

А. А. Самсон¹, Ю. В. Кузьмин²

МЕСТНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ РАН

РНПЦ «Кардиология»¹,

Кафедра военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В статье даны представления по применению антисептиков и антибиотиков для местного лечения гнойных ран. Показано их влияние на раневой процесс и его фазы. Изложены преимущества и недостатки антисептиков и антибиотиков при местном лечении гнойных ран. Представлено ряд рекомендаций по применению антисептиков и антибиотиков для местного лечения ран в зависимости от фаз раневого процесса.

Ключевые слова: антисептики, антибиотики, гнойная рана, раневой процесс, фазы раневого процесса.

A. A. Samson, Yu. V. Kuzmin

TOPICAL DRUG THERAPY OF PURULENT WOUNDS

The article, deals with the use of antiseptics and antibiotics for the topical treatment of purulent wounds. It shows their influence on the wound process and its phases. The authors outline both advantages and disadvantages of antiseptics and antibiotics for the topical treatment of purulent wounds. They also give a number of recommendations for the use of antiseptics and antibiotics in the course of the topical medical wound treatment as dependant on the phases of the wound process.

Key words: antiseptics, antibiotics, purulent wound, wound process, wound process phases.

Лечение гнойных ран в современных условиях, при возрастающей резистентности микроорганизмов, является предметом пристального внимания врачей различных специальностей. В настоящее время данная проблема должна решаться на основании мультидисциплинарного подхода с привлечением не только хирургов, но и клинических фармакологов.

Учитывая недостатки первых антисептиков (карболовая кислота, уксусная кислота, препараты хлора), хирурги с энтузиазмом стали использовать в практическом здравоохранении местные формы антибиотиков. До недавнего времени создание нового местного средства против возбудителей хирургических инфекций заключалось в простом переносе эффективного антибиотика в среду для нанесения на раны (эритромициновая мазь, тетрациклиновая мазь, синтомициновая эмульсия). При этом производители часто пренебрегали проблемами лекарственного взаимодействия, риском формирования резистентности. С появлением резистентности у возбудителей, а соответственно неэффективности местных лекарственных средств, содержащих антибиотики, хирурги снова стали отдавать предпочтение антисептикам.

Антисептики в лечении раневой инфекции. Назначение антисептиков в лечении раневой инфекции – процедура, направленная на подавление микрофлоры раны путем использования растворов неселективного действия.

Антисептики, используемые для местного лечения гнойных ран, обладают потенциальными преимуществами и недостатками [9, 13].

Преимущества: 1) высокая локальная концентрация антисептика в очаге хирургической инфекции; 2) относительно небольшое количество применяемого лекарственного средства;

3) минимальное системное антибактериальное действие; 4) минимальная системная токсичность; 5) возможность применения лекарственных средств, недоступных для системной терапии; 6) низкий риск формирования резистентности; 7) простота в использовании.

К недостаткам относят: 1) небольшой выбор эффективных антисептиков для местного применения; 2) низкая пенетрация в ткани, ограничивающая применение в глубине раны; 3) при большой площади ран возможен системный эффект лекарственных средств; 4) возможность развития дерматита окружающих тканей; 5) потенциальная способность замедлять регенерацию тканей; 6) сложность дозирования; 7) необходимость многократного применения.

При местном лечении ран необходимо учитывать фазы раневого процесса (I фаза – фаза воспаления (сосудистые изменения, очищение), II фаза – регенерации, III фаза реорганизация рубца и эпителизация) [7]. В настоящее время нет средств и методов, которые одинаково эффективны во всех фазах раневого процесса. Однако по-прежнему предлагаются препараты для лечения ран вообще, без указания для какой фазы они предназначены. Обоснованным можно считать только такое местное медикаментозное лечение, которое проводится строго в соответствии с патогенезом раневого процесса, т.е. с учетом его фазы.

Естественно, местное медикаментозное лечение не может полностью обеспечить достаточно эффективное воздействие на раневой процесс. Другими словами никакое лечебное средство или сумма препаратов не могут пока полностью заменить в этом плане хирургическую обработку раны с ранним ее закрытием. Но при обширности поражения, заинте-

ресованности жизненно важных образований хирургическим путем далеко не всегда удается полностью очистить рану и завершить операцию наложением первичных швов. В таких случаях приходится «готовить» рану к закрытию вторичными швами или кожной пластикой, проводя местное медикаментозное лечение. Важно подчеркнуть, что активное хирургическое лечение невозможно без местного и общего применения химиопрепаратов (антисептиков и антибиотиков) [7].

