

Larválna terapia v liečbe venózných ulkusov

doc. MUDr. Marek Čambal, PhD.¹, prof. MUDr. Peter Labaš, CSc.¹, MUDr. Boris Hrbatý, CSc.¹,
MUDr. Katarína Kneppová², MUDr. Alexander Škoda¹, MUDr. Milan Skladaný, MPH¹, MUDr. Vladimír Kostka¹

¹1. chirurgická klinika LF UK a UN Bratislava

²OAIM UN Bratislava

Autori predstavujú komplexný algoritmus liečby venózneho ulkusu predkolenia, založený na kombinácii kompresívnej skleroterapie podľa Fegana a larválnej terapie pri komplikovaných – infikovaných chronických defektoch predkolenia. Ide o teoreticky oddôvodnenú kombináciu liečebných metód s výborným klinickým efektom v terapeutickú praxi.

Kľúčové slová: venózny vred predkolenia, kompresívna skleroterapia, larválna terapia.

Maggot debridement therapy in venous ulcer treatment

Autors introduce a complex algorithm of venous ulcer treatment, which is based on combination of compressive sclerotherapy according to Fegan and maggot debridement therapy in complicated – infected chronic venous lower leg ulcers. It's a theoretically well-founded combination of therapeutic methods with a great clinical effect in medical practice.

Key words: venous ulcer, compression sclerotherapy, maggot debridement therapy.

Vask. med., 2014, 6(1): 10–13

Hlboká žilová insuficiencia a jej najťažšia forma – vred predkolenia, napriek pokrokom v liečbe a moderným prostriedkom vlhkej terapie, predstavuje vážny zdravotný problém pre jednotlivcov a následne pre celú spoločnosť. Liečba posttrombotického systému má na 1. chirurgickej klinike LF UK a UN Bratislava dlhoročnú tradíciu. Na základe získaných skúseností navrhujeme nasledovný algoritmus jej liečby.

Mnoho pacientov sa na nás obracia so žiadosťou o liečbu venózných vredov predkolenia metódou biodebridementu. Ide najmä o pacientov s dlhotrvajúcimi ťažkosťami vyplývajúcimi z tohto závažného ochorenia, pacientov liečených odborníkmi vo viacerých medicínskych odboroch, opakovane hospitalizovaných na dermatologických, chirurgických či popáleninových oddeleniach, bez výrazného liečebného úspechu.

Vzhľadom na moderný patofyziologický pohľad na chronickú venóznú insuficienciu prístupujeme po komplexnom vyšetrení týchto pacientov a vylúčení ischemickej choroby dolných končatín, ako príčiny dlhotrvajúcich ulkusov, k nasledovnému terapeutickému postupu:

1. sklerotizácia insuficientných perforátorov podľa Fegana,
2. krátkočasná kompresívna liečba spojená s modernou vlhkou terapiou defektov,
3. v prípade neúspechu liečby podľa postupu v predchádzajúcich bodoch a pretrvávajúceho väčšieho množstva nekrotického tkaniva v ulkuse chirurgický debridement,
4. a biodebridement pomocou lariev muchy bzučivky zelenej,

5. po vyčistení spodiny defektu možná plastika a/alebo,
6. pokračovanie v modernej vlhkej terapii spolu s kompresívnou liečbou.

Uvedený terapeutický postup (obrázok 1) sa nám opakovane u našich pacientov ukázal ako správny a mimoriadne efektívny. Po kompresívnej skleroterapii podľa Fegana (používame Sodium Tetracycl Sulfát – Fibrovein, so správne aplikovanou krátkočasťou kompresívnou liečbou (ovínadlá Pütterbinde – pre správne aplikovanú kompresiu musia byť na nohu a predkolenie použité dve päť metrov dlhé ovínadlá – 8 a 10 cm široké) dochádza k redukcii venózneho pretlaku vo vénach dolných končatín, následne ústupu zápalovej infiltrácie a prerušeniu circulus vitiosus a v mnohých prípadoch dochádza k vyliečeniu najťažšej formy chronickej venózneho insuficiencie – vredu predkolenia. Pri správnej aplikácii kompresie a dodržaní režimových opatrení dochádza k ústupu subjektívnych ťažkostí pacientov (bolestí, opuchov, ťažoby dolných končatín, produkciu tekutiny z vredov) už počas prvých dní nasledujúcich po sklerotizácii insuficientných perforátorov. Zlepšuje sa i objektívny nález – ulkusy menej zapáchajú, strácajú viditeľný povlak, dochádza k zmene mikrobiálneho osídlenia a často dochádza k masívnemu rastu granulačného tkaniva nasledovaného epitelizáciou z okrajov i z ostrovčekov epitelizácie vytvorených v ulkuse spontánne.

