



BEATA MROZIKIEWICZ-RAKOWSKA, MATEUSZ MIECZKOWSKI, TOMASZ GŁAŻEWSKI, LESZEK CZUPRYNIAK

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PRACA POGLĄDOWA

ANTYSEPTYKI W LECZENIU RAN PRZEWLEKŁYCH – AKTUALNE PYTANIA

Antiseptics in the treatment of chronic wounds – current questions

STRESZCZENIE

Na polski rynek medyczny wprowadzono jednocześnie kilka preparatów zawierających substancje o działaniu antyseptycznym. Pojawiają się liczne pytania o zakres wskazań do ich stosowania oraz bezpieczeństwo terapii. Wątpliwości budzi także ryzyko powstania oporności na powyższe preparaty w sytuacjach konieczności ich przedłużonego stosowania. W artykule staramy się odpowiedzieć na te pytania, próbując pomóc w podejmowaniu codziennych decyzji terapeutycznych.

SŁOWA KLUCZOWE

antyseptyki, rana przewlekła, bezpieczeństwo terapii

ABSTRACT

On the Polish medical market several preparations containing antiseptic substances have appeared at the same time. Numerous questions arise about the scope of indications for their use and the safety of therapy. Doubts are also raised by the risk of resistance to the above preparations in situations of prolonged use. In this article, we try to answer the above questions, trying to help in making daily therapeutic decisions.

KEY WORDS

antiseptics, chronic wound, safety of therapy

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska, Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, e-mail: klindiab@wum.edu.pl

CZY ANTYSEPTYKI SĄ POTRZEBNE W DOBIE WSPÓŁCZESNEJ ANTYBIOTYKOTERAPII?

Od czasów Semmelweisa, to jest od drugiej połowy XIX wieku, zaczęto zwracać baczniejszą uwagę na potrzebę dezynfekcji sprzętu chirurgicznego, rąk oraz samych ran jako element zarówno zapobiegający rozprzestrzenianiu się infekcji, jak i skracający czas ich leczenia. Po wprowadzeniu przez Semmelweisa podchlorynu wapnia przed wykonywaniem badań lekarskich i zabiegów w jednym z wiedeńskich szpitali zaobserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności z powodu gorączki połogowej. W okresie 5 miesięcy stwierdzono spadek odsetka zgonów z 18,3% do 1,3%. W kolejnym szpitalu, w którym zastosowano podobne działania, również odnotowano zdecydowany spadek wskaźników śmiertelności (w trakcie 6-letniej obserwacji w szpitalu w Peszcie jedynie 8 kobiet zmarło z powodu gorączki połogowej na 933 porody). Ojciec antyseptyki, za jakiego uważa się Josepha Listera,

pierwszy zastosował kwas karbolowy (fenol) do antyseptyki ran. Lister zaobserwował zależność pomiędzy występowaniem tzw. wielkiej czwórki, do której wówczas zaliczano: „różę, posocznicę, gangrenę i ropnicę”, a dużym odsetkiem śmiertelności okołoperacyjnej. Obserwacje Listera zaowocowały stworzeniem systemu leczenia antyseptycznego, polegającego na dezynfekcji kwasem karbolowym sprzętu medycznego (narzędzia, nici, opatrunki), ale także rąk personelu medycznego i skóry pacjenta. Doprowadziło to do spadku śmiertelności pacjentów operowanych z powodu przepuklin z 78% do 10%. Wynikiem częstego stosowania kwasu karbolowego było jednak występowanie licznych działań niepożądanych w postaci reakcji bronchospastycznych oraz skórnych odczynów alergicznych. Momentem w historii, który na pewien czas umniejszył wagę antyseptyki, było odkrycie przez Alexandra Fleminga pierwszych antybiotyków w 1928 r. Dopiero pojawienie się szczepów opornych na antybiotyki spowodowało

wało ponowne zainteresowanie świata medycznego antyseptyką.

JAK ZMIENIAJĄ SIĘ WSKAZANIA DO STOSOWANIA SUBSTANCJI ANTYSEPTYCZNYCH?

Wiele spośród substancji antyseptycznych, które do niedawna były powszechnie stosowane, zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną nie spełnia wymogów stawianych obecnie antyseptom. Zaliczamy do nich chlorheksydyne (m.in. doniesienia o reakcjach anafilaktycznych, sulfadiazyna [1, 2, 3]), barwniki (mleczan etakrydyny, nadmanganian potasu, fiolet gencjany) czy nadtlenek wodoru (woda utleniona) [3]. Wykazano silne działanie cytotoksyczne powyższych związków, szczególnie niepożądane w terapii ran przewlekłych. Oznacza to, że nawet kilkukrotne zastosowanie takiej substancji nie dość, że hamuje proces gojenia rany, to powoduje ubytki w tworzącej się ziarninie. Dowody na potwierdzenie takiego działania możemy znaleźć w pracy Wilsona i wsp., w której wykazano m.in. hamujące działanie wody utlenionej na fibroblasty, przy jednoczesnym pozostawieniu żywych komórek bakteryjnych [4, 5]. Z tego powodu w leczeniu ran przewlekłych nie zaleca się obecnie stosowania wody utlenionej, poza szczególnymi sytuacjami klinicznymi, np. w okresie masywnego krwawienia w trakcie opracowywania ran.

