

Komplex hyaluronanu a jódu – Hyiodine®

– nová metoda při terapii diabetických defektů

L. Sobotka¹, V. Velebný², A. Šmahelová¹, M. Kusalová¹

¹Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

²Contipro, a.s., Dolní Dobrouč, ředitel RNDr. Vladimír Velebný

Souhrn: Komplikované diabetické defekty jsou velmi obtížně léčitelné a často vedou k amputacím dolních končetin. Na našich pracovištích byla vyvinuta originální metoda léčby diabetických defektů, která je založena na kombinaci vysokomolekulárního hyaluronanu a jódu – Hyiodine®. Cílem naší studie bylo posouzení účinku této nové metody na hojení komplikovaných diabetických defektů. **Metodika:** Vliv preparátu Hyiodine® byl studován u 22 nemocných s komplikovanými diabetickými defekty. Hyiodine® byl buď aplikován přímo na defekt a nebo (častěji) byla rána pokryta nebo vyplněna gázou nasycenou preparátem Hyiodine®. Po té byla rána pokryta několika vrstvami suché sterilní gázy. **Výsledky:** Během 2–6 týdnů po zahájení převazů se kromě dvou všechny defekty vyplnily granulační tkání. Kompletní zhojení defektu bylo pozorováno u 18 nemocných během 6–20 týdnů po zahájení léčby v závislosti na charakteru, lokalizaci a rozsahu defektu. Dva pacienti jsou stále léčeni preparátem Hyiodine®, u obou je však pozorováno výrazné zlepšení stavu. Léčba nebyla úspěšná u dvou nemocných se současným ischemickým postižením při arteriální okluzi. **Závěr:** Z našich výsledků je patrné, že komplex hyaluronanu s jódem je nová efektivní metoda pro léčbu komplikovaných diabetických defektů, u nichž není postiženo arteriální zásobení.

Klíčová slova: léčba ran – diabetes mellitus – diabetický defekt – hyaluronan – jód – Hyiodine®

Sodium hyaluronate and an iodine complex – Hyiodine® – new method of diabetic defects treatment

Summary: Complicated diabetic defects are difficult to heal and frequently result in leg amputation. We have developed a new and unique system for wound treatment, which is based on combination of high molecular weight sodium hyaluronate with an iodine complex – Hyiodine®. The aim of our study was to assess the effect of this new method of wound dressing on infected diabetic defects healing. **Methods:** The effect of Hyiodine® was studied on 22 patients suffering from complicated foot diabetic wounds. Hyiodine® was either spread directly over the wound, or (more frequently) gauze was immersed in Hyiodine® and then put on/into the wound. Then several layers of dry gauze covered the wound. **Results:** Within 2–6 weeks after the onset of treatment all but two defects were filled with granulation tissue. Complete healing was evident in 18 patients within 6–20 weeks after the start of treatment, depending on the wound character, localization and extent. Two patients are still treated by Hyiodine®, and significant improvement is apparent on their wound. Treatment was not successful in two subjects with ischemic defects due to simultaneous arterial occlusion. **Conclusions:** We can conclude that the hyaluronan-iodine complex Hyiodine® is efficient method for treatment of difficult to heal diabetic defects without complete arterial occlusion.

Key words: wound healing – diabetes mellitus – diabetic ulcer – hyaluronan – iodine – Hyiodine®

Úvod

Diabetes mellitus bývá velmi často komplikován vznikem povrchových i hlubokých kožních defektů. Tyto léze postihují zejména dolní končetiny, kde mohou způsobovat nejen poruchu kožního krytu, ale současně i postižení podkoží, šlach a kloubních pouzder a osteomyelitidu. Komplikované defekty jsou velmi častou příčinou amputací dolních končetin. Patogeneze diabetických defektů je komplexní. Na jejich vzniku se mi-

mo jiné podílí polyneuropatie s poruchou citlivosti [1], mikroangiopatie, makroangiopatie, zhoršená schopnost obrany vůči infekci, porucha metabolismu prostaglandinů [2]. Podle posledních představ souvisí porucha hojení a vznik diabetických defektů s přítomností pokročilých produktů glykozylace a jejich prooxidačním působením [3]. Následkem je častý vznik diabetických defektů a současně porušená regenerační schopnost organismu, která se projevuje poru-

šením hojení ran [4,5]. I přes pokroky v léčbě a kompenzaci diabetu představují diabetické defekty složitý léčebný problém, a to především pokud jsou infikovány. Nezřídka končí amputací, která je následována nákladným procesem rehabilitace a velmi často znamená podstatné zhoršení kvality života nemocných.

