



BOGNA SZOŁTYŚ<sup>1</sup>, ALEKSANDRA GONTAREK<sup>2</sup>, RYSZARD ZARZECZNY<sup>3</sup>, MAŁGORZATA PACZUŁA<sup>2,4</sup>,  
JAROSŁAW SZCZYGIEL<sup>2,4</sup>, AGNIESZKA NAWRAT-SZOŁTYŚ<sup>2</sup>, ANNA POLAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szkoła Doktorska, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki, Katowice, Polska

<sup>2</sup>Instytut Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki, Katowice, Polska

<sup>3</sup>Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

<sup>4</sup>Górnośląskie Centrum Rehabilitacji „Repty” im. gen. J. Ziętka, Tarnowskie Góry, Polska

PRACA POGLĄDOWA

## ELEKTROSTYMULACJA W LECZENIU ODLEŻYN. PRZEGLĄD BADAŃ I WSKAZANIA APLIKACYJNE

### Electrostimulation in the treatment of pressure ulcers. Review of research and application indications

#### STRESZCZENIE

Odleżyny są poważnym problemem zdrowotnym, który obejmuje wiele milionów osób na świecie. Ich leczenie jest na ogół długotrwałe i skomplikowane, dlatego wciąż poszukuje się nowych metod, które mogą usprawnić gojenie się odleżyn. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi publikowanymi w ostatnich latach w leczeniu odleżyn II–IV stopnia można wykorzystywać elektrostymulację. Zalecenia dotyczące stosowania elektrostymulacji w leczeniu odleżyn oparte są na badaniach klinicznych z randomizacją oraz na wynikach badań laboratoryjnych *in vitro* i badań *in vivo* na zwierzętach. Aktualnie najwięcej badań klinicznych uzasadnia wykorzystanie w leczeniu odleżyn elektrostymulacji wysokonapięciowej. Nieco mniej badań klinicznych potwierdza zasadność stosowania elektrostymulacji niskonapięciowych prądami impulsowymi i przemiennymi. W artykule przedstawiono przegląd badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania elektrostymulacji w leczeniu odleżyn oraz opisano zalecenia praktyczne.

#### SŁOWA KLUCZOWE

rany przewlekłe, odleżyny, leczenie ran, elektrostymulacja, elektroterapia, fizykoterapia

#### ABSTRACT

Pressure ulcers are a serious health problem that affects many millions of people worldwide. Their treatment is usually long-lasting and complicated; therefore, new methods are constantly sought to improve the treatment of pressure ulcers. According to clinical recommendations published in recent years, electrostimulation can be used in the treatment of grade II–IV pressure ulcers. Recommendations for electrotherapy for pressure ulcers are based on randomized clinical trials as well as *in vitro* laboratory and *in vivo* animal studies. Currently, most clinical trials justify the use of high-voltage electrostimulation in the treatment of pressure ulcers. Slightly fewer clinical trials confirm the use of low-voltage electrostimulation with pulsed and alternating currents in the treatment of pressure ulcers. The article presents an overview of preclinical and clinical studies on the use of electrostimulation in the treatment of pressure ulcers and describes practical recommendations for electrotherapy of pressure ulcers.

#### KEY WORDS

chronic wounds, pressure ulcers, wound treatment, electrical stimulation, electrotherapy, physical therapy

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Anna Polak, prof. AWF Katowice, Instytut Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Katedra Fizjoterapii w Chorobach Wewnętrznych, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki, ul. Mikołowska 72A, 40-065 Katowice, e-mail: [a.polak@awf.katowice.pl](mailto:a.polak@awf.katowice.pl)

#### WPROWADZENIE

Rany przewlekłe nie goją się prawidłowo i stanowią poważny problem zdrowotny, który obejmuje wiele milionów osób na świecie. Procesy komórkowe zachodzące

w czasie gojenia się ran są regulowane przez cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostowe. Czynniki te, działając poprzez mechanizmy autokrynne, parakrynne, jukstakrynne i endokrynne, wpływają na migrację,

proliferację i różnicowanie się komórek warunkujących gojenie się ran [1, 2]. Rany przewlekłe cechuje podwyższona aktywność cytokin prozapalnych i proteaz oraz zmniejszona ekspresja cytokin przeciwzapalnych i czynników wzrostowych, co zaburza proces gojenia [3–6]. Gojenie się ran przewlekłych dodatkowo utrudniają infekcje, starzenie się komórek, wysuszenie rany, niedobór czynników wzrostowych i ich receptorów oraz zaburzenia perfuzji krwi [3–6].