CO WYRÓŻNIA WSPÓŁCZESNE ANTYSEPTYKI?

Składniki, które były podstawą historycznych antyseptyków, tj. fenole i alkohole, we współcześnie stosowanych preparatach są wciąż obecne, jednak tylko w niewielkich stężeniach, służąc jako substancje o właściwościach konserwujących. Główną składową nowych środków jest substancja antyseptyczna, np. jodopowidon, dichlorowodorek oktenidyny czy poliheksanid (PHMB), dzięki czemu możemy stosować współczesne antyseptyki w terapii przewlekłej, minimalizując ryzyko działań niepożądanych. Obecnie wykazują one wiele cech, jakimi powinien charakteryzować się idealny antyseptyk.

JAKIE SĄ CECHY IDEALNEGO ANTYSEPTYKU?

Warunki panujące w środowisku rany przewlekłej sprzyjają rozwojowi bogatej flory bakteryjnej, z możliwością indukcji szczepów wielolekoopornych. Panują tam także niekorzystne warunki do regeneracji tkanek, w tym duża aktywność metaloproteinaz. W związku z tym antyseptyk stosowany przewlekłe musi mieć

kilka szczególnych właściwości [6]. Podstawową jego cechą powinna być wysoka skuteczność przeciwdrobnoustrojowa przy równoczesnej znikomej cytotoksyczności. Dużym wyzwaniem jest także ograniczenie ryzyka występowania skórnych odczynów alergicznych. W ostatnim okresie zwraca się uwagę na możliwość nowotworzenia w obrębie tkanek poddawanych przewlekłemu działaniu preparatów antyseptycznych. Dlatego istotna jest wiedza, że substancje te potencjalnie nie wykazują takiego działania. Duże znaczenie ma także jak największa biogodność w zakresie parametrów fizjologicznych tkanek i płynów ustrojowych (pH, lepkość, ciężar właściwy) [7]. W dobie narastania zjawiska występowania bakterii o szerokim spektrum mechanizmów lekooporności istotne jest, aby antyseptyki nie stwarzały ryzyka ich powstawania [1].

KIEDY NALEŻY MYŚLEĆ O ZASTOSOWANIU ANTYSEPTYKU W TERAPII RAN PRZEWLEKŁYCH?

Wyjściowym zadaniem antyseptyki w terapii ran przewlekłych jest zmniejszenie namnażania się bakterii w okresie okołozabiegowym [8–10]. Ma ona jednak także wiele innych funkcji, o których warto wspomnieć. Często pacjenci z ranami przewlekłymi są nosicielami szczepów wielolekoopornych, takich jak MRSA czy VRE. Za pomocą środków antyseptycznych dokonuje się ich dekolonizacji. Kolejnym zastosowaniem antyseptyki jest stan tzw. krytycznej kolonizacji [11]. Wiąże się on ze zjawiskiem braku postępu gojenia się rany, która nie ma cech klinicznych aktywnego zakażenia, jednak ocena mikrobiologiczna wykazuje namnażanie się dużej liczby bakterii w mianie $> 10^5$ na 1 g tkanki. Szczególnie dotyczy to takich szczepów, jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Serratia marcescens*.

CZYM SIĘ KIEROWAĆ PRZY DOBORZE ANTYSEPTYKU?

Właściwości wybranej substancji przeciwdrobnoustrojowej limitują jej zastosowanie w konkretnej sytuacji klinicznej. W ranach przewlekłych najbardziej pożądane są antyseptyki pozwalające osiągnąć przedłużony efekt terapeutyczny, tzw. efekt rezydualny. Należą do nich dichlorowodorek oktenidyny i PHMB. Sam fakt przewlekłości owrzodzenia stwarza ryzyko powstania szczepów wielolekoopornych, jednak długotrwałe stosowanie antyseptyków może także nasilać ten efekt. Z tego powodu czas używania współczesnych antyseptyków również powinien być limitowany. Wynika

to też z większego ryzyka działań niepożądanych przy długotrwałym ich stosowaniu. Z kolei w ranach ostrych preferowane są antyseptyki o bardzo szybkim efekcie działania bójkowego i cechujące się głęboką penetracją tkankową. Krótkotrwałe zastosowanie tego typu antyseptyków (np. jodopowidonu) w tych sytuacjach potencjalnie obarczone jest mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. W codziennej praktyce obserwuje się jednak nieuzasadnione przedłużone stosowanie antyseptyków przeznaczonych do stosowania w ranach ostrych. Stąd wynikają opisywane często miejscowe reakcje po jodopowidonie. Warto podkreślić, że skóra poddana działaniu jodopowidonu po zakończeniu leczenia wymaga stosowania maści natłuszczająco-nawilżających, przyspieszających proces jej regeneracji. Pomijanie tego elementu może doprowadzić do ponownego powstania rany na skutek głębokich pęknięć skóry, co jest szczególnym zagrożeniem dla chorych na cukrzycę. Tego typu reakcje były także obserwowane w przeszłości po zastosowaniu np. nadmanganianu potasu.

KTÓRY ANTISEPTYK NA JAKĄ RANĘ?

