

MACIEJ SOPATA¹, ARKADIUSZ JAWIENI², BEATA MROZIKIEWICZ-RAKOWSKA³, ZOFIA AUGUSEWICZ⁴, MARTA BAKOWSKA⁵, IRENA SAMSON⁶, MARCIN GABRIEL⁷, TOMASZ GRZELA⁸, TOMASZ M. KARPIŃSKI⁹, IZABELA KUBERKA¹⁰, ZBIGNIEW KRASIŃSKI⁷, MARIUSZ KÓZKA¹¹, PAULINA MOŚCICKA¹², BARTOSZ MAŃKOWSKI¹³, PRZEMYSŁAW MAŃKOWSKI¹⁴, JERZY SIKORSKI¹³, ANNA SOBIESZEK-KUNDRO¹⁵, MARIA T. SZEWCZYK¹², PIOTR SZOKA¹⁶

¹Pracownia Leczenia Ran Przewlekłych, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Palium, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Oddział Chirurgii Ogólnej, Copernicus PL sp. z o.o., Gdańsk

⁵Specjalistyczny Ośrodek Leczenia Ran i Zespołu Stopy Cukrzycowej Magma-Med, Rzeszów

⁶Okręgowa Izba Pielęgniarek i Położnych, Gdańsk

⁷Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny Poznań, Poznań

⁸Pracownia Biologii Molekularnej, Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

⁹Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

¹⁰Zakład Chorób Układu Nerwowego, Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹¹Oddział Kliniczny Chirurgii Naczyniowej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

¹²Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Leczenia Ran Przewlekłych, Katedra Pielęgniarstwa Zabiegowego, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

¹³Klinika Chirurgii Urazowej, Leczenia Oparzeń i Chirurgii Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

¹⁴Katedra i Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

¹⁵Oddział Dermatologiczny, Wojewódzki Szpital Zespolony, Elbląg

¹⁶Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

WYTYCZNE

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA MIEJSCOWEGO W RANACH NIEZAKAŻONYCH, ZAGROŻONYCH INFEKCJĄ ORAZ ZAKAŻONYCH – PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH SUBSTANCJI PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RAN. ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA LECZENIA RAN

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Maciej Sopata, Pracownia Leczenia Ran Przewlekłych, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Palium, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, os. Rusa 55, 61-245 Poznań, e-mail: maciej.sopata@skpp.edu.pl

WSTĘP

Pomimo coraz większej dostępności licznych preparatów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym oraz wspomagającym proces gojenia, leczenie ran przewlekłych jest stałym wyzwaniem dla współczesnej medycyny i znaczącym problemem ekonomicznym w opiece zdrowotnej. Szacuje się, że w krajach uprzemysłowionych problem ran przewlekłych dotyczy ok. 1–1,5% populacji oraz ok. 3% populacji powyżej 60. roku życia [1, 2]. Według najnowszych danych w Polsce jest niemal 500 tys. takich pacjentów, a w USA nawet 4,5 mln. Częstość występowania ran przewlekłych stale wzrasta, co wiąże się m.in. z postępującym procesem starzenia się społeczeństwa. Takie schorzenia, jak cukrzyca, miażdżyca naczyń obwodowych czy

otyłość, predysponują do występowania ran przewlekłych. Najczęstsze ich postaci to: owrzodzenie żyłne, mieszane lub tętnicze goleni, zespół stopy cukrzycowej oraz odleżyny. Równie istotnym czynnikiem jest obecność drobnoustrojów, które mogą prowadzić do rozwoju zakażenia, a tym samym zakłócają proces gojenia. Dlatego niezwykle ważne jest kompleksowe leczenie miejscowe obejmujące stosowanie specjalistycznych opatrunków i preparatów o działaniu antyseptycznym, które są kluczowym elementem procesu terapeutycznego [3–5].

Niniejsze opracowanie ma na celu usystematyzowanie wiedzy na temat dostępnych metod leczenia ran, ze szczególnym uwzględnieniem ran narażonych lub objętych procesem infekcji, a także porównanie dostęp-

nych środków o działaniu antyseptycznym, które mogą dodatkowo wspomagać proces gojenia.