Do najczęściej występujących ran przewlekłych u ludzi należą odleżyny. Badania epidemiologiczne prowadzone w różnych krajach na świecie wskazują szczególnie wysoki odsetek odleżyn u pacjentów po uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego (31–52%) [7, 8]. Na odleżyny cierpi również 4,1–32,2% populacji osób w zaawansowanym wieku przebywających w placówkach opieki długoterminowej [9–11] oraz 13,1–45,5% pacjentów na oddziałach intensywnej terapii [12–13]. Na odleżyny narażone są także osoby po operacjach trwających ponad 2 godz. W tych przypadkach występowanie odleżyn szacuje się na poziomie od 5% do nawet 53% (w zależności od rodzaju i czasu trwania operacji) [14, 15].

Gojenie się odleżyn jest na ogół długotrwałe i wymaga stosowania różnego rodzaju metod leczniczych, często kosztownych. Dlatego wciąż poszukuje się nowych sposobów leczenia, które nie wymagają dużych nakładów finansowych i mogą być stosowane w warunkach domowych. W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na wykorzystanie w leczeniu odleżyn metod fizykalnych, w tym elektrostymulacji (ES). Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi opublikowanymi w ostatnich latach ES jest zalecana w leczeniu odleżyn II–IV stopnia [16–18]. Rekomendacje te są oparte na wynikach badań klinicznych i przedklinicznych. Badania przedkliniczne (*in vitro* [19–28], *in vivo* na zwierzętach [29–32], *in vivo* na ranach eksperymentalnych u zdrowych ludzi [33, 34]), jak również badania kliniczne [35, 36] dostarczają dowodów potwierdzających pozytywny wpływ prądów elektrycznych na procesy tkankowe leżące u podstaw gojenia się ran.

Już wiele lat temu w obrębie ran u zwierząt i ludzi zauważono obecność endogennego sygnału elektrycznego [37]. W ostatnich latach za pomocą nowoczesnych technik pomiarowych potwierdzono występowanie naturalnego pola elektrycznego w obszarze ran i odczytano jego wartości [27]. Opisano również mechanizmy molekularne indukowane w uszkodzonej tkance przez endogeny prąd elektryczny. Okazuje się,

że naskórek nieuszkodzonej skóry jest spolaryzowany ujemnie względem głębszych warstw skóry i wartość tego potencjału na powierzchni ciała wynosi średnio –23,4 mV [37]. Ten potencjał skórny (*transepithelial potential*; „bateria skórna”) warunkuje prawidłowe funkcjonowanie skóry i jest utrzymywany aktywnie przez pompę jonową. Dodatkowo duża oporność elektryczna naskórka utrudnia wyrównanie się różnicy potencjałów pomiędzy naskórkiem i skórą właściwą. Na skutek uszkodzenia skóry i zdercia naskórka obszar rany staje się elektrododatni względem ujemnie spolaryzowanego naskórka wokół rany. W efekcie w obszarze rany tworzy się pole elektryczne, w obrębie którego przepływa „prąd uszkodzenia” (*injury current*). Natężenie endogennego „prądu uszkodzenia” jest największe przy brzegach rany (może dochodzić do 10  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) i zmniejsza się w kierunku jej środka. Prąd ten pobudza procesy komórkowe leżące u podstaw gojenia się ran [38, 39].

Prądy elektryczne wywołują także zjawisko tzw. elektrotaksji komórkowej. Pod wpływem ES katodowej w kierunku rany przemieszczają się komórki nabłonka naczyń krwionośnych [26], fibroblasty [21, 23] i keratynocyty [24]. Stymulacja anodowa natomiast pobudza migrację neutrofilów [19], makrofagów [20] oraz fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [26]. Prądy elektryczne zwiększają również syntezę protein i DNA w kulturach ludzkich fibroblastów [22]. Pod wpływem ES zmniejsza się ekspresja cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) [31] i zwiększa się synteza czynników pobudzających proliferację ran, w tym czynników angiogenetycznych (IL-8, VEGF, FGF-1, FGF-2, TGF- $\beta$ 1, PDGF) [22, 27–30, 33, 34, 36]. Prądy elektryczne mogą również zwiększać aktywność  $\alpha$ -aktyny mięśni gładkich ( *$\alpha$ -smooth muscle actin* –  $\alpha$ -SMA) i stymulować powstawanie kolagenu typu I, co przyspiesza dojrzewanie i przebudowę blizn [32]. Pod wpływem stymulacji elektrycznej uwalniany jest tlenek azotu w śródbłonku naczyń krwionośnych skóry, co prowadzi do rozszerzenia naczyń i zwiększenia przepływu krwi w obszarach stymulowanych elektrycznie [40, 41].

