

## Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран

**В. В. Привольнев**

Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

**Контакты:** Владислав Владимирович Привольнев vladislav.privolnev@gmail.com

В публикации освещена проблема выбора эффективного антимикробного препарата для лечения хирургических инфекций кожи и мягких тканей в практике врача-хирурга. Дан анализ имеющихся антисептиков и препаратов, содержащих местные формы антибиотиков. Сделан вывод о преимуществах определенных лекарственных форм антибактериальных препаратов и дано обоснование выбора препаратов на основе комбинации бацитрацина и неомицина.

**Ключевые слова:** рана, раневая инфекция, антисептики, антибиотики, бацитрацин, неомицин, местное лечение

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-13-18

### Choice of an agent for the topical treatment of infected wounds

*V. V. Privolnev*

*Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia*

*The article highlighted the issue of selecting an effective antimicrobial agent for the treatment of surgical infections of skin and soft tissue in surgical practice. A critical analysis of the available drugs containing antiseptics and local forms of antibiotics is presented. It is concluded on the benefits of certain drug forms of antibacterials and a rationale for the choice of drugs based on a combination of bacitracin and neomycin is provided.*

**Key words:** wound, wound infection, antiseptics, antibiotics, bacitracin, neomycin, local treatment

#### Актуальность

В настоящее время предпринимаются попытки стандартизировать лечение ран и раневой инфекции в практике врача-хирурга. Создаются и утверждаются к использованию в практике локальные и международные протоколы ведения пациентов с инфицированными ранами. Большие усилия направлены на внедрение в местное лечение ран вспомогательных техник, таких как вакуумная терапия ран, ударно-волновая терапия, использование пептидных факторов роста кожи. И, по нашему мнению, в меньшей степени внимание уделяется разработке и внедрению новых лекарственных препаратов для местного лечения инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), содержащих современные антисептики и антибиотики. Изменить отношение к сложившейся системе лечения ран заставляет рост антибиотикорезистентности и увеличение числа хронических ран [1]. Именно лечение инфицированных хронических ран сейчас является основной проблемой общей хирургии. Только прямые расходы на лечение этой категории пациентов, например, в США достигают 25 млрд долларов в год. Для сравнения, затраты на лечение такой сложной популяции, как пациенты с синдромом диабетической стопы, составляют «всего» 1,5 млрд долларов в год.

Существующие рекомендации по местным антимикробным средствам не содержат указаний на конкретные препараты. Роль антисептиков и местных форм антибиотиков в лечении ран размыта, и создается впечатление, что они обладают равными правами. В реальности местные препараты настолько различны в своем химическом составе, что трудно найти два похожих средства. По этой же причине трудно писать о них, не употребляя коммерческих названий. В связи с этим считаем проведение сравнительного анализа существующих на сегодняшний день на российском рынке препаратов для местного лечения ИКМТ крайне актуальным.

#### Антисептики

При выборе местного антимикробного препарата для лечения ИКМТ хирург прежде всего надеется на антисептики. В I и II фазах раневого процесса основные патологические процессы в ране обусловлены раневой инфекцией и некрозом (инфекционной, сосудистой, смешанной этиологии) [1, 2]. Применение антисептических растворов способно ускорить ликвидацию инфекции, препятствовать вторичному инфицированию [3]. На выбор хирурга существует много антисептиков, и их эффективность в отношении раневой

инфекции подтверждена многочисленными исследованиями. Но на практике антимикробные свойства антисептиков могут нивелироваться их отрицательным влиянием на развитие грануляций в ране [4, 5]. По сути, применение антисептика — это хирургическая процедура, направленная на временное сокращение числа микроорганизмов в ране в пределах сохранения жизнеспособности тканей человека. Полная ликвидация возбудителей легко может быть достигнута методами физической или биологической антисептики. Но мы понимаем, что применение, например, высоких доз облучения в качестве средства антисептики неприемлемо для человека. Использование же личинок мух требует отработки соответствующих технологий, может вызвать ряд эстетических проблем и быть не принято пациентом как эффективное средство обработки раны [6, 7]. Поэтому в рутинной клинической практике наибольшее распространение получили химические антисептики, которые в безопасных концентрациях применяются для лечения раневой инфекции [8].

Первичная цель применения антисептиков — устранение или сокращение числа микроорганизмов в ране, и с этой целью справляется большинство растворов, применяемых уже много десятилетий. Вторичная цель — оказать положительный эффект на пролиферацию и регенерацию тканей. Эту задачу не выполняют традиционно применяемые препараты. Напротив, большое число антисептиков уличено в негативном влиянии на раневую процесс. Созданы многочисленные «подсказки» для хирургов с целью ограничить применение потенциально опасных растворов [1, 9, 10].

