makrocząsteczek. Makrocząsteczki konkurują o wodę, tworząc wokół siebie duże uwodnione kompleksy. Substancje rozpuszczone, takie jak czynniki wzrostu, są wyłączone z tej objętości i stają się ograniczone do mniejszego obszaru w ogólnej dostępnej objętości. Ich względne stężenie w tych obszarach wzrasta, a reakcje biochemiczne przebiegają bardziej efektywnie.

W przypadku stłoczenia makrocząsteczek i zwiększenia efektu działania czynników wzrostu, należy wspomnieć niektóre praktyczne i teoretyczne rozważania. Same makrocząsteczki nie powinny wchłaniać i rozdzielać czynników wzrostu do przedziałów (np. na powierzchni lub składnikach



Tabela 3. Średnie wartości dla kwestionariusza EQ-5D 3L

Wymiar EQ-5D	Początek (%) (n=122)	8 tygodni (%) (n=113)	Kontrola po 12 tygodniach (%) (n=99)
<b>Mobilność</b>			
Nie mam problemów z chodzeniem	41,0	53,1	48,5
Mam pewne problemy z chodzeniem	57,4	43,4	50,5
Jestem pacjentem leżącym	1,6	3,5	1,0
<b>Opieka nad sobą</b>			
Nie mam problemów z opieką nad sobą	56,6	59,3	55,6
Mam problemy z myciem się lub ubieraniem	41,0	38,1	41,4
Nie jestem w stanie się samemu umyć ani ubrać	2,5	2,7	3,0
<b>Zwykłe czynności</b>			
Nie mam problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	49,2	49,6	59,2
Mam pewne problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	45,9	47,8	36,7
Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności	4,9	2,7	4,1
<b>Ból/dyskomfort</b>			
Nie odczuwam bólu ani dyskomfortu	13,9	30,1	33,3
Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort	77,0	64,6	63,6
Odczuwam ekstremalny ból lub dyskomfort	9,0	5,3	3,0
<b>Lęk/depresja</b>			
Nie jestem niespokojny ani przygnębiony	45,9	56,6	60,6
Jestem umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony	53,3	41,6	37,4
Jestem bardzo niespokojny lub przygnębiony	0,8	1,8	2,0
<b>Wartość wskaźnika (średnia)</b>	0,652±0,222	0,698±0,235	0,716±0,242
<b>Wizualna skala analogowa (EQ-5D) (średnia, mm)</b>	58,4±19,2	63,1±19,1	63,3±19,9

opatrunku). Spowodowałyby to dokładnie przeciwny efekt, neutralizacji bioaktywności. Szczegółowo przeanalizowaliśmy ten efekt za pomocą interakcji białka – superabsorbentu poliakrylanowego, innej klasy makrocząsteczek.<sup>21</sup> Metaloproteiny (MMPs) wiążą się z superabsorbentem poliakrylanowym wewnątrz opatrunku i ulegają inaktywacji. Ich zasadnicze kofaktory, jony dwuwartościowe, takie jak wapń, są również kompleksowane przez superabsorbent poliakrylanowy, a aktywność enzymatyczna jest znacznie zmniejszona. Klinicznie opatrunki zawierające superabsorbent poliakrylanowy są skuteczne we wspomaganie przygotowania łożyska rany i tworzenia tkanki ziarninowej. W jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym (RCT) pojedynczo zaślepionym (dla obserwatora), tworzenie się tkanki ziarninowej było zwiększone w porównaniu do grupy w której zastosowano amorficzny hydrożel jako porównanie podczas 14-dniowego okresu obserwacji.<sup>22</sup>

**Jak można ustosunkować się do przedstawionych tutaj wyników w relacji do wcześniej publikowanych danych?**

Autorzy poszukiwali badań z podobnymi podejściami, w szczególności tam, gdzie stwierdzono istotną różnicę między grupą badawczą i kontrolną. Zidentyfikowano wysokiej jakości podwójnie zaślepione badanie kontrolowane porównujące dwa podobne opatrunki na rany zawierające oktosiarzan sacharozy (określane jako czynnik nano-oligosacharydowy, NOSF-TLC, grupa badawcza) lub bez niego (TLC, grupa kontrolna).<sup>23</sup> Aby uwzględnić wymóg włączenia 50% pokrycia tkanką ziarninową do danych historycznych,<sup>23</sup> trzech niezależnych ekspertów wybrało pacjentów z  $\geq 45\%$  pokryciem tkanką ziarninową. Subpopulacja 100 pacjentów nie różniła się pod względem złogów martwicy rozplywnej/włóknika, tkanki ziarninowej (test t Studenta pooled), wielkości rany (test T Satterthwaita) i liczby ran o powierzchni  $>10$  cm<sup>2</sup> (test chi-kwadrat). Tylko czas istnienia rany był krótszy

