



POLSKIE TOWARZYSTWO
LECZENIA RAN



Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji

Grupa Robocza Ekspertów:

Arkadiusz Jawień¹ | Marzenna Bartoszewicz² | Anna Przondo-Mordarska² | Maria T. Szewczyk³ | Andrzej Kaszuba⁴
Tomasz Urbanek⁵ | Walerian Staszkiwicz⁶ | Maciej Sopata⁷ | Marek Kucharzewski⁸ | Anna Korzon-Burakowska⁹
Grzegorz Krasowski¹⁰ | Mariusz Kózka¹¹ | Jerzy Sikorski¹² | Adam Junka²

1 prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jawień, Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. A. Jurasza w Bydgoszczy, Collegium Medicum UMK w Toruniu

2 dr n. med. Marzenna Bartoszewicz, Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

2 prof. dr hab. n. med. Anna Przondo-Mordarska, Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

2 mgr Adam Junka, Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

3 prof. dr hab. n. med. Maria T. Szewczyk, Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. A. Jurasza w Bydgoszczy, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego Collegium Medicum UMK w Toruniu

4 prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

5 dr hab. n. med. Tomasz Urbanek, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

6 prof. dr hab. n. med. Walerian Staszkiwicz, Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

7 dr hab. n. med. Maciej Sopata, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

8 dr hab. n. med. Marek Kucharzewski, Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

9 dr n. med. Anna Korzon-Burakowska, Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

10 dr n. med. Grzegorz Krasowski, Krapkowickie Centrum Zdrowia w Krapkowicach

11 dr n. med. Mariusz Kózka, Klinika Chirurgii Ogólnej, Oddział Chirurgii Naczyniowej 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie

12 dr n. med. Jerzy Sikorski, Klinika Chirurgii Urazowej, Leczenia Oparzeń i Chirurgii Plastycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Wstęp

Zakażenia ran są stałym wyzwaniem dla grona ekspertów zajmujących się ich leczeniem i stanowią znaczący problem ekonomiczny w opiece zdrowotnej. Szacuje się, że w uprzemysłowionych społeczeństwach do problemów zdrowotnych związanych z ranami przewlekłymi dochodzi u około 1–1,5% populacji [1] i u około 3% populacji powyżej 60. roku życia [2].

Obecność drobnoustrojów w ranach otwartych jest zjawiskiem naturalnym, nie prowadzącym do opóźnienia procesu gojenia. Jeśli jednak interakcje między bakteriami a gospodarzem przybiorą charakter infekcji, stan rany ulega pogorszeniu. W skrajnych przypadkach nieprawidłowo leczona infekcja miejscowa może się przerodzić w zakażenie uogólnione, prowadzące do poważnych konsekwencji klinicznych, w tym do zgonu pacjenta.

Wczesne rozpoznanie wraz z szybką, adekwatną i skuteczną interwencją jest istotne w aspekcie obniżania kosztów leczenia i konsekwencji zdrowotnych, szczególnie w odniesieniu do narastającej oporności antybiotyków.

Narastająca w ostatnich latach oporność bakterii na antybiotyki skłoniła naukowców oraz lekarzy praktyków do ponownego zwrócenia uwagi na działanie miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych.

W niniejszym dokumencie przeanalizowane zostały zagadnienia związane z użyciem miejscowo działających środków przeciwdrobnoustrojowych, które stanowią wyzwania dla profesjonalistów zajmujących się opieką i leczeniem ran. Dokument ten zawiera wytyczne umożliwiające podjęcie właściwych decyzji w sytuacjach klinicznych.

1. Mikrobiologiczny stan rany

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenia ran są bakterie. Najpowszechniej z ran przewlekłych izolowane są Gram-dodatnie ziarniaki z rodzaju *Staphylococcus* (w tym *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus* (w tym *Enterococcus faecalis*), a także Gram-ujemne pałeczki z gatunku *Pseudomonas aeruginosa* (częsty czynnik etiologiczny zakażeń owrzodzeń stopy cukrzycowej oraz oparzeń). Do ran zagrożonych infekcją należą także te, które zasiedlone są przez *Streptococcus pyogenes*. Ponadto za infekcje ran mogą być odpowiedzialne także takie bakterie beztlenowe jak *Bacteroides* spp. oraz *Clostridium* spp.

Poza bakteriami, infekcje ran przewlekłych wywoływać mogą grzyby z rodzaju *Candida* spp. (najczęściej *Candida albicans*) oraz pleśnie, takie jak *Aspergillus* spp. Znacznie rzadszym, w naszej strefie klimatycznej, czynnikiem etiologicznym zakażenia są pierwotniaki. Sporadycznie czynnikiem odpowiedzialnym za infekcję rany mogą być także wirusy [3].

Należy podkreślić, że rozpoznanie stanu infekcji, niezależnie od jej czynnika etiologicznego, powinno być równoznaczne z rozpoczęciem interwencji klinicznej [4].

Bogate w substancje odżywcze wilgotne środowisko rany przewlekłej stanowi idealne środowisko dla rozwoju drobnoustrojów. Aktualnie uważa się, że bakterie obecne są we wszystkich ranach przewlekłych, jednak ich występowanie nie jest równoważne z infekcją. Większość bakterii, a szczególnie z rodzaju *Staphylococcus* i *Pseudomonas* może żyć i proliferować jako pojedyncze komórki bytujące w środowisku, równolegle tworząc wysoce zorganizowane wielokomórkowe skupiska pokryte substancją śluzową i przytwierdzone do różnych powierzchni ożywionych (w tym ran przewlekłych) lub nieożywionych. Właśnie ten wyspecjalizowany styl życia drobnoustrojów określamy jako biofilm. Fenotypowo komórki w biofilmie różnią się znacznie od komórek planktonowych tego samego drobnoustroju. Uwolnione z biofilmu bakterie w formie planktonicznej migrują w poszukiwaniu nowej powierzchni do zasiedlenia. Zjawisko zajmowania nowych nisz prowadzi do rozprzestrzenienia się infekcji, a w przypadku przedostania się bakterii do krwiobiegu, prowadzić też może do infekcji uogólnionej (sepsy).

Brak odpowiednich metod służących wykryciu w ranach przewlekłych nie tylko obecności bakterii, ale i samego biofilmu, jest największą przeszkodą stojącą na drodze prawidłowej oceny mikrobiologicznej stanu rany. Szacuje się, że za pomocą konwencjonalnych metod możliwa jest identyfikacja mniej niż 5% gatunków faktycznie zasiedlających ranę. Obecnie nie ma też żadnych rutynowych metod wykrywania biofilmu w ranach. Do symptomów, za pomocą których klinicyści często starają się potwierdzić występowanie biofilmu w ranie, należą takie zjawiska makroskopowe jak duża ilość znekrotyzowanej tkanki w łożysku rany, połyskliwość (szklistość) rany, powłoka fibrynowa, zwiększony wysięk oraz nieprzyjemny zapach wydzielający się z dna rany [5].

Jakkolwiek występowanie wyżej wymienionych objawów może budzić podejrzenie o zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji związanej z obecnością biofilmu, to jednak należy wyraźnie podkreślić, że obecność tych symptomów nie przesądza tego w sposób bezdyskusyjny. Ponieważ dostępne metody kliniczne, jak i mikrobiologiczne są zawodne, obecnie trwają intensywne badania nad technikami umożliwiającymi wykrycie biofilmu w ranach w warunkach *in vivo*. Obiecujące wyniki przyniosły badania nad zastosowaniem w tym celu mikroskopii sił atomowych, jednak podstawową barierą uniemożliwiającą zastosowanie tego typu mikro-

skopów w praktyce klinicznej jest ich cena. Możliwe jest więc, że za pogarszanie się stanu ran przewlekłych odpowiedzialna jest zdolność drobnoustrojów biofilmowych do unikania odpowiedzi układu immunologicznego, wysoka oporność na antybiotyki i dewastacja tkanek przez enzymy uwolnione z komórek żernych układu odpornościowego. Zjawiska te prowadzą do poważnych zaburzeń w gojeniu, a często do jego całkowitego zahamowania. Zastosowanie antybiotykoterapii miejscowej do eradykacji dojrzałego biofilmu prowadzi jedynie do tymczasowego złagodzenia objawów stanu zapalnego – do czasu odtworzenia się pełnej struktury biofilmu z jego warstwy podstawnej. Dodatkowym niebezpieczeństwem zastosowania antybiotykoterapii do leczenia infekcji związanej z obecnością biofilmu jest możliwość selekcji drobnoustrojów opornych lub o podwyższonej oporności na antybiotyki. Słaba penetracja tych związków przeciwdrobnoustrojowych przez warstwy biofilmowe prowadzi do osiągnięcia przez antybiotyki stężeń niższych niż MIC (minimalne stężenie hamujące). Powtarzalna ekspozycja bakterii na takie stężenia antybiotyków prowadzi do selekcji szczepów charakteryzujących się nadekspresją genów odpowiedzialnych za wyrzut (ang. efflux) antybiotyków z komórki lub za produkcję zmienionych strukturalnie ścian komórkowych.

Uwaga!

Mikroorganizmy w biofilmie wykazują nadzwyczajną (oporność) tolerancję na działanie antybiotyków stosowanych miejscowo.

Z racji wyżej wymienionych powodów, istnieje pilna potrzeba stosowania środków terapeutycznych, pozwalających na eradykację drobnoustrojów przed wytworzeniem przez nie formy biofilmowej. Najprostszym sposobem prowadzącym do osiągnięcia tego celu zdaje się być możliwie częste wykonywanie debridementu chirurgicznego oraz zastosowanie miejscowo działających środków przeciwdrobnoustrojowych – antyseptyków.

Drogi przedostawania się drobnoustrojów do rany

Drogi, którymi drobnoustroje przedostają się do rany, obejmują:

- bezpośredni kontakt (np. dłonie personelu medycznego, użycie niejałowych narzędzi czy opatrunków);
- osadzanie się w ranie drobnoustrojów, znajdujących się w powietrzu lub wodzie;
- migrację lub przeniesienie własnej flory fizjologicznej.

Przedostanie się drobnoustrojów do rany nazywane jest kontaminacją. W sytuacji, gdy mikroorganizmy zaczynają się w ranie namnażać, mówimy o kolonizacji. Poziom kolonizacji poprzedzający infekcję nazywany jest kolonizacją

Tabela 1. Stan mikrobiologiczny rany.

Kontaminacja rany	Obecność bakterii w ranie przy jednoczesnym braku jakiegokolwiek odpowiedzi gospodarza
Kolonizacja rany	Obecność namnażających się bakterii w ranie przy nikłej odpowiedzi odpornościowej gospodarza. Kolonizacja nie prowadzi do pogorszenia się stanu rany, gojenie nie jest zaburzone
Kolonizacja krytyczna	Wysoka liczba namnażających się bakterii opóźnia gojenie rany, chory odczuwa wzmożony poziom bólu, jednak nie dochodzi jeszcze do silnej aktywacji odpowiedzi immunologicznej organizmu
Infekcja	Wysoka liczba namnażających się bakterii, dochodzi do pogorszenia stanu i opóźnienia procesu gojenia rany, wzrostu dolegliwości bólowych, uruchomiona zostaje silna odpowiedź immunologiczna organizmu na zakażenie

krytyczną. Szczegółowe wyjaśnienie tych pojęć znajduje się w Tabeli 1 [6].

Uwaga!

W przypadku stwierdzenia stanu kolonizacji krytycznej oraz infekcji konieczne jest podjęcie działań mających na celu przywrócenie równowagi mikrobiologicznej poprzez redukcję/eradykację miana drobnoustrojów z rany.