Dotychczasowa wiedza na temat wskazań do zastosowania konkretnych antyseptyków oparta jest na wynikach badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz po części na doświadczeniu klinicznym. Obecnie dysponujemy kilkoma zbiorczymi opracowaniami, które prezentują efekty dotychczasowych prac badawczych nad zastosowaniem antyseptyków. W zestawieniu Kramera i wsp. stosuje się tzw. wskazania pierwszego i drugiego wyboru antyseptyku w konkretnej sytuacji klinicznej. Ma to jednak charakter orientacyjny, a ostateczna decyzja należy do klinicysty mającego wgląd w całość obrazu klinicznego. Przykładem takiego zastosowania wskazań jest zapobieganie zakażeniom ran w polu operowanym, gdzie według sugestii autorów cytowanego wcześniej opracowania PHMB jest proponowanym antyseptykiem pierwszego wyboru, natomiast kolejnego – dichlorowodorek oktenidyny. Jeśli jednak w wywiadzie u pacjenta występuje reakcja uczuleniowa na chlorheksydynę, antyseptykiem pierwszego wyboru staje się chlorowodorek oktenidyny ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej w przypadku użycia PHMB. Innym przykładem może być rana kluta, ukąszeniowa czy postrzałowa, gdzie jako pierwszy zalecany jest jodopowidon, jednak jeśli u pacjenta stwierdza się nadczynność tarczycy, wówczas antyseptykiem pierwszego wyboru będzie podchloryn.

W przypadku ran przewlekłych, których leczenie niejednokrotnie trwa wiele miesięcy, dochodzi często do zjawiska krytycznej kolonizacji, co wiąże się z dużym ryzykiem klinicznego zakażenia. W pierwszej kolejności należy wówczas rozważyć zastosowanie PHMB, a następnie dichlorowodoru oktenidyny czy podchlorynów. Autorzy konsensusu z 2018 r. [1] wyraźnie wskazują, że podane zestawienie jest jedynie orientacyjną rekomendacją dotyczącą opartego na wskazaniu wyboru środków antyseptycznych. Biorąc także pod uwagę zastosowanie związków srebra, które mogą być podawane w różnych postaciach. Brakuje jednak danych dotyczących akwizycji tych związków do tkanek w ranie przewlekłej, dlatego trudno o rekomendację konkretnej formy farmaceutycznej (płyn, maść, opatrunek). W przypadku oparzeń do antyseptyki zaleca się PHMB, dichlorowodorek oktenidyny i podchloryny. Najwięcej wątpliwości dotyczy płukania jamy otrzewnowej. W literaturze znajdujemy odniesienia do zastosowania podchlorynów, chociaż brak w tym zakresie jednoznacznych wytycznych. Prace na modelu zwierzęcym nie mogą odzwierciedlać sytuacji występującej w stanach septycznych w jamie otrzewnowej u ludzi. Nie wiemy również, czy w takiej sytuacji klinicznej zastosowanie soli fizjologicznej (NaCl 0,9%) lub płynu Ringera jest całkowicie bezpieczne. Zmieniające się warunki fizykochemiczne w jamie otrzewnowej podczas toczącego się procesu zapalnego prawdopodobnie wymagałyby rozważania zastosowania innych środków w zależności od sytuacji klinicznej. Być może wystarczające jest usunięcie tkanki zapalnie zmienionej i antybiotykoterapia o szerokim spektrum w celu ograniczenia postępu toczącego się procesu zapalnego. Ostateczny efekt zależy jednak od momentu, w którym następuje interwencja chirurgiczna, oraz indywidualnych właściwości obronnych ustroju.

Stosunkowo mało wiemy na temat ran, w których dochodzi do ekspozycji ośrodkowego układu nerwowego (OUN), np. po kraniotomii. Zgodnie z wytycznymi konsensusu Kramera i wsp. z 2018 r. w przypadku rany z ryzykiem ekspozycji tkanki OUN antyseptykiem pierwszego wyboru są podchloryny, na dalszym miejscu jodopowidon [1]. W tabeli 1 przedstawiono propozycje wyboru antyseptyków w zależności od rodzaju rany i obecności chorób współistniejących.

W ostatnim okresie powszechnie stosuje się terapię podciśnieniową w leczeniu ran przewlekłych z uwagi na jej pozytywny wpływ na proces ziarninowania rany. Wymaga to optymalnej perfuzji tkankowej, co przy-

TABELA 1. Propozycje wyboru antyseptyków – modyfikacja na podstawie [1]

Wskazanie	Substancja antyseptyczna (według indywidualnych wskazań)
zapobieganie zakażeniom ran w polu operowanym	PHMB, OCT, podchloryn, srebro
rany ukąszeniowe, klute i postrzałowe	PVP-I, podchloryn
rany skolonizowane lub zakażone	PHMB, podchloryn
rany przewlekłe, możliwa krytyczna kolonizacja	PHMB, OCT, podchloryn, srebro
oparzenia	PHMB, OCT, podchloryn
płukanie otrzewnej	podchloryn
ryzyko ekspozycji tkanki OUN	podchloryn, PVP-I

PHMB – poliheksamid, OCT – oktenidyna, PVP-I – powidon jodu

spiesza proces gojenia [12, 13]. Szczególnym rodzajem terapii podciśnieniowej jest terapia z zastosowaniem ciągłego przepłukiwania rany (*instillation*). Konsensus Kramera i wsp. [1] wskazuje na możliwość zastosowania w tym celu roztworu 0,9% NaCl, poliheksanidu [14, 15], podchlorynów [16] i roztworów kwasu octowego (na polskim rynku niedostępny). Ze względu na niewielką ilość dostępnych badań oraz przypadki aseptycznej martwicy po zastosowaniu w tym celu oktenidyny nie zaleca się jej wykorzystywania podczas terapii podciśnieniowej [17].

