



**Je paradigma jediného/jedinečného krytu v
komplexním wound-managementu současnosti
obhajitelné?**

Břetislav Lipový

Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno



**Moderní wound-management je
výsledkem hledání optimálního
materiálu, který by obsáhl jednotlivé
etapy fázového postupu v hojení rány
trvajících déle než 5000 let**

**V mnoha aspektech koreluje s hledáním
Svatého grálu**

**Kam jsme se dostali dnes?
Stále se snažíme následovat tuto
chiméru?**



Vinný ocet



Kurkuma

Fík



Alkohol



Oleje a tuky

Med



Regenerace (restituce) = náhrada ztracené tkáně tkání zcela rovnocennou (morfologicky i funkčně)

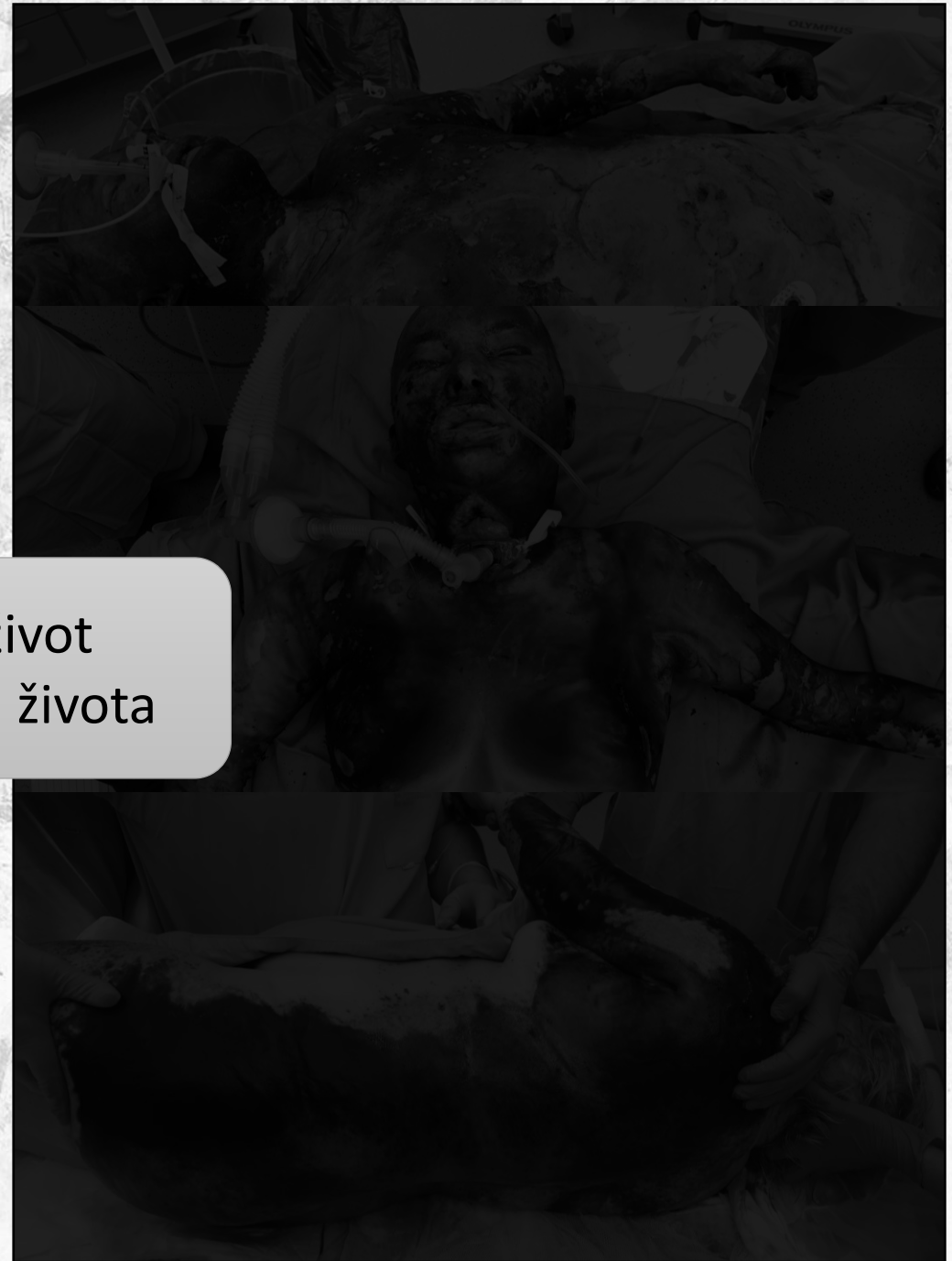
- Tkáňový typ 1 (permanentní)
- Tkáňový typ 2 (stabilní)
- Tkáňový typ 3 (labilní)

Reparace (substituce) = náhrada funkčně méněcennou tkání (vazivo)

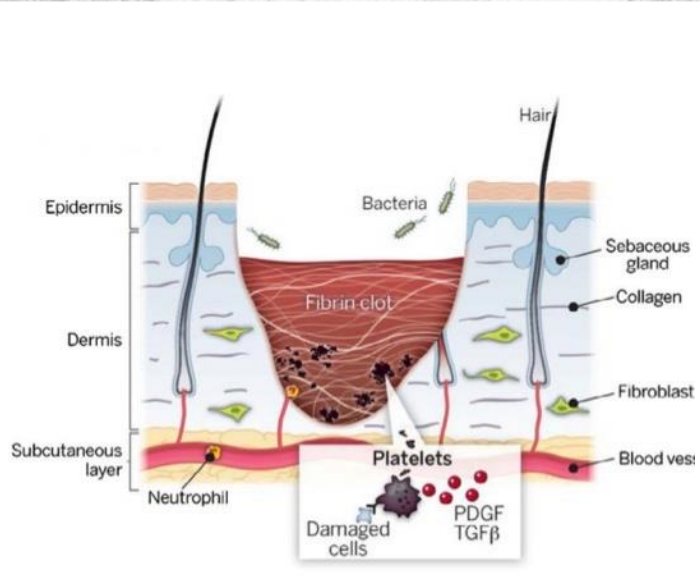




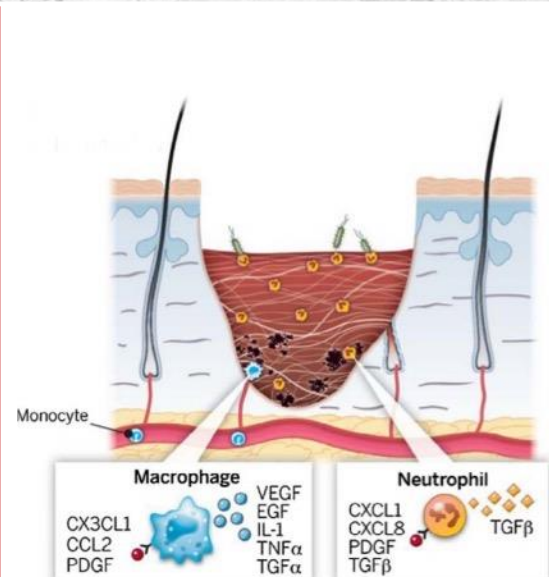
Epidermis = život
Dermis = kvalita života