Zo skúseností je známe, že u niektorých pacientov neprebíha liečebný proces uvedeným „ideálnym“ priebehom, často sme nútení sklerotizáciu insuficientných perforátorov opakovať.

I samotná chronická venózna insuficiencia má svoj priebeh a svoju progresiu. V mnohých prípadoch však už samotná kompresívna liečba významne redukuje pretlak vo venóznom systéme dolných končatín, a tiež zmierňuje prejavy chronickej žilovej insuficiencie.

Kompresívna skleroterapia vytvára predpoklady pre ďalšiu účinnú lokálnu liečbu. Ak sme u pacienta pozorovali len minimálne zlepšenie vzhľadu defektu, často sme pred samotnou aplikáciou larválnej terapie, najmä v prípade rozsiahlych fibrotických povlakov na defekte, vykonali chirurgický debridement tuhých fibrotických masí pravidelne masívne kolonizovaných početnými bakteriálnymi kmeňmi, často polyrezistentnými na antibiotickú liečbu. Vážnym problémom je prítomnosť biofilmu v spodine defektov, ktorý vieme terapeuticky len veľmi ťažko ovplyvniť. Vzhľadom na výraznú bolestivosť chirurgického debridementu uprednostňujeme jeho vykonanie na operačnej sále v spinálnej alebo krátkodobej celkovej anestézii u hospitalizovaného pacienta. Uvedený postup vychádza z poznatku a zo skúsenosti, že biodebridement bol v danom prípade tiež účinný, avšak bol by veľmi pomalý, pretože lytické účinky lariev muchy bzučivky by v takomto prípade museli rozpustiť veľké množstvo nekrotického (fibrotického) tkaniva, často i viac ako 1 cm hrubého. Mechanický debridement vykonaný pred aplikáciou biologického debridementu preto v tomto prípade liečbu urýchľuje, a vytvára predpoklady účinnej larválnej terapie, pri ktorej dochádza k odstráneniu zvyškov nekrotického/fibrotického tkaniva, zmene mikrobiálneho osídlenia a podpore rastu granulačného tkaniva.

Kompresívnu terapiu počas cyklov larválnej terapie prirodzene nie je možné aplikovať. Pod kompresívnym obvazom by nebolo možné prežitie lariev, avšak ihneď po ich odstránení v období medzi jednotlivými cyklami MDT, je kompresívna liečba v kombinácii s modernými prostriedkami vlhkého hojenia neoddeliteľnou súčasťou liečebného postupu.

Larválna terapia

Pre často beznádejný prístup v starostlivosti o ranu sa mnoho lekárov a zdravotníkov vracia späť do medicínskej histórie a skúšajú technológie minulosti s pokročilými nástrojmi a múdrosťou 21. storočia. Jednou z týchto znovuoobjavených technológií je larválna terapia, tiež známa ako maggot debridement therapy (MDT), biodebridement alebo jednoducho terapia larvami. Maggot debridement therapy je **úmyselná aplikácia živých, „medicínskych“ mušíc lariev do rán za účelom debridementu, dezinfekcie a nakoniec zhojenia rany** (Sherman, 2009).

Maggot debridement therapy rany sa v súčasnosti uplatňuje v mnohých krajinách ako alternatíva chirurgického ošetrovania, ktorá poskytuje rýchly a efektívny debridement rany, a prispieva tak k procesu hojenia a k zníženiu celkových nákladov na liečbu (Thomas, 2001; Wollina, 2002).