Czynniki ryzyka wystąpienia infekcji:

- zdolność układu immunologicznego pacjenta do zwalczania mikroorganizmów (odporność własna gospodarza);
- ilość wprowadzonych bakterii – większa liczba bakterii łatwiej i szybciej pokonuje odporność gospodarza;
- gatunek wprowadzonej bakterii – niektóre szczepy bakterii (np. *Saphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*) mają większą zdolność do wywołania infekcji (wirulencji) niż inne – często wystarcza niewielka ich ilość;
- zmiana niszy ekologicznej flory fizjologicznej (zakażenia endogenne).

$$\text{Ryzyko infekcji} = \frac{\text{liczba patogenów} \times \text{zdolność patogenów do wywołania choroby}}{\text{status odpornościowy organizmu}}$$

Rozróżnienie między kolonizacją – kolonizacją krytyczną a infekcją, w przypadku pacjentów chorujących na rany przewlekłe, jest wyzwaniem nawet dla doświadczonego klinicysty.

Z całą jednak stanowczością należy podkreślić fakt, iż w celu prawidłowego określenia stanu mikrobiologicznego rany, konieczne jest wykonanie badania mikrobiologicznego, określającego liczbę drobnoustrojów w ranie i pozwalającego określić stan interakcji między bakterią a gospodarzem (Ryc. 1).

Decyzję o konieczności wykonania badania mikrobiologicznego podejmuje zespół prowadzący chorego w wyniku

oszacowania klinicznych parametrów stanu rany oraz chorego (najlepiej w trakcie pierwszej wizyty).

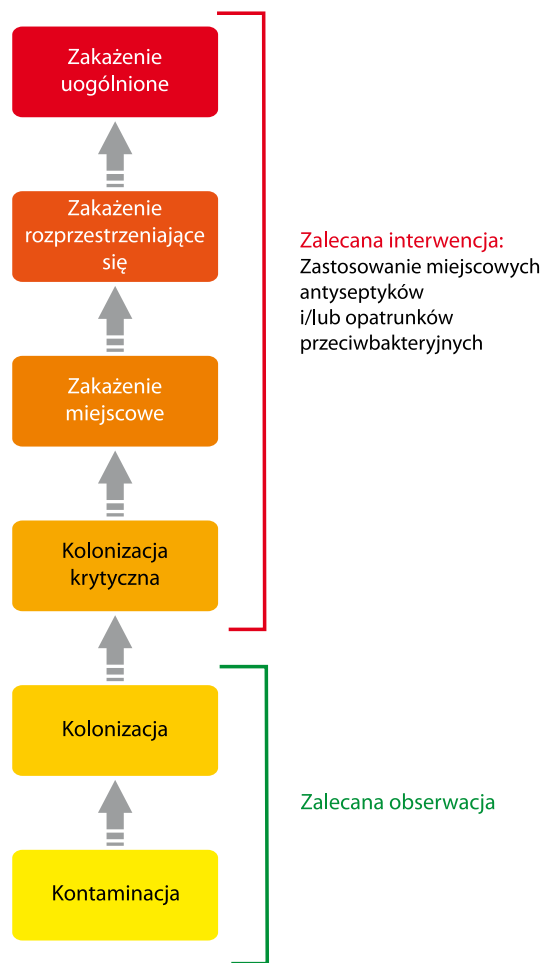
Poniższe zalecenia mają pomóc w podjęciu decyzji, czy i kiedy należy zastosować miejscowe leczenie infekcji, jakie działania należy wykonać profilaktycznie w celu zmniejszenia ryzyka rozwijania się infekcji, a także usystematyzować chaos, jaki pojawiał się na rynku farmaceutycznym.

2. Kliniczne objawy infekcji rany

2.1. Do klinicznych objawów infekcji ran zaliczane są zwyczajowo [7]:

- miejscowe zaczerwienienie,
- miejscowy ból,
- miejscowe podniesienie ciepłoty ciała,
- uszkodzenia tkanek,
- obrzęk,
- ropny wysięk.

W przypadku ran przewlekłych, zmiany świadczące o początkowym stadium infekcji mogą jednak różnić się od wyżej wymienionych.



Ryc. 1. Interakcja między bakterią i gospodarzem. Narastające problemy kliniczne.

2.2. Zgodnie z wytycznymi zaproponowanymi przez międzynarodowy zespół ekspertów, do symptomów infekcji ran przewlekłych w skali Delphi zaliczane są dodatkowo [8]:

- wysoki poziom bólu odczuwany przez pacjenta,
- zaburzenia procesu gojenia,
- zwiększony poziom wysięku,
- uszkodzenie tkanek przyrannych,
- przykry zapach wydobywający się z rany.

2.3. Inni autorzy, do objawów infekcji, zaliczają także:

- odbarwienie (zmianę koloru tkanek),
- „kruchliwość” (łatwe krwawienie) ziarniny,
- pogorszenie się (ang. pocketing, breakdown) stanu rany.

Zaobserwowanie tego rodzaju zmian świadczyć może o toczącej się infekcji. Potwierdzenie tego stanu wymaga jednak wykonania badania mikrobiologicznego.

Biorąc pod uwagę konieczność zastosowania leczenia miejscowego, wszystkie rany podzielić możemy na

- niezakażone,
- zakażone,
- „zagrożone ryzykiem infekcji”.

Ostatnie pojęcie opracowane zostało w 2010 roku przez międzynarodową grupę specjalistów, zajmujących się problematyką leczenia ran. Stopień zagrożenia infekcją przedstawiono w postaci parametrycznej skali W.A.R. (ang. Wounds At Risk, Rany Zagrożone Ryzykiem Infekcji). Za ranę zagrożoną ryzykiem infekcji uznaje się taką, w której istnieją predyspozycje do wystąpienia zakażenia. Każdemu z czynników ryzyka przypisano wartość parametryczną 1, 2 lub 3 (Tabela 2) [9].

W sytuacji, w której suma czynników ryzyka wynosi lub przekracza 3, rana taka uznana jest za zagrożoną infekcją i należy podjąć stosowne działania terapeutyczne.

Etapy kliniczne rozwoju infekcji i postępowania profilaktycznego i leczniczego

Etap 1: subtelne oznaki infekcji (zapach, ból lub wysięk) – gojenie przebiega prawidłowo.

Etap 2: narastające oznaki miejscowego zakażenia (ropnie, obrzęk, ból, rumień z lokalnym ociepleniem) – gojenie nie przebiega prawidłowo – wdrożenie antyseptyku + opatrunek skutecznie zatrzymujący wysięk w swojej strukturze.

Etap 3: jawne oznaki miejscowego zakażenia (ropnie, obrzęk, ból, rumień z lokalnym ociepleniem) – cechy zajęcia sąsiadujących tkanek; stan rany pogarsza się (zapalenie tkanki łącznej, zapalenie naczyń chłonnych) – wdrożenie antyseptyku + opatrunek z zawartością substancji przeciwbakteryjnej + antybiotykoterapia ogólnoustrojowa (po uprzednim badaniu mikrobiologicznym i wykonaniu antybiogramu).

Etap 4: jawne cechy zakażenia miejscowego i oznaki zakażenia ogólnego (gorączka, leukocytoza) – możliwość zajęcia otaczających tkanek, mogące prowadzić do sepsy, oraz zagrażającego życiu uszkodzenia narządów – wdrożenie antyseptyku + opatrunek z zawartością substancji przeciwbakteryjnej + antybiotykoterapia ogólnoustrojowa (po uprzednim badaniu mikrobiologicznym i wykonaniu antybiogramu) [10].

Tabela 2. Stopnie zagrożenia infekcją rany – skala W.A.R.

Stopień ryzyka	Przykłady	Punkty W.A.R.
I	<ul style="list-style-type: none"> a. Nabyte choroby immunosupresyjne (np. cukrzyca) b. Upośledzenia immunologiczne nabyte na skutek terapii (np. cyklosporynami, metotreksatem, glikokortykoidami lub przeciwciałami) c. Nowotwór lity d. Uogólnione zaburzenia hematologiczne e. Zaburzenia w gojeniu rany pooperacyjnej skutkujące w (nieplanowanym) gojeniu wtórnym f. Rany potencjalnie ciężko skontaminowane (odbytu, genitaliów) g. Problemy higieniczne związane ze środowiskiem zawodowo-bytowym h. Wiek powyżej 80 lat i. Wczesny wiek pacjenta (wczesniaki, niemowlęta, małe dzieci) j. Rana niegojąca się dłużej niż rok k. Rozmiar rany przekraczający 10 cm² l. Rany przewlekłe (niezależnie od etiologii) o głębokości >1,5 cm m. Przedłużenie hospitalizacji >3 tygodni 	Każdy z wymienionych czynników ryzyka to 1 punkt ryzyka (punkty mogą być sumowane, jeśli czynników jest więcej niż jeden)
II	<ul style="list-style-type: none"> a. Ciężkie nabyte upośledzenie odporności (np. infekcja wirusem HIV) b. Ciężko skontaminowane rany ostre c. Ukąszenia, rany klute, postrzelenia o głębokości 1,5–3,5cm 	Każdy z wymienionych czynników ryzyka to 2 punkty ryzyka (punkty mogą być sumowane, jeśli czynników jest więcej niż jeden)
III	<ul style="list-style-type: none"> a. Oparzenia obejmujące >15% powierzchni ciała b. Rany pozostające w bezpośrednim kontakcie z organami lub strukturami funkcyjnymi organizmu (np. stawami) oraz rany zawierające ciało obce c. Ciężkie wrodzone upośledzenia odporności, takie jak agammaglobulinemia, d. Ukąszenia, rany klute oraz postrzałowe głębsze niż 3,5 cm 	Każdy z wymienionych czynników ryzyka to 3 punkty ryzyka (punkty mogą być sumowane, jeśli czynników jest więcej niż jeden)

Podwyższone ryzyko infekcji wywołane czynnikami endogennymi i immunologicznymi	Podwyższone ryzyko infekcji wywołane czynnikami egzogennymi i niezwiązanymi z układem immunologicznym
<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone niedobory odporności • Nabyte niedobory odporności • Leki (glikokortykoidy, insulina), leki cytostaticzne oraz terapia immunosupresyjna • Cukrzyca • Podeszły wiek • Wczesny okres życia (wcześnieiki, niemowlęta, małe dzieci) • Choroby przewlekłe • Rany oparzeniowe • Niedożywienie/otyłość • Krytyczne niedokrwienie kończyn 	<ul style="list-style-type: none"> • Silnie zanieczyszczone rany (postrzałowe, kątane, urazowe) • Ciała obce <i>in situ</i> • Rany pooperacyjne po zabiegach w warunkach wysokiej ekspozycji na drobnoustroje • Specyficzna patogenność i wirulencja drobnoustrojów • Zagrożenie uwarunkowane lokalizacją • Zagrożenia środowiskowe (np. zawodowe i wynikające z trybu życia) <ul style="list-style-type: none"> – niezdrowy styl życia (używkki) – czynniki psychosocjalne (hospitalizacja, pobyt w domach opieki) • Złe standardy opieki i leczenia ran

Tabela 3. Rany zagrożone szczególnym ryzykiem infekcji [7].

Z doświadczeń klinicznych wynika, że pacjenci mogą cierpieć latami na owrzodzenie żyłne goleni (wywołane chorobą przewlekłą) bez wystąpienia infekcji. Często czynniki odpowiadające za obniżenie odporności pacjenta są jednocześnie czynnikami stanowiącymi przyczynę opóźnienia procesu gojenia rany, np. nieprawidłowe leczenie cukrzycy, terapia immunosupresyjna, niedożywienie lub zaburzenia krążenia tętniczego. Rzeczywiste zagrożenie wystąpienia infekcji u pacjentów – w przypadku ran przewlekłych i ran ostrych – w decydującej mierze zależy od ich podstawowego statusu immunologicznego.