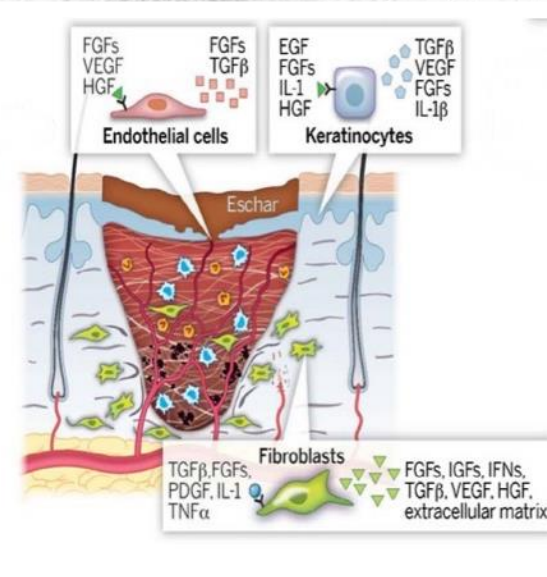
Jednotlivé fáze hojení rány



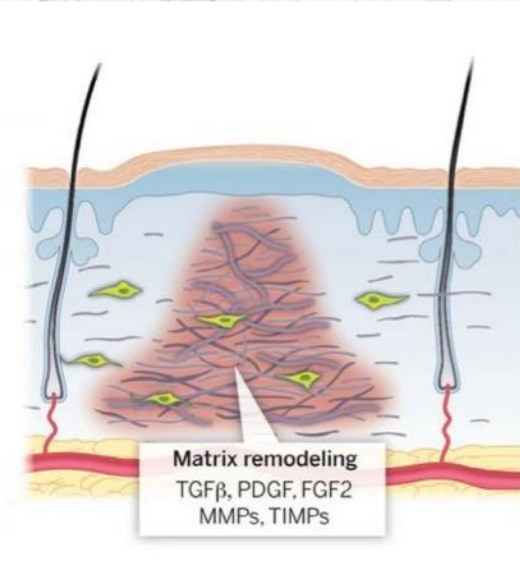
Hemostáza



Inflamace

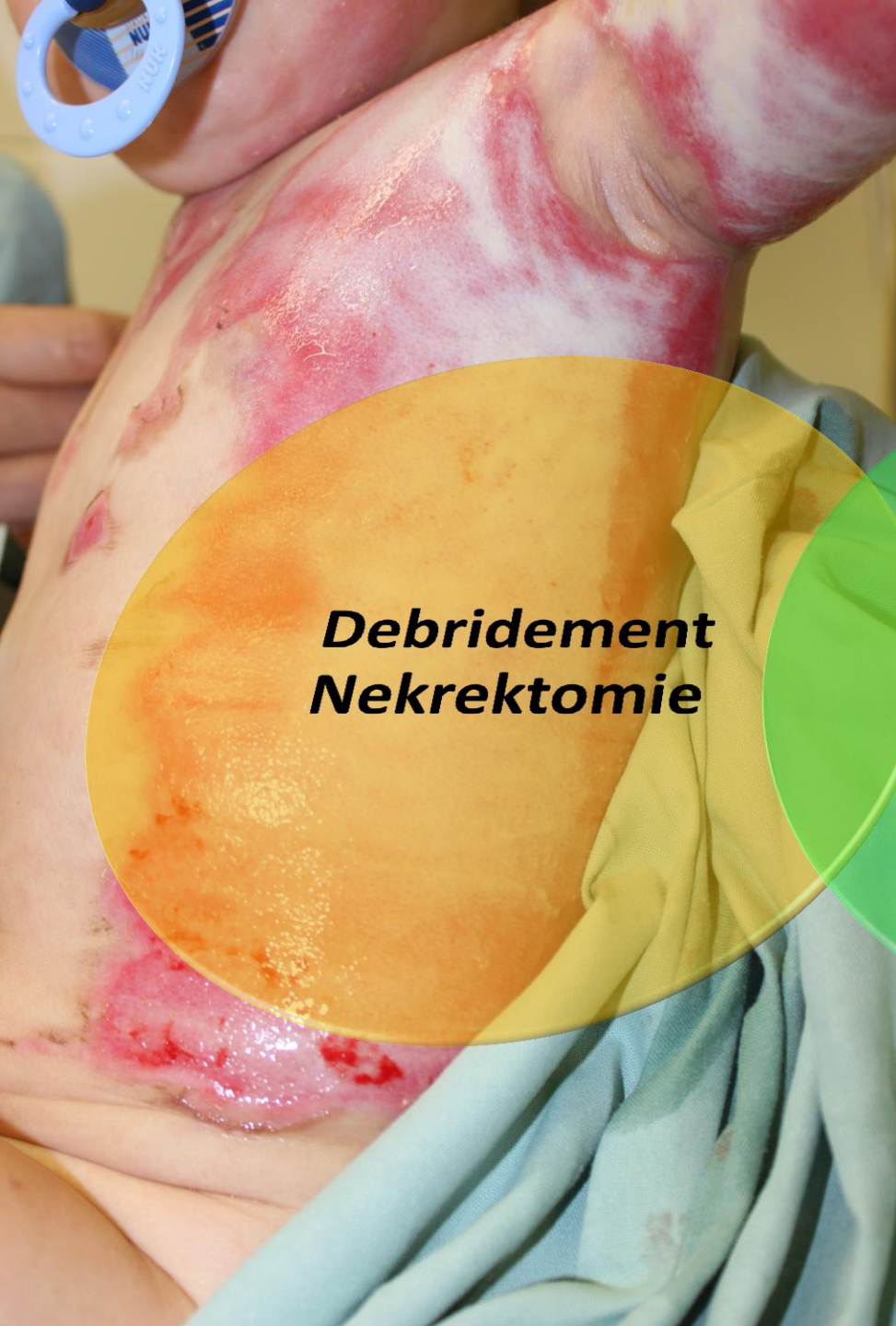


Proliferace

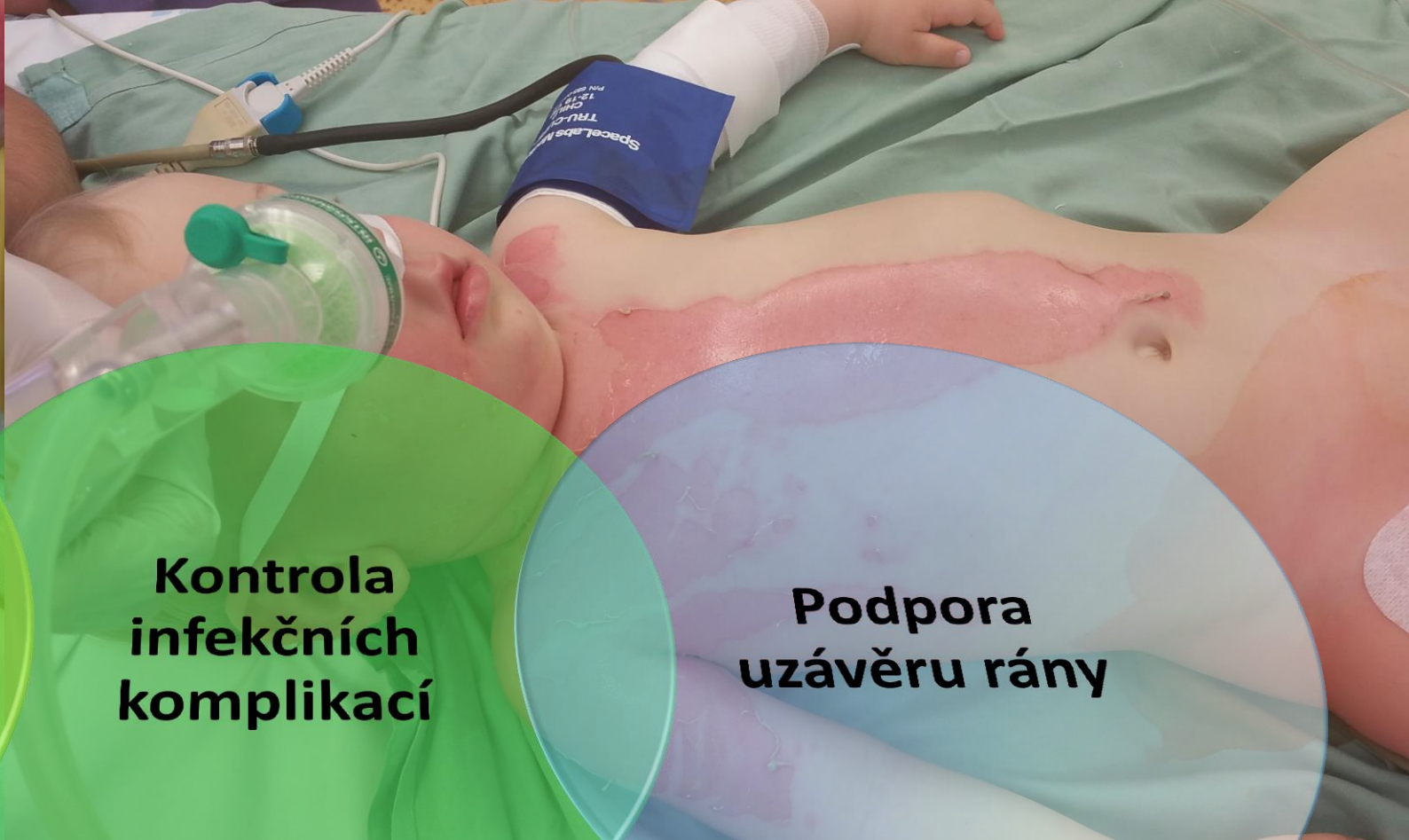


Remodelace

Faktor	Cílové buňky	Funkce	Úroveň (akutní rána)	Úroveň (chronická rána)
PDGF PDGF-BB, PDGF-AA PDGF-AB, PDGF-CC	Krevní destičky Fibroblasty Makrofágy Keratinocyty	Chemotaxe Proliferace	Zvýšená	Snížená
FGF FGF2 (bFGF), FGF7, FGF10	Keratinocyty Fibroblasty Endoteliální bb	Angiogeneze Granulační tkáň Reepitelizace	Zvýšená	Snížená
EGF EGF, TGF- α , HB-EGF Amphiregulin, Epiregulin, Betacellulin	Krevní destičky Makrofágy Fibroblasty	Reepitelizace Granulační tkáň	Zvýšená	Snížená
VEGF VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PLGF	Krevní destičky Endoteliální bb Makrofágy, Lymfocyty Neutrofil, Keratinocyty	Angiogeneze	Zvýšená	Snížená
TGF-β TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3	Krevní destičky Makrofágy Fibroblasty Keratinocyty	Angiogeneze, Reepitelizace ECM anabolizmus Produkce kolagenu Buněčná proliferace	Zvýšená	Snížená
Proinflamatorní cytokiny IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, TNF- α	Monocyty Neutrofil Keratinocyty Makrofágy	Chemotaxe, Reepitelizace Syntéza kolagenu Imunitní odpověď Syntéza a degradace ECM	Zvýšená	Zvýšená

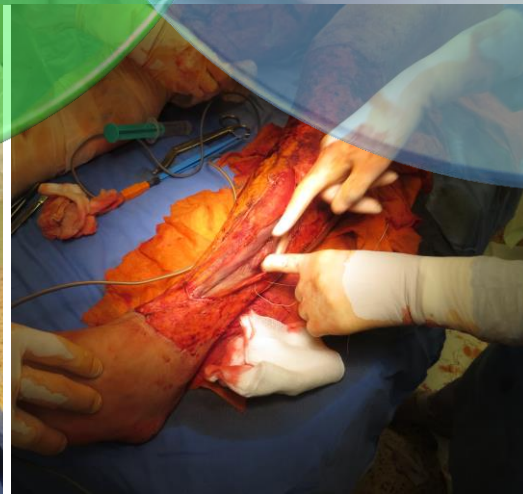
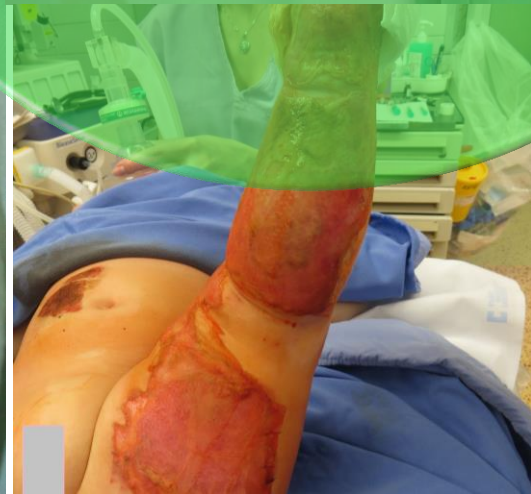