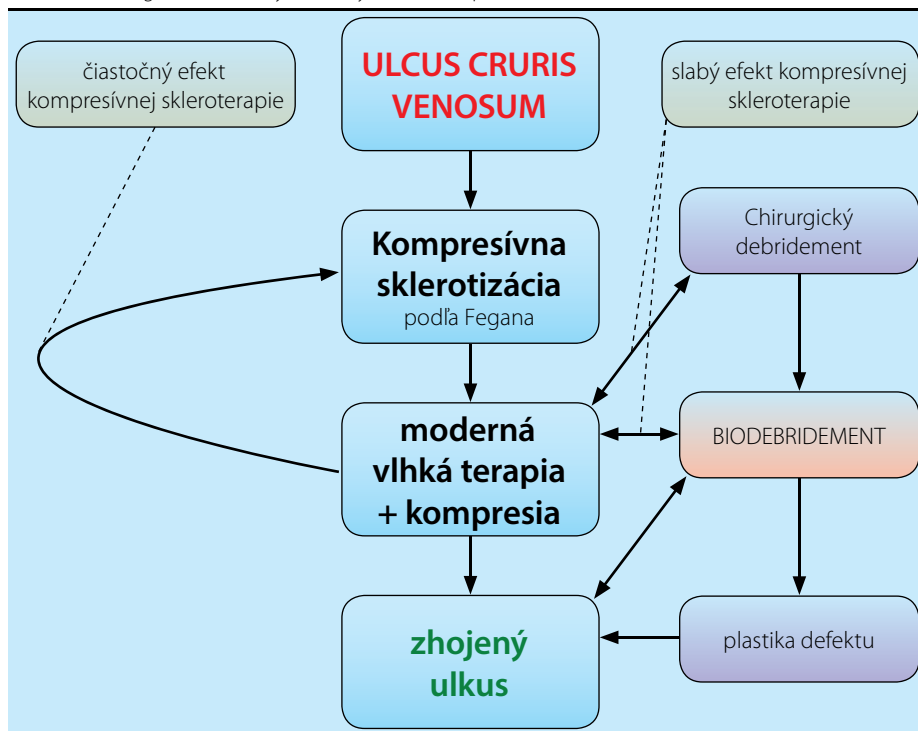
V minulosti bolo nekrotické tkanivo – chrasť, eschara alebo často i hnis považované za prirodzenú súčasť procesu hojenia rany. V súčasnosti však vieme, že tkanivová nekróza ovplyvňuje proces hojenia negatívnym spôsobom, ktorého výsledkom je oneskorené alebo dokonca zastavené hojenie. *Debridement rany* je z týchto dôvodov vitálnou časťou liečby a hojenia problémových rán.

Hlavný dôvod pre vyčistenie rany je odstránenie substrátu pre bakteriálny rast, pretrvávanie inflamácie a infiltrácie leukocyty s oneskorenou progresiou prelieračných a remodelačných fáz hojenia rany, kompromisná obnova štruktúry a funkcie kože, manažment zápachu a iných negatívnych efektov (Gottrup, 2011).

Debridement je pravdepodobne najdôležitejšou časťou konceptu „Wound Bed Preparation“ a ranového manažmentu vo všeobecnosti. Debridement však nesmie ostať izolovaný a mal by byť považovaný za jeden z elementov na dosiahnutie hojenia (Fowler, 1995).

Larválna terapia je alternatívou, ktorá v súčasnosti priťahuje určitú pozornosť. Larvy čistia rany rýchlo a efektívne, bez poškodenia živých tkanív. Publikované práce s obdivom opisujú

Obrázok 1. Algoritmus liečby venózných ulkusov predkola



benefity tejto terapie vo všetkých druhoch rán, zahrňujúc abscesy, popáleniny, gangrenózne rany, arteriálne a venózne ulcerácie, osteomyelitídu, diabetickú nohu a dekubity.

Efekty larválnej terapie

Larválna terapia má na ranu tri podstatné prospešné efekty: **debridement, dezinfekcia a zlepšenie hojenia**. V poslednom čase sa predpokladá i ďalší mechanizmus účinku – **inhibícia a likvidácia biofilmov rôznych baktérií** (Sherman, 2009; Gottrup, 2011).

Primárnym cieľom debridementu je transformácia rany z chronického do akútneho štádia pomocou vhodných materiálov a manažmentu liečby rany pomocou materiálov a technológií, ktoré zlepšujú hojivý proces. Toto je prvý, základný krok pred začatím hojenia chronickej rany. Odstránenie nekrotického tkaniva odstráni aj množstvo baktérií v rane, a tiež redukuje zápach z rany. Nekrotické tkanivo pôsobí ako živý substrát pre baktérie a jeho odstránenie zároveň redukuje riziko infekcie.

Mechanické dráždenie spolu so sekréciou účinných proteolytických enzýmov môžu byť vysvetlením účinného debridementu nekrotického tkaniva.