3. Rana zagrożona ryzykiem infekcji

Z klinicznego punktu widzenia, przyczyny szczególnego zagrożenia ryzykiem infekcji można podzielić na dwie grupy, które zobrazowano w Tabeli 3.

Algorytm działania w przypadku rany niezainfekowanej, zagrożonej infekcją i zakażonej przedstawiono na Ryc. 2.

Jeśli stan rany opisanej w (B.1) ulegnie pogorszeniu (A.2), należy dokonać ponownej jej oceny w celu zakwalifikowania jako rany zagrożonej ryzykiem infekcji (B.2, czynniki ryzyka ≥ 3) lub rany zainfekowanej (B.3, czynniki ryzyka ≥ 3). Oceny dokonuje się za pomocą skali W.A.R. oraz obserwacji symptomów (opisane w punktach 2.1–2.3).

Wykonanie badania mikrobiologicznego, polegającego na pobraniu bioptatu i określeniu miana drobnoustrojów/gram tkanki, identyfikacji mikroorganizmów oraz wykonanie antybiogramu pozwoli poprzez uzyskany wynik mikrobiologiczny zakwalifikować ranę do rany zagrożonej ryzykiem infekcji lub do rany z infekcją. Kwalifikacją jest miano bakteryjne, jeśli wynosi $>10^5$ drobnoustrojów/gram tkanki, a wyizolowane drobnoustroje nie charakteryzują się wysoką wirulencją i nie są uważane za zdolne do samodzielnego wywołania infekcji, rana powinna być uważana za zagrożoną ryzykiem infekcji, a nie za zakażoną. Czynnościami

lecznymi, które należy podjąć w celu niedopuszczenia do infekcji jest antyseptyka (D.2), oczyszczenie chirurgiczne (D.1) (jeśli konieczne) oraz stosowanie opatrunków, w tym wypadku nie muszą one zawierać substancji antybakteryjnych (D.4).

Zapamiętaj!

W ranie zagrożonej infekcją stosujemy antyseptyki oraz opatrunki.

Uwaga!

Należy zachować szczególną ostrożność, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, chorobami immunologicznymi, niedotlenieniem/złą perfuzją tkanek lub immunosupresją.

4. Rana zainfekowana

Objawy zakażenia miejscowego i rozprzestrzeniającego przedstawiono w Tabelach 4 i 5.

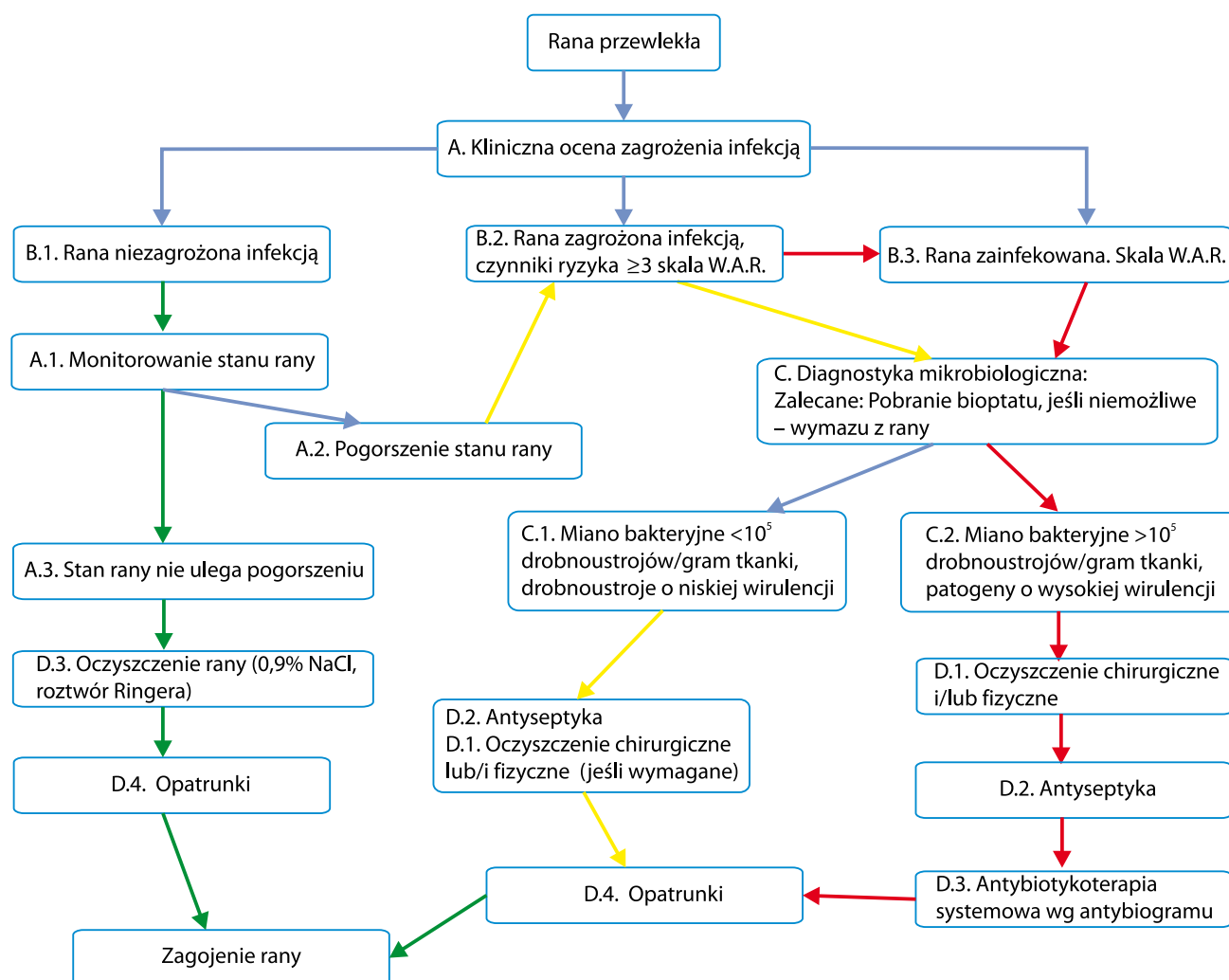
Postępowanie konieczne do zwalczania infekcji w ranie to opracowanie chirurgiczne, stosowanie antyseptyków i opatrunków oraz ewentualna konieczność zastosowania antybiotykoterapii ogólnoustrojowej.

Celem potwierdzenia zakażenia należy wykonać badanie mikrobiologiczne w przypadku, jeśli:

- zastosowano antybiotykoterapię empiryczną – terapia powinna ulec zmianie po wykonaniu antybiogramu, zgodnie z jego wynikami;
- bioptat pobrany został u pacjenta, który wcześniej poddany był antybiotykoterapii ustrojowej – oceniając punkty ryzyka, należy kierować się wirulencją drobnoustrojów, a nie ich mianem.

Zapamiętaj!

W ranie zagrożonej infekcją stosujemy antyseptyk oraz opatrunki z lub bez zawartości substancji antybakteryjnej.



Ryc. 2. Algorytm działania w przypadku rany niezainfekowanej, zagrożonej infekcją i zakażonej.

5. Rana niezagrażona ryzykiem infekcji

Jeśli według wstępnej oceny klinicznej W.A.R. (Tabela 2), stan rany nie wykazuje zagrożenia infekcją (B.1), tzn. zsumowane punkty ryzyka nie przekraczają wartości 3 oraz nie występują także kliniczne objawy infekcji rany (opisane w punktach 2.1–2.3), wykonanie badania mikrobiologicznego nie jest konieczne. Jednakże stan rany powinien być regularnie monitorowany. Rana taka powinna wygoić się, jeżeli przyczyny z powodu, których doszło do jej powstania, ulegną normalizacji na skutek odpowiedniego prowadzenia pacjenta. Wskazane jest przemywanie rany za pomocą lawaseptyku bez zawartości substancji antybakteryjnej (0,9% NaCl, roztwór Ringera) w celu utrzymania wilgotnego środowiska rany oraz (w razie konieczności) zastosowanie opatrunku prostego, chroniącego przed kontaminacją bakteryjną.

W sytuacji ryzyka ponownego zanieczyszczenia rany mikroorganizmami dopuszczalne jest zastosowanie antyseptyku, który posiada badania kliniczne, potwierdzające brak negatywnego wpływu na procesy gojenia w ranie. W tym

wypadku rekomendowany jest zarówno lek na bazie oktenidyny oraz lawaseptyk zawierający oktenidynę.

6. Przegląd i zasady stosowania miejscowych środków w leczeniu ran zainfekowanych i zagrożonych infekcją

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie stosowaniem antyseptyków o działaniu miejscowym (zarejestrowanych jako produkty lecznicze – leki) w leczeniu zakażeń ran i innych środków wspomagających (w tym opatrunki z dodatkiem substancji przeciwbakteryjnej, lawaseptyków z dodatkiem substancji przeciwbakteryjnej, będących wyrobami medycznymi) w leczeniu zakażeń ran. Wynika to z faktu narastających problemów związanych z opornością mikroorganizmów na antybiotyki, ale także alergiami w terapii miejscowej i ogólnej.

Ponadto antyseptyki (leki o miejscowym działaniu bólczym) są łatwe w użyciu zarówno przez pacjenta, jak i jego opiekunów. Co istotne, są dostępne bez recepty.

RANY OSTRE (np. rany chirurgiczne, urazowe, oparzenia)	
Zakażenie miejscowe	Rozprzestrzeniające się zakażenie
<p>Typowe objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> pojawienie się bólu lub narastanie poziomu istniejącego bólu zaczerwienienie miejscowy wzrost ciepłoty obrzęk ropna wydzielina <p>Gorączka – w ranach chirurgicznych dochodzi do niej zazwyczaj w 5–7 dni po operacji</p> <p>Opóźnienie (lub zatrzymanie) procesu gojenia</p> <p>Ropień</p> <p>Nieprzyjemny zapach</p>	<p>Objawy takie jak w przypadku infekcji miejscowej oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozprzestrzenienie się zaczerwienienia zapalenie naczyń chłonnych (<i>lymphangitis</i>) trzeszczenie (<i>crepitus</i>) na skutek wzbierającego się gazu w tkankach miękkich zapadnięcie się rany/rozstęp rany
<p>Adnotacje:</p> <p>Oparzenia – także odrzucenie przeszczepu skóry; ból nie zawsze towarzyszy zakażeniom obejmującym pełną grubość skóry</p> <p>Rany głębokie – stwardnienie, powiększenie rozmiaru rany, niewyjaśniony wzrost białych ciałek krwi lub objawy zakażenia uogólnionego, mogą być objawami zakażenia rany głębokiej (podpowięziowej)</p> <p>Pacjenci z obniżoną odpornością immunologiczną, w tym z cukrzycą – objawy mogą różnić się od podanych powyżej i być mniej widoczne</p>	

Tabela 4. Objawy zakażenia miejscowego i zakażenia rozprzestrzeniającego – rany ostre.