OCENA MIKROBIOLOGICZNEGO STANU RANY

Bakterie są najważniejszym czynnikiem etiologicznym zakażenia ran. W ranach przewlekłych najczęściej izolowanymi bakteriami tlenowymi są: *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazoujemne, paciorkowce beta-hemolizujące, *Enterococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. i *Pseudomonas aeruginosa*. Coraz częściej wykrywane są również *Acinetobacter* sp. i *Stenotrophomonas maltophilia*. Wśród mikroorganizmów beztlenowych przeważają bakterie z rodzaju *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* oraz *Propionibacterium acnes*. Istotnym czynnikiem patogennym w zakażeniach ran są również grzyby, głównie z rodzaju *Candida* [6].

Duży problem stanowią zakażenia ran pooperacyjnych. Znaczenie tych infekcji wynika zarówno z wydłużania się procesu gojenia ran pooperacyjnych, a co za tym idzie – z ryzyka powikłań septycznych, jak i istotnego zwiększania kosztów terapii. Według opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w Polsce wśród pacjentów po zabiegach w ranach dominowały następujące bakterie: *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) – 31,2%, *Acinetobacter baumannii* – 26,4%,

Pseudomonas aeruginosa – 24,7%, *S. aureus* wrażliwy na metycylinę (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* – MSSA) – 21,2%, *Enterobacter cloacae* – 16,8%, *Enterococcus faecalis* – 15,6%, *Enterococcus faecium* – 13,8%, *Escherichia coli* – 10,5%. W 1–5% izolowano również inne pałeczki Gram-ujemne: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens* oraz należące do rodzaju *Klebsiella*, *Proteus* i *Citrobacter*. Wśród grzybów dominowały: *Candida albicans* – 67,3%, *Candida glabrata* – 21,2%, *Candida tropicalis* – 5,8%, *Aspergillus* spp. – 3,9% [7]. Najczęstsze patogeny izolowane z ran zakażonych przedstawiono w tabeli 1 [6–12].

Warto podkreślić, że w ranach mogą się pojawić także patogeny rzadko występujące u człowieka, takie jak: *Alcaligenes faecalis*, *Citrobacter amalonaticus*, *Kocuria kristinae* i *Pseudomonas stutzeri* [8]. Rzadkie i nietypowe wtórne zakażenia ran przewlekłych mogą być spowodowane przez *Erysipelothrix rhusiopathiae* pochodzący z surowego mięsa oraz *Mycobacterium marinum* i *M. ulcerans* występujące w zbiornikach wodnych [9]. Dlatego niezwykle istotna jest prawidłowa diagnostyka mikrobiologiczna. Wykazano, że jedynie ok. 7% posiewów z ran jest jałowych [10]. Jednocześnie w klasycznych hodowlach izolowane są średnio dwa gatunki bakterii, natomiast metody molekularne, np. sekwencjonowanie 16S rDNA, pozwalają na wykrycie w tej samej próbce średnio 15 gatunków bakterii tlenowych i beztlenowych. Metody molekularne mogą służyć

TABELA 1. Najczęstsze patogeny izolowane z zakażonych ran (na podstawie [6–12])

Bakterie tlenowe i fakultatywnie beztlenowe (rozwijające się zarówno w obecności tlenu, jak i warunkach beztlenowych)	Bakterie beztlenowe (rozwijające się w warunkach beztlenowych)	Grzyby
<i>Staphylococcus aureus</i> gronkowce koagulazoujemne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Clostridium</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp. <i>Prevotella</i> sp. <i>Porphyromonas</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Veillonella</i> sp. <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Aspergillus</i> sp.

również do identyfikacji bakterii niehodowalnych lub trudno hodowalnych [11]. Nie oznacza to jednak, że na co dzień musimy posługiwać się analizą molekularną. Ograniczeniem są koszty badań oraz brak wytycznych, jak należy interpretować w praktyce klinicznej wyniki uzyskane za pomocą takich metod.