***Debridement
Nekrektomie***



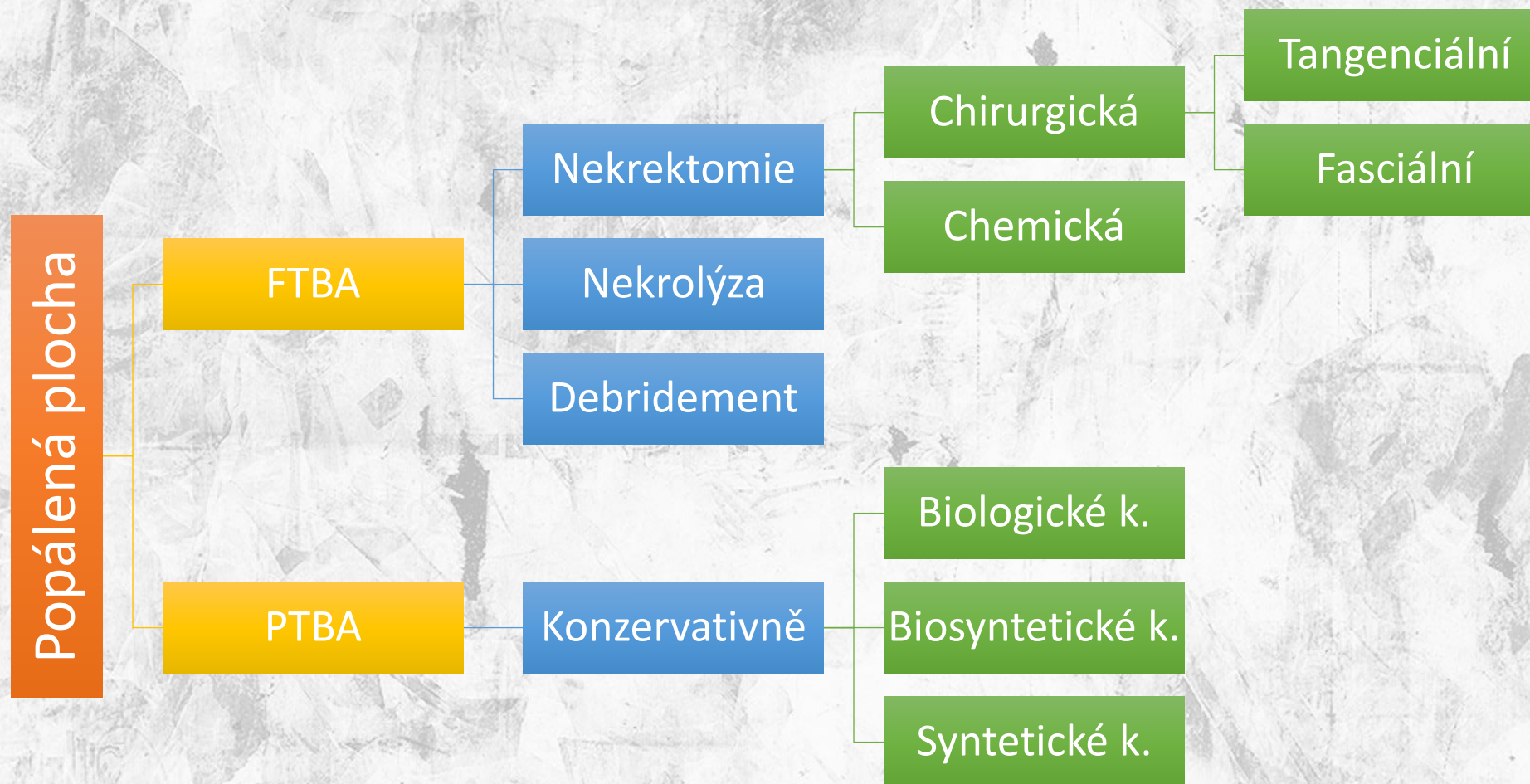
**Kontrola
infekčních
komplikací**

**Podpora
uzávěru rány**

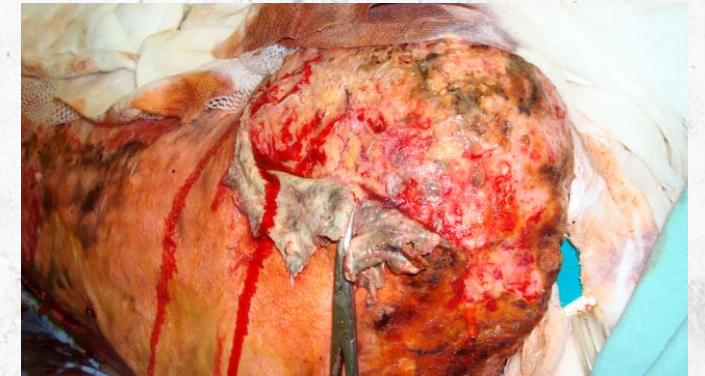


1. Debridement / Nekrektomie

Jednoduchý wound-management



Nekróza



Včasné odstranění nekrotické tkáně je základním stavebním kamenem v lokálním přístupu k ráně (SOC – Standard of care).

Pouze tímto přístupem můžeme eliminovat včasné a pozdní komplikace vycházející s dlouhodobé přítomnosti nekrotéz v oblasti porušeného kožního kontinua.

Debridement

- Odstranění devitalizovaných tkání
- Přirozený – kolagenasa
- Mechanický
- Enzymatický
- Versajet™

Metody odstranění nekrózy

- **Nekrektomie**
 - Tangenciální
 - Fasciální
- **Sekvestrektomie / Nekrektomie**
 - Použití různých organických i anorganických kyselin (40% kyselina benzoová)
- **Nekrolýza**
 - Collagenase (*Collagenase Santyl[®], Iruxol Mono[®]*)
 - Papain-Urea (*Accuzyme[®]*)
 - Papain-Urea-Chlorophyllin Copper Complex Sodium (*Panafil[®]*)
 - Bromelain (*Debrase[®], NexoBrid[™]*)

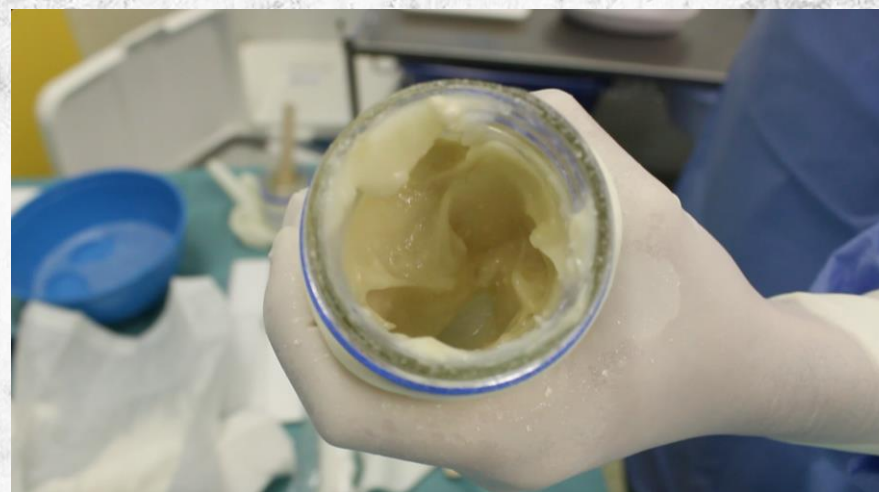
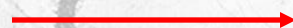
NexoBrid™

- Lyofylizovaná, purifikovaná směs proteolytických enzymů (zvýšená specifická enzymatická aktivita) obohacený o bromelain
- *Ananas comosus*
- Před aplikací je nezbytné precizní smíchání s inertním nosičem (gelem) vzniká tak specifický materiál (DGD – Debrase Gel Dressing)
 - 2g/5g koncentrát proteolytických enzymů obohacený o bromelain
 - 20g/50g inertního gelu