JAK DŁUGO STOSOWAĆ ANTYSEPTYKI?

Antyseptyki nie są substancjami obojętnymi dla samej rany i tkanek otaczających. Powinny być stosowane jedynie w przypadkach ran z cechami zakażenia, skolonizowanych oraz z cechami krytycznej kolonizacji. Lekarze zajmujący się ranami przewlekłymi powszechnie obserwują, że pacjenci stosują antyseptyki tak długo, jak długo utrzymuje się owrzodzenie, nawet przez kilkanaście miesięcy. Paradoksalnie jest to jednym z powodów przedłużonego utrzymywania się rany. Zasadą bezpiecznego używania antyseptyku powinno być jego stosowanie przez okres utrzymywania się stanu zapalnego. Konsensus Kramera i wsp. [1] sugeruje, że „reżim terapeutyczny powinien podlegać przeglądowi po dwóch tygodniach nieskutecznego stosowania antyseptyku”. Nie jest to jednak czas maksymalny stosowania antyseptyku, a jedynie okres, po jakim powinna nastąpić weryfikacja wskazań do dalszego leczenia. Dalsze utrzymywanie się cech zakażenia może oznaczać, że usunięcie tkanek martwiczych jest niewystarczające, występuje głębokie wnikanie biofilmu do łożyska, nie uwzględniono cech niedokrwienia tkanek obszaru owrzodzenia czy nie zastosowano odciążenia lub kompresjoterapii.

CZY MOŻE POJAWIĆ SIĘ OPORNOŚĆ NA ANTYSEPTYKI?

Podobnie jak w przypadku oporności na antybiotyki, dochodzi także do rozwoju mechanizmów, które uniemożliwiają skuteczne działanie antyseptyków [18]. Część z nich jest wrodzoną cechą bakterii, co dotyczy przede wszystkim bakterii Gram-ujemnych, mykobakterii czy przetrwalników. Oporność najczęściej spowodowana jest uwarunkowaną genetycznie strukturą ściany komórkowej, nieprzenikalnej dla antyseptyków, a także występowaniem pompy usuwającej substancje czynne z wnętrza bakterii. Innym rodzajem oporności jest oporność nabywana w trakcie procesu leczenia. Występują trzy podstawowe mechanizmy tworzenia oporności nabytej: transfer DNA plazmidowego lub transpozonowego oraz nadekspresja genu kodującego oporność. W przypadku większości antyseptyków dotychczas nie obserwowano takich zjawisk, poza opisaną opornością na chlorheksydynę i czwartorzędowe związki amoniowe w mechanizmie tzw. pompy efluksowej (*efflux pump*) [19, 20] oraz jony srebra poprzez kodowane genetycznie białko wiążące jony Ag [21]. Nie wyklucza to sytuacji, w której niewłaściwe stosowanie antyseptyków, w tym nieuzasadnione przedłużanie ich aplikacji, może w przyszłości prowadzić do wytworzenia nowych mechanizmów oporności. Należy zwrócić uwagę na powszechne stosowanie tzw. przymoczków z antyseptykiem na rany. Stosowanie lawaseptyków w celu przygotowania łożyska rany bezpośrednio przed opracowaniem nie jest równoznaczne z wielogodzinnym lub nawet kilkudniowym utrzymywaniem gazików nasączonych antyseptykiem w polu rany. Druga z wymienionych praktyk nie powinna być stosowana, ponieważ zakażona rana sama w sobie tworzy wilgotne środowisko i dodawanie do niej dodatkowego czynnika wilgotnego pogarsza stan miejscowy, a na-

wet może powodować rozprzestrzenianie się stanu zapalnego, mimo że zawiera antyseptyk. Powoduje to często konieczność pogłębionego usunięcia tkanek martwiczych.

CZY ANTysePTYK MOŻE WYWIERAĆ DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE?

Antyseptyki są substancjami o silnych właściwościach bójczych. Ich zastosowanie wymaga przestrzegania zasad bezpieczeństwa analogicznie jak w przypadku antybiotyków. Ich niewłaściwe wykorzystanie może doprowadzić do pojawienia się zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Najczęściej obserwuje się skórne reakcje alergiczne, rzadko opisywano reakcje anafilaktyczne. Zwykle podejrzania takie dotyczyły preparatów antyseptycznych produkowanych na bazie związków jodu, jednak reakcje te mogą wynikać z zastosowania każdego antyseptyku. Również zbyt długie stosowanie antyseptyku może wywoływać efekt przeciwny, tj. opóźnić czas leczenia rany poprzez działanie cytotoksyczne (uszkodzenie tworzących się komórek w dnie rany), co powoduje zwiększenie rozmiarów rany, a nawet możliwość pojawienia się cech stanu zapalnego.

Warto przypomnieć o ryzyku wystąpienia reakcji alergicznych u pacjentów stosujących substancje antyseptyczne. Przykładem może być reakcja anafilaktyczna III stopnia u pacjenta, u którego użyto PHMB, a wcześniej stosowano chlorheksydyne [1]. Istnieje zatem przypuszczenie, że osoby uczulone na chlorheksydyne mogą wykazywać krzyżową reakcję anafilaktyczną po zastosowaniu PHMB.