Существующие в настоящее время рекомендации по использованию антисептиков сводятся к следующему:

- не использовать спиртовые растворы антисептиков для лечения ран (вызывают ожог незрелых грануляций, усиливают болевой синдром);
- избегать использования антисептиков, окрашивающих ткани в ране (затрудняет анализ ситуации в ране). Большинство окрашенных антисептиков являются цитотоксичными;
- не использовать 3 % перекись водорода вне I фазы раневого процесса (агрессивное действие свободного кислорода не только на микроорганизмы, но и на очаги эпителизации);

- не использовать растворы перманганата калия для лечения ран (выраженное подсушивающее действие вплоть до некроза эпидермиса и окраска тканей);
- ограничить применение некоторых антисептиков растительного происхождения (например хлорофиллипта) в связи с дефицитом доказательных данных об их эффективности и безопасности [11].

При выборе антисептика предпочтение отдают препаратам с широким спектром действия против смешанной микрофлоры. Оптимальными антисептиками в настоящее время являются: повидон-йод, мирамистин, хлоргексидин и некоторые другие [7, 12]. Обладая антимикробным действием, данные растворы наносят тканям пациента минимальный ущерб. Кратность обработки зависит от выраженности воспаления и характера экссудата. Как правило, нет показаний для применения антисептиков лишь для лечения в III фазе раневого процесса, за исключением обработки кожи вокруг раны в целях профилактики вторичного инфицирования [9]. Назначение антибактериального местного антисептика в амбулаторных условиях будет неизбежно связано с обучением пациента корректному применению растворов и дополнительным контролем того, сколько пациенту «не жалко» применить антисептика на рану и окружающие непораженные ткани [13].

Альтернативой растворам антисептиков является назначение местной формы антибиотика. В ряде ситуаций при инфицированных ранах лучше выбрать антибиотик для местного применения, чем учить пациента использовать безопасные для тканей антисептики.

### Местные формы антибиотиков

Локальное применение антибиотиков может вылечить раневую инфекцию. Такой же эффект может произвести и системная антибиотикотерапия. Но последняя ассоциирована с рядом решений: выбор пути введения, кратности, учет аллергического анамнеза, прогнозирование и лечение нежелательных лекарственных явлений и др. Где же объяснение, какие раны еще можно лечить местными антибактериальными препаратами, а для каких этого уже недостаточно?

В табл. 1 даны разъяснения о месте локальной и системной антибиотикотерапии в лечении инфицированных ран [14, 15].

Используя критерии диагностики сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, мы можем клини-

Таблица 1. Место локальной и системной терапии в лечении инфицированных ран

Степень развития инфекции	Контаминация	Колонизация	Местная инфекция	Распространенная инфекция	Системная инфекция
Рекомендации	Местные антимикробные средства показаны только в целях профилактики инфицирования		Показано применение местных антимикробных средств	Показано сочетание системных антибиотиков и местных антимикробных средств	

чески поставить диагноз системной инфекции. Но в медицинской литературе нет четкого различия между местной и распространенной раневой инфекцией (табл. 2).

**Таблица 2.** Дифференциация местной и распространенной раневой инфекции

Местная инфекция	Распространенная инфекция
<b>Острые раны (хирургические, травматические раны и ожоги)</b>	
1. Появление или усиление симптомов воспаления – гиперемии, местной гипертермии, отека, гнойного экссудата. 2. Лихорадка. 3. Остановка или замедление раневого процесса. 4. Формирование абсцесса. 5. Появление неприятного запаха из раны	Те же симптомы, что и для местной инфекции, плюс: 1. Распространение гиперемии за пределы первичного очага. 2. Появление лимфангита и лимфаденита. 3. Появление крепитации мягких тканей
<b>Хронические раны (диабетическая стопа, трофические венозные язвы, пролежни и др.)</b>	
1. Боли в ране. 2. Отек окружающих рану тканей. 3. Кровотечение из раны. 4. Незрелые рыхлые грануляции. 5. Изменение запаха от раны. 6. Побледнение дна раны. 7. Увеличение количества гнойного отделяемого. 8. Индурация раны. 9. Появление карманов и затеков	Те же симптомы, что и для местной инфекции, плюс: 1. Гиперемия, индурация, крепитация, изменение окраски распространяются на окружающие рану ткани. 2. Ухудшение общего состояния пациента

Таким образом, местное применение топических антибиотиков показано в четком диапазоне от профилактики инфицирования острых ран в случаях наличия факторов риска со стороны пациента до местной инфекции, а также в сочетании с системной терапией при распространенной раневой инфекции.

Основные продукты, доступные хирургам, представлены в табл. 3.

Любая мазь, содержащая антибиотик, обладает потенциальными преимуществами и недостатками при лечении раневой инфекции [16, 17].