## PRĄDY ELEKTRYCZNE STOSOWANE W LECZENIU ODLEŻYN

W badaniach klinicznych w leczeniu odleżyn wykorzystywane są głównie prądy zmienne – impulsowe [42–52] i przemiennie [53–57]. Prądy impulsowe aplikowane są w elektrostymulacjach wysokonapięciowych (> 100 V) [42–50] i niskonapięciowych (< 100 V) [51, 52].

Prądy przemiennie wykorzystywane są w stymulacjach niskonapięciowych [53–57]. Podczas stosowania prądów zmiennych ryzyko elektrochemicznych uszkodzeń tkanek jest znikome. Prądy impulsowe i przemiennie są zwykle dawkiowane na poziomie przekraczającym próg pobudliwości włókien czuciowych, ale poniżej progu pobudliwości nerwów ruchowych i mięśni [42–52, 56, 57], choć wyniki pojedynczych badań klinicznych wskazują, że prądy przemiennie mogą być z powodzeniem aplikowane także na poziomie przekraczającym próg pobudliwości mięśni [53–55]. Są również podejmowane próby leczenia odleżyn prądem stałym, ale poniżej progu pobudliwości czuciowych włókien nerwowych, o natężeniu nieprzekraczającym 1 mA (20–600  $\mu$ A), aby uniknąć niekorzystnych odczynów elektrochemicznych [58, 59].

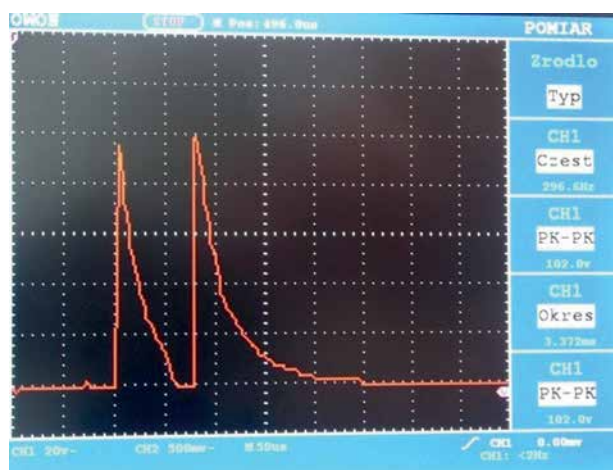
### ELEKTROSTYMULACJA WYSOKONAPIĘCIOWA PRĄDEM IMPULSOWYM

Aktualnie najwięcej badań klinicznych potwierdza wykorzystanie w leczeniu ran elektrostymulacji wysokonapięciowej (EWN). Była ona stosowana w dziewięciu badaniach klinicznych z randomizacją w leczeniu odleżyn II–IV stopnia [42–50]. We wszystkich badaniach w grupach eksperymentalnych EWN była aplikowana w połączeniu z profilaktyką i leczeniem odleżyn zgodnym z zasadami najlepszych praktyk klinicznych. W grupach kontrolnych stosowano tylko profilaktykę i leczenie odleżyn zgodnie z najlepszymi praktykami klinicznymi [44–46, 49] lub dodatkowo przeprowadzano symulowane zabiegi EWN [42, 43, 47, 48, 50]. We wszystkich badaniach pole powierzchni odleżyn poddanych działaniu EWN zmniejszało się w stopniu znamienne statystycznie większym niż w grupach kon-