w subpopulacji tego badania, z  $11,3 \pm 8,6$  miesiąca w porównaniu z  $15,1 \pm 8,7$  miesiąca dla historycznej grupy kontrolnej<sup>23</sup> ( $p = 0,0027$ , test t Studenta pooled). W podgrupie całkowite wygojenie zaobserwowano w 15 ranach (15%), a odsetek ran osiągających WAR  $\geq 40\%$  wyniósł 62,0% w ósmym tygodniu. Wykazało to istotną różnicę u 39,4% pacjentów osiągających WAR  $\geq 40\%$  w historycznej grupie kontrolnej<sup>23</sup> ( $p = 0,0016$ , test chi-kwadrat). Porównanie z grupą badawczą (opatrunek zawierający oktasiarzan, opatrunek NOSF-TLC)<sup>23</sup> nie wykazało znaczącej różnicy, 62,0% dla podgrupy tego badania w porównaniu z 65,6% dla historycznej grupy kontrolnej<sup>23</sup> ( $p = 0,6041$ , test chi-kwadrat). Ponadto, kiedy przetestowaliśmy wszystkich badanych pacjentów (bez korekty na obecność tkanki ziarninowej  $\geq 50\%$  w danych historycznych;  $n = 123$ ) względem grupy kontrolnej (TLC), różnice pozostały statystycznie istotne ( $p = 0,0273$ ). W artykule opisano zbiorczą analizę kilku badań dotyczących opatrunku zawierającego oktasiarzan sacharozę (NOSF).<sup>41</sup> Autorzy oszacowali medianę czasu wymagane do wyleczenia poprzez ekstrapolację. Przy zastosowaniu tego podejścia modelowanie dało podobne oszacowanie czasu dla ran w naszym badaniu. Dla pacjentów w tym badaniu wymagany czas obliczono na 101 dni dla całej populacji badanej ( $n = 123$ ), a dla populacji z powierzchnią tkanki ziarninowej  $\geq 45\%$  (subpopulacja wybrana przez eksperta) na początku, wyniósł 90 dni ( $n = 100$ ).

### Ograniczenia badania

W badaniu obserwacyjnym z pojedynczym zaślepieniem (obserwatora) opisano skuteczność kliniczną opatrunku opartego na nowatorskiej koncepcji efektów stłoczenia makrocząsteczek. Porównanie z historycznymi danymi dotyczącymi ran jest ograniczone, jednak może to pomóc w porównaniu danych obserwacyjnych z wcześniej opublikowanymi badaniami. Porównanie danych z tego badania z wynikami niedawnego badania RCT<sup>23</sup> wykazało, że populacje pacjentów i parametry ran były bardzo podobne, jednak rany w tym badaniu były młodsze, a badanie przeprowadzono w innym kraju, z udziałem różnych badaczy. Nie można skomentować statusu społeczno-ekonomicznego każdej grupy i potencjalnych różnic.

### Wnioski

W tym badaniu przetestowano nowatorską koncepcję opatrunku u pacjentów z VLU. Udokumentowano WAR, a miejscowa nietolerancja, parametry postępowania z opatrunkami i parametry bezpieczeństwa były bardzo dobre. Ta ocena kliniczna pokazuje, że koncepcja zwiększenia aktywności endogennych czynników wzrostu poprzez uwodniony poliuretan może potencjalnie przyspieszyć WAR.

W porównaniu z historycznymi badaniami wydaje się słuszne rozróżnienie wyłaniającej się kategorii opatrunków na rany, które wykraczają poza standardowe opatrunki piankowe, pozwalające jedynie na kontrolę wilgoci i wysięku z rany. Ta kategoria dotyczy patologii leżącej u podstaw upośledzonego gojenia się ran, takiej jak hamowanie aktywności MMP lub, jak obserwuje się w przypadku uwodnionego poliuretanu, który próbuje zwiększyć aktywność endogennego czynnika wzrostu po utworzeniu funkcjonalnej tkanki ziarninowej.