Преимущества:

- высокая концентрация антибиотика в месте хирургической инфекции;
- ограниченное количество препарата;
- минимальное системное антибактериальное действие и системная токсичность;
- возможность применения препаратов, еще недоступных для системной терапии;
- при отсутствии сопутствующей системной антибиотикотерапии снижается риск формирования антибиотикорезистентности;
- дополнительное внимание к ране при использовании местных средств;

- простота в использовании позволяет уменьшить время пребывания в стационаре и перевести больше пациентов на амбулаторное лечение;
- повышает приверженность лечению у некоторых категорий пациентов (дети).

Недостатки:

- небольшой выбор эффективных антибиотиков для местного применения;
- слабая пенетрация антибиотика в ткани или отсутствие подобных исследований ограничивают применение местных форм при инфекциях глубоких тканей;
- при нанесении на большую площадь возможен системный эффект препарата;
- возможны гиперчувствительность и дерматит окружающих тканей;
- все местные средства потенциально способны замедлять регенерацию тканей;
- сложно дозировать;
- необходимо многократное местное применение;
- контейнер, содержащий препарат, может стать контаминированным при длительном применении.

Любое применение местной формы антибиотика может сопровождаться ростом устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам. Однако, если антибиотик для местного применения не используется системно, риск роста резистентности значительно снижается [9, 17]. Например, бацитрацин и мупироцин, обладая достаточной шириотой антибактериального спектра, не используются системно, что делает их практически идеальными препаратами для местного использования при ИКМТ [18, 19]. Местное применение комбинации бацитрацина и неомицина не приводит к абсорбции данных препаратов даже при поврежденной коже и слизистых. В теории с увеличением площади и кратности нанесения таких препаратов увеличивается и риск системного действия [20–22]. И хотя подобных исследований не проводилось, хирурги в амбулаторных условиях не используют местные антибактериальные препараты на больших площадях (более 10 % поверхности тела) [15, 19]. В подобных ситуациях приоритет имеют растворы антисептиков с их неселективным действием на флору [4]. Назначение комбинации местных антимикробных препаратов в ряде случаев связано с дополнительным риском формирования антибиотикорезистентности и перекрестных аллергических реакций. Для комбинации бацитрацина и неомицина этот риск оценивается как низкий [20, 23].

При кажущемся на первый взгляд многообразии выбор существенно ограничен. Табл. 3 иллюстрирует, что в реальности мы имеем дело всего с несколькими эффективными препаратами, из которых половина имеет очень узкий спектр применения.

Таблица 3. Характеристика средств для лечения раневой инфекции, содержащих антибактериальные вещества

Продукт	Спектр возбудителей	Преимущества	Недостатки	Стоимость	Комментарий
Бацитрацин	Активен в отношении большинства грамположительных возбудителей	Активность в ране не снижается при кровотечении, скоплении экссудата и некрозах; минимальная абсорбция; резистентность почти не встречается; нет перекрестной резистентности с другими антибиотиками	При применении возможны аллергические реакции	Р	Применяется широко; может быть использован и в целях профилактики
Фузидиевая кислота	Активна в отношении стафилококков, стрептококков, коринебактерий и клостридий	Отлично проникает в кожу и ткани	Рекомендуется применять трижды в сутки; возможны аллергические дерматиты и развитие резистентности у стафилококка	РР	Не разрешена к применению в ряде стран, включая США
Гентамицин	Активен в отношении ограниченного числа возбудителей, особенно в стационаре	Дешев в производстве	Возможно формирование перекрестной резистентности; необходимо применять несколько раз в сутки	Р	Показан для первичных инфекций кожи
Метронидазол	Активен против большинства клинически важных анаэробов	Уменьшает специфический запах при анаэробной инфекции	Возможно формирование перекрестной резистентности	РР	Имеет строгие и специфические показания для применения при хирургических инфекциях
Мупироцин	Активен против большинства клинически значимых грамположительных аэробов, кроме энтерококков, и против некоторых грамотрицательных возбудителей	Аллергические реакции крайне редки	Может вызывать жжение и раздражение кожи. При длительном применении формируется резистентность к стафилококку	РР	Также используется для эрадикации носительства метициллин-резистентных <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
Неомицин	Активен против ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов	Не препятствует реэпителизации	При использовании больших объемов в растворах для промывания полостей может оказать системное токсическое действие	Р	Рекомендуется использовать только в комбинации с другим антибиотиком
Полимиксин В	Активен в отношении большинства грамотрицательных возбудителей и некоторых грамположительных	Хорошо распределяется в тканях	Возможно токсическое действие на почки и нервную ткань	Р	Рекомендуется использовать в комбинации с другим антибиотиком
Ретапамулин	Активен против стафилококков (кроме MRSA), стрептококков, облигатных анаэробов	Активен при мупироцин-резистентном стафилококке	Не исследовано применение на слизистых	РРР	Рекомендован для поверхностных инфекций кожи
Сульфадиазин серебра	Активен в отношении широкого спектра возбудителей	Аллергические реакции редки	Возможны перекрестные реакции с сульфаниламидами	РР	Более эффективен при инфицированных ожогах
Хлорамфеникол	Активен против узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Дешевый	Слабое антимикробное действие при местном применении	Р	Рекомендован для поверхностных инфекций кожи
Офлоксацин	Активен против узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Дешевый	Умеренное антимикробное действие при местном применении	Р	Позиционируется как замена препаратов с хлорамфениколом

