

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Trudno gojąca się rana to rana, która przeszła przez wszystkie fazy gojenia, nie ulegając zamknięciu lub wykazuje cechy gojenia w niedostatecznym tempie, definiowane jako pokrycie poniżej 30% powierzchni rany w przeciągu 4 lub więcej tygodni. W literaturze funkcjonuje także termin „rany przewlekłej”, który jest synonimem trudno gojącej się rany. Leczenie trudno gojących się ran, pomimo dużego postępu w ciągu ostatnich kilku dekad, wciąż pozostaje dużym problemem dla współczesnej medycyny. Zwiększa się populacja osób dotkniętych ranami opornymi na leczenie, pochłaniając olbrzymią część budżetu ochrony zdrowotnej, przy niezadawalających wynikach leczenia. Szacuje się, że około 1% populacji zostanie dotknięta trudno gojącymi się ranami w trakcie swojego życia w związku z wydłużeniem się przeciętnego okresu życia, otyłością oraz powikłaniami chorób cywilizacyjnych, jak cukrzyca, przewlekła niewydolność żylna i miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych. Ze względu na złożoną etiologię trudno gojącej się rany, jedynie podjęcie wielokierunkowego leczenia może przynieść pożądany efekt kliniczny.

Termin NPWT (Negative Pressure Wound Therapy) oznacza stosowanie nieinwazyjnego systemu wywierającego lokalnie i w sposób kontrolowany ujemne ciśnienie. System ten składa się z kilku komponentów: opatrunku z gąbki dopasowanego do objętości rany, warstwy okluzyjnej która pokrywa i uszczelnia ranę, przewodu biegnącego od rany wyprowadzającego nadmiar wysięku do pojemnika oraz pompy generującej podciśnienie, która może je generować w sposób ciągły lub przerywany. Ciśnienie oddziałujące na ranę jest stosowane w zakresie od – 5mm Hg do – 125mm Hg. Zastosowanie NPWT skupia się głównie na leczeniu trudno gojących się ran, bez względu na ich etiologię i patomechanizm. Podstawowymi wskazaniami do jego zastosowania są zespół stopy cukrzycowej, odleżyny, owrzodzenia podudzi na tle naczyniowym (zarówno o charakterze żylnym, tętniczym, jak i limfatycznym), oparzenia, rany chirurgiczne (zwłaszcza zainfekowane rany mostka oraz powłok brzusznych) oraz rany pourazowe.

**Cel pracy:** Celem pracy było 1) porównanie wyników leczenia pacjentów poddanych terapii ujemnym ciśnieniem z chorymi, którzy byli leczeni metodą opatrunków utrzymujących wilgotne środowisko rany (wet to moisture) WM; 2) ocena działania ujemnego ciśnienia w leczeniu trudno gojących się ran z weryfikacją hipotezy „zerowej”, iż NPWT przyspiesza

gojenie się ran przewlekłych; 3) analiza flory bakteryjnej zasiedlającej ranę przed i po zastosowaniu leczenia NPWT.

**Material i metoda:** W badaniu wzięło udział 200 chorych (132 mężczyzn i 68 kobiet), w wieku  $54.9 \pm 19.5$  lata, z klinicznym rozpoznaniem trudno gojącej się rany, trwającym średnio 4.5 miesiąca. Pacjenci byli losowo przydzielani do jednej z dwóch badanych grup: pierwsza (n = 100) została poddana leczeniu skojarzonemu z zastosowaniem ujemnego ciśnienia (NPWT), druga (n = 100) z opatrunkami utrzymującymi wilgotne środowisko rany (WM).

W grupie NPWT terapia polegała na umieszczeniu w łoży rany chłonnego wydzielinę opatrunku oraz dostarczenia kontrolowanego podciśnienia według systemu opracowanego w naszym Ośrodku. System ten składał się z umieszczonej w łoży rany i dopasowanej do jej rozmiarów gąbki, folii samoprzylepnej okluzyjnej, przewodu łączącego opatrunek z centralnym systemem próżniowym i zbiornikiem gromadzącym wydzielinę oraz reduktora umożliwiającego uzyskanie optymalnej wartości podciśnienia ( $-125$  mm Hg). Opatrunki zmieniane były co 48 godzin, z zachowaniem sterylności materiałów.