Koncepcyjnie kuszące jest połączenie obu podejść; hamując nadmierną aktywność proteaz na początku leczenia, a następnie przechodząc do zwiększenia aktywności endogennych czynników wzrostu. JWC

**Podziękowania:** Dziękujemy wszystkim pacjentom za zgodę na udział w badaniu oraz całemu personelowi pielęgniarskiemu i badaczom za ich cenny wkład. Szczególnie dziękujemy prof. Dr F. Duteille, Nantes, Francja i dr J. Sende, Nogent, Francja za krytyczną ocenę manuskryptu.

### Grupa badaczy BOOST-CLOSURE:

Paweł Barucha, MD, Generała Augusta Fieldorfa-Niła 11/4U, 31-209 Kraków, Poland; Błażej Ciesielczyk, MD, PhD, Prywatny Gabinet Lekarski Błażej Ciesielczyk, ul. Ostrowska 363, 61-312 Poznań, Poland; Cornelia Erfurt-Berge, MD, PhD, Universitätsklinikum Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Germany; Marcin Gabriel, MD, Professor of Surgery, PROFMEDICA, Gen. Tadeusza Kutrzeby 16/116, 61-719 Poznań, Poland; Tobiasz Görg, MD, Professor of Dermatology, Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Germany; Tomasz Grzela, MD, PhD, KLINIKA FLEBOLOGII Sp. z o. o., ul. Wawelska 5, 02-034 Warszawa, Poland; Norman-Philipp Hoff, MD, PhD, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany; Christoph Hüttich, MD, PhD, Kreiskrankenhaus Frankenberg, Forststraße 9, 35066 Frankenberg/Eder, Germany; Götz Itschert, MD, PhD, Am Rathaus 2a, 25421 Pinneberg, Germany; Cezary Jarek, MD, Miejska Przychodnia Specjalistyczna, ul. Uniwersytecka 17, 87-100 Toruń, Poland; Andreas Kerstan, PD, MD, PhD, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Germany; Christian Kock, MD, Oyther Str. 24, 49377 Vechta, Germany; Witold Kucharski, MD, PhD, CENTRUM INNOWACYJNYCH TERAPII SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, ul. Czajewicza 5/7 lok. 49, 05-500 Piaseczno, Poland; Amer Mansour, MD, Chirurgische Praxis Mansour, Anna-Seghers-Straße 109, 12489 Berlin, Germany; Andrzej Nowik, MD, Centrum Medyczne "Sopmed", ul. Chrobrego 6/8, 81-756 Sopot, Poland; Siamak Pourhassan, MD, PhD, Gemeinschaftspraxis für Gefäßchirurgie/ Gefäßmedizin, Zur Post 4-6, 46145 Oberhausen, Germany; Lutz Stemler, MD, PhD, Die Praxis am Ludwigsplatz, Ludwigsplatz 9, 67059 Ludwigshafen, Germany; Ida Verheyen-Cronau, Nurse, Kreiskrankenhaus Frankenberg, Forststraße 9, 35066 Frankenberg/Eder, Germany; Thomas Wildfeuer, MD, PhD, Praxis für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Reichenberger Str. 3, 13055 Berlin, Germany; Uwe Wollina, MD, PhD, Professor of Dermatology, Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 1067 Dresden, Germany.