2g pokryjí zhruba 100 cm²



NexoBrid™



NexoBrid™



VersaJet™



Nekrektomie chemická



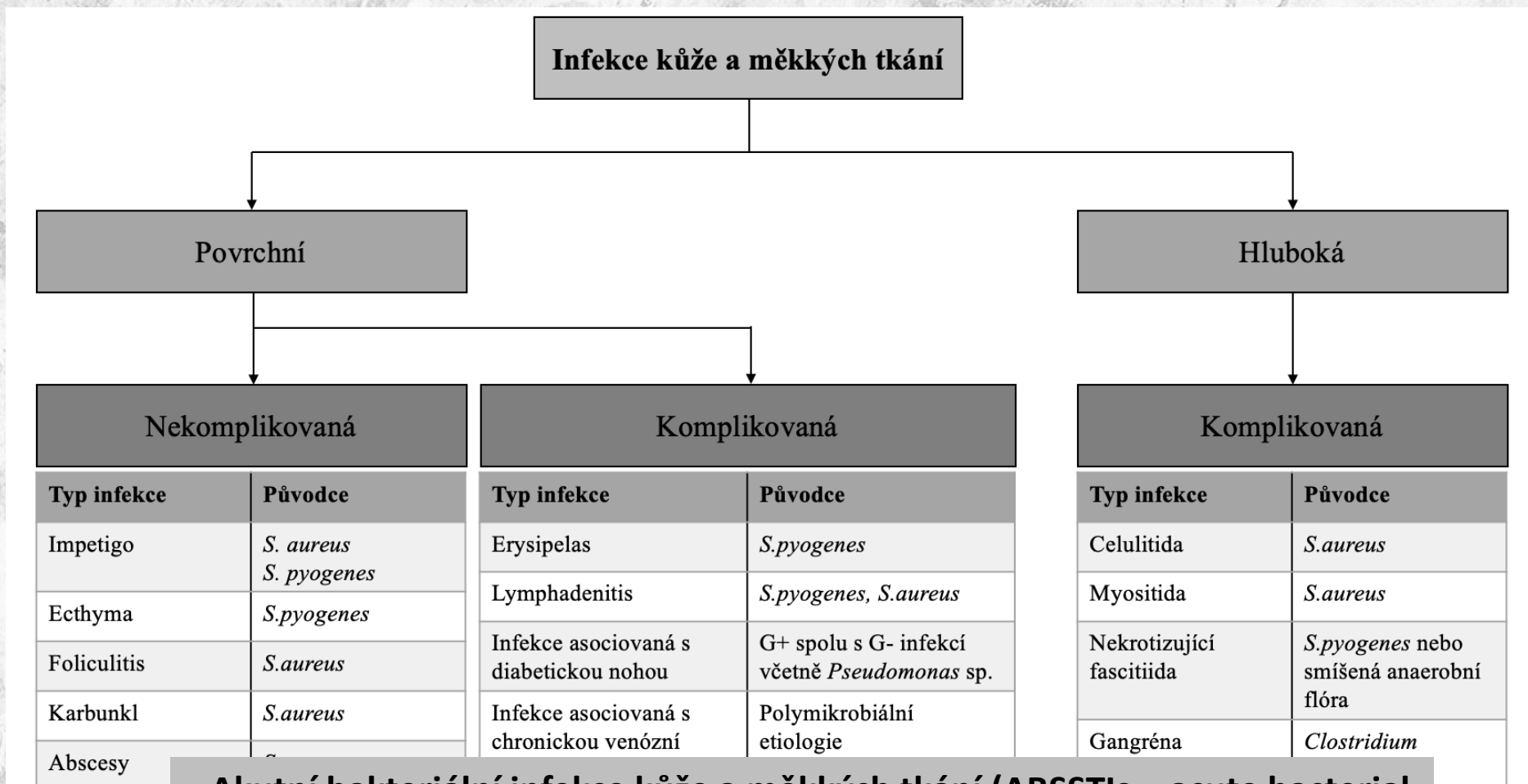
**Současné požadavky na
preparát/materiál určený k
debridementu/nekrektómii?**

Kam směřujeme?



2. Infekční komplikace

cSSTIs (complicated Skin and Soft Tissue infections)



„Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání (ABSSTIs – acute bacterial skin and soft tissue infections)“, kde je diagnostickým kritériem bakteriální původce infekce spolu s minimálním rozsahem postižení nad 75 cm².

Rizikové faktory pro rozvoj cSSTIs u popálených pacientů

Ztráta integrity kožního krytu a přítomnost
nekrózy

Imunosuprese/Imunoparalýza, TRIM

Příliš vysoký nebo nízký věk

Rozsah poškození nad 20 % TBSA

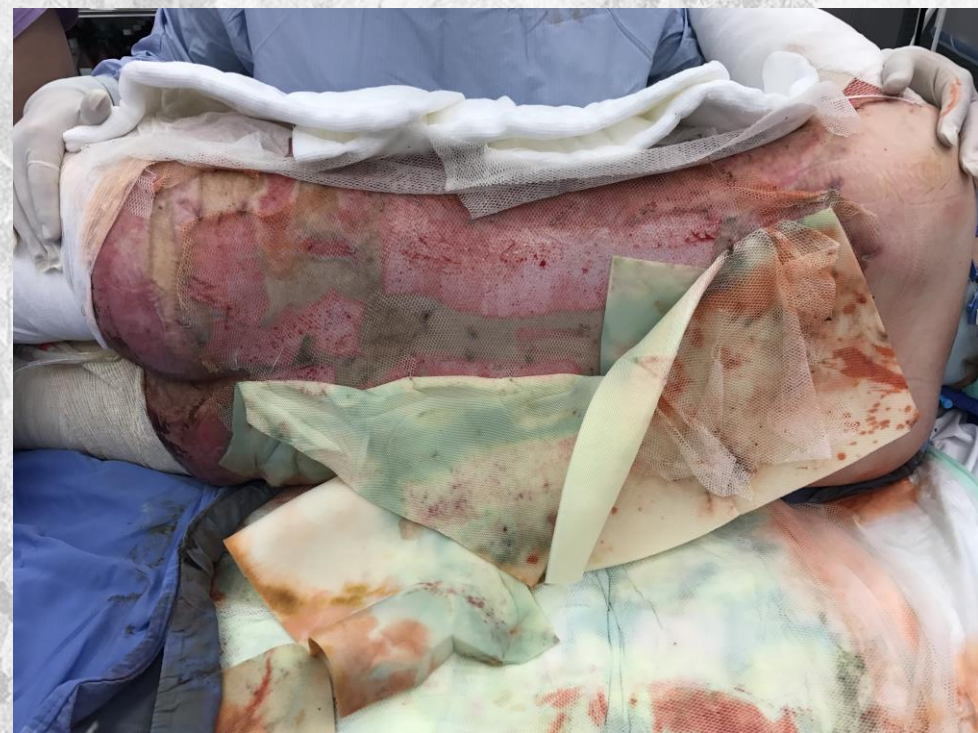
Diabetes mellitus

Invazivní vstupy/mechanická
ventilace/“tracheostomy site infection“

Iatrogenní mutilace (donorská místa)

Další nespecifické rizikové faktory kriticky
nemocných pacientů

Infekční komplikace v oblasti popálené plochy



- **“Klasické“ antimikrobiální preparáty**
 - Antibiotika a antimykotika
 - Antiseptika
- **Přírodní materiály s antimikrobiálním účinkem**
- **Nanočástice**
 - Ag/ NanoAg
 - NanoSe
 - Oxid zinečnatý (ZnO), Oxid titaničitý (TiO₂), Oxid železnato-železitý (Fe₃O₄)
- **Ostatní**
 - Gallium (Ga(NO₃)₃ (GaN), Ga(III)-maltolate (GaM), and Ga(III)-protoporphyrin IX (GaPPIX))
 - Bakteriofágy – enzybiotika
 - Nízkoteplotní plazma (ROS)

„Klasické“ antimikrobiální preparáty

Antibiotika

1. Cell Wall Inhibitors

Block synthesis and repair

Beta-lactams:

- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactams

Glycopeptides:

- Vancomycin

3. Protein Synthesis Inhibitors Acting on Ribosomes

Site of action: 30S subunit

Aminoglycosides:

- Streptomycin
- Gentamicin
- Amikacin

Tetracyclines

2. Metabolic Pathways

Inhibit Folic Acid synthesis

Sulphonamides

Substrate

~~Enzyme~~

↓

Product

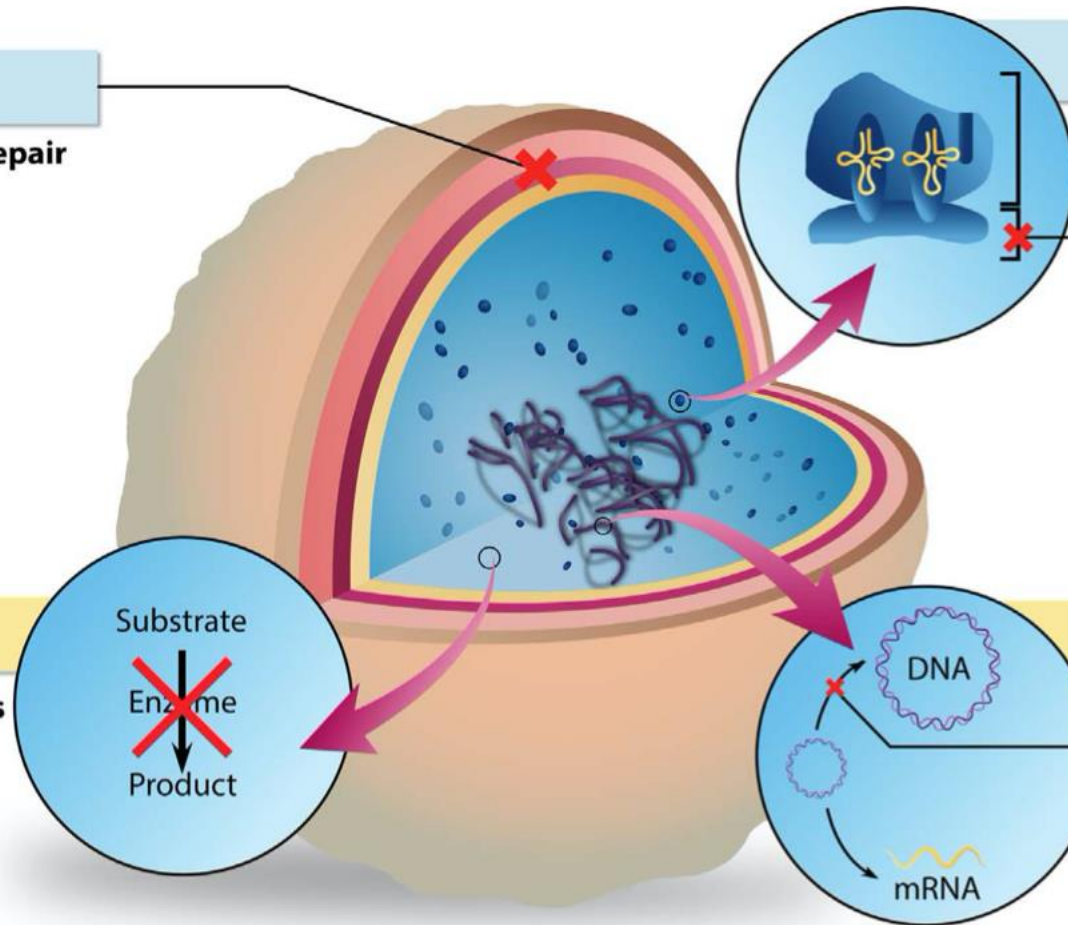
4. DNA/RNA

Inhibit replication and transcription

Inhibit DNA gyrase

Quinolones:

- Nalidixic acid
- Ciprofloxacin



Are we facing a 'post-antibiotic' era? In the News | Published: 15 February 2013

literature regarding antimicrobial resistance
(PMID:9855990)

Entering a post-antibiotic era?

Multi-Drug and Pan-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Challenge in Post- Antibiotic Era

Christina Tobin Kä

[Abstract](#)

[Citations](#)

[Related Article](#)

[Trnobranski PH](#)

[Journal of Clinical](#)

Type: Review
DOI: [10.104](#)

Intec

Stephani

+ Author

Healthca

Submitte

April 201

Antimicrobial peptide elicitors:

Perspective

Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects

Carl Nathan, M.D., and Otto Cars, M.D., Ph.D.

Shiva Bhandari

Central Department of Microbiology, Tribhuvan University,
Kirtipur, Kathmandu

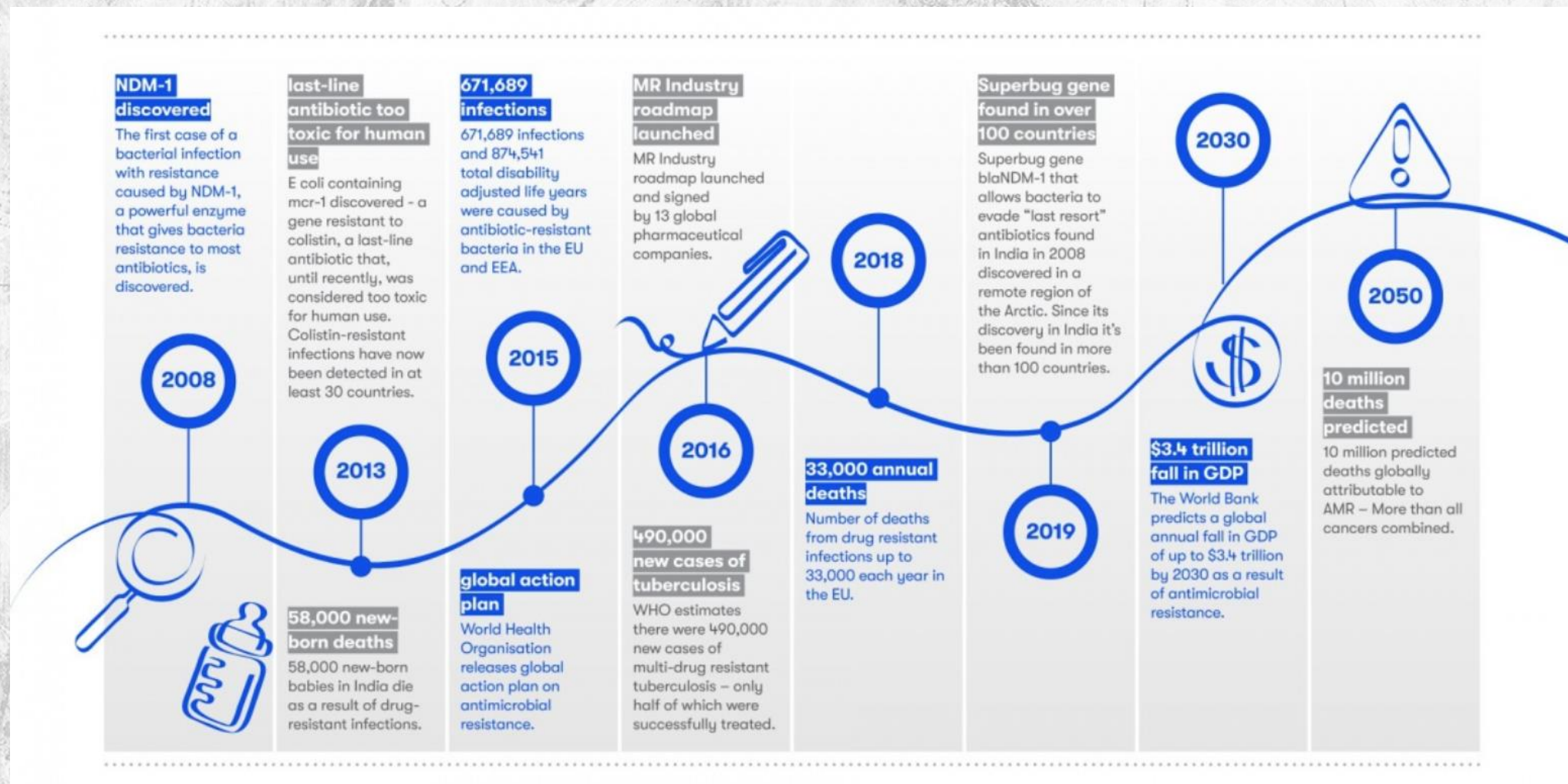


November 6, 2014

N Engl J Med 2014; 371:1761-1763

DOI: [10.1056/NEJMp1408040](#)

Predikce dopadu antimikrobiální rezistence



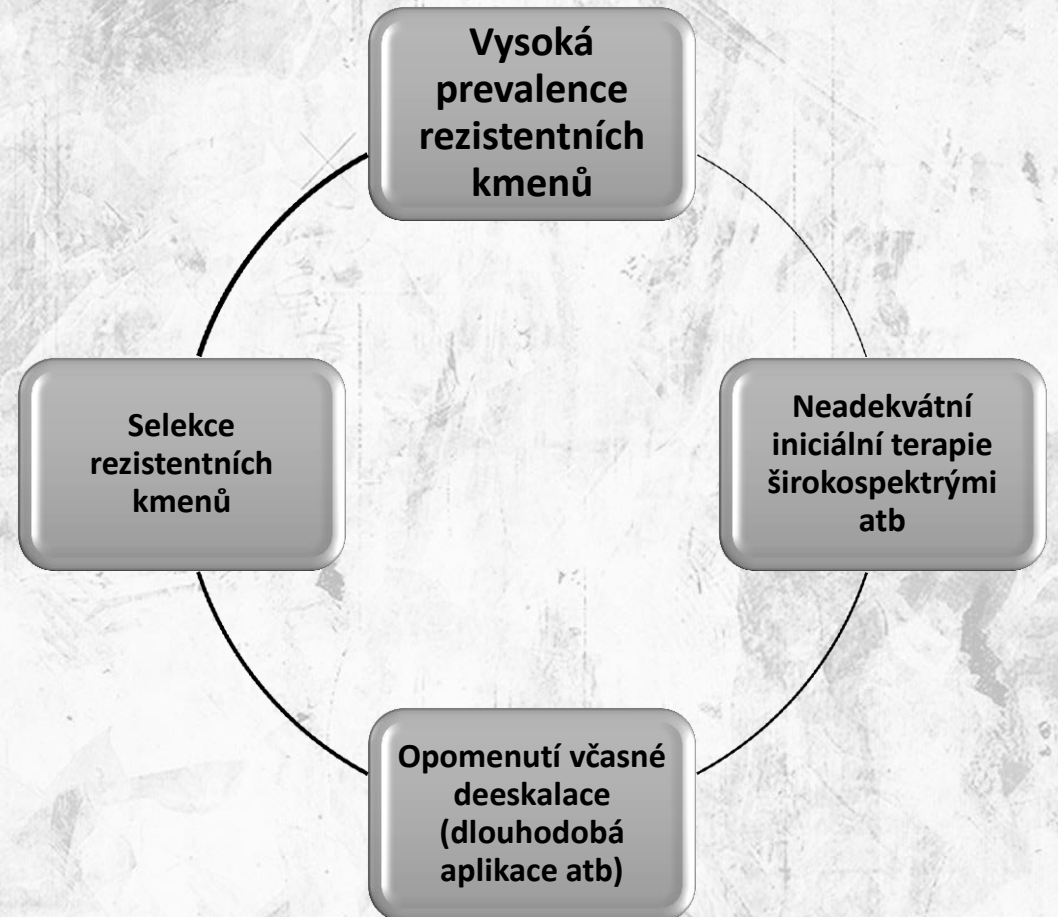
A co ANTISEPTIKA???

Není dnes pro ně větší prostor než kdy dříve???