RANY PRZEWLEKŁE (np. owrzodzenia stopy cukrzycowej, owrzodzenia żyłne, owrzodzenia tętnicze nóg/stóp lub owrzodzenia odleżynowe)	
Zakażenie miejscowe	Rozprzestrzeniające się zakażenie
<p>Pojawienie się bólu lub narastanie poziomu istniejącego bólu, zmiany poziomu bólu*</p> <p>Opóźnienie (lub zatrzymanie) procesu gojenia*</p> <p>Obrzęk wokół rany</p> <p>Krwawienie lub krucha ziarnina</p> <p>Charakterystyczny, nieprzyjemny zapach lub zmiana zapachu</p> <p>Zmiana zabarwienia łożyska rany</p> <p>Zwiększająca się lub zmieniająca się ilość ropnego wycieku</p> <p>Stwardnienie tkanek</p> <p>Kieszonkowanie</p> <p>Mostkowanie</p>	<p>Objawy takie jak w przypadku infekcji miejscowej oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapadnięcie się rany* rozprzestrzenienie się zaczerwienienia od brzołów rany trzeszczenie, ciepłota, stwardnienie lub zmiana zabarwienia rozprzestrzeniające się na tkanki przyranne zapalenie naczyń chłonnych (<i>lymphangitis</i>) nudności lub inne niespecyficzne objawy pogorszenia się ogólnego stanu zdrowia pacjenta
<p>Adnotacje:</p> <p>U pacjentów poddanych immunosupresji i/lub cierpiących z powodu neuropatii motorycznych lub czuciowych, objawy mogą różnić się od podanych powyżej i być mniej widoczne. Np. u pacjentów chorych na cukrzycę cierpiących z powodu zakażenia owrzodzenia stopy i wykazujących neuropatię obwodową, ból nie jest dominującym wskaźnikiem zakażenia</p> <p>Owrzodzenia tętnicze – zakażenie prowadzić może do zmiany stanu owrzodzenia z suchego na mokre</p> <p>Klinicyści powinni być świadomi, że w stopie cukrzycowej wystąpienie procesu zapalnego nie zawsze jest równoznaczne z obecnością zakażenia, lecz np. artropatią Charcota</p>	

Tabela 5. Objawy zakażenia miejscowego i zakażenia rozprzestrzeniającego się – rany przewlekłe.

* – wskaźnik świadczący o wysokim prawdopodobieństwie toczącego się zakażenia. W wypadku występowania dwóch lub więcej objawów oznaczonych w tabeli gwiazdką, prawdopodobieństwo zakażenia jest bardzo wysokie.

Uwaga!

Antybiotyki do stosowania miejscowego powinny być używane w leczeniu ran tylko w szczególnych okolicznościach przez doświadczonych klinicystów (np. gentamycyna w postaci gąbki, stosowana w zakażeniach w Zespole Stopy Cukrzycowej).

Główne sposoby miejscowego leczenia ran przewlekłych obejmują:

1. debridement – miejscowe usunięcie tkanek martwych w sposób chirurgiczny lub autolityczny, enzymatyczny czy też biologiczny;
2. terapię podciśnieniową oraz tlenową;

3. zastosowanie antyseptyków oraz opatrunków prostych i złożonych (w tym zawierających związki przeciwdrobnoustrojowe, np. srebro).

Uwaga!

Zagrożenie, jakie niesie ze sobą miejscowe stosowanie antybiotyków, to narastanie oporności i zaburzenia w gojeniu rany.

Jednym z ostatnio promowanych leków jest stary antybiotyk – kwas fusydowy, który szybko promuje narastanie oporności. Kwas fusydowy to naturalny antybiotyk lipofilny, działający przeciwdrobnoustrojowo. Jego spektrum

aktywności obejmuje m.in. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Enterococcus* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium*, *Giardia lamblia*. Używany jest w postaci kremu lub sprayu do leczenia trądziku oraz innych infekcji skóry, a także w postaci maści jako miejscowo działający środek przeciwdrobnoustrojowy w leczeniu i opiece nad raną. Należy mieć jednak świadomość, że używanie preparatów zawierających kwas fusydowy wiąże się z niebezpieczeństwem selekcji drobnoustrojów opornych – nadmierne stosowanie kwasu fusydowego doprowadziło do znacznego rozprzestrzenienia takich szczepów w Norwegii [11], natomiast w latach 1995–2001 w Wielkiej Brytanii doszło do podwojenia liczby opornych na kwas fusydowy szczepów *S. aureus* [12]. Ponadto wiele kontrowersji budzi monoterapia z użyciem tego antybiotyku. Narastanie oporności na kwas fusydowy jest niebezpieczne z trzech powodów: po pierwsze – sprawia, że ogólnoustrojowe użycie tego związku przestaje prowadzić do sukcesu terapeutycznego; po drugie – prowadzi do porażek terapeutycznych w początkowej (często empirycznej) fazie leczenia miejscowego; po trzecie – oporność na kwas fusydowy prowadzi do tzw. oporności krzyżowej mikroorganizmów na inne związki przeciwdrobnoustrojowe. Jest to szczególnie niebezpieczne, ponieważ stosowanie kwasu fusydowego, związku używanego do leczenia zapaleń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez gronkowca złocistego, prowadzi może do rozprzestrzenienia wieloopornych szczepów *S. aureus* (MRSA).

Uwaga!

Z mikrobiologicznego punktu widzenia stosowanie antybiotyków miejscowo nie jest zalecane, gdyż przynosi więcej strat niż korzyści. Najistotniejsza jest antyseptyka, stosowanie nowoczesnych opatrunków oraz ewentualna antybiotykoterapia ogólna.

Definicje

Produkt leczniczy – „substancja lub mieszanina substancji, posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi i zwierząt”.

Antyseptyk – definicja antyseptyki zawarta jest w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 sierpnia 2005 roku w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących wyników badań tych produktów (Dz. U. z dnia 24 sierpnia 2005 r.). W punkcie 64 rozporządzenia znajduje się zapis mówiący, że do grupy antyseptyków zalicza się „produkty lecznicze, w tym produkty lecznicze weterynaryjne, które niszczą drobnoustroje i hamują ich wzrost oraz są stosowane miejscowo na uszkodzone tkanki, w szczególności rany i oparzenia, a także na skórę pacjenta przed zabiegami” [13].

Należy zwrócić uwagę, że w rozporządzeniu wyraźnie stwierdzono, że antyseptykami są jedynie produkty lecznicze (leki). Określenie to jest niezwykle istotne, ponieważ obecnie w naszym kraju panuje nieustabilizowana i niejednoznaczna sytuacja, na skutek której często jako antyseptyki używane są nie produkty lecznicze, ale wyroby medyczne.

Wyrób medyczny – „narzędzie, przyrząd, aparat, sprzęt, materiał lub inny artykuł stosowany samodzielnie lub w połączeniu, włączając oprogramowanie niezbędne do właściwego stosowania wyrobu, przeznaczony przez wytwórcę do stosowania u ludzi w celu diagnozowania, zapobiegania, monitorowania lub łagodzenia przebiegu chorób”.

Kierując się zatem bezpieczeństwem pacjentów, należy zawsze określić, do której grupy należy dany produkt [14]. Do wyrobów medycznych zaliczamy opatrunki i płyny do przemywania ran (lawaseptyki).

Odpowiedzialność prawna

Zastosowanie w leczeniu infekcji w ranie preparatu nie będącego produktem leczniczym (antyseptykiem) prowadzi może do konsekwencji w postaci odpowiedzialności cywilnej na podstawie art. 415, 471 i 361 Kodeksu cywilnego oraz odpowiedzialności karnej, określonej przepisami art. 155, 156, 157 oraz art. 165 Kodeksu karnego.

Rejestracja i zakwalifikowanie preparatu jest dla stosującego wiążące. Niewłaściwe zastosowanie produktu, wykroczenie poza wskazania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stanowi czyn *contra legem artem*. Rodzi on odpowiedzialność cywilną z tytułu czynu niedozwolonego, wynikającego z art. 415 Kodeksu cywilnego oraz nienależytego wykonania umowy określonej art. 471 Kodeksu cywilnego. Stanowić to może wyłącznie odpowiedzialności ubezpieczyciela z powodu niezachowania przez ubezpieczonego należytej staranności w działaniu, przesądzającej o jego winie zgodnie z art. 805 i 822 Kodeksu cywilnego.

Uwaga!

Antyseptyki – produkty lecznicze dopuszczone do stosowania w profilaktyce i leczeniu ran zainfekowanych. W Polsce dostępne są produkty na bazie oktenidyny, chlorheksydyny, jodu.

Wyroby medyczne – wykorzystywane jako produkty wspomagające działanie terapeutyczne antyseptyków. Zaliczamy do nich opatrunki, opatrunki z zawartością substancji przeciwbakteryjnej (np. ze srebrem) oraz lawaseptyki z zawartością substancji przeciwbakteryjnej (np. oktenidyna i poliheksanid).

Zapamiętaj!

W ranach z infekcją i w ranach zagrożonych ryzykiem infekcji zawsze używaj – antyseptyk + opatrunek i/lub z zawartością substancji przeciwbakteryjnej.

Uwaga!

Istotnym jest używanie w leczeniu ran produktów, które powinny wykazywać zgodność farmaceutyczną. Antyseptyków na bazie jodu nie można używać z opatrunkami zawierającymi srebro. Nie wolno łączyć działania antyseptyków, zawierających oktenidynę i jod – zachodzi reakcja chemiczna uwalniania czystego jodu.

Zapamiętaj!

W leczeniu ran zagrożonych ryzykiem infekcji oraz objętych procesem infekcyjnym możemy używać równocześnie antyseptyku na bazie oktenidyny i opatrunków z zawartością srebra.

Zasady stosowania antyseptyków w ranach zakaźnych

Wskazania do użycia antyseptyków:

- zapobieganie zakażeniom i ich nawrotom u pacjentów z grup ryzyka, np. rany w okolicach okołoodbytniczych, oparzenia u pacjentów z obniżoną odpornością i w przypadku ran niegojących się z powodu choroby podstawowej.

Leczenie:

- zakażenie ran miejscowe i uogólniające się – antyseptyk, jeśli konieczne razem z opatrunkami z zawartością substancji przeciwbakteryjnej;
- zakażenie ran z towarzyszącymi objawami ogólnymi – antyseptyk, jeśli konieczne razem z opatrunkami z zawartością substancji przeciwbakteryjnej, łącznie z antybiotykiem podanym ogólnie.

Leczenie skorygowane stosuje się:

- jeżeli nastąpi pogorszenie stanu klinicznego rany lub są wykładniki kliniczne i laboratoryjne sugerujące rozprzestrzenianie się zakażenia;
- w przypadku braku objawów uogólnienia, a rany przewlekłe z umiejscowionym zakażeniem nie wykazują gojenia po 10–14 dniach stosowania antyseptyku, należy zweryfikować stan pacjenta i rany, wysłać próbki do analizy mikrobiologicznej, rozważyć włączenie antybiotyku ogólnie.

Stosowanie antyseptyku należy przerwać, gdy:

- ustąpią objawy zakażenia,
- rana się wygoiła,
- pacjent doświadcza odwrotnych efektów działania antyseptyku [15].

Uwaga!

W przypadku antyseptyków o nieznanym, nieudokumentowanym wpływie na gojenie się ran, klinicyści muszą rozważyć, czy korzyści ze stosowania antyseptyków w konkretnym przypadku przewyższają możliwy negatywny wpływ na gojenie się rany.

Antyseptyki dopuszczone do stosowania w zakażeniach ran

Dwoma podstawowymi kryteriami, które decydują o skuteczności antyseptyków stosowanych w leczeniu ran przewlekłych, jest ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa oraz stopień tolerancji tkankowej.

Spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej antyseptyku stosowanego w profilaktyce i leczeniu ran przewlekłych powinno być jak najszersze i obejmować bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, grzyby, spory i przetrwalniki bakteryjne – drobnoustroje i formy drobnoustrojów najczęściej izolowane z ran przewlekłych. Stosowany antyseptyk powinien charakteryzować się także skutecznością przeciwdrobnoustrojową względem mikroorganizmów opornych na antybiotyki, takich jak chociażby gronkowiec złocisty, oporny na metycylinę (ang. Methiciline-Resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) czy enterokoki oporne na wankomycynę (ang. Vancomycin-Resistant *Enterococcus* – VRE).