Kyselina hyaluronová (HA) je nedílnou součástí extracelulární matrice téměř všech orgánů v našem organismu. Jde o lineární polysacha-

Tab. 1. Zastoupení jednotlivých diabetických defektů u skupiny sledovaných nemocných.

Postižení	Počet		
	Celkem	Postižení šlach	Postižení kostí
Ploska	3	2	1
Pata	4	1	3
Prsty	9	5	4
Kotník	2	2	–
Ostatní	4	2	1
Celkem	22	12	9

Tab. 2. Délka léčby diabetických defektů preparátem Hyiodine®.

Délka léčení defektu	
Počet nemocných	20
Průměr	28,55 dní
Směrodatná odchylka	26,40 dní
Medián	19,50 dní
Dolní quartil	12,50 dní
Horní quartil	31,75 dní
Minimum	6,00 dní
Maximum	108,00 dní



Pacient č. 1

Obr. 1. Rozsáhlý defekt na plosce nohy s postižením patní kosti.

Pacient č. 1

Obr. 2. Nález po 6 týdnech léčby preparátem Hyiodine®.

rid, v němž se střídají disacharidové jednotky složené z kyseliny glukuronové a N-acetyl-glukosaminu. Unikátní vlastností HA, která má vztah k řadě jejích funkcí v organismu, je její schopnost vázat vodu. Ve vodních roztocích je HA konfigurována do flexibilních svinutých řetězců a sama je schopna vázat asi 1 000krát více vody než je její vlastní hmotnost. V tomto ohledu je HA nejvíce hydrofilní molekulou v našem organismu. V různých tkáních existují komplexy HA s ostatními makromolekulami. Velmi dobře jsou charakterizovány hyalderiny ve chrupavce. Zde má k HA vysokou afinitu především proteoglykan chondroitin sulfát. Kyselina hyaluronová se podílí i na modulación zánětlivé reakce, její nízkomolekulární štěpy stimulují novotvorbu kapilár. Částečným potlačením kontaktní inhibice stimuluje buněčné dělení v oblasti hojení. Z uvedených důvodů byly činěny pokusy o využití HA při převazech chronických a nehojících se ran. V tomto smyslu však nedošlo k očekávanému efektu, zřejmě i vlivem štěpení HA působením bakteriálních hyaluronidáz.

Jód je spolehlivým dezinfekčním prostředkem, který bezpečným způsobem dekontaminuje ránu. Jeho dezinfekční schopnost je dokonalá a vedlejší účinky jeho podávání jsou nepatrné. Přítomnost jódu může navíc stabilizovat molekulu kyseliny hyaluronové, neboť svým dezinfek-



Obr. 3. Zhojení defektu po 12 týdnech léčby preparátem Hyiodine®.

čným účinkem eliminuje možný vliv bakteriálních hyaluronidáz.

Hyiodine® je komplex biotechnologicky vyrobené kyseliny hyaluronové (totožné s lidskou hyaluronovou kyselinou) a jódu. Jako součást lokální terapie má Hyiodine® unikátní antiadhezivní účinky, současně zabraňuje maceraci okolní kůže a zlepšuje podmínky pro granulaci a epitelizaci (hojení) rány. Cílem naší práce bylo posoudit použití uvedeného preparátu na průběh hojení diabetických defektů.