В настоящее время вопрос стоимости терапии также остается актуальным. То есть существует достаточно узкий круг современных лекарственных форм в виде порошков и мазей с действительно активными антибиотиками, не используемыми системно (бацитрацин, мупироцин, неомицин). Применение последних не сопровождается риском селекции перекрестной устойчивости к другим антимикробным препаратам, является приемлемым по риску аллергических реакций, стоимости и спектру антибактериальной активности [16, 17]. Создание комбинаций этих адекватных препаратов могло бы улучшить лечение ИКМТ. Следует отметить, что комбинация неомицина и бацитрацина существует уже много лет в разных местных формах и активно применяется в лечении ИКМТ в России и за рубежом [24].

Большинство неосложненных ИКМТ, возникающих вследствие нарушения защитных свойств кожи (абсцедирующий фурункул, карбункул, гидраденит, неосложненный абсcess и флегмона), являются примерами мономикробной этиологии (*Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*). Свежие травматические раны и ожоги также инфицируются представителями микрофлоры кожи. Осложненные ИКМТ, сопровождающиеся развитием некрозов и глубоким проникновением инфекции (в амбулаторной практике — инфицированные трофические язвы, укусы, инфекции при синдроме диабетической стопы), а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перианальная область) представляют собой примеры с полимикробной этиологией [4, 15, 25, 26]. Разнообразные комбинации грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки и энтерококки) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер) в возможной ассоциации с анаэробами (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии и др.) могут вызывать подобные состояния. В отношении всех этих возбудителей активно сочетание бацитрацина и неомицина [25–27].

Комбинация бацитрацина с неомицином обладает подходящим спектром антимикробного действия для лечения основной массы ИКМТ. Бацитрацин активен в отношении большого числа грамположительных кокков, клостридий, коринебактерий и некоторых грамотрицательных возбудителей (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*). Неомицин добавляет комбинации активность по отношению к грамотрицательной и грамположительной флоре, включая возбудителей, выявляемых в хронических ранах, — *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria mono-*

*cytogenes*, *Escherichia coli* и др. [21, 23, 26, 27]. Таким образом, по антимикробному спектру оба компонента дополняют друг друга и активны в отношении возбудителей как в свежих инфицированных ранах, так и в хронических. Следует отметить, что комбинация препаратов не перекрывает такого нозокомиального возбудителя, как *Pseudomonas*. Длительность бактерицидного эффекта комбинации препаратов в составе мази и порошка позволяет рекомендовать кратность перевязок не чаще 1 раза в сутки [26]. Вероятность системного действия в результате всасывания крайне мала; если это и произошло, то период полувыведения препаратов составляет 2–3 ч [25]. При этом способность бацитрацина попасть в системный кровоток значительно ниже, чем неомицина. Оба препарата не меняют своих локальных антимикробных свойств в присутствии экссудата, крови, некротических масс и также не влияют на скорость раневого процесса в отличие от большинства антисептиков, которые способны замедлить ранозаживление посредством цитотоксического эффекта. С практической точки зрения наличие двух форм (порошка и мази) баноцина является дополнительным преимуществом, так как позволяет охватить большее число ран с различной степенью экссудации на разных этапах лечения, а также использовать препарат в комбинации с перевязочным материалом [22, 23].

### Заключение

Оптимальный выбор местного препарата при неосложненных ИКМТ является одним из главных условий победы, поскольку эти нозологии не требуют ответственных хирургических манипуляций и скорость их разрешения мало зависит от дополнительных методов терапии. Устранение из клинической практики антисептиков, негативно влияющих на регенерацию в ране, и средств, содержащих антибиотики для системного применения, позитивно отразится на популяции пациентов с амбулаторными ИКМТ.

Выбор местного антибактериального препарата на основе бацитрацина и неомицина для лечения ИКМТ ликвидирует споры о преимуществах и недостатках отдельных химических антисептиков. Данная комбинация полностью перекрывает спектр возбудителей, ответственных за раневую инфекцию в амбулаторной практике и во многих случаях хирургических инфекций в стационаре. Нет данных о негативном влиянии комбинации препаратов на регенерацию тканей. Микробиологические данные показывают, что комбинация сохранит актуальность в отношении ИКМТ в будущем.