Антисептики. На выбор хирурга предложены различные антисептики, эффективность которых в отношении раневой инфекции подтверждена исследованиями. Задача антисептиков – устранение или сокращение числа микроорганизмов в ране и исключение отрицательного воздействия на пролиферацию и регенерацию тканей. Эту задачу выполняют не все традиционно применяемые лекарственные средства, некоторые из них отрицательно влияют на поздние фазы раневого процесса [15, 17, 19].

Существующие рекомендации по использованию антисептиков сводятся к следующему: 1) Не использовать спиртовые растворы антисептиков, вызывающие ожог незрелых грануляций. 2) Избегать применение антисептиков, окрашивающих ткани (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий и др.), что затрудняет визуальную оценку течения раневого процесса (большинство окрашенных антисептиков являются цитотоксичными. 3) Не использовать перекись водорода (кроме I фазы раневого процесса), в связи с повреждающим действием на грануляционную ткань и очаги эпителизации. 4) Строго по показаниям использовать растворы перманганата калия, обладающего выраженным подсушивающим действием вплоть до некроза грануляционной ткани и способностью окрашивать ткани. 5) Не применять антисептики в III фазе раневого процесса [16]. Наиболее распространённые антисептики представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика основных антисептиков, применяемые в хирургии

Название антисептика	Лекарственная форма	Показания к использованию (фаза раневого процесса по Кузину М. И.)	Особенности применения
Повидон-йод	Раствор, крем, мазь, спрей, паста, импрегнированная повязка	1	Выраженное антимикробное действие. Относительно низкая токсичность
Препараты серебра	Крем, мазь, импрегнированная повязка	1	Лекарственные формы отличаются по скорости и полноте высвобождения ионов серебра
Диоксидин	Раствор, мазь	1	Умеренное антибактериальное действие. Возможно токсическое и тератогенное действие при резорбции.
Перекись водорода	Раствор	1	Рекомендовано использование только в сочетании с хирургической обработкой. Цитотоксический эффект.
Хлоргексидин	Раствор, импрегнированная повязка	1	Цитотоксический эффект.
Калия перманганат	Раствор, порошок для приготовления раствора	1	Цитотоксический эффект. Ограниченное применение для лечения анаэробной инфекции.
Гипохлорит натрия	Раствор	1 (600–1200 мг/л) 2 (180–300 мг/л)	Применяется для химической антисептики в различных концентрациях. Сильный окислитель.
Полигексанид	Концентрат для приготовления 0,1% и 0,2% раствора	1,2	Профилактика инфицирования и лечение инфицированных ран. При грамотрицательной флоре требуется концентрация 0,2%.
Мирамистин	Раствор, мазь	1,2	Системное действие проявляется как действие катионного детергента и может удлинить время кровотечения.

Одним из негативных свойств антисептиков, зачастую нивелирующим их роль в лечении гнойных ран, является цитотоксический эффект в отношении всех основных групп клеток, участвующих в раневом процессе [8]. Наибольшее влияние на заживление раны оказывают процессы пролиферации и миграции фибробластов, без которых невозможно создание коллагеновой матрицы для роста капилляров и формирования грануляционной ткани. Все основные антисептические растворы угнетают пролиферацию фибробластов. Имеются данные, что в минимальных концентрациях серебро и хлоргексидин стимулируют пролиферацию [18]. Однако такие концентрации не обеспечивают бактерицидного эффекта в ране и в клинической практике не используются.

Антибактериальное и регенерирующее действие антисептиков в ране широко изучено в экспериментальных исследованиях на животных, число же клинических исследований ограничено [13]. Изучение йода показало, что молекулярный йод обладает бактерицидным действием, но его цитотоксический эффект является неприемлемым [2]. Лидером по применению в клинической практике среди производных йода стала комбинация молекулярного йода и поливинилпирролидона (повидон-йод). Повидон-йод на сегодняшний день применяется в разных лекарственных формах – раствор, крем, мазь.

Хлоргексидин показал себя эффективным антимикробным препаратом с благоприятным профилем безопасности. Токсический эффект проявлялся при повышении концентрации раствора до 0,05% и был невыраженным.