Opatrunek w grupie WM składał się z nasączonej Octeniseptem® jałowej gazy wypełniającej dokładnie ranę oraz plastra mocującego. Stałą wilgotność rany uzyskiwano poprzez regularne zmiany opatrunku trzy razy dziennie. Obie metody leczenia były zgodne z przyjętą strategią TIME.

U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu odnotowywano czas trwania rany, jej etiologię, obliczano wskaźnik masy ciała BMI oraz oznaczano: stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy krwi.

Obecność w ranie tkanek nekrotycznych, cech infekcji lub nadmiernej ilości włókniaka była wskazaniem do chirurgicznego opracowania rany do 48 godzin przed rozpoczęciem właściwej terapii. Debridement polegał na wycięciu martwiczych lub zainfekowanych tkanek, aż do uzyskania zdrowej, krwawiącej powierzchni. W przypadku utrzymującej się infekcji w ranie lub braku czystej tkanki ziarninującej pacjent poddawany był powtórnemu oczyszczeniu rany.

U wszystkich badanych dwukrotnie wykonano badanie mikrobiologiczne wraz z kliniczną oceną rany. Wynik badania mikrobiologicznego poza określeniem rodzaju patogenu uwzględniał jego stężenie w ranie oceniane metodą półilościową oraz antybiogram.

Celem oceny zmian wielkości rany u wszystkich badanych wykonano trzykrotnie, w zerowej dobie, po 48 godzinach i po 10 dniach, dokumentację fotograficzną rany, na podstawie której przy pomocy programu komputerowego AREA TRACER obliczono pole powierzchni rany. Jednocześnie za pomocą mikrometru mechanicznego mierzono głębokość rany w najgłębszym jej miejscu.

Dwuczynnikowy model prognostyczny Isago został wykorzystany do obliczenia indeksu gojenia rany (HI) umożliwiając określenie szacunkowego okresu czasu potrzebnego do całkowitego zamknięcia się rany. Za powierzchnię początkową rany przyjęto pomiar w "zerowej" dobie, powierzchnia rany po 10 dniach leczenia stanowiła powierzchnię końcową, a 10 dniowy okres badawczy był czasem leczenia.

**Wyniki:** Po 10 dniach leczenia wykazano istotną różnicę w zmniejszaniu się wielkości pola powierzchni rany pomiędzy grupami na korzyść NPWT (-1.62 vs -0.66 cm<sup>2</sup>; p = 0.000001). U pacjentów leczonych ujemnym ciśnieniem zauważalne zmiany były widoczne już po 48 godzinach leczenia; w przypadku grupy WM po tym okresie poprawa była znikoma (-0.12 vs -0.036 cm<sup>2</sup>; p = 0.0007).

Redukcję głębokości ran zaobserwowano w obu grupach po 10 dobach leczenia, jednakże u pacjentów leczonych NPWT wykazano istotnie szybsze tempo powstawania ziarniny, co przekładało się na wypływanie dna rany (-2.7 vs -0.92mm; p = 0.00000).

Stwierdzono istotny związek pomiędzy wyższym poziomem hemoglobiny (wyjściowo oraz po 10 dniach obserwacji) oraz większym stężeniem białka i albumin w surowicy a szybszym gojeniem się ran, wyrażonymi większą redukcją pola powierzchni i głębokości rany po 10 dniach leczenia (odpowiednio dla Hb  $\Delta$  pole 0 - 10 r = -0.22; p = 0.02 i r = -0.17; p = 0.01;  $\Delta$  głębokość 0 - 10 r = -0.14; p = 0.04 i r = -0.14; p = 0.04 oraz dla białka i albuminy w osoczu (odpowiednio  $\Delta$  pole 0 - 10 r = -0.19; p = 0.006 i r = -0.18; p = 0.01;  $\Delta$  głębokość 0 - 10 r = -0.2; p = 0.004 i r = -0.17; p = 0.01).

Duże natężenie bakterii beztlenowych w ranie ( $\Delta$  pole 0 - 10 r = 0.17; p = 0.01;  $\Delta$  głębokość 0 - 10 r = 0.16; p = 0.02) oraz obecność i intensywne zakażenie rany grzybami (odpowiednio  $\Delta$  pole 0 - 10 r = 0.1; p = 0.03 i r = 0.14; p = 0.04;  $\Delta$  głębokość 0 - 10 r = 0.15; p = 0.03 i r = 0.16; p = 0.02) związane było z gorszym efektem leczenia, wyrażonym mniejszą redukcją pola powierzchni rany po 10 dobach leczenia.