W prasie medycznej pojawiła się także dyskusja na temat potencjalnego wpływu antyseptyków, szczególnie chlorheksydy i PHMB, na ryzyko mutagenyzy, teratogenyzy i/lub karcynogenyzy z powodu ich podobnej struktury chemicznej [1, 22, 23]. Najnowszy konsensus Kramera i wsp. z 2019 r. podkreśla, że w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym nie stwierdzono cech ryzyka mutagenności, teratogenności lub karcynogenności [24]. W jednym z badań wykazano istotną redukcję namnażania ludzkiego papillomawirusa pod wpływem PHMB, co może się stać kolejnym wskazaniem do jego stosowania [25].

Należy podkreślić, że zanim podejmie się leczenie za pomocą jodopowidonu, powinno się sprawdzić parametry funkcji endokrynnej tarczycy (przynajmniej stężenie TSH). Ponadto nie należy wykonywać badań radiologicznych u osób z ranami pokrytymi materia-

łami zawierającymi związki jodu (przymoczeki, maści, opatrunki), ponieważ zaburzają one wizualizację ocenianych tkanek.

W ostatnim okresie na polskim rynku farmaceutycznym pojawiło się kilka nowych preparatów o działaniu antyseptycznym. Należy przyjrzeć się ich właściwościom i ewentualnym działaniom niepożądanym, jakie mogą wywoływać.

SZCZEGÓLNE WŁAŚCIWOŚCI WYBRANYCH ANTysePTYKÓW

Szczegółowy opis wszystkich dostępnych na polskim rynku substancji o właściwościach antyseptycznych nie mieści się w ramach niniejszego artykułu. Każdy użytkownik nowego preparatu powinien poznać jego skład przed ewentualnym użyciem. Poza podstawowym składnikiem, jakim jest antyseptyk, produkty takie zawierają dodatkowe substancje, np. o działaniu konserwującym czy zmniejszającym napięcie powierzchniowe roztworu. Przykładem mogą być preparaty z poliheksanidem, z których każdy zawiera inną substancję powierzchniowo czynną (poloksamer, betaina, płyn Ringera). Z wstępnych badań wynika, że dodanie konkretnej substancji powierzchniowo czynnej do substancji antyseptycznej może mieć pozytywny wpływ na proces gojenia rany. W grudniu 2017 r. na polskim rynku farmaceutycznym pojawił się preparat oparty na poliheksanidzie zawierający poloksamer jako substancję powierzchniowo czynną. Występuje w postaci płynu SutriSept oraz hydrożelu SutriSept żel. Chcemy przybliżyć klinicyście zajmującym się opieką nad ranami podstawowe informacje na jego temat.

SutriSept

SutriSept (poza Polską występuje pod nazwą Actolind) to wyrób medyczny przeznaczony do zaopatrywania ran zawierający 0,1% PHMB (biguanid poliaminopropylu), poloksamer 188 (1%) i substancje pomocnicze. Występuje w postaci płynu z atomizerem oraz hydrożelu. Zarówno płyn, jak i hydrożel przeznaczone są do antyseptyki ran ostrych oraz przewlekłych.

Poliheksanid, będący jednym z dwóch aktywnych składników preparatu, jest znany już od połowy XX wieku. Początkowo był używany jako środek dezynfekcyjny. Od końca lat 70., gdy został połączony z glikolem polietylenowym, co poprawiło właściwości nawilżające preparatu, zaczęto go stosować do leczenia ran. Mechanizm działania poliheksanidu polega na przerywaniu ciągłości błony komórkowej bakterii i kondensacji materiału

genetycznego, co wybiórczo uszkadza drobnoustroje, bez wpływu na ludzkie keratynocyty czy fibroblasty. Warto również wspomnieć o skuteczności PHMB względem biofilmu w badaniach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych [26, 27]. Wykazano, że PHMB jest skuteczny m.in. wobec takich drobnoustrojów, jak MSSA, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, VRE, grzyby, m.in. z rodzaju *Candida albicans*, pierwotniaki z rodzaju *Acanthamoeba* [24, 28–30]. Jego aktywność zachowana jest także w środowisku o wysokim pH, charakterystycznym dla ran przewlekłych i skolonizowanych, szczególnie przez szczepy *P. aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* [28].

Zaletą preparatu SutriSept jest dostępność zarówno w postaci płynu, jak i hydrożelu. Postać hydrożelu utrzymuje wilgotne środowisko rany poprzez wypełnienie przestrzeni pomiędzy opatrunkiem a raną, dzięki czemu dodatkowo izoluje powierzchnię rany od środowiska zewnętrznego i tworzy powłokę ochronną zapobiegającą kolonizacji drobnoustrojów chorobotwórczych [24]. Hamowanie reakcji zapalnej i utrzymanie wilgotnego środowiska rany sprzyja ograniczeniu bólu, który często towarzyszy ranom przewlekłym.