W razie rozwoju zakażenia, niezależnie od czynnika etiologicznego, należy podjąć leczenie [13]. Szczególną sytuacją jest rana przewlekła, w przypadku której istotnego znaczenia nabiera wysięk. Wilgotne środowisko rany, obfite w substancje odżywcze to doskonałe warunki do rozwoju drobnoustrojów. Zgodnie z aktualnymi danymi we wszystkich ranach przewlekłych obecna jest kolonizacja bakterii. Wiadomo, że kolonizacja nie jest równoznaczna z infekcją, chociaż może do niej prowadzić. Bakterie i grzyby mogą występować w ranie w formie planktonicznej (w postaci pojedynczych komórek) oraz w postaci biofilmu. Biofilm jest strukturą złożoną często z różnego rodzaju organizmów otoczonych wytworzoną przez nie warstwą substancji organicznych i nieorganicznych. Najbardziej istotne są polimery zewnątrzkomórkowe tworzące tzw. matriks. Wewnątrz biofilmu wiele bakterii przechodzi w stan hibernacji, czyli w formy metabolicznie nieaktywne, odporne na działanie antybiotyków. Wraz ze wzrostem biofilmu uwalniają się z niego mikroorganizmy w formie planktonicznej lub drobne jego fragmenty, które przemieszczają się i mogą przytwierdzać do innych części łożyska rany, tworząc nowe kolonie. Prowadzi to do rozprzestrzenienia się infekcji, a w skrajnych przypadkach do infekcji uogólnionej (posocznicy). Drobnoustroje obecne w biofilmie, chronione przez matriks, unikają odpowiedzi immunologicznej gospodarza, a także charakteryzują się wysokim stopniem oporności na antybiotyki. W trakcie zakażenia komórki układu odpornościowego gospodarza uwalniają enzymy, cytokiny i reaktywne formy tlenu (ROS), które powodują niszczenie tkanek i nasilenie procesu zapalnego. Następstwem może być zaburzenie gojenia lub całkowite jego zahamowanie [14, 15]. Niestety, antybiotyki charakteryzują się najczęściej niskim stopniem penetracji w obrębie biofilmu, a tym samym małą skutecznością. Wobec tego w ranach z biofilmem miejscowe zastosowanie antybiotyku może spowodować tymczasowe zmniejszenie liczby mikroorganizmów, jednak komórki nieaktywne metabolicznie wewnątrz biofilmu są rezerwuarem rozwoju zakażenia. Po zakończeniu działania antybiotyku następuje odtworzenie struktury biofilmu. Zastosowanie antybiotykoterapii w leczeniu ran

przewlekłych może też prowadzić do rozwoju oporności drobnoustrojów na antybiotyki [15]. Rozpoznanie początkowego zakażenia rany może być trudne m.in. z powodu braku odpowiednich metod diagnostycznych. Klasyczne metody hodowli umożliwiają diagnostykę jedynie części gatunków zasiedlających ranę. Problemem jest identyfikacja mikroorganizmów beztlenowych oraz trudno hodowalnych i niehodowalnych. Dlatego niezwykle ważne są objawy kliniczne sugerujące rozwój biofilmu i zakażenia w ranie. Należą do nich m.in. duża ilość znekrotyzowanej tkanki w łożysku rany, połyskliwość (szklistość) rany, powłoka fibrynowa, zwiększony wysięk, nieprzyjemny zapach lub brak postępów w procesie gojenia [14]. Obecnie w celu potwierdzenia występowania biofilmu oraz identyfikacji patogenów coraz częściej stosuje się nowoczesne metody, takie jak mikroskopia sił atomowych, spektrometria masowa MALDI-TOF MS oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Niestety bardzo wysoka cena aparatury stanowi barierę uniemożliwiającą ich powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej [15].