Na podstawie analizy modeli regresji wielokrotnej krokowej postępującej wykazano, że terapia NPWT jako metoda leczenia była niezależnym determinantem gojenia się ran, wyrażonej redukcją pola powierzchni rany po 48h (współczynnik regresji dla NPWT  $\beta = 0.223$ ,  $p = 0.001$ ) oraz po 10 dniach leczenia (współczynnik regresji dla NPWT  $\beta = 0.330$ ,  $p = 0.000001$ ), a także redukcją głębokości rany po 48h (współczynnik regresji dla NPWT  $\beta = 0.136$ ,  $p = 0.04$ ) oraz 10 dniach leczenia (współczynnik regresji dla NPWT  $\beta = 0.407$ ,  $p = 0.000000$ ).

W grupie NPWT badanie mikrobiologiczne po 10 dobach leczenia charakteryzowało się większą redukcją zarówno liczby mikroorganizmów ( $p = 0.01$ ), jak i stężenia bakterii tlenowych ( $p = 0.02$ ) w porównaniu do leczonych WM. Także indeks gojenia rany, mimo korzystnych czynników rokowniczych w obu grupach (czas  $< 6$ mc i rana  $< 5$ cm<sup>2</sup>), sugerował istotnie szybsze zamknięcie się rany u chorych leczonych ujemnym ciśnieniem ( $p = 0.001$ ).

Badanie wykazało wyraźny związek debridementu z gojeniem się przewlekłych ran ( $\Delta$  pole 0 - 10 r = 0,18;  $p = 0.01$ ;  $\Delta$  głębokość 0 - 10 r = 0.2;  $p = 0.004$ ). Oczyszczanie rany stanowiło niezależny czynnik poprawiający wyniki leczenia, niezależnie od dodatnich wyników posiewów bakteriologicznych otrzymywanych zarówno w badaniu wyjściowym i końcowym.

**Wnioski:** 1) Terapia ujemnym ciśnieniem jest lepszą i skuteczniejszą metodą leczenia ran przewlekłych w porównaniu do metody z zastosowaniem opatrunków utrzymujących wilgotne środowisko rany. Istotna statystycznie przewaga metody NPWT nad WM w redukcji głębokości i powierzchni rany w okresie 10-dniowej obserwacji stanowi potwierdzenie hipotezy zerowej przyjętej w tej pracy. 2) Korzystniejszy efekt terapii ujemnym ciśnieniem w porównaniu do leczenia metodą WM związany jest z istotną redukcją obciążenia bakteryjnego rany, co może wynikać ze skuteczności metody NPWT w odprowadzaniu nadmiaru wysięku oraz wytworzenia i utrzymania optymalnej wilgotności w środowisku rany. 3) Po wykluczeniu bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania ujemnego ciśnienia, metoda ta jest bezpieczna i tania, rzadko prowadząc do działań niepożądanych. 4) Szybkość redukcji głębokości rany wydaje się być czynnikiem prognostycznym gojenia się ran. 5) Czynnikiem determinującym gojenie się ran, niezależnie od zastosowanej metody leczenia, jest debridement. Oczyszczenie rany jest niezbędną procedurą inicjującą prawidłowe procesy naprawy prowadzące do jej wygojenia. 6) Rany trwające dłużej niż 4 tygodnie, niezależnie od etiologii, które nie wykazują cech prawidłowego gojenia powinny być kwalifikowane do

kompleksowego leczenia jako trudno gojące się rany. 7) Rany powyżej 5cm<sup>2</sup> oraz trwające dłużej niż 6 miesięcy stanowią czynnik rokowniczo niekorzystny.