Drugim podstawowym wymogiem, jaki powinien spełniać antyseptyk stosowany w leczeniu ran przewlekłych, jest jego niska cytotoksyczność. Często pokutuje przeświadczenie, że antyseptyki są związkami, których silna aktywność przeciwdrobnoustrojowa okupiona jest ceną wysokiej cytotoksyczności. Stwierdzenie to jakkolwiek prawdziwe w stosunku do pierwszych, tzw. „historycznych” antyseptyków (fenol, związki chloru), nie odnosi się w większości do nowoczesnych produktów antyseptycznych. Jednym z wymogów dopuszczenia antyseptyku do lecznictwa jest wykazanie, że użycie produktu nie prowadzi do istotnych uszkodzeń lub zaburzeń rozwojowych referencyjnych linii komórkowych (np. keratynocytów lub fibroblastów) używanych w standardowych testach pomiaru cytotoksyczności. Skład i stężenie substancji aktywnych we współczesnych formułach antyseptycznych optymalizowany jest w taki sposób, by efekt cytotoksyczny był jak najmniejszy i nie prowadził do opóźnień w poprawie stanu chorego [16].

Wśród wielu klinicystów wciąż panuje opinia, że antyseptyka ran powinna ograniczać się do antyseptyki leczniczej, tzn. służyć hamowaniu już zaistniałego procesu infekcyjnego. Według tej teorii, po ustąpieniu zakażenia należy odstąpić od stosowania antyseptyków, by nie zaburzać procesu gojenia rany. Prawdą jest, że każdy antyseptyk cechuje się pewnym poziomem cytotoksyczności w warunkach *in vitro*, a niektóre antyseptyki, uszkadzając fibroblasty i keratynocyty, spowalniają procesy gojenia *in vivo*. Jednak należy mieć świadomość, że:

- nowoczesne antyseptyki cechują się niską cytotoksycznością;
- brak ich zastosowania lub zaprzestanie używania doprowadzić może do ponownego rozwoju drobnoustrojów.

Miarodajną wartością służącą porównaniu efektu cytotoksycznego, jaki wywierają antyseptyki na komórki odpowiedzialne za gojenie się ran (fibroblasty, keratynocyty) jest opracowany w 2008 roku Indeks Biozgodności (ang. Bio-compatibility Index – BI).

BI osiągający wartość >1 charakteryzuje antyseptyk o wysokiej skuteczności przeciwdrobnoustrojowej i jednocześnie niskim działaniu cytotoksycznym. Wartość BI <1 oznacza, że dany antyseptyk działa w szkodliwy sposób na komórki gospodarza, nie wykazując jednocześnie pożądanej aktywności przeciwdrobnoustrojowej [17] (Tabela 6). Trzeba mieć także na uwadze, że faktyczna cytotoksyczność antyseptyków w ranach jest niższa niż ta obserwowana *in vitro*, ponieważ organizm posiada szereg mechanizmów broniących komórki i tkanki przed środkami cytotoksycznymi i choć w wielu przypadkach w ranach przewlekłych mechanizmy te są upośledzone, to jednak nie zniesione całkowicie.

Cechy, jakimi powinien się charakteryzować antyseptyk to:

- niska cytotoksyczność,
- szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej (obejmujące również działanie przeciwgrzybiczne),
- skuteczność wobec biofilmu bakteryjnego,
- niewywoływanie bólu,
- brak negatywnego wpływu na procesy gojenia,
- brak barwy,
- brak stymulacji narastania oporności,
- wykazywanie zgodności z materiałami i substancjami zawartymi w opatrunkach,
- brak rozkładu pod wpływem obciążeń białkowych i pH.

Niezwykle pożądaną cechą antyseptyku stosowanego do leczenia ran przewlekłych jest jego zdolność do tzw. przedłużonego działania (ang. residual effect), polegająca na zdolności do połączenia z macierzą komórek gospodarza, utrzymującego się minimum 24 godziny w miejscu aplikacji i uwalniania z niej w stężeniach przeciwdrobnoustrojowych, bez efektów cytotoksycznych. Do antyseptyków posiadających tę zdolność zaliczane są m.in. oktenidyna oraz chlorheksydyna [18].

Większość nowoczesnych antyseptyków cechuje się *in vitro* niezwykle skuteczną przeciwdrobnoustrojową względem szerokiego spektrum mikroorganizmów. Należy mieć jednak świadomość, że środowisko rany przewlekłej obfituje w czynniki, które znacząco obniżają zdolność miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych do era-

dykacji patogenów. Są to zarówno przeszkody fizyczne, które utrudniają antyseptykom penetrację (kieszonki rany, warstwy martwicy, pod którymi rozmnażają się drobnoustroje) lub zmniejszają faktyczne stężenie osiągnięte przez antyseptyk (duża ilość wysięku czy krwi), jak i przeszkody natury chemicznej (neutralizujące oddziaływanie białek i innych składników wysięku na antyseptyk) [19]. Obciążniki te w znaczny sposób modyfikują efektywność antyseptyku. W 2010 roku przeprowadzono badania nad skutecznością przeciwdrobnoustrojową czterech popularnych w naszym kraju antyseptyków (mleczanu etakrydyny, powidonu jodu, dichlorowodoru oktenidyny oraz chlorheksydyny). Skuteczność środków przeciwdrobnoustrojowych badano w odniesieniu do szpitalnych szczepów gronkoców koagulazo-ujemnych. W ramach badań zastosowano zaproponowany przez Pittena i wsp. [20] model imitujący środowisko rany przewlekłej, w którym do środowiska reakcyjnego wprowadzono dodatkowe obciążniki w postaci odpowiednich stężeń surowiczej albuminy wołowej oraz krwi owczej. Wyniki skuteczności antyseptyków testowanych w takich warunkach porównywano z ich skutecznością osiąganą w standardowych warunkach reakcyjnych (w których drobnoustroje poddawane są działaniu antyseptyku bez żadnych obciążników – jest to tzw. badanie fazy 1). Najskuteczniejszymi antyseptykami okazały się oktenidyna $>$ chlorheksydyna $>$ PVP-jod $>$ mleczan etakrydyny. Ten ostatni antyseptyk (w Polsce najbardziej rozpowszechnionym produktem zawierającym mleczan etakrydyny jest Rivanol) okazał się nieskuteczny także w warunkach bez obciążnika.

W 2004 roku grono ekspertów międzynarodowych opublikowało listę antyseptyków, które nie powinny być stosowane do leczenia ran (Tabela 7) [21], znajduje się na niej także mleczan etakrydyny. Pomimo tego, prawdopodobnie z racji przystępnej ceny, produkt ten w Polsce jest nadal używany zarówno w szpitalach, jak i ambulatoryjnie.

Zalecenie!

Do antyseptyków najczęściej wybieranych do użycia klinicznego w celu profilaktyki i leczenia ran przewlekłych należą: oktenidyna, środki zawierające jod (takie jak powidon jodu).

W dalszej części tego dokumentu dokonano opisu mechanizmu działania i zastosowania wyżej wymienionych antyseptyków.

Tabela 6. Indeksy Biozgodności popularnie stosowanych w naszym kraju antyseptyków, obliczone względem bakterii Gram-dodatnich (reprezentowanych w badaniu przez *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*) oraz referencyjnej linii fibroblastów ATCC [17].

* – n.c. – niepoliczalne.

Substancja aktywna	Wartość BI L929/cells/ <i>E. coli</i>	Wartość BI L929/ <i>S. aureus</i>
Octenidine dihydrochloride	1,7	2,1
PVP-iodine (with reference to J2)	0,7	0,9
Chlorhexidine digluconate	0,8	1,0
Silver sulphadiazine	n.c.*	n.c.*

Opatrunki stosowane w ranach z infekcją i zagrożonych ryzykiem infekcji

Opatrunki stosowane w leczeniu ran wprowadzane są na rynek jako wyroby medyczne i podlegają przepisom regulacyjnym. Przy wyborze opatrunku należy się kierować następującymi zasadami:

1. Opatrunek należy dobrać zgodnie z charakterystyką miejscową rany. Istnieje wiele kryteriów doboru opatrunku, ale w zaopatrywaniu ran przewlekłych, najważniejsza jest faza procesu gojenia i związana z nią produkcja wysięku.
2. Opatrunek powinien utrzymać wilgotną powierzchnie rany i chronić jej brzegi przed macerującym wpływem wysięku.
3. Przed zastosowaniem opatrunku należy zapoznać się z jego składem, właściwościami i wskazaniami do zastosowania, tak aby na każdym etapie gojenia spełniał on wymaganą funkcję [22].

Opatrunki rekomendowane w ranach z infekcją

W ranach z infekcją należy stosować następujące opatrunki:

- o działaniu przeciwdrobnoustrojowym,
- posiadające zdolność sekwestracji wysięku wraz z drobnoustrojami,
- absorbujące zapach.

Do rekomendowanych opatrunków stosowanych w ranach z infekcją należy zaliczyć:

1. Opatrunki hydrowłókniste z jonami srebra:
 - posiadają wertykalny mechanizm absorpcji wysięku, który gromadzi go i zamyka wewnątrz włókien;
 - pod wpływem wydzieliny, suchy opatrunek ulega przemianie w spójny żel pobudzający autolizę;
 - stosowane w ranach ze średnim i obfitym wysiękiem;
 - doskonale wypełniają łożysko rany;
 - wymagają użycia dodatkowo opatrunku wtórnego.
2. Opatrunki piankowe z zawartością srebra:
 - posiadają silne właściwości chłonne, pożądane zwłaszcza w fazie oczyszczania i silnego wydzielania z rany;
 - mają działanie termoregulacyjne, zapewniają optymalną wilgotność w ranie;
 - nie mogą być stosowane na powierzchni rany suchej lub ze skąpym wysiękiem.
3. Opatrunki w postaci żelu z zawartością oktenidyny:
 - do stosowania w ranach z małym i średnim wysiękiem;
 - regulują bilans wilgoci w ranie – w ranach z małym wysiękiem zapewniają wilgotne środowisko

Tabela 7. Lista antyseptyków zastąpionych lub wycofanych z użycia. Opracowane na podstawie [21].

Składnik aktywny antyseptyku	Powody uznania antyseptyku za niewskazany w leczeniu rany
Mleczan etakrydyny	Alergiczny, opóźnia gojenie rany, mutageniczność potwierdzona <i>in vitro</i> , cytotoksyczny, niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, indukuje oporność, nie może być przechowywany na miejscu narażonym na ekspozycję światła
Chloramina T	Niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, inaktywowana przez krew, cytotoksyczna
Etanol	Użycie roztworu powyżej 70% jest bolesne
Chlorheksydyna	Cytotoksyczna, mutagenna, neurotoksyczna, użycie może prowadzić do wystąpienia efektów anafilaktycznych
SSD (sulfadiazyna srebrowa)	Niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, użycie może prowadzić do rozwoju oporności mikroorganizmów, alergenna, formuje nieaktywne kompleksy z białkami wysięku
3% nadtlenek wodoru	Niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, inaktywowany przez krew, cytotoksyczny
Związki rtęciowe	Niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, użyciu towarzyszyć może wystąpienie ubocznych efektów ustrojowych, uczulenia
Nitrofurantol	Niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, mutagenny, ulega resorpcji, możliwy rozwój oporności

w ranie, natomiast w sytuacji pojawienia się wysięku, pochłaniają go, przechodząc w postać płynną, która w sposób samoistny ewakuuje się z rany;

- posiadają właściwości oczyszczające;
- do użycia wielokrotnego.

4. Inne opatrunki zawierające substancje przeciwbakteryjne.

Zalecenie!