Spôsob, akým larvy v ranách bojujú proti klinickej infekcii, sa intenzívne študuje už mnoho rokov. Bolo navrhnutých niekoľko teórií od jednoduchého mechanického vypláchnutia rany zvýšením množstva exsudátu či zriedením výtoku z rany a lavážou rany vlastnými sekrétmi lariev.

Exkrécia amoniaku (odpadového produktu larvy *L. sericata*) sa tiež považovala za zodpovednú v boji proti bakteriálnej infekcii, nakoľko amoniak zvyšuje pH v rane s následnou alkalizáciou ranového pH, ktoré nevyhovuje mnohým bakteriálnym kmeňom.

Larvami indukovaná dezinfekcia rany je komplexná, ale nie je do detailov dobre vysvetlená. Prítomnosť účinných antimikrobiálnych substancií podporujú klinické nálezy a pretrvávajúce používanie lariev v medicínskych indikáciách. Aplikácia lariev do infikovanej rany vyústí do rýchlej eliminácie infikujúcich mikroorganizmov (Thomas et al., 2000; Courtenay, 1999; Hinshaw, 2000).

Medicínske larvy ranu nielen vyčistia a dezinfikujú, ale tiež podporujú hojenie rany.

Biofilm. Podľa definície je biofilm vo svojej podstate sieť – sesilná komunita mikrobov charakterizovaná bunkami ireverzibilne pripojenými k substrátu, interferujúcimi jedna s druhou (Donlan a Costerton, 2002). Biofilm je často asociovaný s chronickou infekciou a je rezistentný voči antimikrobiálnym činidlám (Bello et al., 2001).

Bakteriálny biofilm je v súčasnosti vážny problém. Larválne E/S môže pôsobiť preventívne, môžu inhibovať a zlikvidovať biofilm rôznych baktérií na všeobecne používaných protetických materiáloch, a preto môžu v budúcnosti umožniť novú liečbu v biofilme-asociovaných infekciách ortopedických biomateriálov (Cazander, 2009).

Obrázok 2. Príklad liečby. 72-ročná pacientka s 3 roky trvajúcim cirkulárnym ulkusom na pravom predkolení, opakovane hospitalizovaná na kožných oddeleniach, bez efektu liečenia v hyperbarickej komore, na našej ambulancii vykonaná sklerotizačná liečba, po ktorej sme zaznamenali mierne zlepšenie stavu. Pre silno povlečený defekt sme pacientku hospitalizovali za účelom MDT, aplikovaných jej bolo spolu 5 cyklov larválnej terapie, 2 počas hospitalizácie, 3 ambulantne v biovreckách. Po mesiaci od ukončenia cyklov MDT sa cirkulárny ulkus zahojil.



Terapia larvami muchy bzučivky sa v súčasnosti používa na vyčistenie širokého spektra nehojajúcich sa kožných rán a rán mäkkých tkanív, zahŕňajúcich neuropatické a ischemické ulkusy na nohách, dekubity, venózne ulcerácie a nehojace sa rany a na eradikáciu vzdorujúcej ranovej infekcie, napríklad *aktinomykózy* a *methicilín rezistentného Staphylococcus aureus* (Sherman, 1998), (Namias et al., 2000).

Klinická aplikácia larválnej terapie

V priebehu vývoja MDT bolo navrhnutých niekoľko spôsobov aplikácie lariev do rany. V našej praxi používame tri základné techniky aplikácie lariev do rán:

- **retenčnú klietku** – nami modifikovanú techniku aplikácie (Čambal, 2008), ktorá vychádza z techniky navrhnutej R. A. Shermanom (2002),

- **nový spôsob aplikácie „retenčnej kliečky“ s použitím lepiacej hmoty na báze polyvinylalkoholu** – pri použití oboch týchto techník sa larvy pohybujú priamo v liečenom defekte,
- aplikáciu lariev v „biovreckách“.

Defekty liečené pomocou MDT produkujú značné množstvo tekutiny typickej farby a zápachu a tento ranový sekrét je potrebné z liečenej rany odvádzať. Retenčnú klietku i biovrecko po aplikácii do rany prekrývame viacerými vrstvami sterilnej gázy, ktorá slúži na odsávanie ranových sekrétov. Gázu k retenčnej kletke fixujeme pleteným bavlneným hydrofilným obvazom. Po pretečení vrstiev gázy, zvyčajne už na druhý a opakovane na tretí deň terapie, je potrebné vrstvy gázy pravidelne vymieňať, najlepšie každých 4 až 6 hodín, pričom celá retenčná kliečka ostáva ponechaná *in situ*. V opačnom prípade sekréty podráždia okolitú nezakrytú kožu.