В клинической практике широко применяются антисептики, содержащие серебро: сульфадиазин и нитрат серебра (AgNO_3). Первый является наиболее распространённым в мире препаратом этого класса. Существуют комплексные препараты серебра для местного применения – комбинация сульфадиазина, нитрата серебра и нанокристаллов серебра [4, 12]. Антисептики с серебром, не оказывают значительного негативного влияния на раневую процесс.

Следует подчеркнуть, что разрушающее действие антисептиков на микроорганизмы распространяется и на клетки самой раны.

При всей простоте использования антисептиков необходимо определить место каждого из них, чтобы уравновесить их положительные и отрицательные стороны, а также они не должны использоваться постоянно в процессе лечения. Их положительное действие превалирует над цитотоксическим эффектом только в сроки от нескольких дней до двух недель от начала применения. Таким образом, некорректный подход к использованию антисептиков может оказывать негативное влияние на сроки заживления ран. Альтернативой может быть назначение местной формы антибиотика.

Местные формы антибиотиков в лечении раневой инфекции. Применение местной формы антибиотика – это процедура, направленная на подавление микрофлоры раны путём применения препаратов с селективным антимикробным действием. Локальное применение антибиотиков и системная антибактериальная терапия, как изолированно, так и в комбинации могут привести к излечению раневой инфекции. Это требует принятия ряда решений: выбор пути и кратности введения препарата, учёт аллергологического анамнеза, прогнозирование и лечение нежелательных реакций на лекарственные средства [10].

Антибиотики, выпускаемые в виде официальных лекарственных форм (мази, импрегнированные повязки), для местного лечения инфицированных и гнойных ран, представлены в таблице 2.

Отдельно упомянем эритромицин, тетрациклин, доксициклин и стрептомицин, которые имеют очень узкие показания к применению и не рекомендуются для рутинного использования в лечении ран. При кажущемся на первый взгляд многообразии, выбор антибиотиков для местного применения существенно ограничен [3, 5].

Применение местной формы антибиотика также может сопровождаться ростом устойчивости возбудителей. Риск развития резистентности существенно снижается, если препарат для местного применения не применяется системно. С этой позиции бацитрацин и мупироцин являются практически идеальными препаратами для локального использования при раневой инфекции. Применение этих пре-

Таблица 2. Характеристика антибиотиков для местного лечения раневой инфекции

Антибиотик	Спектр возбудителей	Преимущества	Недостатки	Комментарий
Бацитрацин	Грамположительные микроорганизмы	Активность не снижается при скоплении экссудата. Резистентность развивается медленно. Нет перекрестной резистентности.	При применении описаны аллергический дерматит, анафилактические реакции.	Может быть использован как с лечебной, так и с профилактической целью.
Метронидазол	Клинически значимые анаэробы	Низкая стоимость	Возможно формирование перекрестной резистентности	Имеет строгие показания для применения при хирургических инфекциях.
Фузидиевая кислота	Стафилококки, стрептококки, коринебактерии, клостридии.	Отлично пенетрирует в кожу и ткани.	Возможно формирование резистентности у стафилококков. Возможны аллергические дерматиты.	Разрешен к применению не во всех странах.
Гентамицин	Активен в отношении ограниченного числа возбудителей.	Низкая стоимость	Возможно формирование перекрестной резистентности.	Применяется в составе комплексных дерматологических ЛС
Мупирицин	Грамположительные аэробы (кроме энтерококков) и некоторые грамотрицательные возбудители.	Аллергические реакции крайне редки.	Может вызвать жжение и раздражение кожи. При длительном применении у стафилококков формируется резистентность.	Используется для эрадикации носительства метициллин-резистентных стафилококков.
Неомицин	Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы	Не препятствует эпителизации	При больших объемах растворов для промывания полостей может оказать системное токсическое действие	Рекомендуется использовать только в комбинации с другими антибиотиками.
Полимиксин В	Грамотрицательные и некоторые грамположительные возбудители	Хорошо распределяется в тканях	Возможно токсическое действие на почки и нервную ткань	Рекомендуют использовать в комбинации с другими антибиотиками.
Хлорамфеникол	Активен против узкого спектра возбудителей	Применяется на гидрофильной основе	Слабое антимикробное действие при местном применении	Около 20% Staph. aureus резистентны
Офлоксацин	Активен против узкого спектра возбудителей	Применяется на гидрофильной основе	Умеренное антимикробное действие при местном применении	Позиционируется как замена препаратов с хлорамфениколом.