Význam antiseptik

- Nárůst rezistence PPM k nejrůznějším antimikrobiálním preparátům (MDR, XDR, PDR)
- Redukce rizika rozvoje infekčních komplikací v oblasti porušení kožního kontinua
- SSTIs (cSSTIs)
- Redukce potřeby celkově podávaných antimikrobiálních preparátů
- Antibiotický spirálový efekt



Spektrum antiseptických a dezinfekčních prostředků

Alcohols	Ethanol Isopropanol	$\text{CH}_3 - \text{CHOH}$ $\text{CH}_3 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{CHOH}$ $\text{CH}_3 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{CHOH}$	Antisepsis Disinfection Preservation		Halogen-releasing agents	Chlorine compounds	$\text{OCl}^-, \text{HOCl}, \text{Cl}_2$	Disinfection Antisepsis
					Iodine compounds	I_2	Cleaning	
Aldehydes	Glutaraldehyde Formaldehyde	$\text{OH} - \text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} - \text{HO}$ $\text{H} - \text{C} - \text{HO}$	Disinfection Sterilization		Phenols	Chloroxylenol (PCMX)		Antisepsis Preservation
Anilides	General structure Triclocarban	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH.COR}$ 	Antisepsis Disinfection		Silver compounds	Silver compounds	Ag	Preservation Antisepsis
Biguanides	Chlorhexidine Alexidine, polymeric biguanides		Antisepsis Antiparasitic Preservation Disinfection		Mercury compounds	Mercury compounds	Hg	Disinfection
Bisphenols	Triclosan Hexachlorophene		Antisepsis Antiplaque agents		Hydrogen peroxide	Hydrogen peroxide	H_2O_2	Disinfection
			Deodorants Preservation		Ozone	Ozone	O_3	Sterilization
Diamidines	Propamidine Dibromopropamidine		Antisepsis		Peracetic acid	Peracetic acid	CH_3COOOH	Disinfection
			Antisepsis		Phenols and cresols	Phenol Cresol		Disinfection Preservation
					Quaternary ammonium compounds	General structure		Disinfection Antisepsis Preservation
					Cetrimide, benzalkonium chloride		Cleaning	

McDonnell G., Denver A. Clin Microbiol Rev. 1999



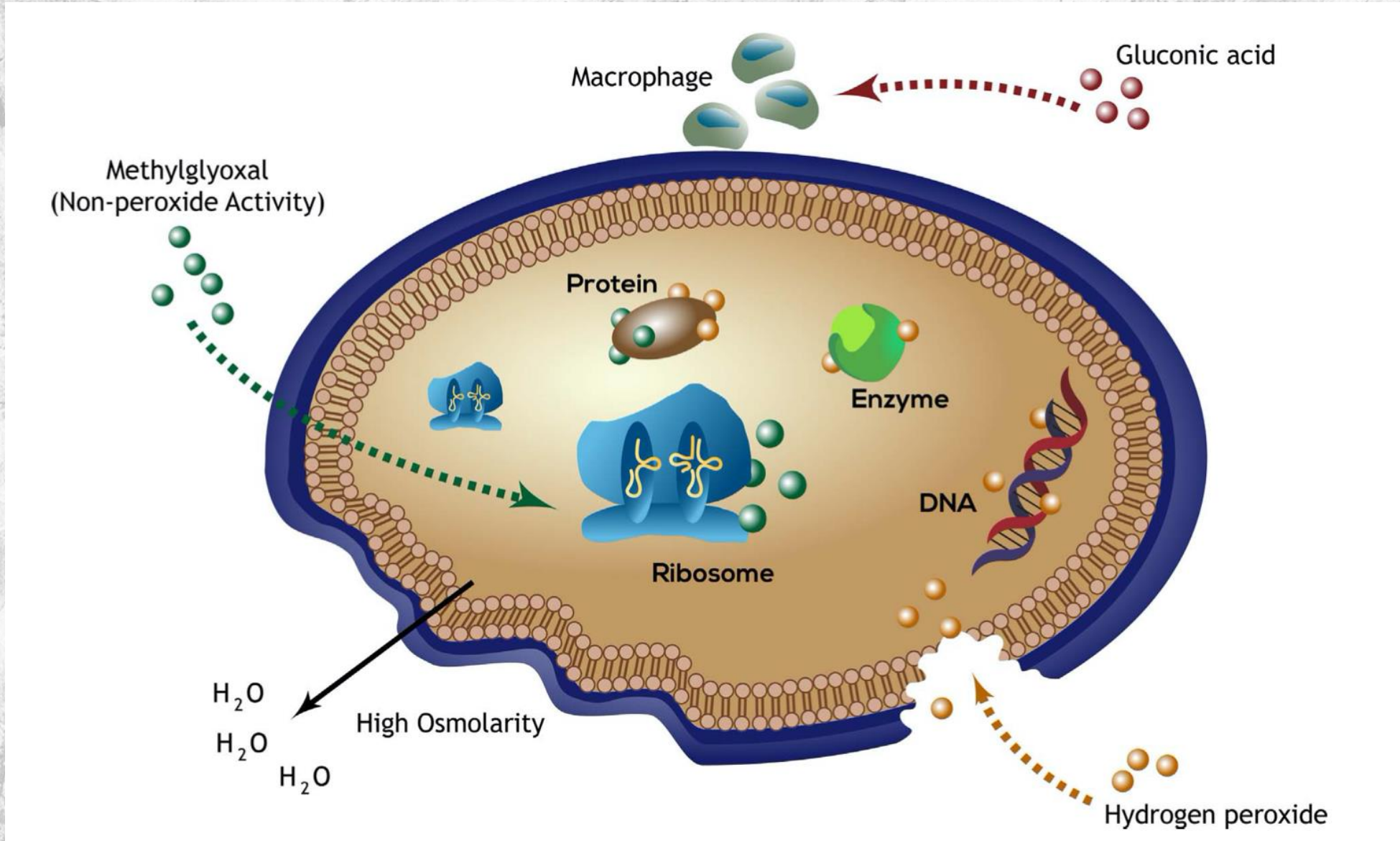
BACK TO THE ROOTS



Přírodní materiály s antimikrobiálním účinkem

Med

- Určitá kapacita pro debridement, stimulaci angiogeneze, redukce inflamace, podpora epitelizace
- Antimikrobiální aktivita
 - Nízké pH, malý obsah vody + přítomnost celé řady aktivních látek
 - Flavonoidy
 - Defensin-1 (včelí)
 - H₂O₂
 - Kyselina fenolová
- MediHoney[®], Activon Tulle[®], Algivon[®], Actilite[®] aj.
- Manuka Honey (*Leptospermum scoparium* – Manuka tree)



GUMs (*Sterculia*, *Boswellia* a *Commiphora*)

Přírodní pryskyřice

Sterculia urens

Boswellia sacra (kyselina boswellová)

Commiphora guidottii

Katechiny (*Camellia sinensis*)

- **Epigallokatechin-3-gallát** (nebo také jen **epigallokatechin gallát**, zkratka **EGCG**)
- Reportována zajímavá antimikrobiální aktivita (wild-type patogeny, multirezistentní patogeny)

Gharib A et al. Skin Pharmacol Physiol. 2013.

Betts JW et al. J Med Microbiol. 2019.

Osterburg A et al. Clin Microbiol Infect. 2009.

Hengge R. Molecules. 2019.

- “Klasické“ antimikrobiální preparáty

- Antibiotika a antimykotika
- Antiseptika

- Přírodní materiály s antimikrobiálním účinkem

- Nanočástice

- Ag/ NanoAg
- NanoSe
- Oxid zinečnatý (ZnO), Oxid titaničitý (TiO_2), Oxid železnato-železitý (Fe_3O_4)

- Ostatní

- Gallium (Ga)-maltolát (GaM), and Ga(III)-protoporphyrin IX (GaPPIX)
- Bakteriostatická antibiotika
- Nízká koncentrace reaktivního kyslíku (ROS)

Jakékoliv látky podporující proliferaci a diferenciaci keratinocytů???