Metoda

Použití komplexu vysokomolekulárního hyaluronanu s jódem bylo studováno u 22 nemocných s komplikovanými diabetickými defekty na dolních končetinách. Téměř polovina z nich měla defekt postihující kostní struktury, dvanáct nemocných mělo odhalené šlachy a kloubní pouzdra (tab. 1).

Preparátem Hyiodine® byla nasycena sterilní gáza, která byla přiložena na diabetický defekt. V případě hlubokých defektů byl preparát rovněž aplikován přímo do defektu a tento



Obr. 4. Hluboký defekt mezi 4. a 5. prstem pravé nohy.



Obr. 5. Nález po 3 týdnech léčby preparátem Hyiodine®.

byl opět překryt sterilní gázou navlhčenou v preparátu Hyiodine®. Diabetický defekt byl po té vždy překryt několika vrstvami suché sterilní gázy a převázán obinadlem nebo přelepen náplastí. Diabetické defekty byly převazovány každých 24 hodin.

Průběh hojení defektu byl dokumentován každých 14 dní pomocí di-

gitálního fotoaparátu Camedia (firmy Olympus).

Výsledky

K úplnému zhojení defektu došlo u 18 nemocných. U 2 nemocných dosud terapie pokračuje přes významné zmenšení rozsáhlého defektu. U zbývajících 2 nemocných mu-



Pacient č. 2

Obr. 6. Zhojení defektu po 7 týdnech léčby preparátem Hyiodine®.



Pacient č. 3

Obr. 8. Hluboký defekt na patě s podélným rozštěpem patní kosti – detail.



Pacient č. 3

Obr. 7. Hluboký defekt na patě s podélným rozštěpem patní kosti.



Pacient č. 3

Obr. 9. Zhojení defektu po 4 měsících léčby preparátem Hyiodine®.

selo dojít k amputaci dolní končetiny. V obou případech nemocných, kterým byla provedena amputace, byl diagnostikován uzávěr bérceových tepen, který nebylo možno řešit angioplastikou ani chirurgicky. Délka léčení u skupiny nemocných, u nichž došlo ke zhojení defektu, je uvedena v tab. 2. V tabulce nejsou uvedeny

údaje o nemocných, u nichž byla provedena amputace pro neřešitelný uzávěr bérceových tepen.

Příklady využití preparátu jsou uvedeny na obr. 1–12.

Kromě dvou nemocných, u nichž byl během léčby diagnostikován neřešitelný uzávěr bérceových tepen, do-

šlo ke zhojení a nebo k podstatnému zlepšení defektu u všech nemocných, kteří byli léčeni komplexem hyaluronanu a jódu.

Preparát Hyiodine® byl výborně snášen a během celého průběhu lokální léčby nedošlo k žádným nežádoucím projevům. Rovněž nebyly pozorovány alergické reakce na lokál-



Obr. 10. Hluboký defekt na plosce nohy po amputaci 3. prstu s píštělemi.



Obr. 11. Stav po 9 týdnech léčby preparátem Hyiodine®.

ní aplikaci komplexu hyaluronanu sodného a jódu.

Diskuse

Kyselina hyaluronová či její estery byly zkoušeny v celé řadě indikací. Klasicky je hyaluronan používán při léčbě artritických postižení [6], a to částečně i vzhledem k možným změnám její molekulové hmotnosti [7]. Možné využití hyaluronanu při hojení rozsáhlých ran může souviset s jeho vztahem k regeneračním procesům u různých živočichů. Syntéza a zvýšený obrát hyaluronanu je na-

příklad typický pro regenerující končetinu čolka [8]. Degradací produkty kyseliny hyaluronové mají vztah k angiogenezi v granulační tkáni [9] i k regenerační aktivitě [10], což může částečně souviset i se stimulací CD 44 receptorů [11].