Poza skutecznością PHMB cechuje się również bezpieczeństwem. W trakcie badań z zastosowaniem PHMB obserwowano jedynie pojedyncze przypadki reakcji alergicznej, a kontaktowe reakcje skórne wystąpiły u < 0,08% badanych. Ograniczeniem jego stosowania są cztery pierwsze miesiące ciąży, występowanie alergii na preparat, oraz – podobnie jak w przypadku oktenidyny – stosowanie w jamach ciała. Szerokie spektrum aktywności, niska cytotoksyczność oraz niewielkie ryzyko działań niepożądanych sprawiły, że PHMB znalazł się jako pierwszy wybór w leczeniu wielu rodzajów ran w konsensusie antyseptyki z 2018 r. [1].

Drugim aktywnym składnikiem SutriSeptu jest poloksamer 188, będący surfaktantem (solubilizatorem), a więc substancją powierzchniowo czynną, zmniejszającą napięcie powierzchniowe pomiędzy dwoma ośrodkami (płyn – ciało stałe). Surfaktanty znalazły dotychczas zastosowanie w przemyśle chemicznym i spożywczym jako detergenty, emulgatory i środki zwilżające. Poloksamer 188 jest stosowany jako solubilizator, emulgator i nośnik leków. W antyseptyce po raz pierwszy został wykorzystany w połączeniu z PHMB jako składnik innowacyjnej i opatentowanej formuły w preparacie SutriSept. W wielu badaniach *in vitro* udowodniono wspomagające działanie poloksamerów w procesie gojenia ran [31–33], ale mechanizm ich działania nie został do końca poznany. Poloksamer 188 za-

warty w antyseptyku SutriSept to niejonowy surfaktant, który wspomaga proces gojenia zarówno w środowisku o kwaśnym, jak i zasadowym pH, wykazano bowiem, że działa niezależnie od pH otaczającego środowiska [34]. Wspiera aktywność PHMB zawartego w SutriSepcie, zapobiega tworzeniu się biofilmu i tym samym rozwojowi zakażenia rany [35]. Pomocniczą rolę surfaktantów w procesie gojenia upatruje się we właściwościach oczyszczających i remodelujących łożysko rany w takich procesach, jak autolityczne rozkładanie kolagenu, aktywacja metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, hamowanie agregacji białek oraz wspomaganie ponownego fałdowania zdenaturowanych białek, co wydaje się szczególnie pomocne w ranach pooparzeniowych [36]. Wykazano także wpływ surfaktantów na regenerację i uszczelnianie błon komórkowych, co umożliwi ich sprawniejszą odbudowę [37]. Cechy te powodują, że stosowanie poloksameru jako składnika środka antyseptycznego dodatkowo zmniejsza nasilenie stanu zapalnego [38, 39]. W badaniach potwierdzono wysoki profil bezpieczeństwa poloksameru 188, który jest nietoksyczny w stężeniach 0,01–10% [40], nie działa na zdrowe tkanki i nie wpływa na żywotność komórek [41].

CZY ISTNIEJE ALTERNATYWA DLA TRADYCYJNYCH ŚRODKÓW ANTysePTYCZNYCH?

Do niedawna w leczeniu ran stosowano wyłącznie surowce pochodzenia naturalnego. Ich dobór polegał na znajdowaniu podobieństwa roślin do wyglądu ran, jak w przypadku dziurkowanych liści *Hypericum perforatum*, który ma działanie antybakteryjne, czy *Alchemilla vulgaris*, która zawiera taniinę o właściwościach ściągających. Wykorzystywano także maści roślinne, tłuszczowe czy miodowe. Dobór surowców był intuicyjny, a dalsze stosowanie zależało od obserwowanych wyników. Dzięki dostępnym współcześnie możliwościom badawczym oraz postępowi technologicznemu umiemy zastosować środki pochodzenia naturalnego w walce z procesem zapalnym toczącym się u organizmów żywych. Przykładem produktu przeznaczonego do leczenia ran ostrych i przewlekłych, w tym ran zakażonych, w którym wykorzystano substancje pochodzenia naturalnego (żywica świerku norweskiego *Picea abies*), jest maść SutriHeal.

SutriHeal

SutriHeal poza Polską występuje pod nazwą Abilar. W rafinowanej żywicy zawarte są liczne substancje o właściwościach antyseptycznych (kwas abietynowy,

pimarowy, palustrowy, a także lignana, będąca kwasem fenolowym). Wykazano, że działanie przeciwbakteryjne tych substancji obejmuje dużą grupę mikroorganizmów, w tym MRSA i VRE oraz grzyby (również drożdże) [42, 43]. Należy podkreślić, że działanie naturalnych składników nie jest oparte na obecności antybiotyków, dzięki czemu nie występuje ryzyko powstania oporności. Dodatkowymi składnikami maści są makrogole, poliwinylpirolidon oraz alkohol denaturowany. Makrogole to grupa wypełniaczy związanych z aktywnością osmotyczną, zapewniających odpowiednią redystrybucję wody, co prowadzi do oddzielenia się warstw martwicy i zapewnia odpowiednie środowisko sprzyjające procesowi naskórkowania. Poza działaniem antybakteryjnym, kombinacja składników użytych w preparacie SutriHeal powoduje usunięcie warstwy biofilmu i zapobiega powtórnemu jego powstawaniu [42].