паратов не сопровождается риском селекции перекрестной устойчивости к другим антимикробным препаратам, является приемлемым по риску аллергических реакций и спектру антибактериальной активности. Создание комбинаций на основе этих препаратов улучшает результаты лечения гнойных ран [1, 3, 6]. До-

бавление полимиксина может снизить риск формирования резистентности, однако, приводит к увеличению стоимости лечения.

Преимущество антисептиков перед антибиотиками по стоимости лечения в настоящее время является несущественным. Большинство рекомендуемых антисептиков, особенно

комплексных препаратов, превосходят в цене местные формы антибиотиков. Существенным преимуществом антисептиков является многообразие лекарственных форм. Если антибиотики для местного лечения находятся, в основном, в мазях и импрегнированных повязках, то антисептики могут быть использованы в растворах, гелях, спреях, импрегнированных повязках. Это позволяет шире использовать антисептики при санации полостей, промывании сложных ран, применении совместно с ударно-волновыми и УЗ-кавитационными системами.

Найти баланс между подавлением инфекции и невмешательством в регенеративные процессы пока не удаётся.

Желание совместить всё в одном приводит к регулярному появлению комплексных препаратов, содержащих различные пептиды для ускорения эпителизации и эффективные антисептики в одном препарате. В отношении таких комбинаций нужно проводить целенаправленные клинические исследования, а не просто суммировать данные от каждого компонента [1, 14]. Такие композиции эффективны при определенных условиях и имеют высокую цену.

Можем ли мы на основании имеющихся данных дать конкретные рекомендации по выбору препарата для местного лечения инфицированных ран? Стратегически да, но тактически надо учитывать каждый конкретный случай развития раневой инфекции в ране и реакцию организма на применяемые лекарственные средства.

Прежде всего, не следует противопоставлять антисептики и антибиотики. Необходимо прекратить практику одномоментного использования нескольких препаратов, а также создания местных антимикробных повязок *extempore*, когда порошок антибиотика для системного введения либо засыпается в рану, либо растворяется и вводится в полости и раны пациента в виде раствора или повязки в том количестве, которое врач считает достаточным. Такие «лекарственные формы» способствуют формированию резистентных штаммов и развитию нежелательных лекарственных реакций. В ранах без явных признаков инфекции антисептики и антибиотики не должны применяться.

Инфекции, относящиеся к распространённым и системным, должны лечиться сочетанием местной и системной антибиотикотерапии. Антисептики эффективнее применять в I фазе раневого процесса (или в «чёрной» и «жёлтой» фазах по BYRP (Black, Yellow, Red, Pink)) [6, 11]. Во II фазе антисептики могут применяться для обработки кожи вокруг ран, но не для нанесения непосредственно на раны, так как в этой фазе они угнетают репаративные процессы. В III фазе применение антисептиков должно быть строго ограничено. Среди антисептиков предпочтение следует отдать препаратам на основе повидон-йода, мупироцина, хлоргексидина, гипохлорита натрия. Комбинации антисептиков одновременно в одной ране применяться не должны. Когда мы наблюдаем признаки заживления раны, применение антисептиков должно быть прекращено.

Антибиотики в местных формах могут применяться в I фазе раневого процесса, как и антисептики, но более эффективны в «жёлтой» фазе (по Black, Yellow, Red, Pink), поскольку хуже проникают в некротизированные ткани [11]. Антибиотики будут иметь приоритет в первой фазе, если имеются данные о микрофлоре конкретной раны, и данный препарат селективно действует на известного возбудителя. Также следует принимать во внимание данные стационара/отделения о локальной антибиотикорезистентности. Во II фазе раневого процесса местные препараты с антибиотиком могут применяться при отсутствии в их составе комбинации с цитотоксичными компонентами и при высоком риске реинфицирования. В III фазе данные препараты не должны применяться.

Кратность нанесения препаратов не должна превышать 1–2 раза в сутки. Ежедневно оцениваются качественный характер изменений в ране (фаза раневого процесса) и количественные показатели (площадь, глубина) для изменения тактики лечения в динамике. Для этого желательно привить хирургам культуру измерения и фотографирования раны с занесением этих данных в медицинскую документацию с возможностью анализа течения раневого процесса.