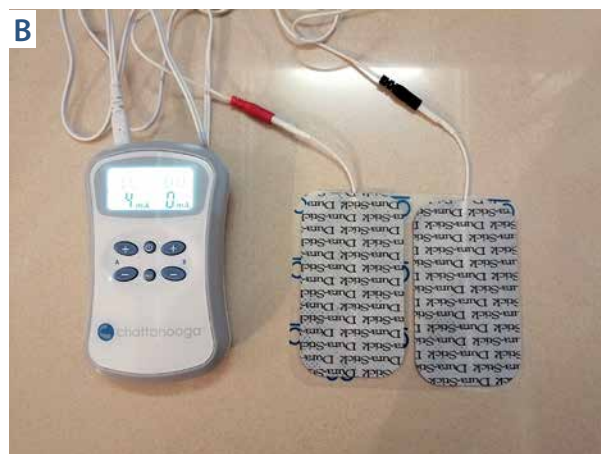
trolnych. Zabiegi EWN prowadzono w okresie od 3 do 12 tygodni, uzyskując zmniejszenie odleżyn II–IV stopnia o 64–100% w stosunku do stanu początkowego. W tym samym czasie w grupach kontrolnych pole powierzchni odleżyn zmniejszyło się o 36–54% [42–50]. Pozytywne skutki lecznicze uzyskano, stymulując odleżyny tylko elektrodą ujemną (katodą) [43, 47, 48, 50], jak również tylko elektrodą dodatnią (anodą) [42, 50]. Badania potwierdzają także, że w procesie leczenia odleżyn polaryzacja elektrody leczniczej może być zmieniana [44–46, 48]. Franek i wsp. [45] oraz Polak i wsp. [46, 47] odnotowali pobudzenie gojenia się odleżyn, stosując przez pierwsze 1–3 tygodnie stymulację katodową, a następnie stymulację anodową aż do zakończenia leczenia. Houghton i wsp. [44] zmieniali natomiast polaryzację elektrody leczniczej co tydzień, rozpoczynając od stymulacji katodowej. Badania kliniczne przeprowadzone u osób w zaawansowanym wieku wykazały, że pod wpływem stymulacji katodowej zmniejszenie pola powierzchni odleżyn II–IV stopnia o 50% następuje średnio po 1,9 tygodnia [48]. W przypadku gdy katoda jest stosowana tylko w pierwszym tygodniu terapii, a następnie odleżyny są stymulowane anodą, zmniejszenie pola powierzchni odleżyn o 50% następuje po 2,6 tygodnia [48]. U osób z uszkodzeniami rdzenia kręgowego stymulacja katodowa prowadzi do zmniejszenia odleżyn II–IV stopnia o 50% średnio w ciągu 3,86 tygodnia, natomiast stymulacja anodowa średnio w czasie 4,3 tygodnia [50]. Czasy te są znamienne statystycznie krótsze niż w grupach kontrolnych, w których zmniejszenie odleżyn o 50% następowało średnio po 9,86 tygodnia [50] i 10,6 tygodnia [48]. Po 2 tygodniach stosowania EWN katodowej i anodowej stwierdza się także istotne statystycznie zwiększenie przepływu krwi w kapilarach skórnych na brzegach odleżyn [50].

### ZALECENIA PRAKTYCZNE DOTYCZĄCE STOSOWANIA ELEKTROSTYMULACJI WYSOKONAPIĘCIOWEJ W LECZENIU ODLEŻYN

Autorzy badań klinicznych stosują bardzo zbliżoną metodykę EWN w leczeniu odleżyn, co daje podstawy do sformułowania zaleceń praktycznych. Rekomenduje się aplikowanie jednokierunkowych, podwójnych impulsów szpiczastych (ryc. 1) o łącznym czasie trwania 50–154  $\mu$ s i częstotliwości 100 Hz [42–50]. Natężenie dawkuje się na poziomie poniżej progu pobudliwości mięśni szkieletowych. U pacjentów z zachowanym czuciem powinny występować delikatne wrażenia czucio-



RYC. 1. Przebieg prądu w elektrostymulacji wysokonapięciowej



**RYC. 2.** Przykładowe elektrostymulatory do terapii ran. **A** – elektrostymulator wielofunkcyjny, **B** – elektrostymulator miniaturowy do użytku domowego

we przynajmniej pod jedną z elektrod [42–50]. Wartość ładunku elektrycznego na elektrodach mieści się w zakresie 250–500  $\mu\text{C/s}$  (0,89–1,78  $\mu\text{C/dobę}$ ) [42, 43, 47, 48, 50]. Elektrostymulacje wysokonapięciowe powinny być przeprowadzane przez 45–60 min jeden raz dziennie przez 3–7 dni w tygodniu. Łączny czas trwania EWN powinien wynosić 2,25–7 godz. na tydzień [42–50]. Terapię można prowadzić tak długo, jak wymaga tego proces gojenia.

Do elektrostymulacji można wykorzystywać elektrostymulatory wielofunkcyjne oraz stymulatory miniaturowe, np. do użytku domowego (ryc. 2). Stosuje się elektrody z przewodzącej gumy węglowej, które są układane na podkładkach ze sterylnej gazy zmozczonej

w soli fizjologicznej (0,9% NaCl). Elektroda lecznicza jest układana na powierzchni odleżyny (ryc. 3), natomiast elektroda zamykająca obwód elektryczny jest mocowana na zdrowej skórze, w odległości przynajmniej 15 cm od brzegu odleżyny (ryc. 4). Do elektrostymulacji można wykorzystywać elektrody z przewodzącej gumy węglowej lub elektrody samoprzylepne. Należy zapewnić odpowiednie zwilżenie ciała pod elektrodami oraz umożliwić przepływ prądu przez cały obszar ran. W tym celu stosuje się wilgotną gazę, którą wypełnia się dno rany. Odleżyny mogą być stymulowane zarówno katodą, jak i anodą. Polaryzacja elektrody leczniczej może być zmieniana w trakcie leczenia. Na podstawie wyników badań *in vitro* [19–28], *in vivo* na zwierzętach