## Bibliografia

- 1 Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and management of lower-extremity ulcers: best practice algorithm. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1559–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615243>
- 2 Briggs M, Jose-Cross S. The prevalence of leg ulceration: a review of the literature. *EWMA J* 2003; 3:14–20
- 3 Margolis DJ, Bilker W, Santanna J et al. Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3):381–386
- 4 Hareendran A, Doll H, Wild DJ et al. The venous leg ulcer quality of life (VLU-QoL) questionnaire: development and psychometric validation. *Wound Repair Regen* 2007; 15(4):465–473. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00253.x>
- 5 Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:44. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-44>
- 6 Jones KR. Why do chronic venous leg ulcers not heal? *J Nurs Care Qual.* 2009; 24(2):116–124. <https://doi.org/10.1097/01.NCQ.0000347447.05924.db>
- 7 Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000; 142(5):960–964
- 8 Abbade LPF, Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44(6):449–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02456.x>
- 9 Baker SR, Stacey MC. Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. *Aust N Z J Surg.* 1994; 64(4):258–261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02456.x>
- 10 O'Meara S, Cullum N, Nelson EA et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD000265. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000265.pub3>
- 11 Mauck KF, Asi N, Elraiyah TA et al. Comparative systematic review and meta-analysis of compression modalities for the promotion of venous ulcer healing and reducing ulcer recurrence. *J Vasc Surg* 2014; 60(2 Suppl):715–905. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.060>
- 12 Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7613):244. <https://doi.org/10.1136/bmj.39248.634977.AE>
- 13 Chaby G, Senet P, Vaneau M et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007; 143(10):1297–1304. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.10.1297>
- 14 Vaneau M, Chaby G, Guillot B et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol* 2007; 143(10):1291–1294. <https://doi.org/10.1001/arch-erm.143.10.1291>
- 15 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; 101:64–68
- 16 Eming SA, Koch M, Krieger A et al. Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds. *J Proteome Res* 2010; 9(9):4758–4766. <https://doi.org/10.1021/pr100456d>
- 17 Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):951–961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08462.x>
- 18 Trengove NJ, Langton SR, Stacey MC. Biochemical analysis of wound fluid from nonhealing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 1996; 4(2):234–239. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1996.40211.x>
- 19 Coulomb B, Couty L, Fournier B et al. A NOSF (Nano-Oligosaccharide Factor) lipido-colloid dressing inhibits MMP in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Reg* 2008; 16:A66–82
- 20 Cullen B, Watt PW, Lundqvist C et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34(12): 1544–1556
- 21 Eming S, Smola H, Hartmann B et al. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials* 2008; 29(19):2932–2940. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.03.029>
- 22 Humbert P, Faivre B, Vèran Y et al. Protease-modulating polyacrylate-based hydrogel stimulates wound bed preparation in venous leg ulcers - a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12):1742–1750. <https://doi.org/10.1111/jdv.12400>
- 23 Meaume S, Truchetet F, Cambazard F et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012; 20(4):500–511. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00797.x>
- 24 Minton AP. The influence of macromolecular crowding and macromolecular confinement on biochemical reactions in physiological media. *J Biol Chem* 2001; 276(14):10577–10580. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100005200>
- 25 Ellis R.J. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated. *Trends Biochem Sci* 2001; 26(10):597–604
- 26 Kumar P, Satyam A, Fan X et al. Macromolecularly crowded in vitro microenvironments accelerate the production of extracellular matrix-rich supramolecular assemblies. *Sci Rep* 2015; 5:8729. <https://doi.org/10.1038/srep08729>
- 27 Smola H, Maier G, Junginger M et al. Hydrated polyurethanes selectively concentrate growth factors from complex biological fluids: implications for epithelial wound closure. *Wound Repair Regen* 2014; 22(5):A97
- 28 Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012; 9(7):671–675.
- 29 Gilman T. Wound outcomes: the utility of surface measures. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(3):125–132. <https://doi.org/10.1177/1534734604264419>
- 30 Schmutz J-L, Meaume S, Fays S et al. Evaluation of the nanooligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2008; 5(2):172–182. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00453.x>
- 31 Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T et al. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1):19–22. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00328.x>
- 32 Steed DL, Hill DP, Woodske ME et al. Wound-healing trajectories as outcome measures of venous stasis ulcer treatment. *Int Wound J* 2006; 3(1):40–47. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2006.00178.x>
- 33 Driver VR, Gould LJ, Dotson P et al. Identification and content validation of wound therapy clinical endpoints relevant to clinical practice and patient values for FDA approval. Part 1. Survey of the wound care community. *Wound Repair Regen* 2017; 25(3):454–465. <https://doi.org/10.1111/wrrr.12533>
- 34 Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135(8):920–926.
- 35 Franks PJ, Moffatt CJ, Connolly M et al. Factors associated with healing leg ulceration with high compression. *Age Ageing* 1995; 24(5):407–410
- 36 Moffatt CJ, Doherty DC, Smithdale R et al. Clinical predictors of leg ulcer healing. *Br J Dermatol* 2010; 162(1):51–58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09397.x>
- 37 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
- 38 Buchstein N, Hoffmann D, Smola H et al. Alternative proteolytic processing of hepatocyte growth factor during wound repair. *Am J Pathol* 2009; 174: 6, 2116–2128. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080597>
- 39 Lauer G, Sollberg S, Cole M, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2000; 115(1):12–18. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00036.x>
- 40 Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8(1):13–25
- 41 Münter KC, Meaume S, Augustin M et al. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care* 2017; 26(Suppl. 2):S4–S15. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup2.S4>