„Race for the surface“

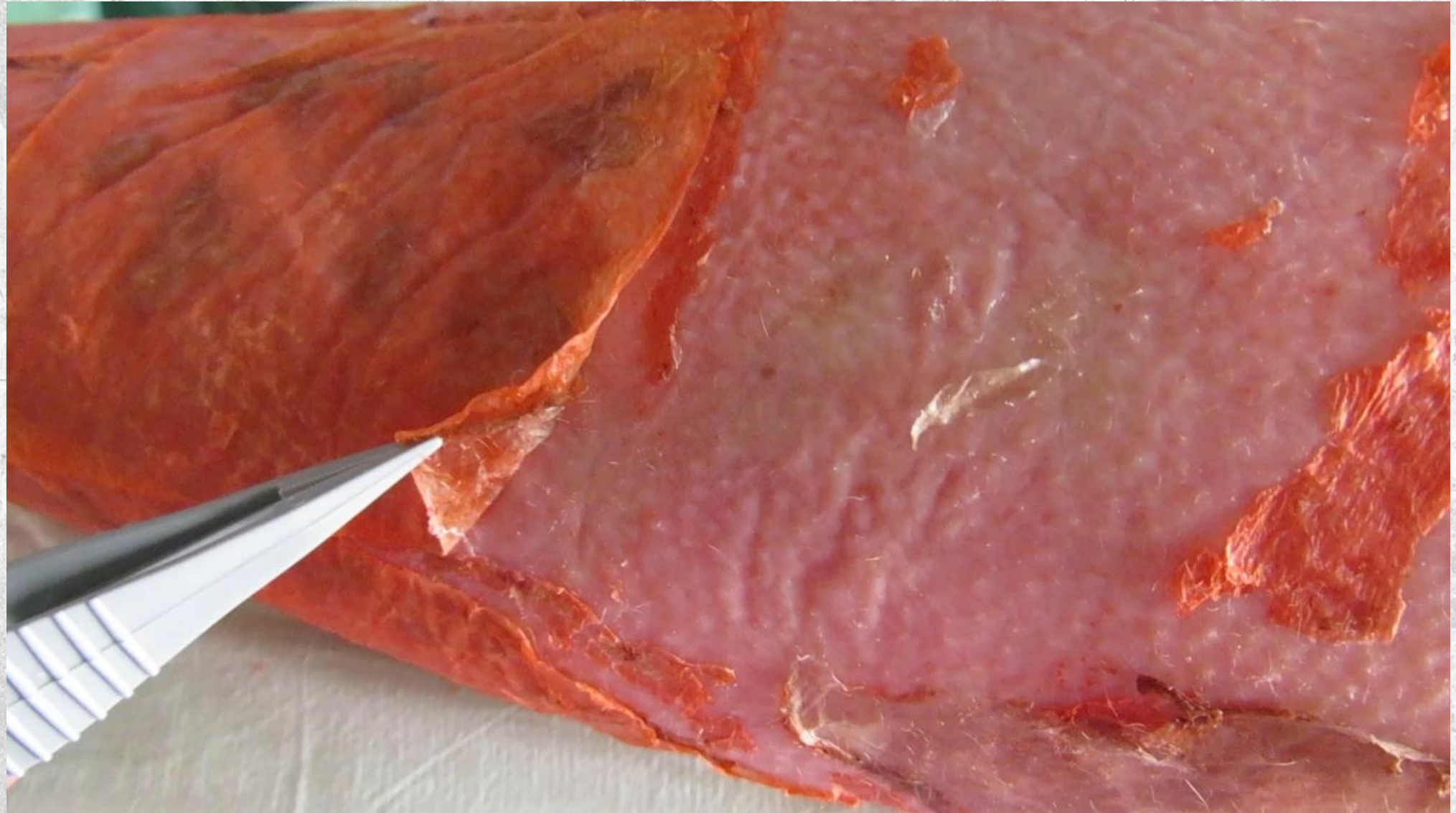
Gristina AG (1987). Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 237: 1588-1595.

**Současné požadavky na
preparát/materiál určený k
efektívnej kontrole infekčných
komplikácií v rane?**

Kam směřujeme?



3. Podpora epitelizace (uzávěr rány)



Proces epitelizace

Vytvoření provizorní matrix

- a) Fibrin
- b) Plazmatický FN
- c) Vitronektin
- d) Krevní destičky

Migrace

Proliferace

Diferenciace

Současné nejvýznamnější strategie v podpoře uzávěru rány (epitelizace)

Vlhké hojení

MSC

Kultivované keratinocyty

Genová manipulace
(růstové faktory)

Nosiče a bioaktivní krytí

Sprejovatelné keratinocyty

Růstové faktory

Amniová membrána

DEŠ autologní, alogenní

Cytokiny a hormony

PRP

**Současné požadavky na
preparát/materiál určený k
akceleraci uzávěru rány?**

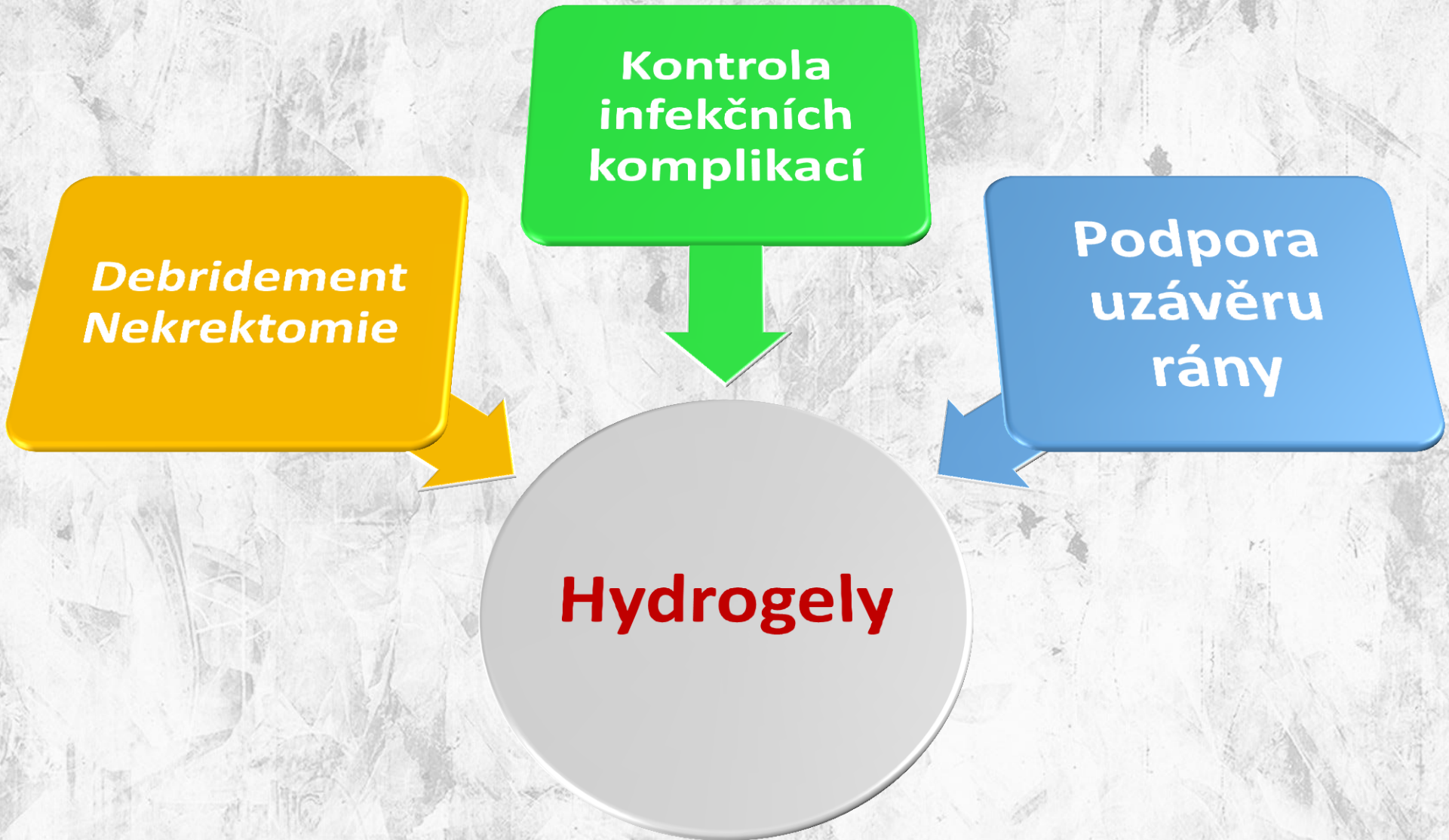
Kam směřujeme?

*Debridement
Nekrektomie*

**Kontrola
infekčních
komplikací**

**Podpora
uzávěru
rány**

Hydrogely



Hydrogely

- 80-90 hm.% H₂O a 10-20 hm.% přírodní nebo syntetické polymery
- Vhodné pro různé typy ran (nekróza)
- Podporované vlhké prostředí potencuje aktivitu proteáz a umožňuje tak efektivní debridement
- Ukazuje se, že obvazy na bázi hydrogelu mají také vysokou absorpční kapacitu (dle složení dokáží absorbovat až 1000 g transudátu/exudátu na gram materiálu)
- Propustné hydrogelové struktury dále umožňují nerušenou výměnu plynného CO₂, O₂ a H₂O, což umožňuje tkáni „dýchat“
- Hydrogelové struktury - polymerní sítě ve vodném prostředí - jsou často podobné strukturám ECM, což umožňuje začlenění buněk a biomolekul do obvazů pro další generaci, biologicky vylepšené ošetření ran.

Dostupné materiály na bázi hydrogelů



Alginát

- Přírodní polysacharid s hydrofilní povahou (absorpce exsudátu)
- Hemostatický efekt
- Podpora hojení:
 - zvyšuje migraci buněk
 - zvyšuje angiogenezi a produkci kolagenu I
 - snižuje koncentraci prozánětlivých cytokinů
- Obrovské množství komerčně dodávaných produktů

Nu-Gel® (Systagenix)

Tegagel® (3M GmbH)

Algosteril® (4M Medical GmbH)

Curasorb® Alginate (Medtronic)

Sorbsan® (B. Braun Melsungen AG)