**RYC. 3.** Układanie elektrody leczniczej na powierzchni odleżyny



**RYC. 4.** Ułożenie elektrod w trakcie elektrostymulacji ran prądami impulsowymi (elektroda lecznicza na odległość zlokalizowanej nad krętarzem większym kości udowej; elektroda zamykająca obwód elektryczny w odległości przynajmniej 15 cm od elektrody leczniczej)

[29–32] oraz niektórych badań klinicznych [35, 36] można przyjąć, że stymulacja anodowa jest w szczególności zalecana w celu pobudzenia autolizy rozplwnej tkanki martwiczej, angiogenezy i zwiększenia ukrwienia ran. Stymulacja katodowa jest stosowana głównie w celu zwiększenia ukrwienia ran oraz pobudzenia ziarninowania, naskórkowania, bliznowacenia i dojrzewania ran. Przed rozpoczęciem terapii odleżyny powinny być oczyszczone z pozostałości środków leczniczych. Nie wskazane jest stosowanie EWN w przypadkach odleżyn pokrytych czarną martwicą oraz wykazujących cechy ostrego zapalenia. Miejscowym przeciwwskazaniem do stosowania EWN jest również zapalenie kości, występowanie zmian nowotworowych oraz obecność implantów elektronicznych wspomagających pracę narządów ciała [42–50].

#### **ELEKTROSTYMULACJA NISKONAPIĘCIOWA PRĄDEM IMPULSOWYM**

Wyniki dwóch badań klinicznych z randomizacją wskazują, że również elektrostymulacja niskonapięciowa prądem impulsowym może skutecznie wspomagać gojenie się odleżyn [51, 52]. W badaniach tych stosowano jednokierunkowy prąd prostokątny o czasie trwania impulsu wynoszącym 132  $\mu$ s przy częstotliwości 64 Hz i 140  $\mu$ s przy częstotliwości 128 Hz. Zabiegi były prowadzone przez 60 min jeden raz dziennie przez 7 dni w tygodniu w ciągu 4 tygodni. Elektroda lecznicza podobnie jak w stymulacji wysokonapięciowej była układana na powierzchni odleżyn. Terapię rozpoczynano od stymulacji katodowej w celu pobudzenia ziarninowania odleżyn, a następnie polaryzacja elektrod była zmieniana co 3 dni. Natężenie dawkowane było na poziomie pobudliwości nerwów czuciowych, poniżej progu pobudliwości mięśni szkieletowych [51, 52].



**RYC. 5.** Ułożenie elektrod na brzegach ran w trakcie elektrostymulacji prądem przemiennym

#### **ELEKTROSTYMULACJA PRĄDEM PRZEMIENNYM**

Pięć badań klinicznych z randomizacją potwierdza efektywność leczenia odleżyn za pomocą prądu przemiennego [53–57]. W tej terapii elektrody były układane na przeciwległych brzegach odleżyn (ryc. 5). W trzech badaniach [53–55] elektrostymulację prowadzono z natężeniem wywołującym skurcze mięśni szkieletowych, stosując impulsy prostokątne o czasie trwania 250  $\mu$ s i częstotliwości 40 Hz. W trakcie zabiegów natężenie było modulowane tak, aby przez 4 s uzyskiwać przepływ prądu i skurcz mięśni, po czym następowała 4-sekundowa przerwa. Zabiegi były wykonywane 2 godz. dziennie przez 5 dni w tygodniu.

W dwóch kolejnych badaniach prąd przemienny był aplikowany na poziomie czuciowym (poniżej progu pobudliwości mięśni szkieletowych) [56, 57]. Lawson i Petrofsky [57], którzy leczyli rany przewlekłe o różnej etiologii, w tym odleżyny, odnotowali pobudzenie gojenia się ran pod wpływem impulsów w kształcie sinusoidy, trwających 250  $\mu$ s i aplikowanych z częstotliwością 30 Hz 30 min dziennie przez 3 dni w tygodniu. Baker i wsp. [56] zaobserwowali, że prąd przemienny, prostokątny, asymetryczny (100  $\mu$ s, 50 Hz) jest skuteczniejszy w leczeniu odleżyn niż prąd przemienny, prostokątny, symetryczny (300  $\mu$ s, 50 Hz) i prąd stały aplikowany na poziomie poniżej efektów czuciowych (natężenie < 1 mA).