## ABSTRACT

**Introduction:** A non-healing wound is defined as an open wound that has proceeded through all the healing phases without closure or shows an insufficient healing rate, defined as a reduction in size by less than 30% over the period of four weeks. In the literature the term non-healing wound is also referred to as a chronic wound. Despite significant progress made in the last decades in this field, the management of chronic wounds continues to be an important clinical challenge. The growing number of people suffering from chronic wounds creates an important financial burden of medical care despite quite unsatisfactory results. It has been estimated that approximately 1% of general population will develop a chronic wound over the course of their lifetime due to the increase in life span, and the growing prevalence of obesity with its co-morbidities, i.e. diabetes, venous insufficiency and peripheral arterial occlusive disease. Due to its polifactorial etiology, the management of a non-healing must be based on a multidisciplinary approach. The NPWT technique (Negative Pressure Wound Therapy) is a noninvasive system that uses controlled, local subatmospheric pressure. The system consists of the following components: a foam sponge filling the wound cavity, an adhesive film drape sealing the wound, a silicone tube which removes excess fluid from the wound and drains it to a canister, and a vacuum pump producing negative pressure in the continuous or intermittent mode. The pressure applied to the wound site ranges from (– 5) mm Hg to (– 125) mm Hg. The NPWT is applied primarily in the management of non-healing wounds regardless of their etiology and pathomechanism. The most common clinical indications of NPWT include diabetic foot ulcers, pressure ulcers, vascular (venous, arterial and lymphatic) leg ulcers, burn wounds, surgical wounds (especially infected sternal and abdominal wounds), and traumatic wounds.

**Objective:** The aim of this study was to: 1) evaluate clinical efficacy of negative pressure wound therapy compared with wet-to-moist (WM) dressing therapy. 2) the determination of influence of subatmospheric pressure in the therapy of non-healing wounds with the null hypothesis that NPWT improves wound healing. 3) The microbiological analysis of the wound before and after the application of NPWT.

**Material and methods:** The study group included 200 patients (132 male and 68 female) aged  $54.9 \pm 19.5$  years, diagnosed with a non-healing wound lasting on average 4.5 months. The subjects were randomized into: group 1 (n = 100) were enrolled to NPWT, group 2 (n =

100) – to wet-to-moist gauze dressings. The treatment in NPWT group involved placing an open-cell foam dressing into the wound cavity and applying a controlled subatmospheric pressure according to the method developed in our Center. The method consisted of placing an open-cell foam sponge fitted to the wound cavity, sealing it with an occlusive transparent dressing, connecting the wound the central vacuum pump with a drain tube via a reservoir for fluid collection, and a reducer controlling the subatmospheric pressure (typically (125 mm Hg below ambient pressure). Dressings were changed every 48 hours, with the observance of sterility rules. The dressing in the WM group consisted of sterile gauze moist with Octenisept®, completely filling the wound cavity, covered with adhesive tape. The wound bed was kept moist by changing the dressing regularly three times a day. Both methods were compatible with the TIME concept. The study measured the duration of the wound, its etiology, BMI of the subjects, protein and albumin serum levels. Wounds containing gross necrotic tissue, loose debris, or massively contaminated were surgically debrided within 48 hours of the initiation of therapy. The procedure comprised of necrosectomy down to the healthy, bleeding tissue. The presence of infection or lack of healthy granulation was the indication for second and sometimes further wound cleansing. Additionally, the microbiological examination with clinical evaluation of the wound was performed twice in all patients. The microbiological analysis involved the determination of the pathogen, its concentration in the wound by semiquantitative culture technique and antibiogram. The changes in the wound size for each study participant were determined basing on photographic documentation performed three times (initially, after 48 hours and 10 days of treatment) and were expressed as the area of the wound calculated by AREA-TRACER computer program. Simultaneously, the depth of the wound in its deepest point was measured with a mechanical micrometer. The Isago two-factor predictive model was used to calculate the wound healing index (HI), allowing to estimate the time required for the wound to close completely. The initial surface of the wound was measured at the day 0, the surface area of the wound after a 10-day-treatment was the final surface, and the 10-day research period was the time of treatment.