Z uwagi na udowodnione szerokie spektrum działania antybakteryjnego oraz korzystny wpływ na proces gojenia SutriHeal wydaje się interesującą alternatywą, znajdującą zastosowanie w procesie leczenia najczęściej występujących ran przewlekłych. Preparat ten badano w leczeniu odleżyn, owrzodzeń podudzi, ran pooperacyjnych, oparzeń i przewlekłych owrzodzeń w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej [42–45]. Warunkiem jego stosowania jest jednak wcześniejsze dokładne oczyszczenie rany (*debridement*). Jak w przypadku każdego leku czy interwencji medycznej, liczy się nie tylko skuteczność, lecz także bezpieczeństwo. Jest to dodatkowa zaleta zastosowanej kombinacji naturalnych składników preparatu, która sprawia, że działania niepożądane należą do rzadkości i ograniczają się głównie do miejscowych reakcji nadwrażliwości u osób uczulonych na żywice [43]. Składniki maści nie są wchłaniane z powierzchni ran w znaczących ilościach, dzięki czemu może być ona stosowana bezpiecznie u pacjentów z chorobami współistniejącym. Jedynym ograniczeniem jest stosowanie na bardzo dużych powierzchniach ran otwartych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek ze względu na ryzyko wchłonięcia dużej ilości makrogolu, wydalanego przez nerki [46]. Trzeba również pamiętać, że jest to środek, którego nie powinno się używać do ran penetrujących w głąb ciała, w okolicach oczu, jamy ustnej czy innych błon śluzowych. Należy podkreślić, że dla uzyskania pożądanego efektu SutriHeal powinno się stosować na oczyszczoną wstępnie ranę, którą trzeba pokryć warstwą maści o grubości ok. 1 mm i zabezpieczyć opatrunkiem wtórnym. Zgodnie z zaleceniami

producenta konieczne jest powtarzanie aplikacji maści w odstępie 24 godzin, co dodatkowo sprzyja bezpieczeństwu dzięki kontroli stanu rany, a także prowadzi do skuteczniejszego oczyszczania rany z elementów martwiczych.

PODSUMOWANIE

Rzetelne informacje i odpowiedzi na pytania dotyczące stosowania antyseptyków w leczeniu ran przewlekłych, stawiane coraz częściej przez lekarzy różnych specjalności i samych pacjentów, są bardzo potrzebne, ponieważ problem występowania ran przewlekłych stale narasta. Postęp wiedzy, jaki dokonał się w ostatnich 10 latach, spowodował, że musimy w sposób bardzo przemyślny, oparty na wskazaniach zawartych w charakterystyce produktu i wiedzy wynikającej z aktualnych konsensusów dobierać substancję antyseptyczną do konkretnej sytuacji klinicznej. Nie można ustalać arbitralnie, co jest antyseptykiem pierwszego lub drugiego wyboru – wybór ten musi podlegać zasadzie indywidualizacji, podobnie jak w przypadku leków. Każda substancja antyseptyczna może powodować występowanie działań niepożądanych, a ryzyko to narasta szczególnie w przypadku ich zbyt długiego stosowania wobec braku klinicznych cech zakażenia. Optymalny czas stosowania antyseptyków jest elementem chroniącym przed występowaniem zjawiska oporności drobnoustrojów na substancje antyseptyczne. W przypadku środków pochodzenia naturalnego dotychczas nie wykazano zjawiska nabywania oporności przez drobnoustroje. Wobec poszerzenia się listy nowych substancji o działaniu antyseptycznym stale musimy aktualizować naszą wiedzę dotyczącą wskazań do ich stosowania, tak by terapia ran przewlekłych nie wymknęła się spod kontroli klinicznej.

OŚWIADCZENIE

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kramer A, Dissemmond J, Kim S i wsp. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31: 28-58.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>.
3. Kramer A, Daeschlein G, Kammerlander G i wsp. Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik. *Z Wundheilung* 2004; 3: 110-120.
4. Cantoni O, Brandi G, Salvaggio L, Cattabeni F. Molecular mechanisms of hydrogen peroxide cytotoxicity. *Ann Ist Super Sanita* 1989; 5: 69-73.