Z každej rany odoberáme pred aplikáciou MDT mikrobiologickú vzorku za účelom kultivačného vyšetrenia. Každú ranu sme zmerali a urobili sme fotodokumentáciu z viacerých uhlov takmer pri každom nasadení či odstránení cyklu larválnej bioterapie.

Aplikácia lariev v „biovreckách“ je moderným spôsobom larválnej terapie. Technika tohto spôsobu aplikácie lariev spočíva vo vytvorení „retenčnej kliečky“, ktorá sa aplikuje priamo do rany bez fixácie k okolitej koži. Larvy muchy bzučivky sú zatavené v biovrecku, ktorého stena umožňuje prestup tráviacich enzýmov lariev do liečeného defektu, prestup rozpustených nekrotických tkanív do biovrecka, a tiež umožňuje prístup kyslíka k larvám. Aplikácia je jednoduchá a rýchla, podobne ako aj odstránenie biovrecka z defektu. Použitie biovreciek sa javí ako mimoriadne vhodné v nemocničnej i v ambulantnej liečbe. Odporúčame ho i pracoviskám začínajúcim s larválnou terapiou.

Larvy aplikované pomocou retenčnej kliečky i v biovrecku ponechávame v defekte 48 – 72 hodín, podľa potreby i viac.

Ďalšia starostlivosť o pacienta po aplikácii larválnej bioterapie. Po aplikácii lariev muchy bzučivky do nehojajúceho sa defektu sú všetci pacienti starostlivo sledovaní a monitorovaní vyškoleným zdravotníckym personálom. Pri denných prevážoch je nutné postupovať opatrne a odstraňovať len krycie vrstvy gázy.

Bolesť a svrbenie sú podľa literárnych zdrojov i našich skúseností relatívne častou komplikáciou larválnej terapie. Spôsobené sú mechanickým pôsobením lariev v rane, chemickým drážením spodiny rany (prípadne okolitej kože), ale často rana samotná už pred nasadením larválnej terapie spôsobuje pacientom výraznú bolesť, ktoré musia byť tlmené medikamentózne. U pacientov používame široké spektrum analgetík od NSAID, pri silnejších bolestiach Tramadol či Dolsin. Bolesť liečenej rany nedokážeme dopredu predpovedať.

Výstup telesnej teploty je občas pozorovaným sprievodným javom larválnej terapie. Spôsobený je pravdepodobne rozpadom bakteriálnych tel a uvoľnením pyrogénov, ktoré sú pri mechanickom i chemickom drážení rany vo väčšej miere vstrebávané do krvného obehu.

Celková antibiotická liečba nie je kontraindikáciou ani prekážkou larválnej terapie. Počas cyklov larválnej terapie pacient nie je pripútaný na lôžko. Môže sa pohybovať (ak je liečený defekt napríklad na plante nohy, nemôže však na nohu došľapovať) a vykonávať bežné samoobslužné aktivity, pacientom však odporúčame šetriaci

pokožkový režim. Pacient sa môže sprchovať, samozrejme za predpokladu, že liečený defekt i jeho krytie počas ošistickej sprchy ostane nepriekážne prelepený napríklad igelitovým vreckom. Vzhľadom na uvedené skutočnosti je larválna terapia vhodná i pre ambulantných pacientov.

V ambulantnej liečbe sa opakovane javí ako jednoduchý a účinný spôsob larválnej terapie aplikácia MDT formou biovreciek.

Cenová efektívnosť MDT

Niekoľko štúdií sa sústredilo na cenovú efektívnosť MDT. Wayman (Wayman et al., 2001) prospektívne hodnotil náklady na personál a materiál pri defektoch liečených pomocou MDT v porovnaní s defektmi liečenými hydrogelom pri chronických venózných ulkusochoch. Náklady na liečbu v skupine MDT boli £ 79 v porovnaní ku £ 136 v skupine s hydrogelom ($P < 0,05$). Skupina s MDT tiež potrebovala na dosiahnutie plného debridementu menej lekárskeho kontroly ako kontrolná skupina (medián počtu kontrol 3 verus 19, $P < 0,05$).