- Zawsze w ranach z infekcją stosujemy antyseptyk kompatybilny z opatrunkiem zawierającym substancję przeciwbakteryjną.
- Dobór opatrunku należy uzależnić od ilości wysięku w ranie.
- Opatrunek powinien dobrze wypełniać łożysko rany.
- W razie potrzeby należy użyć opatrunku wtórnego.
- Przylegające ściśle do rany opatrunki podczas ich zmiany można nasączyć lawaseptykiem z zawartością substancji przeciwbakteryjnej i odczekać 10–15 minut celem zmniejszenia dolegliwości bólowych.

Zapamiętaj!

- Opatrunek to wyrób medyczny, dlatego należy zawsze dokładnie zapoznać się z informacją o zawartości substancji przeciwbakteryjnej, znajdującej się w opatrunku oraz warunkami, jakie muszą być spełnione, żeby miała ona działanie bójcze.

- Każdy opatrunek srebrowy, w zależności od producenta ma inną zawartość i postać srebra, która uwalniana jest z opatrunku, a zatem ma różną skuteczność.
- Czas stosowania opatrunków z zawartością srebra jest ograniczony – najczęściej jest to w granicach 7–14 dni – zapoznaj się z ulotką producenta opatrunku [23].
- Należy prowadzić systematyczną ocenę efektywności stosowanego opatrunku i weryfikować konieczność jego dalszego stosowania.

Opatrunki w ranach z ryzykiem infekcji

W ranach z ryzykiem infekcji postępowanie przy użyciu opatrunków ma na celu zmniejszenie ryzyka wielokierunkowego i negatywnego wpływu bakterii hamujących proces gojenia rany.

Zastosowanie opatrunków ma na celu:

- zmniejszenie ilości drobnoustrojów poprzez zamknięcie ich w strukturze opatrunku (opatrunki hydrofobowe, piankowe (poliuretanowe), alginianowe, hydrokoloidowe oraz inne technologie wykorzystywane w opatrunkach w celu sekwestracji mikroorganizmów, np. Hydration Response Technology – HRT);
- „przyciąganie” bakterii – opatrunki hydrofobowe;
- wspomaganie działań przeciwzapalnych i zapobieganie maceracji – piankowe, siatkowe, hydrofobowe oraz na bazie technologii HRT;
- utrzymanie wilgoci i przywrócenie prawidłowego balansu wilgoci w ranie – produkty w postaci żelu.

Uwaga!

Do skuteczną alternatywą w oczyszczaniu rany z elementów martwiczych jest połączenie miejscowego stosowania antyseptyków i opatrunku biologicznego – larwy muchy (*Lucilia sericata*).

Zalecenie!

W ranach z ryzykiem infekcji używaj zawsze antyseptyku (leku) bezpiecznego na rany (indeks BI>1) wraz z opatrunkiem, który będzie w sposób skuteczny wiązał wysięk wewnątrz opatrunku.

Zapamiętaj!

Opatrunek stosowany bezpośrednio na ranę, ale pod wyroby używane w kompresjoterapii (bandaże elastyczne, pończochy elastyczne), powinien wiązać wysięk na trwałe wewnątrz opatrunku – nawet przy dużej ilości wysięku – celem uniknięcia wtórnego wyciskania wysięku z opatrunku pod wpływem kompresji.

Produkty stosowane do fizycznego oczyszczania rany – lawaseptyki

Lawaseptyki, podobnie jak opatrunki, są wyrobami medycznymi i w tym zakresie powinny być używane w procesie leczenia ran.

Lawaseptyka jest techniką mającą na celu oczyszczenie rany poprzez fizyczne usunięcie (wypłukanie) z niej substancji szkodliwych, takich jak ziemia, endo- i egzogenne substancje trujące, resztki tkankowe, toksyny różnego pochodzenia, mikroorganizmy, w tym mechaniczne usunięcie biofilmu bakteryjnego. Do lawaseptyki wykorzystywane powinny być łagodne, wodne roztwory, których użycie nie powinno prowadzić do uszkodzenia zdrowych tkanek. Obecnie coraz powszechniej w skład lawaseptyku wchodzi substancja antyseptyczna oraz substancja wpływająca na napięcie powierzchniowe. Aplikacja lawaseptyku polega na bezpośrednim wprowadzeniu płynu na ranę lub wprowadzeniu go za pomocą strzykawek tłokowych, rozpylających czy tłokowych systemów irygacyjnych [24]. Siła mechaniczna, jaka zostaje w ten sposób wytworzona, powinna być wystarczająca, by usunąć z rany tkanki nekrotyczne, drobnoustroje, krew i wysięk. Mechaniczna siła czyszcząca lawaseptyku wynika nie tylko ze sposobu jego wprowadzenia do rany, ale także z rodzaju i stężenia wchodzącego w skład produktu detergentu. Użyciu lawaseptyku towarzyszyć powinna fizyczna eradykacja możliwie największej ilości drobnoustrojów oraz jak najmniejsza ilość uszkodzeń w tkankach gospodarza (niski efekt cytotoksyczny). W ujęciu lawaseptyki rany wystarczające jest pozbycie się z powierzchni rany mikroorganizmów, które do tych cząstek przyłgnęły, natomiast zabicie ich nie jest priorytetem. W przypadku antyseptyki rany istotne jest nie tylko usunięcie, ale przede wszystkim zabicie drobnoustrojów kolonizujących czy infekujących ranę, dlatego najważniejszą składową antyseptyku jest jego substancja aktywna o charakterze przeciwdrobnoustrojowym.

Zalecenie!

Lawaseptyków nie powinno stosować się zamiennie, lecz zawsze w połączeniu z antyseptykami.

Lawaseptyki stosowane w oczyszczaniu fizycznym w ranach bez objawów infekcji – bez zawartości substancji antybakteryjnej, to:

- 0,9% NaCl,
- płyn Ringera.

Zalecenie!

U pacjentów, u których, ze względów socjalnych lub innych, może dojść do ryzyka re-infekcji w ziarninującej ranie, można użyć w celach profilaktycznych antyseptyku o najniższej cytotoksyczności na rynku – rekomendowana jest oktenidyna.

Lawaseptyki z dodatkiem substancji antybakteryjnej

Lawaseptyki z dodatkiem substancji antybakteryjnej są stosowane w celu dodatkowego fizycznego oczyszczenia ran z infekcją oraz w ranach zagrożonych ryzykiem infekcji. Mechanizm ich działania polega na wykorzystaniu dodatkowych substancji zmniejszających napięcie powierzchniowe, co w rezultacie zwiększa siłę oczyszczenia oraz potęguje działanie substancji przeciwbakteryjnej.

Zapamiętaj!

Lawaseptyk z dodatkiem substancji przeciwbakteryjnej nie powinien tworzyć niezgodności farmaceutycznych i chemicznych ze stosowanym antyseptykiem i opatrunkami. Antyseptyków na bazie jodu nie można używać z opatrunkami zawierającymi srebro. Nie wolno łączyć działania antyseptyków zawierających oktenidynę i jod – zachodzi reakcja chemiczna uwalniania czystego jodu.

Uwaga!

Na rynku polskim pojawia się coraz więcej produktów rejestrowanych jako wyroby medyczne służące do przemywania ran. Często zawierają one substancje o toksycznym lub o nieudokumentowanym działaniu, zaburzające proces gojenia, hamujące epitelializację i działające cytotoksycznie. Użycie roztworu nadtlenku wodoru i podchlorynu sodu nie jest zalecane, jeśli dostępne są inne alternatywne lawaseptyki, antyseptyki [16].

Do przemywania wszystkich ran przewlekłych, pourazowych, pooperacyjnych i troficznych wykorzystać można jeden z poniżej wymienionych preparatów:

- 0,9% NaCl,
- płyn wieloelektrolitowy (PWE),
- płyn Ringera,
- Octenilin® płyn.

Bezwzględnie przeciwwskazane do mycia owrzodzeń troficznych z czystą ziarniną jest stosowanie:

- chlorheksydyny,
- kwasu bornego,
- mleczanu etakrydyny (Rivanolu),
- Manusanu®,
- wody utlenionej,
- mydła.

Uszkadzają one zdrową, młodą tkankę ziarninową, uniemożliwiając tym samym właściwe ziarninowanie ran.

7. Diagnostyka stanu mikrobiologicznego rany przewlekłej

Mikrobiologia kliniczna jest dyscypliną łączącą wiedzę z zakresu badań podstawowych z praktycznym ich zastosowaniem,

co pozwala na zrozumienie przebiegu zakażenia, jego diagnozowanie, prognozowanie i leczenie.

Specjaliści w tej dziedzinie powinni więc dostarczać na użytek klinicysty i chorego najnowsze informacje na temat właściwości czynników etiologicznych zakażeń oraz mechanizmów działania drobnoustrojów w organizmie człowieka [25].

Pojawianie się zakażeń wywołanych nowymi, dotychczas uznawanymi za niechorobotwórcze drobnoustrojami oraz dramatyczny wzrost oporności mikroorganizmów na chemioterapeutyki dyktują zmiany, które obserwuje się w ostatnich latach.

Wymusza to konieczność:

- stałego oznaczania lekowrażliwości izolowanych szczepów oraz oznaczania mechanizmów oporności i sposobów ich rozprzestrzeniania się;
- wprowadzenia technik molekularnych w dochodzeniach epidemiologicznych;
- aktywnego udziału mikrobiologów w organizacji i realizacji programów kontroli zakażeń szpitalnych.

W udoskonalaniu i zmianach w diagnostyce mikrobiologicznej ogromną rolę odgrywa „rewolucja techniczna”, dzięki której zmieniają się diametralnie zarówno możliwości i sposoby wykonywania badań z zakresu diagnostyki mikrobiologicznej, jak i komunikacja między laboratorium a lekarzem klinicystą.

Izolacja niekonwencjonalnych drobnoustrojów oraz wykrywanie stale pojawiających się nowych mechanizmów oporności na antybiotyki wymaga nowoczesnych, prawidłowych procedur laboratoryjnych, a co za tym idzie odpowiedniego standardu pracowni.

Niewątpliwą zasługę w rozpowszechnianiu badania mikrobiologicznego jako badania dodatkowego ma postęp techniczny w metodach diagnostycznych. Nowe techniki badawcze jak monitorowane posiewy krwi w systemach automatycznych, bezpośrednie wykrywanie antygenów bakteryjnych, toksyn lub kwasów nukleinowych metodami serologicznymi i molekularnymi przyspieszają uzyskanie wyniku, co zwiększa jego przydatność.

W założeniach i celach diagnostyki mikrobiologicznej można wyróżnić następujące aspekty:

- mikrobiologiczny – identyfikacja czynnika etiologicznego, oznaczenie jego wrażliwości na antybiotyki, poszukiwanie związku między patogenem (jego cechami) i objawami klinicznymi;
- kliniczny – określenie właściwości patogenu dla odpowiedniego postępowania leczniczego, w tym celowanej antybiotykoterapii i prognozowania przebiegu choroby;
- epidemiologiczny – monitorowanie obecności i szczegółowych cech drobnoustrojów w określonym czasie na określonej przestrzeni.

Metody wykrywania drobnoustrojów są na ogół bardzo różne i zależą od ukierunkowania badania, celu wykonywanego badania i możliwości laboratorium [3].

Podstawą doboru metody do izolacji i identyfikacji drobnoustroju jest:

- cel badania, którym może być szybka diagnoza mikrobiologiczna potrzebna dla wdrożenia prawidłowego leczenia, badania epidemiologiczne, kontrola leczenia, badanie nosicielstwa;
- charakter i miejsce infekcji i związany z tym rodzaj próbki oraz konieczność dobrania odpowiedniego kierunku badania (badanie w kierunku bakterii bez-tlenowych, gruźlicy, wirusów, grzybów, pierwotniaków);
- okres choroby i właściwości drobnoustroju (jego zdolność wzrostu w warunkach laboratoryjnych i jego immunogenność), które mogą decydować o wyborze metody serologicznej lub bakteriologicznej (izolacyjnej) dla wykrycia zakażenia;
- wyposażenie laboratorium oraz wyszkolenie pracowników.