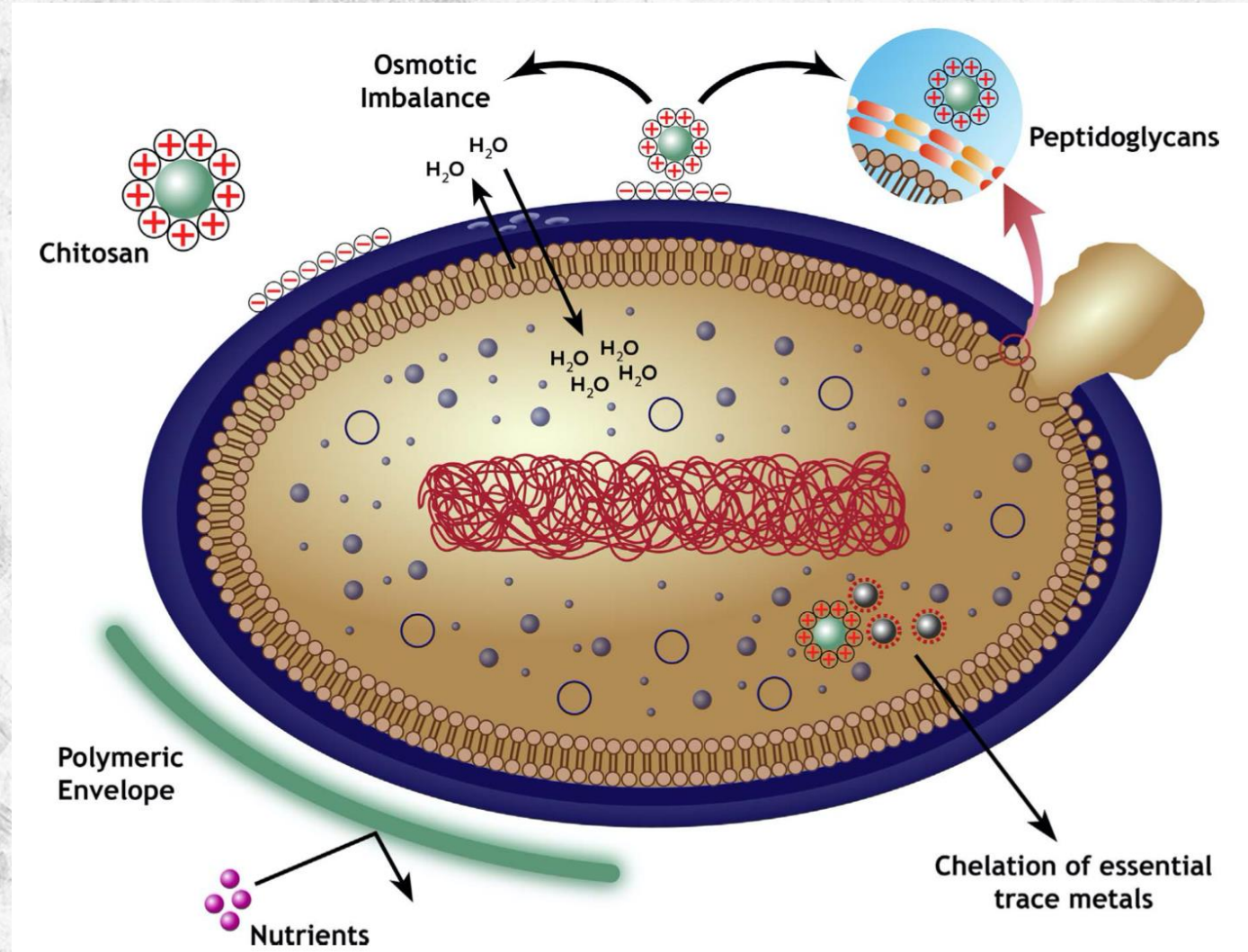
Comfeel Plus Flexible® (Coloplast AG)

Kendall™ Hydrocolloid Dressing (Medtronic)

Chitosan

- Hemostatický, bakteriostatický, fungistatický efekt
- Podporuje proliferaci buněk, tvorbu kolagenu a HA
- Nízká elasticita materiálu na bázi chitosanu
- Kolísání biologické aktivity

KytoCel® (MaserCare Medical GmbH)
**Chitoderm® plus (Trusetal
Verbandstoffwerk GmbH)**



Kolagen

- Kolagen také hraje aktivní roli při hojení ran (porcinní, bovinní, ptačí)
 - zlepšování vaskularizace
 - tvorbě granulační tkáně a ukládání přirozeného kolagenu
 - Aktivní interakce s fibroblasty, keratinocyty a endoteliálními buňkami
 - Redukce patologických typů jizev
 - Dvě překážky dalšího použití
 - Enzymatická degradace kolagenu vedoucí k rychlé ztrátě stability a tvaru krytí
 - Riziko přenosu patogenu v závislosti na zdroji kolagenu (omezení produkce bovinního kolagenu pouze v zemích bez výskytu BSE)

Tilapia







International Journal of Biological
Macromolecules

Volume 112, June 2018, Pages 1191-1198



Chitosan hydrogel in combination with marine peptides from tilapia for burns healing

Qian-Qian Ouyang ^{a, c}, Zhang Hu ^a, Zhen-Peng Lin ^b, Wei-Yan Quan ^a, Yi-Feng Deng ^b, Si-Dong Li ^a  , Pu-Wang Li ^d  , Yu Chen ^e

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.217>



Get rights and content



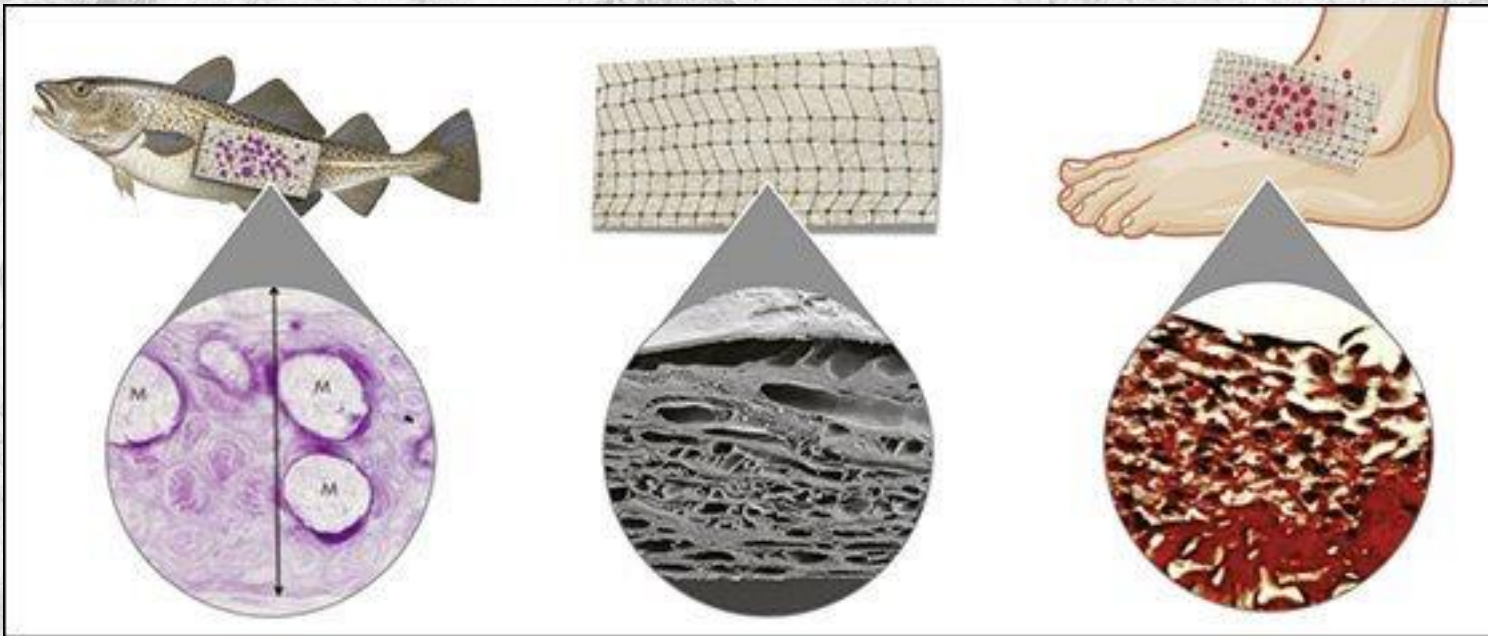
Tilapia skin



Collagen

Oreochromis aureus, *O. niloticus*, *O. mossambicus*

Kerecis Omega3 Wound™



Název	Typ krytu	Složení	Podíl kolagenu wt%	Typy ran
Promogran TM	Dočasný	Bovinní kolagen + oxycelulóza	55	Akutní i chronické, venózní, diabetické ulcerace, krvácející abraze, PTW, FTW
BioPad TM	Dočasný	Typ I nativní koňský kolagen	100	Akutní i chronické, venózní, diabetické ulcerace, krvácející abraze, PTW, FTW, dehiscenční rány
Puracol [®]	Dočasný	Bovinní kolagen + manuka med	88	Akutní i chronické, venózní, diabetické ulcerace, krvácející abraze, PTW, FTW, dehiscenční rány, popáleniny
Fibracol TM Plus	Dočasný	Kolagen + calcium alginát	90	Akutní i chronické, venózní, diabetické ulcerace, krvácející abraze, PTW, FTW, dehiscenční rány, popáleniny
ColActive [®] Plus Ag	Dočasný	Kolagen + alginát + karboxymethylcelulóza + AgCl	?	PTW, FTW, popáleniny, chronické rány
Septocoll ^E	Dočasný	Kolagen + Gentamicin	?	PTW, FTW, infikované rány
Biobrane TM	Dočasná membrána	Peptidy získané z porcinního kolagenu, silikon, nylon	?	PTW
Cellerate [®] RX	Gel	Kolagen	65	PTW, FTW, popáleniny , chronické rány
Stimulen TM	Gel	Kolagen + glycerin	52	PTW, FTW, chronické rány (diabetické defekty)
Catrix [®]	Prášek	Kolagen	50	PTW, FTW, abraze, krvácející rány, radiční dermatitida
Permacol [®]	Nosič	Acelulární kolagenová matrice	?	FTW, popáleniny
Integra [®]	Dermální náhrada	Kolagen, glykosaminoglykan, silikon	92	FTW, akutní i chronické rány
Matriderm [®]	Dermální náhrada	Kolagen + elastin	?	FTW, popáleniny
Orcel [®]	Buněčná matrice	Kolagen I, allogenní bb	?	FTW, popáleniny
Apligraf [®]	Buněčná matrice	Kolagen I, allogenní bb + polykarbonátová membrána	?	PTW, FTW, chronické rány (venózní ulcerace, diabetické defekty)

Děkuji za pozornost