V naší studii jsme se zabývali vlivem komplexu vysokomolekulárního hyaluronanu a jódu na hojení diabetických defektů. Použití uvedeného komplexu nebylo dosud v literatuře popsáno a ani používáno. Kombinace hyaluronanu s jódem byla použita ze dvou důvodů. Jód je do-

sud nepřekonaným dezinfekčním prostředkem, který může omezit šíření infekce v oblasti operační rány. Potlačení bakteriálního růstu pak může zabránit bakteriální degradaci hyaluronanu a zajistit jeho přítomnost v místě hojení. O tom svědčí i naše předběžné výsledky; po 24 hodinách byla v místě převazu přítomná vysokomolekulární hyaluronová kyselina (dosud nepublikováno). Literární údaje o účinku hyaluronanu na proces hojení nejsou jednotné. Pozitivní účinek byl pozorován u hojení defektů v epitelu močového mě-



Pacient č. 4

Obr. 12. Zhojení defektu po 4 měsících léčby preparátem Hyiodine®.

chýře králíků [12], či u hojení poškozených menisků [13]. Naopak v některých případech nebyly pozitivní účinky hyaluronanu pozorovány [14]. Povzbudivé výsledky u hojení ran na dolních končetinách byly pozorovány během použití esterů kyseliny hyaluronové [15]. O použití kombinace hyaluronanu s jódem však nejsou v literatuře žádné údaje.

Smyslem naší práce bylo posoudit vliv komplexu hyaluronanu a jódu

na hojení diabetických defektů. Šlo o pilotní studii, při níž byl použit registrovaný preparát Hyiodine®, který byl u nás dosud používán jako vlhké krytí, určené především pro rozsáhlé pooperační rány, rozpadlé sutury a podobně. Výrazný hojivý účinek u nemocných s těžkými diabetickými defekty byl proto velmi povzbudivý. Přesná znalost mechanismu pozitivního účinku kombinace hyaluronanu s jódem na hojení diabetických defektů není však dosud jasná a vyžádá si další studium.

Uvedená práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠM 0021620820.

Literatura

1. Piaggese A. Research development in the pathogenesis of neuropathic diabetic foot ulceration. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 419–423.
2. Kampfer H, Schmidt R, Geisslinger G et al. Wound inflammation in diabetic ob/ob mice: functional coupling of prostaglandin biosynthesis to cyclooxygenase-1 activity in diabetes-impaired wound healing. *Diabetes* 2005; 54: 1543–1551.
3. Ahmed N. Advanced glycation end-products-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3–21.
4. Arana V, Paz Y, Gonzalez A et al. Healing of diabetic foot ulcers in L-arginine-treated patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 588–597.
5. Komesu MC, Tanga MB, Buttros KR et al. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology* 2004; 11: 63–67.
6. Graf J, Neusel E, Schneider E et al. Intra-articular treatment with HA in osteoarthritis of the knee joint: a controlled clinical trial versus mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 367–373.
7. Balazs EA, Watson D, Duff IF et al. Hyaluronic acid in synovial fluid: I: molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 357–376.
8. Toole BP, Gross J. The extracellular matrix of the regenerating newt limb: synthesis and removal of hyaluronate prior to differentiation. *Dev Biol* 1971; 25: 57–77.
9. West DC, Hampson IN, Arnold F et al. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1985; 228: 1324–1326.
10. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 2000; 7: 79–89.
11. McKee CM, Penno MB, Cowman M et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages: the role of HA size and CD-44. *J Clin Invest* 1996; 98: 2403–2413.
12. Takahashi K, Takeuchi J, Takahashi T et al. Effects of sodium hyaluronate on epithelial healing of the vesical mucosa and vesical fibrosis in rabbits with acetic acid induced cystitis. *J Urol* 2001; 166: 710–713.
13. Ishima M, Wada Y, Sonoda M et al. Effects of hyaluronan on the healing of rabbit meniscus injured in the peripheral region. *J Orthop Sci* 2000; 5: 579–584.
14. Gomez S, Herreras JM, Merayo J et al. Effect of hyaluronic acid on corneal haze in a photorefractive keratectomy experimental model. *J Refract Surg* 2001; 17: 549–554.
15. Edmonds M, Bates M, Duxford M et al. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(Suppl 1): S51–S54.

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: pustik@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 11. 2005

Přijato k otiskání: 4. 11. 2005