Dobór metody w diagnostyce rutynowej powinien uwzględniać stosowanie możliwie szybkich i powszechnie stosowanych testów, dających dokładne i powtarzalne wyniki, tak aby oznaczenia drobnoustrojów, jak i ich wrażliwości na antybiotyki były porównywalne zarówno w obrębie laboratoriów krajowych, jak i zagranicznych.

Najstarszym i ciągle stosowanym sposobem wykazania obecności drobnoustroju w badanej próbce jest preparat bezpośredni. Metoda ta może być stosowana jako podstawowa metoda diagnostyczna dla wykrycia zgorzeli gazowej w ranie.

Badanie mikrobiologiczne składa się z trzech etapów:

1. Właściwe wypełnienie skierowania.
2. Decyzja o doborze próbki i prawidłowe pobranie materiału.
3. Transportu próbki, zależnie od decyzji lekarza i opiekującej się pacjentem pielęgniarki.

W diagnostyce ran przewlekłych obowiązkowym badaniem jest wykonanie posiewu z rany, który potwierdzi zakażenie, a jeżeli istnieje podejrzenie zakażenia układowego, należy wykonać także posiew bakteriologiczny krwi. Celem prawidłowego pobrania materiału należy oczyścić ranę i usunąć ewentualne tkanki martwicze, a następnie pobrać materiał do jałowego pojemnika metodą łyżeczkowania lub zeszkrobienia dna rany. Z powodu niedokładności metody najmniej zalecane są wymazy. Jedynie pobranie wymazu z rany metodą zygza może być ostrożnie stosowane. W laboratorium wykonanie badania polega na izolacji i identyfikacji drobnoustroju, wykonaniu antybiogramu, oznaczeniu mechanizmu oporności i interpretacji wyniku. Najbardziej powszechną metodą diagnostyczną jest izolacja i identyfikacja drobnoustroju, a następnie oznaczenie jego wrażliwości na odpowiedni zestaw antybiotyków. Metoda ta jest szczególnie przydatna w diagnostyce zakażeń bakteryjnych i grzybiczych.

Materiał pobrany z miejsca zmiany zapalnej, lub inny, odpowiedni w stosunku do rodzaju zakażenia, posiewa się na podłoże namnażające (krew, płyny ustrojowe).

Oznaczenie wrażliwości drobnoustroju na antybiotyki jest integralną częścią badania mikrobiologicznego i podstawą wyboru antybiotyku, a także ważną wskazówką dla prognozowania przebiegu zakażenia. Badanie wrażliwości wyizolowanego od chorego drobnoustroju na leki antibakteryjne może być wykorzystane wielostronnie. Poza wyborem antybiotykoterapii zarówno celowanej, jak i empirycznej, pozwala na uzyskanie obrazu lekowrażliwości szczepów obecnych u chorych, kontrole pojawiania się szczepów o nowych mechanizmach oporności, a także obserwację rezerwuarów i dróg transmisji szczepów wieloopornych. Podstawową metodą oznaczania antybiotykowrażliwości stosowaną w laboratoriach jest metoda dyfuzyjno-krążkowa, w której za pomocą krążków bibułowych nasyconych odpowiednią ilością antybiotyku, nakładanych na hodowlę szczepu o odpowiedniej gęstości, oznacza się wielkość strefy zahamowania wzrostu badanego szczepu wokół krążka, i na tej podstawie wrażliwość lub oporność szczepu na antybiotyk. Oznaczenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) danego antybiotyku wykonuje się stosując paski nasycone różnymi stężeniami antybiotyku (E-test). Inną metodą oznaczania wrażliwości szczepów z uwzględnieniem minimalnych stężeń hamujących i minimalnych stężeń bakteriobójczych (MBC) jest stosowanie seryjnych rozcieńczeń.

Szczególnie ważne jest, aby laboratoria oznaczały:

- oporność gronkowców na metycylinę,
- produkcję β -laktamaz,
- oporność gronkowców typu cMLSB,
- wytwarzanie przez Gram-ujemne pałeczki enzymów szeroko substratowych ESBL,
- oporność enterokoków na wysokie stężenia aminoglikozydów (szczepy HLAR),
- oporność enterokoków na glikopeptydy,
- oporność *Streptococcus pneumoniae* na penicylinę.

W ostatnich latach jednym z najbardziej niepokojących sygnałów jest wzrost ilości przypadków, w których czynnikiem etiologicznym jest drobnoustrój odporny na większość stosowanych antybiotyków. Dlatego też rolę laboratorium jest „wyłapywanie” wieloopornych pałeczek, produkujących enzymy typu ESBL lub AmpC, oznaczenie metycylinoopornych gronkowców, penicylinoopornych pneumokoków i wankomycynoopornych enterokoków oraz gronkowców, a także grzybów opornych na polieny i azole.

Trwają także intensywne poszukiwania środków przeciwdrobnoustrojowych o nowych punktach uchwytu w komórce bakteryjnej, które wykazywałyby skuteczność wobec biofilmu tworzonego powszechnie przez drobnoustroje. Obecność i skutki, jakie wywiera biofilm bakteryjny na proces gojenia się ran przewlekłych jest obecnie przedmiotem nie tylko nieustających badań, ale i sporów zarówno wśród mikrobiologów, jak i klinicystów.

8. Opis antyseptyków

Powidon jodu (PVP-jod)

Związki jodu charakteryzują się szerokim zakresem aktywności przeciwdrobnoustrojowej w stosunku do form wegetatywnych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, przetrwalników bakteryjnych, wirusów oraz pierwotniaków. Wolne cząsteczki jodu łatwo przenikają przez ścianę komórkową drobnoustrojów i łączą się nieodwracalnie z białkami, lipidami i kwasami nukleinowymi. Inaktywacja enzymów jest wynikiem reakcji jodu z grupami tiolowymi i sulfhydrylowymi w białkach (reakcja utlenienia). Wiązanie się jodu z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi fosfolipidów powoduje zmiany w ich strukturze, a w efekcie uszkodzenia błony komórkowej i wypływ cytoplazmy z komórki. Powstanie jodowanych pochodnych aminokwasów, jak również zasad pirymidynowych prowadzi do zaburzeń w strukturze DNA. Wyniki uzyskane dzięki mikroskopii elektronowej wskazują na to, że PVP-jod indukuje także powstanie porów w ścianie komórkowej drobnoustrojów oraz oderwanie przylegających do niej enzymów.

Jakkolwiek na modelu zwierzęcym wykazano, że użycie jodoforów nie prowadzi do powstawania reakcji alergicznych, to jednak istnieją udokumentowane przypadki poważnych efektów ubocznych u ludzi na skutek zastosowania tego związku przeciwdrobnoustrojowego. Przeciwwskazaniami do stosowania jodoforów jest stwierdzenie u pacjenta nadczynności tarczycy, nadwrażliwości na jod, opryszczkowego zapalenia skóry lub zespołu Duhringa. Jodofory nie powinny być także stosowane przed wykonaniem radioterapii, w której środkiem kontrastującym są cząsteczki jodu. Poważną wadą tych związków przeciwdrobnoustrojowych jest występowanie efektu „błędu białkowego” (ang. protein error) – czyli reakcji zachodzących między cząsteczką jodu a białkami obecnymi w wysięku. Błąd białkowy prowadzi do znacznego zmniejszenia siły przeciwdrobnoustrojowej jodu w ranach przewlekłych, charakteryzujących się dużą ilością wysięku.

Chlorheksydyna

Jest to niezwykle rozpowszechniony antyseptyk stosowany w wielu rejonach aplikacji. Prawdopodobnie jego popularność, mimo wielu doniesień o niekorzystnych efektach ubocznych, związanych z jej stosowaniem, sprawia że wciąż stosowana jest także do leczenia ran przewlekłych. Chlorheksydyna działa silnie na bakterie Gram-dodatnie, znacznie słabiej na bakterie Gram-ujemne. Nie jest aktywna względem bakteryjnych form przetrwalnikowych, wykazuje natomiast działanie przeciwdrobnoustrojowe względem drożdżaków i wirusów otoczkowych. Chlorheksydyna łączy

się z ujemnie naładowaną błoną cytoplazmatyczną drobnoustrojów, neutralizując jej powierzchnię. Niższe stężenia chlorheksydyny prowadzą do niszczenia komponentów błony komórkowej i stymulacji aktywności dehydrogenaz, natomiast wyższe także do koagulacji składników cytoplazmy, białek komórkowych oraz do inhibicji enzymatycznej. Skuteczność działania związku i zdolność do adsorpcji na komórce drobnoustroju wzrasta wraz z zasadowością środowiska. Stężenie chlorheksydyny <0,005% jest cytotoksyczne dla komórek nabłonka przy ekspozycji wynoszącej jedną godzinę, a także dla hodowli komórek nabłonka macicy; chlorheksydyna jest cytotoksyczna już przy stężeniu 0,001% i może działać hamująco na wzrost tkankowy, a w niektórych przypadkach jej użycie prowadzi do opóźnienia gojenia. Podczas przechowywania oraz używania chlorheksydyny, pod wpływem światła może dojść do pojawienia się 2-chloroaniliny (w efekcie hydrolizy chlorheksydyny), która jest związkiem rakotwórczym [26].

Oktenidyna

Oktenidyna (dichlorowodorek oktenidyny) jest związkiem kationowym silnie adsorbowanym do ujemnie naładowanej powierzchni komórki bakteryjnej. Oktenidyna wchodzi w reakcje z polisacharydami na powierzchni ściany komórkowej drobnoustrojów, uszkodza systemy enzymatyczne i prowadzi w efekcie do rozstroju funkcji komórkowych oraz do wycieku składników cytoplazmy do otoczenia. Zakłóca także działanie mitochondriów. Uszkodzenie fosfolipidowych błon drobnoustrojów na skutek działania związku przyciąga komórki obronne organizmu – granulocyty oraz neutrofile, w efekcie wzmagając proces fagocytozy. W warunkach *in vivo* prowadzi to do skrócenia czasu infekcji na skutek aktywacji naturalnych elementów obronnych gospodarza. Spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej oktenidyny obejmuje bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, grzyby oraz wirusy z otoczką lipidową. Na skuteczność działania oktenidyny nie wpływają znacząco białka osocza, wysięku czy krwi (brak zjawiska „błędu białkowego”) [26]. Obecnie, zgodnie z najlepszą wiedzą autorów, brak jest opisów przypadków wystąpienia dermatoz lub alergii na skutek działania oktenidyny. Oktenidyna cechuje się najwyższym (najkorzystniejszym) wskaźnikiem BI spośród popularnych antyseptyków stosowanych w profilaktyce i leczeniu ran, takich jak chlorheksydyna, jodofory, triklosan, jony srebrne i chlorek benzalkoniowy. Badania wykazały, że oktenidyna tworzy na powierzchni eukariotycznych komórek kompleksy z białkami, charakteryzujące się bardzo niską cytotoksycznością przy jednocześnie zachowanej zdolności do działania przeciwdrobnoustrojowego. Tylko górna warstwa komórek narażona jest na oddziaływanie substancji aktywnej, która wydzielana jest do otoczenia z formujących się na ścianach komórkowych kompleksów, dzięki czemu pozostaje biodo-

Tabela 8. Szczegółowa prezentacja spektrum działania opisywanych antyseptyków [16].