**Results:** After the 10 days of treatment, a significant difference in the reduction of the wound area between the groups was found in favor of NPWT (-1.62 vs -0.66 cm<sup>2</sup>, p = 0.000001). Patients treated with NPWT, significant changes were noticed after 48 hours of treatment; the WM group showed negligible improvement after the first 2 days (-0.12 vs -0.036 cm<sup>2</sup>, p = 0.0007). Wound depth reduction was observed in both groups after 10 days of treatment;

however, patients treated with NPWT demonstrated a significantly faster rate of granulation, which led to prompt shallowing of the bottom wound (-2.47 vs -0.92 mm,  $p = 0.00000$ ). A significant correlation was found between higher hemoglobin level (baseline and after 10 days of observation) and higher serum protein and albumin concentration and faster wound healing, expressed by a greater reduction in the surface area and depth of the wound after 10 days of treatment (adequately for Hg  $\Delta$  area 0 - 10  $r = -0.22$ ,  $p = 0.02$  and  $r = -0.17$ ,  $p = 0.01$ ;  $\Delta$  depth 0 - 10  $r = -0.14$ ,  $p = 0.04$  and  $r = -0.14$ ,  $p = 0.04$  and for protein and albumin concentration in plasma  $\Delta$  area 0 - 10  $r = -0.19$ ,  $p = 0.006$  and  $r = -0.18$ ,  $p = 0.01$ ;  $\Delta$  depth 0 - 10  $r = -0.2$ ,  $p = 0.004$  and  $r = -0.17$ ,  $p = 0.01$ ). High intensity of anaerobic bacteria in the wound ( $\Delta$  area 0 - 10  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ;  $\Delta$  depth 0 - 10  $r = 0.16$ ,  $p = 0.02$ ) and the presence and intensive fungal infection of the wound (adequately  $\Delta$  area 0 - 10  $r = 0.1$ ,  $p = 0.03$  and  $r = 0.14$ ,  $p = 0.04$ ;  $\Delta$  depth 0 - 10  $r = 0.15$ ,  $p = 0.03$  and  $r = 0.16$ ,  $p = 0.02$ ) was associated with a worse effect of treatment, expressed by a smaller reduction in the wound area after 10 days of treatment. Forward stepwise multiple regression analysis revealed that NPWT was an independent prognostic factor of wound healing as indicated by delta area 0 - 48 (regression coefficient for NPWT  $\beta = 0.223$ ,  $p = 0.001$ ), delta area 0 - 10 (regression coefficient for NPWT  $\beta = 0.330$ ,  $p = 0.000001$ ), delta depth 0 - 48 (regression coefficient for NPWT  $\beta = 0.136$ ,  $p = 0.04$ ) and delta depth 0 - 10 (regression coefficient for NPWT  $\beta = 0.407$ ,  $p = 0.000000$ ). Microbiological testing of the NPWT group at day 10 of treatment proved greater reduction in both the number of microorganisms ( $p = 0.01$ ) and the concentration of aerobic bacteria ( $p = 0.02$ ) in comparison to the WM group. Also the wound healing index, despite favorable prognostic factors present in both groups (time < 6 months and wound < 5cm<sup>2</sup>), suggested significantly faster wound closure in patients treated with NPWT ( $p = 0.001$ ). The study showed a clear correlation between the debridement procedure and the healing of chronic wounds ( $\Delta$  area 0 - 10  $r = 0.18$ ;  $p = 0.01$ ;  $\Delta$  depth 0 - 10  $r = 0.2$ ;  $p = 0.004$ ). Wound cleansing was an independent factor improving the results of treatment, regardless of the positive results of bacteriological cultures obtained in both the initial and final testing.

**Conclusions:** 1) Negative-pressure wound therapy is a faster and more effective method of treatment for chronic wounds compared to the simple use of moist dressings. The statistically significant advantage of the NPWT method over WM in reducing the depth and area of the wound during the 10-days observation confirms the null hypothesis accepted in this work. 2) The advantageous effect of NPWT over the WM treatment is correlated with a significant



reduction in the bacterial load of the wound, which may result from the effectiveness of NPWT in removing exudate, creating and maintaining the optimal humidity in the wound environment. 3) After the exclusion of absolute contraindications to the use of negative pressure, this method is safe and cost effective, with rare side effects. 4) The rate of wound depth reduction seems to be a prognostic factor in the wound healing process. 5) Debridement is an independent factor of wound healing, regardless of the treatment method used. Cleansing the wound is an indispensable initial procedure for starting the correct repair and healing. 6) Wounds older than 4 weeks, irrespectively of their aetiology, that do not exhibit normal healing, should be considered as nonhealing wounds, and thus qualified for a comprehensive treatment. 7) Two prominent unfavorable prognostic factors are the wound surface area greater than 5 cm<sup>2</sup> and the healing time over 6 months.