5. Wilson JR, Mills JG, Prather ID, Dimitrijevič SD. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 37-38.
6. Pitten FA, Werner HP, Kramer A. A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Infect* 2003; 55: 108-115.
7. Kramer A, Müller G. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1281-1287.
8. Kramer A, Assadian O, Below H, Willy C. Wound antiseptics today – an overview. W: *Antiseptics in Surgery – Update 2013*. Willy C (ed.). Lindqvist, Berlin 2013; 85-111.
9. Schlüter B, König W. Microbial pathogenicity and host defense mechanisms: crucial parameters of posttraumatic infections. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 339-347.
10. Thomson PD. Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46 (suppl. 1A): 775-825.
11. White RJ, Cutting KF. Critical colonization – the concept under scrutiny. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52: 50-56.
12. Fleischmann W. Die V.A.C.-Instill zur Behandlung der akuten Wundinfektion. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär* 2006; 1: 28.
13. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg* 2005; 55: 665-671.
14. Davis K, Bills J, Barker J i wsp. Simultaneous irrigation and negative pressure wound therapy enhances wound healing and reduces wound burden in a porcine model. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 869-875.
15. Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS i wsp. The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 709-716.
16. Wolvos TA. Advanced wound care with stable, super-oxidized water. *Wounds* 2006; 18 (suppl.): 11-13.
17. Willy C, Scheuermann-Poley C, Stichling M i wsp. Importance of wound irrigation solutions and fluids with antiseptic effects in therapy and prophylaxis. Update 2017 [in German]. *Unfallchirurg* 2017; 120: 549-560.
18. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 147-179.
19. Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med* 2007; 39: 162-176.
20. Costa SS. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: an update. *Open Microbiol J* 2013; 7: 59-71.
21. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 341-353.
22. Arabaci T, Türkez H, Çanakçı CF, Özgöz M. Assessment of cytogenetic and cytotoxic effects of chlorhexidine digluconate on cultured human lymphocytes. *Acta Odontol Scand* 2013; 71: 1255-1260.
23. Eren K, Özmeriç N, Şardaş S. Monitoring of buccal epithelial cells by alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) in cytogenetic evaluation of chlorhexidine. *Clin Oral Investig* 2002; 6: 150-154.
24. Kramer A, Eberlein T, Müller G i wsp. Re-evaluation of polihexanide use in wound antiseptics in order to clarify ambiguities of two animal studies. *J Wound Care* 2019; 28: 246-255.
25. Gentile A, Gerli S, Di Renzo GC. A new non-invasive approach based on polyhexamethylene biguanide increases the regression rate of HPV infection. *BMC Clin Pathol* 2012; 12: 17.
26. Hübner NO, Matthes R, Koban I i wsp. Efficacy of chlorhexidine, polihexanide and tissue-tolerable plasma against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown on polystyrene and silicone materials. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23 (suppl. 1): 28-34.
27. Perez R, Davies SC, Kaehn K. Wirkung verschiedener Wundspüllösungen auf MRSA-Biofilme in Wunden im Tiermodell (Schwein). *Wund Management* 2010; 4: 44-48.
28. Wiegand C, Abel M, Ruth P i wsp. pH influence on antibacterial efficacy of common antiseptic substances. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28: 147-158.
29. Medvedec Mikić I, Cigić L, Kero D i wsp. Antimicrobial effectiveness of polyhexamethylene biguanide on *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans*. *Med Glas (Zemlja)* 2018; 15: 132-138.
30. Yanai R, Ueda K, Nishida T i wsp. Effects of ionic and surfactant agents on the antimicrobial activity of polyhexamethylene biguanide. *Eye Contact Lens* 2011; 37: 85-89.
31. Demirci S, Dogan A, Karakus E i wsp. Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biol Trace Elem Res* 2015; 168: 169-180.
32. Palumbo FP, Harding KG, Abbritti F i wsp. New surfactant-based dressing product to improve wound closure rates of nonhealing wounds: a European multicenter study including 1036 patients. *Wounds* 2016; 28: 233-240.
33. Jeong S, Schultz GS, Gibson DJ. Testing the influence of surfactant-based wound dressings on proteinase activity. *Int Wound J* 2017; 14: 786-790.
34. Percival SL, Mayer D, Kirsner RS i wsp. Surfactants: Role in biofilm management and cellular behaviour. *Int Wound J* 2019; 16: 753-760.
35. Percival SL, Chen R, Mayer D, Salisbury AM. Mode of action of poloxamer-based surfactants in wound care and efficacy on biofilms. *Int Wound J* 2018; 15: 749-755.
36. Mustafi D, Smith CM, Makinen MW, Lee RC. Multi-block poloxamer surfactants suppress aggregation of denatured proteins. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780: 7-15.
37. Palmer JS, Cromie WJ, Lee RC. Surfactant administration reduces esticular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1998; 159: 2136-2139.
38. Benskin LL. PolyMem® Wic® Silver® Rope: a multifunctional dressing for decreasing pain, swelling, and inflammation. *Adv Wound Care* 2012; 1: 44-47.
39. Curry DJ, Wright DA, Lee RC i wsp. Surfactant poloxamer 188 – related decreases in inflammation and tissue damage after experimental brain injury in rats. *J Neurosurg Pediatr* 2004; 101: 91-96.
40. Kerleta V, Andrlik I, Braunmüller S i wsp. Poloxamer 188 supplemented culture medium increases the vitality of Caco-2 cells after subcultivation and freeze/thaw cycles. *Altex* 2010; 27: 191-197.
41. Hunter RL, Luo AZ, Zhang R i wsp. Poloxamer 188 inhibition of ischemia/reperfusion injury: evidence for a novel anti-adhesive mechanism. *Ann Clin Lab Sci* 2010; 40: 115-125.
42. Sipponen A, Kuokkanen O, Tiihonen R i wsp. Natural coniferous resin salve used to treat complicated surgical wounds: pilot clinical trial on healing and costs. *Int J Dermatol* 2012; 51: 726-732.
43. Sipponen A, Jokinen JJ, Sipponen P i wsp. Beneficial effect of resin salve in treatment of severe pressure ulcers: a prospective, randomized and controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1055-1062.
44. Jokinen JJ, Sipponen A. Refined spruce resin to treat chronic wounds: rebirth of an old folkloristic therapy. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2016; 5: 198-207.
45. Korzon-Burakowska A, Przędziak M, Orłowska-Kunikowska E i wsp. Healing of neuropathic diabetic foot ulcers of PEDIS grade 1-2 at home care with topical antiseptics: an observational follow-up investigation. *J Clin Exp Dermatol Res* 2017; 8: 434.
46. <https://sutriheal.pl/o-sutriheal/>