	Bakterie	Przetrwalniki bakteryjne	Grzyby	Wirusy	Pierwotniaki
PVP – I	Tak , skuteczność przeciwdrobnoustrojowa dotyczy wszystkich wegetatywnych form bakterii	Tak , jakkolwiek wg różnych autorów czas kontaktowy wymagany do inaktywacji przetrwalników przy stosowaniu 2% roztworu różni się i wynosi od 5 do 90 minut. Pomimo tych niespójności, brak doniesień o niepowodzeniach w inaktywacji przetrwalników z użyciem PVP-I	Tak	Skuteczny przeciwko wirusom otoczkowym. W roztworze wodnym nieskuteczny przeciwko adenowirusom i HBV. Mechanizm działania przeciwwirusowego nie jest dostatecznie poznany	Tak
OCT	Tak , szerokie spektrum działania dichlorowodorku oktenidyny obejmuje zarówno bakterie Gram(+), jak i Gram(-), w tym szczepy wielooporne	Nie	Tak , oktenidyna jest skuteczna przeciwko <i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Microsporium gypseum</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>	Tak , badania potwierdzają skuteczność oktenidyny przeciwko HBV oraz HSV. Brak skuteczności przeciwko wirusom bezotoczkowym	Tak , w tym <i>Trichomonas</i> spp. (czas kontaktowy – 1 minuta)
CHX	Tak , chlorheksydyna działa silnie na bakterie Gram(+), znacznie słabiej na bakterie Gram(-)	Nie , jakkolwiek chlorheksydyna w stężeniu 0,01% w połączeniu z temperaturą 98–100°C wykazuje nieznaczny efekt bójczy względem form przetrwalnikowych	Tak , na drożdżaki i niektóre dermatofity	Tak , skuteczna przeciwko HIV przy czasie użycia 15–30 sekund, w czasie 2 minut skuteczna przeciwko HSV-1 i 2, >2 minut skuteczna przeciw HBV, nieskuteczna przeciwko wirusom bezotoczkowym	Tak

stępna przez dłuższy czas. Uwalniane w ten sposób stężenia nie są cytotoksyczne. Fenomen ten tłumaczy rozbieżności między początkowymi wynikami uzyskanymi dla oktenidyny *in vitro* a pozytywnymi doniesieniami klinicznymi, potwierdzającymi działanie antyseptyku w leczeniu otarć, ran ciętych oraz w procesie leczenia ran chronicznych [27].

Wykazano, iż w stężeniach 0,05% i czasie użycia 30 minut oktenidyna nie wykazuje działania szkodliwego dla erytrocytów oraz granulocytów. Czynnikiem ten należy brać pod uwagę, oceniając tolerancję rany na antyseptyk [28]. Ponadto w ostatnich latach zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych wykazano, że oktenidyna jest efektywnym oraz bezpiecznym środkiem antyseptycznym, wspomagającym proces leczenia ran (zwłaszcza ran przewlekłych) ze względu na swoją wysoką tolerancję tkankową, jak i wysoką skuteczność bójczą. W badaniu klinicznym została potwierdzona wysoka tolerancja tkankowa w czasie długiej terapii (3 miesiące) z wykorzystaniem oktenidyny, z częstymi aplikacjami środka [29].

Jedną z istotnych cech oktenidyny jest dobra penetracja warstwy biofilmowej. Jest to niezwykle ważna cecha tego związku, ponieważ szacuje się, że blisko 60% infekcji szpitalnych wywołanych jest przez drobnoustroje znajdujące się w tej właśnie, trudnej do eradykacji strukturze przestrzen-

nej. W badaniu *in vitro* przeprowadzonym w 2001 roku 34% biofilmów tworzonych przez pałeczkę ropy błękitnej *Pseudomonas aeruginosa* ulegało całkowitej redukcji pod wpływem działania oktenidyny. W badaniu z 2010 roku przeprowadzonym przez polski zespół [30] oktenidyna cechowała się najwyższą spośród testowanych antyseptyków skutecznością przeciwdrobnoustrojową względem biofilmów tworzonych przez kliniczne szczepy gronkowców koagulazo-ujemnych (CNS), izolowanych z zakażeń ran przewlekłych. Oktenidyna wykazywała także wyższą skuteczność przeciwko biofilmom tworzącym się na implantach ortopedycznych niż stosowany pospolicie w leczeniu ran antybiotyk – gentamycyna [31].

W Tabeli 8 przedstawiono w sposób szczegółowy spektrum działania opisywanych antyseptyków [16].

Powyższe wytyczne zostały opracowane przez interdyscyplinarny zespół ekspertów z różnych dziedzin medycyny celem ujednoczenia i poprawy jakości postępowania u chorych z ranami przewlekłymi objętymi procesem infekcji. Końcowe podsumowanie zawarte w Tabeli 9 powinno być pomocne klinicytom w podejmowaniu trudnych decyzji diagnostyczno-leczniczych i służyć właściwemu postępowaniu leczniczemu.

Tabela 9. Algorytm doboru opatrunków i miejscowych leków antyseptycznych z uwagi na stan mikrobiologiczny rany.

Rana bez oznak infekcji		Rana z ryzykiem infekcji		Rana zainfekowana	
Przemyć ranę: • 0,9% NaCl • Roztwór Ringera • Antyseptyk – lek* BI>1 (w sytuacjach kiedy rana może być zagrożona kontaminacją)		Przemyć ranę : • rekomendowany antyseptyk* BI>1		Przemyć ranę lub/i zastosować przymoczek: • Antyseptyk* BI>1	
Poziom wysięku		Poziom wysięku		Poziom wysięku	
Słaby/umiarkowany	Umiarkowany/silny	Słaby/umiarkowany	Umiarkowany/silny	Słaby/umiarkowany	Umiarkowany/silny
Opatrunek w postaci żelu	Opatrunek w postaci żelu	Opatrunek w postaci żelu	Opatrunek w postaci żelu o właściwościach sekwestracyjnych	Opatrunek antybakteryjny w żelu	Opatrunek antybakteryjny w żelu punktowo
Opatrunek hydrokoloidowy	Opatrunek piankowy	Opatrunek hydrokoloidowy	Opatrunek włókninowy o właściwościach sekwestracyjnych	Opatrunek hydrokoloidowy	Opatrunek włóknisty o właściwościach sekwestracyjnych i/lub zawierający Ag
Opatrunek hydrokoloidowy złożony	Opatrunek hydrokoloidowy złożony	Opatrunek hydrokoloidowy złożony	Opatrunek piankowy	Opatrunek alginianowy i/lub z zawartością Ag	Opatrunek piankowy i lub z zawartością Ag
Hydrofilm	Opatrunek włókninowy o właściwościach sekwestracyjnych				

* – Należy stosować antyseptyk o BI>1 oraz posiadający udokumentowane badania kliniczne świadczące o braku negatywnego wpływu na procesy gojenia w ranie. Opatrunki należy stosować jako pierwotne, ale także jako wtórne. Należy pamiętać, aby nie łączyć opatrunków z zawartością Ag z antyseptykiem zawierającym jod. Częstotliwość zmiany opatrunków i antyseptyków należy dobierać indywidualnie do stanu rany i chorego. W owrzodzeniach tętniczych, w przypadku tzw. suchej martwicy, nie używać opatrunków powodujących nawilżenie rany.

Piśmiennictwo

- Pelka R. The economic situation of chronic wounds. *Krankenpfl J* 1997;35(9):338.
- Gottrup F, Appelqvist J, Price P. Wyniki kontrolowanych i porównawczych badań nad ranami niegojącymi się: zalecenia służące podniesieniu jakości danych w opiece i leczeniu ran. *Leczenie Ran* 2010;7(1–2):13–44.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MD. *Medical Microbiology*. 6th edn. Mosby Year Book, Saint Louis, 2009.
- Percival SL, Cutting K. *Microbiology of Wounds*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2010.
- Biofilms and the role of debridement in chronic wounds. Meeting report. *Wounds UK* 2010;6(1):160–166.
- White RJ, Cutting KF. Critical colonisation of chronic wounds: microbial mechanisms. *Wounds UK* 2008;4(1):70–78.
- Patel S. Investigating wound infection. *Wound Essentials* 2010;5(3):40–47.
- Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs* 2003;41(4):376–382.
- Dissemond J, Assadian O, Gerber V. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol* 2011;24(5):245–255.
- Vowden P, Cooper R. Zintegrowane podejście do leczenia zakażeń ran. *Leczenie Ran* 2007;4(Suppl. 1):S3–S7.
- Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. A fusidic acid-resistant clone of *Staphylococcus aureus* associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(6):873–876.
- Brown EM, Wise R. Fusidic acid cream for impetigo. Fusidic acid should be used with restraint. *BMJ* 2002;324(7350):1394.
- www.legeo.pl/prawo/dziennik-ustaw-2005/160/1358
- www.urpl.gov.pl
- Harding K. Wound infections in clinical practice – an international consensus. *WUWHS*, 2008; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2008.00488.x/pdf>
- Junka A. Nowoczesne antyseptyki – definicje, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. *Forum Zakażeń* 2010;1(3–4):43–51.
- Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1281–1287.
- Hubner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic of skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010;23(5):244–258.
- Bartoszewicz M, Junka A. Biofilm Based Wound Care: strategia leczenia ran przewlekłych objętych procesem infekcyjnym wywołanym przez drobnoustroje w formie biofilmowej. *Leczenie Ran* 2012;9(1):1–6.
- 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(2):108–115.
- Kramer A, Daeschlein G, Kammerlander G et al. An assessment of the evidence on antiseptics: a consensus paper on their use in wound care. *J Wound Care* 2004;13(4):17.
- Szewczyk T, Jawień A, Andruszkiewicz A et al. Zalecenia specjalistycznej opieki pielęgniarskiej nad chorym z owrzodzeniem żylnym goleni. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2007;1(3):112–113.
- Ayello EA, Carville K, Fletcher J et al. Appropriate use of silver dressings in wounds. *International Consensus*; http://www.woundsinternational.com/pdf/content_10381.pdf
- Rosolowska H, Rusiecka J, Fleischer M. Lavasepsis and its significance in wound-healing process. *Zakażenia* 2009;6:43–47.
- Moffatt Ch, Harper P. *Leg Ulcers*. Churchill Livingstone, London, 1997.
- Kramer A, Müller O, Reichwagen G, Widulle S, Heldt H, Nürnberg P. Octenidine, Chlorhexidine, Iodine and Iodophores. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 2008.
- Vanscheidt W, Baur M, May TW, Siebert J. Beeinflussung der Wundheilung bei chronischen Beinulzera durch ein likales Octenidin – dihydrochloridhaltiges Wundantiseptikum. *Hyg Med* 2005;30(5):153–158.
- Wagner KH, Jurss A, Zarembach B, Elmadafa I. Impact of antiseptics on radical metabolism, antioxidant status and genotoxic stress in blond cells: povidone iodine versus octenidine dihydrochloride; *Toxicol In Vitro* 2004;18(4):411–18.
- Vanscheidt W, Harding K, Téot L, Siebert J. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week, treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic – a randomized, double-blind controlled study. *Int Wound J* 2012;9(3):316–323.
- Bartoszewicz M, Junka A, Smutnicka D et al. Skuteczność wybranych antyseptyków badana *in vitro* oraz w warunkach imitujących środowisko rany w stosunku do szczepów CNS izolowanych z zakażeń ran przewlekłych. *Leczenie Ran* 2011;8(1):21–27.
- Bartoszewicz M, Rygiel A, Krzemiński M, Przondo-Mordarska A. Penetration of a selected antibiotic and antiseptic into a biofilm formed on orthopedic steel implants. *Ortop Traumatol Rehab* 2007;9(3):310–318.