#### **PRĄD STAŁY W LECZENIU ODLEŻYN**

W przeszłości podejmowano próby leczenia ran przewlekłym prądem stałym o stosunkowo dużym natężeniu, wywołującym wrażenia czuciowe [60–63]. Efekty były obiecujące, jednak istniało duże ryzyko uszkodzeń tkanek wskutek zmian chemicznych występujących pod elektrodami. W związku z tym zabiegi

tego typu nie są wykonywane, ale podejmuje się próby leczenia odleżyn prądem stałym, nieprzekraczającym progu pobudliwości aksonów czuciowych. W zabiegach tych aplikowany jest prąd 20–600  $\mu\text{A}$  (0,02–0,6 mA), o wartości zbliżonej do prądu endogennego naturalnie przepływającego w obszarach ran [56, 58, 59]. Wyniki badań są jednak sprzeczne – w jednym badaniu klinicznym odnotowano przyspieszenie gojenia się odleżyn [59], ale dwa inne badania wyników tych nie potwierdzają [56, 58].

## PODSUMOWANIE

Aktualnie na podstawie wyników cytowanych badań klinicznych największe uzasadnienie w leczeniu odleżyn znajduje elektrostymulacja wysokonapięciowa prądem impulsowym [42–50]. Może być ona stosowana w leczeniu odleżyn II–IV stopnia, głównie w celu pobudzenia procesów proliferacji i dojrzewania ran. Zalecenie to jest spójne z rekomendacjami klinicznymi opublikowanymi w latach 2019 i 2020 przez ekspertów polskich i zagranicznych [17, 18].

Opierając się na wynikach nieco mniejszej liczby badań klinicznych, można również wykorzystywać w leczeniu odleżyn elektrostymulację niskonapięciową prądem przemiennym [53–57] oraz prądem impulsowym [51, 52]. Prąd stały stosowany na poziomie poniżej progu pobudliwości włókien czuciowych aktualnie nie znajduje uzasadnienia w leczeniu odleżyn [56, 58, 59].

## OŚWIADCZENIE

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS i wsp. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg* 2008; 16: 585-601.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.
- Mirza RE, Koh TJ. Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing. *Cytokine* 2015; 71: 409-412.
- Goldberg MT, Han Y-P, Yan C i wsp. TNF- $\alpha$  suppresses  $\alpha$ -smooth muscle actin expression in human dermal fibroblasts: An implication for abnormal wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2645-2655.
- Kurose T, Hashimoto M, Ozawa J i wsp. Analysis of gene expression in experimental pressure ulcers in the rat with special reference to inflammatory cytokines. *PLoS ONE* 2015; 10: 1-13.
- Jiang I, Dai Y, Cui F i wsp. Expression of cytokines, growth factors and apoptosis-related signal molecules in chronic pressure ulcer wounds healing. *Spinal Cord* 2014; 52: 145-151.
- Vogel LC, Krajci KA, Anderson CJ. Adults with pediatric-onset spinal cord injury, part I: prevalence of medical complications. *J Spinal Cord Med* 2002; 25: 106-116.
- Krause JS, Broderic L. Patterns of recurrent pressure ulcers after spinal cord injury: identification of risk protective factors 5 or more years after onset. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1257-1264.
- Wilborn D, Grittner U, Dassen T i wsp. The national expert standard pressure ulcer prevention in nursing and pressure ulcer prevalence in German health care facilities: a multicenter analysis. *J Clin Nurs* 2010; 19: 3364-3371.