Использование различных антисептиков и антибиотиков и их комбинаций, увеличение кратности перевязок в течение суток до на-

стоящего времени применяется нередко на практике при лечении гнойных ран. Мы не можем рекомендовать данный подход к лечению в виду имеющихся данных, указывающих на отсутствие преимуществ такого подхода к лечению раневой инфекции.

Ещё одним вариантом решения проблемы выбора между антисептиками и антибиотиками в лечении инфицированных ран является применение совершенно других химических веществ, которые все чаще находят применение в клинической практике. Возможным следующим этапом в местном лечении инфицированных ран могут стать антимикробные пептиды насекомых. Эти небольшие молекулы обладают выраженным разрушительным действием на клеточные стенки бактерий но не повреждают клетки человека. Против этих пептидов пока нет механизмов резистентности, а существующие полирезистентные штаммы сохраняют к ним чувствительность. Работы по созданию этого вида антимикробных субстанций ещё только начались, но уже продемонстрированы оптимистичные данные по местному применению их в эксперименте [14].

Создавая передовые малоинвазивные технологии лечения, строгие стандарты по различным направлениям хирургии, мы должны понимать влияние раневого процесса на достижение оптимальных результатов лечения. Раны и раневая инфекция зачастую остаются вне зоны пристального внимания хирургов совершенно незаслуженно.

Литература

1. Белькова Ю. А. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов / Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т.2, № 15. – С. 131–142.
2. Блатун Л. А. Современные йодофоры – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений / Л. А. Блатун // Consilium medicum. Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 83–85.
3. Голуб А. В., Привольнев В. В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха / А. В. Голуб, В. В. Привольнев // Раны и раневые инфекции. – 2014. – № 1. – С. 33–39.
4. Привольнев В. В., Забросаев В. С., Даниленков Н. В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран / В. В. Привольнев, В. С. Забросаев, Н. В. Даниленков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – № 3. – С. 85–91.

5. Привольнев В. В., Пасхалова Ю. С., Родин А. В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В. В. Привольнев, Ю. С. Пасхалова, А. В. Родин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 152–158.
6. Привольнев В. В., Родин А. В., Каракулина Е. В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани / В. В. Привольнев, А. В. Родин, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, № 2. – С. 118–132.
7. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – 2-е изд. переаб. и доп. – М.: Медицина – 1990. – 592 с.
8. Cooper M. The cytotoxic effects of commonly used topical antibacterial agents on human fibroblasts and keratinocytes. J Trauma. 1991;1:782-784.
9. Frank D. N., Wysocki A., Specht-Glick D. D. Microbial diversity in chronic open wounds. Wound Repair Regen. 2009;17:163-172.
10. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. Dermat. Ther. 2008;21:187-195.
11. Krasner D. Wound care: how to use the Red-Yellow-Black system. Am. J Nursing. 1995;95(5):44-47.
12. Mulley G., Jenkins A., Waterfield N. Inactivation of the antibacterial and cytotoxic properties of silver ions by biologically relevant compounds. PLoS One. 2014;9(4): e94409.
13. Norman G., Dumville J., Mohapatra D., Owens G., Crosbie E. Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD011712.
14. Ostorhazi E., Nemes-Nikodem E., Knappe D., Hoffmann R. In vivo activity of optimized apidaecin and oncocin peptides against a multiresistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. Protein Pept Lett. 2014; 21(4):368- 373.
15. Sycheva L. P., Kovalenko M. A., Sheremeteva S. M., Durnev A. D., Zhurkov V. S. Study of mutagenic activity of dioxidine by the polyorgan micronuclear method. Bull Exp Biol Med. 2004;138(2):165-167.
16. Thomas G., Rael L., Bar-Or R. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. J Trauma. 2009;66:82-91.
17. Witorsch R. Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products. Crit Rev Toxicol. 2014;44(6):535-555.
18. Wyganowska-Swiatkowska M., Kotwicka M., Urbaniak P., et al. Clinical implications of the growth-suppressive effects of chlorhexidine at low and high concentrations on human gingival fibroblasts and changes in morphology. Int J Mol Med. 2016;37(6):1594-1600.
19. Zhang J., Zhang C., Yan J. Massive Cerebral Gas Embolism under Discectomy due to Hydrogen Peroxide Irrigation. Case Rep Neurol Med. 2015.

Поступила 16.07.2018 г.