Keď Thomas a Jones (2001) zarátali i ošetrovateľské náklady, celkové výdavky na preväzový materiál za účelom úspešného debridementu jednej rany boli £ 82 verus £ 503 v prospech MDT (približne 6,1-krát menšie náklady). Redukcia celkových nákladov môže byť pripísaná redukovanému počtu debridementov, ako aj redukovanému počtu návštev v nemocnici alebo dní hospitalizácie, ktoré viedli k významným úsporám pre zdravotnícky systém.

Záver

Kombináciou múdrosti minulosti s technológiou súčasnosti sme vyriešili mnoho nedostatkov larválnej terapie. Teraz prinášame me-

dicínske larvy späť do nemocníc a kliník, aby pomohli vyriešiť niektoré veľmi problematické rany našich pacientov. Moderné obväzové materiály zjednodušili procedúry larválnej terapie a minimalizujú únik lariev. Založenie laboratórií po celom svete, spolu s prístupom k non-stop fungujúcim kuriérskym službám v mnohých regiónoch, urobili medicínske larvy prístupné pre milióny ľudí. Napriek nášmu nízkemu kultúrnemu rešpektu k larvám, stále sa viac a viac lekárov a pacientov obracia k medicínskym larvám o pomoc so svojimi nehojacimi sa ranami. Pre mnohých blednú nevýhody larválnej terapie v porovnaní s pozoruhodnou účinnosťou liečby, dokonca i u mimoriadne odolných rán.

Larválna terapia predstavuje v kombinácii s kompresívnou skleroterapiou a modernou vlhkou terapiou pre veľké percento pacientov trpiacich chronickým venóznym vredom predkolenia ďalšiu terapeutickú možnosť, ktorá v kombinácii s inými terapeutickými modalitami môže zmierniť ich utrpenie a byť integrovanou súčasťou terapeutického procesu.

Literatúra

1. Sherman RA. Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century. *J Diab Scctech*. Volume 3, Issue 2, March 2009 © Diabetes Technology Society.
2. Thomas S, Jones M, Wynn K, Fowler T. The current status of maggot therapy in wound healing. *Br J Nurs*. 2001;10(22 Suppl):S5–8,S10,S12.
3. Wollina U, Liebold K, Schmidt WD, et al. Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds—clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol*. 2002;41:635–639
4. Gottrup F, Jorgensen B. Maggot Debridement: An Alternative Method for Debridement [online]. *Open Access Journal of Plastic Surgery*. July 2011.Vol.11,290-302. Available from: <www.eplasty.com>.
5. Fowler E, van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieving the goals of care. *Ostomy Wound Man*. 1995;41(7A (suppl)):235–365.

6. Thomas S, Jones M. Maggots can benefit patients with MRSA. *Pract Nurse*. 2000;20:101–104.
7. Courtenay M. The use of larval therapy in wound management in the UK. *J Wound Care*. 1999;8:177–179.
8. Hinshaw J. Larval therapy: a review of clinical human and veterinary studies [online]. Available from: <www.worldwidewounds.com/2001oct/janet-hinshaw/larval-therapy-human-and-veterinary.html>.
9. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microb Rev*. 2002;15:167–193.
10. Bello YM, Falabella AF, DeCarvalho H, Nayyar G, Kirsner RS. Infection and wound healing. *Wounds*. 2001;13:127–131.
11. Cazander G, van Veen KE, Bouwman LH, Bernards AT, Jukema GN. The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials. *Clin Orthopaed Rel Res*. 2009;467:536–545.
12. Sherman RA. Maggot debridement in modern medicine. *Infect Med*. 1998;15: 651–656.
13. Namias N, Varela JE, Varas RP, et al. Biodebridement: a case report of maggot therapy for limb salvage after fourth degree burns. *J Burn Care Rehab*. 2000;21:254–257.
14. Čambal M, Krumpálová Z, Kozánek M, Takáč P. *Larválna terapia*. Bratislava, Slovakia: vyd. NOI; 2008: 121.
15. Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2002;10:208–214.
16. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2000;10:91–94. Erratum in: *J Tissue Viability*. 2001 Jan;11(1):51.
17. Thomas S, Jones M. Wound debridement: evaluating the costs. *Nurs Stand*. 2001;15:59–61.

doc. MUDr. Marek Čambal, PhD.
1. chirurgická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
cambalma@gmail.com