- Abel RL, Warren K, Gabbard B i wsp. Quality improvement in nursing homes in Texas: results from a pressure ulcer prevention project. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6: 181-188.
- Igarashi A, Yamamoto-Mitani M, Gushiken Y i wsp. Prevalence and incidence of pressure ulcers in Japanese long-term-care hospitals. *Arch Gerontol Geriatrics* 2013; 56: 220-226.
- Langemo DK, Anderson J, Volden C. Uncovering pressure ulcer incidence. *Nurs Manage* 2003; 34: 54-57.
- Cuddigan J. *Critical Care. W: Pressure Ulcers: Prevalence, Incidence and Implications for the Future.* Pieper B, National Pressure Ulcer Advisory Panel (red.). Washington, DC, NPUAP 2012.
- Conner T, Siedge JA, Bryant-Wiersema L i wsp. Identification of pre-operative and intra-operative variables predictive of pressure ulcer development in patients undergoing urologic surgical procedures. *Urol Nurs* 2010; 30: 289-295, 305.
- Schuurman JP, Schoonhoven L, Keller BP i wsp. Do pressure ulcer influence length of hospital stay in surgical cardiothoracic patients? A prospective evaluation. *J Clin Nurs* 2009; 18: 2456-2463.
- National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline.* Haesler E (red.). Cambridge Media: Perth, Australia 2014.
- European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: Clinical Practice Guideline. The international guideline.* Haesler E (red.). EPUAP/NPIAP/PPPIA 2019.
- Szewczyk M, Cwajda-Białasik J, Mościcka P i wsp. Leczenie odleżyn – zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Część II. *Leczenie Ran* 2020; 17: 151-184.
- Fukushima Gruler KH. Studies of galvanotaxis of leukocytes. *Med J Osaka Univ* 1953; 4: 195-208.
- Orida N, Feldman J. Directional protrusive pseudopodial activity and motility in macrophages induced by extra-cellular electric fields. *Cell Motil* 1982; 2: 243-255.
- Erickson CA, Nuccitelli R. Embryonic fibroblast motility and orientation can be influenced by physiological electric fields. *J Cell Biol* 1984; 98: 296-307.
- Bourguignon GJ, Bourguignon LY. Electric stimulation of protein and DNA synthesis in human fibroblasts. *FASEB J* 1987; 1: 398-402.
- Bourguignon GJ, Jy W, Bourguignon LY. Electric stimulation of human fibroblasts causes an increase in  $\text{Ca}^{2+}$  influx and the exposure of additional insulin receptors. *J Cell Physiol* 1989; 140: 79-385.
- Nishimura KY, Isseroff RR, Nuccitelli R. Human keratinocytes migrate to the negative pole in direct current electric fields comparable to those measured in mammalian wounds. *J Cell Sci* 1996; 109: 199-207.
- Zhao M, Bai H, Wang E i wsp. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signalling through VEGF receptors. *J Cell Sci* 2003; 117: 397-405.
- Bai H, McCaig CD, Forrester JV I i wsp. DC electrical field induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1234-1239.
- Bai H, Forrester JV, Zhao M. DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors. *Cytokine* 2011; 55: 110-115.
- Rouabhia M, Park H, Meng S i wsp. Electrical stimulation promotes wound healing by enhancing dermal fibroblast activity and promoting myofibroblast transdifferentiation. *PLoS One* 2013; 8: e71660.

29. Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M. Effect of sensory and motor electrical stimulation in vascular endothelial growth factor expression of muscle and skin in full-thickness wound. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48: 195-202.
30. Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M i wsp. Role of sensory and motor intensity of electrical stimulation on fibroblastic growth factor-2 expression, inflammation, vascularization, and mechanical strength of full-thickness wounds. *J Rehabil Res Dev* 2013; 50: 489-498.
31. Gürgen SG, Saym O, Cetin F i wsp. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) accelerates cutaneous wound healing and inhibits pro-inflammatory cytokines. *Inflammation* 2014; 37: 775-784.
32. Kim TH, Cho H, Lee SM. High-voltage pulsed current stimulation enhances wound healing in diabetic rats by restoring the expression of collagen,  $\alpha$ -smooth muscle actin, and TGF- $\beta$ 1. *Tahoku J Exp Med* 2014; 234: 1-6.
33. Sebastian A, Syed F, Perry D i wsp. Acceleration of cutaneous healing by electrical stimulation: Degenerative electrical waveform down-regulates inflammation, up-regulates angiogenesis and advances remodeling in temporal punch biopsies in a human volunteer study. *Wound Rep Reg* 2011; 19: 693-708.
34. Ud-Din S, Sebastian A, Giddings P i wsp. Angiogenesis is induced and wound size is reduced by electrical stimulation in an acute wound healing model in human skin. *PLoS One* 2015; 10: 1-22. e0124502.
35. Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G i wsp. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers. *J Rehabil Res Dev* 2014; 51: 815-824.
36. Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M i wsp. Angiogenic effects of low-intensity cathodal direct current on ischemic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 127: 47-155.
37. Foulds, IS, Barker AT. Human skin battery potentials and their possible role in wound healing. *Br J Dermatol* 1983; 109: 515-522.
38. Reid B, Zhao M. The electrical response to injury: molecular mechanisms and wound healing. *Adv Wound Care* 2014; 3: 184-201.
39. Kloth LC, Zhao M. Endogenous and exogenous electrical fields for wound healing. W: *Wound Healing. Evidence-Based Management*. 4th ed. McCulloch JM, Kloth LC (red.). Philadelphia, FA Davis Company 2010; 450-513.
40. Petrofsky J, Hinds CM, Batt J i wsp. The interrelationships between electrical stimulation, the environment surrounding the vascular endothelial cells of the skin, and the role of nitric oxide in mediating the blood flow response to electrical stimulation. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR391-397.
41. Ma S, Mayer E, Lee P i wsp. Transcutaneous electrical stimulation increased nitric oxide-cyclic GMP release biocaptured over skin surface of pericardium meridian and acupuncture points in humans. *Acupunct Electrother Res* 2015; 40: 73-86.
42. Kloth LC, Feedar JA. Acceleration of wound healing with high voltage monophasic, pulsed current. *Phys Ther* 1988; 68: 503-508.
43. Griffin J, Tooms R, Mendius R i wsp. Efficacy of high voltage pulsed current for healing of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Phys Ther* 1991; 71: 433-442.
44. Houghton PE, Campbell KE, Fraser CH i wsp. Electrical stimulation therapy increases rate of healing of pressure ulcers in community-dwelling people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 669-678.
45. Franek A, Kostur R, Polak A i wsp. Using high voltage electrical stimulation in the treatment of recalcitrant pressure ulcers: results of a randomized, controlled trial. *Ostomy Wound Manag* 2012; 58: 30-44.
46. Polak A, Taradaj J, Nawrat-Szołtyś A i wsp. Reduction of pressure ulcer size with high-voltage pulsed current and high-frequency ultrasound: A randomised trial. *J Wound Care* 2016; 25: 742-754.
47. Polak A, Kloth LC, Blaszczyk E i wsp. Evaluation of the healing progress of pressure ulcers treated with cathodal high voltage monophasic pulsed current. The results of a prospective, double blind, randomized clinical trial. *Adv Skin Wound Care* 2016; 29: 447-459.
48. Polak A, Kloth LC, Blaszczyk E i wsp. The Efficacy of pressure ulcer treatment with cathodal and cathodal-anodal high-voltage monophasic pulsed current: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Phys Ther* 2017; 97: 777-789.
49. Karsli PB, Gurcay E, Karaahmet OZ i wsp. High-voltage electrical stimulation versus ultrasound in the treatment of pressure ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2017; 30: 565-570.
50. Polak A, Kucio C, Kloth LC i wsp. A randomized, controlled clinical study to assess the effect of anodal and cathodal electrical stimulation on periwound skin blood flow and pressure ulcer size reduction in persons with neurological injuries. *Ostomy Wound Manage* 2018; 64: 10-29.
51. Gentzkow GD, Pollack SV, Kloth LC i wsp. Improved healing of pressure ulcers using Dermapulse, a new electrical stimulation device. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 1991; 3: 158-170.
52. Gentzkow GD, Alon G, Taler GA i wsp. Healing of refractory stage III and IV pressure ulcers by a new electrical stimulation device. *Wounds* 1993; 5: 160-172.
53. Karba R, Vodovnik BL, Presern-Strukej M i wsp. Promoted healing of chronic wounds due to electrical stimulation. *Wounds* 1991; 3: 16-23.
54. Jercinovic A, Karba R, Vodovnik L i wsp. Low frequency pulsed current and pressure ulcer healing. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1994; 2: 225-233.
55. Karba R, Benko H, Savrin R i wsp. Combination of occlusive dressings and electrical stimulation in pressure ulcer treatment. *Med Sci Res* 1995; 23: 671-673.
56. Baker L, Rubayi S, Villar F i wsp. Effect of electrical stimulation waveform on healing of ulcers in human beings with spinal cord injury. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 21-28.
57. Lawson D, Petrofsky JS. A randomized control study on the effect of biphasic electrical stimulation in a warm room on skin blood flow and healing rates in chronic wounds of patients with and without diabetes. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR258-CR263.
58. Adunsky A, Ohry A. Decubitus direct current treatment (DDCT) of pressure ulcers: results of a randomized double-blinded placebo controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41: 261-269.
59. Karba R, Semrov D, Vodovnik L i wsp. DC electrical stimulation for chronic wound healing enhancement. Part I. Clinical study and determination of electrical field distribution in the numerical wound model. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1997; 43: 265-270.
60. Wolcott LE, Wheeler PC, Hardwick HM i wsp. Accelerated healing of skin ulcers by electrotherapy: preliminary clinical results. *South Med J* 1969; 62: 795-801.
61. Gault WR, Gatens PF. Use of low intensity direct current in management of ischemic skin ulcers. *Phys Ther* 1976; 56: 265-269.
62. Carley PJ, Wainapel SF. Electrotherapy for acceleration of wound healing: low intensity direct current. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 443-446.