Biofilm jako struktura złożona z różnorodnych organizmów wykazuje dużą odporność na działanie antybiotyków, w tym także stosowanych miejscowo. Z tego powodu szczególnego znaczenia nabierają metody miejscowego usuwania materiału biologicznego oraz usuwania bezpośrednich przyczyn powstania owrzodzenia.

Profilaktyka w walce z biofilmem polega na usuwaniu drobnoustrojów, które nie zdążyły wytworzyć bariery ochronnej. Jednym ze sprawdzonych sposobów jest skuteczne oczyszczenie rany (*debridement*). W zależności od lokalizacji i wielkości owrzodzenia stosowane są różne metody – od chirurgicznych poprzez enzymatyczne, biologiczne, autolityczne po oczyszczanie za pomocą urządzeń wykorzystujących ultradźwięki [15].

Można powiedzieć, że prawidłowa diagnostyka mikrobiologiczna to kluczowy element procesu leczenia ran. Warunkiem uzyskania wiarygodnego wyniku badania mikrobiologicznego jest prawidłowe przeprowadzenie wszystkich jego etapów, tj. pobrania, przechowywania i transportu materiału do laboratorium, samego procesu analitycznego oraz interpretacji uzyskanego wyniku. W tym celu konieczna jest stała współpraca mikrobiologów z klinicystami. Ważne jest uwzględnienie najnowszej wiedzy z zakresu czynników etiologicznych zakażeń, ich mechanizmów oporności

oraz patogenności, a także analiza sytuacji epidemiologicznej w danej placówce. Kompleksowa diagnostyka mikrobiologiczna umożliwia pełną analizę zagrożenia i pozwala na ograniczenie rozprzestrzeniania się zakażeń wewnątrz placówki [16]. Szczególne znaczenie ma prawidłowe dostarczenie takiego materiału w dobie pandemii COVID-19. Należy jednak podkreślić, że **rana nie jest miejscem generującym zakażenie wirusem SARS-CoV-2.**

DODATKOWE BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Dodatkowe badania diagnostyczne przeprowadza się w celu ustalenia etiologii leczonej rany. Pozwalają one na wprowadzenie optymalnego schematu terapeutycznego, niekiedy obejmującego redukcję innych czynników wpływających niekorzystnie na proces gojenia, m.in. zaburzeń ukrwienia. Jednym z takich badań jest ocena wskaźnika kostka-ramię (*ankle-brachial index* – ABI), który pozwala na wstępną ocenę stopnia ukrwienia tętnic kończyn dolnych. Do uzyskania pełnego obrazu klinicznego niezbędne jest jednak wykonanie diagnostyki obrazowej (*duplex-Doppler*) obejmującej ocenę układu tętniczego i żylnego. W pierwszym przypadku badanie umożliwia wykrycie obecności odcinkowych zwężeń lub niedrożności poszczególnych odcinków tętnic z określeniem następstw hemodynamicznych zmian i stopnia rozwoju krążenia obocznego. Ultrasonograficzne mapowanie układu tętniczego pozwala na podjęcie decyzji o konieczności wdrożenia postępowania rewaskularyzacyjnego oraz na wybór jego formy [17]. Badanie układu żylnego umożliwia ocenę drożności i wydolności głównych pni żył głębokich, powierzchownych i przesywających oraz określenie, czy etiologia żylna ma znaczenie w przypadku danej rany i jak duże [18].

Jednoczesna obrazowa ocena układu żylnego i tętniczego decyduje o możliwości prowadzenia terapii zachowawczej, m.in. o zastosowaniu kompresjoterapii w przypadku owrzodzeń o etiologii żylniej. Jeśli owrzodzenia utrzymują się przez wiele tygodni pomimo prawidłowego leczenia, należy pamiętać o diagnostyce histopatologicznej, która pozwala na ustalenie przyczyny, np. w przypadku owrzodzenia nowotworowego czy piodermii zgorzelinowej. Należy podkreślić, że kluczowa jest czujność onkologiczna i wykluczenie procesu nowotworowego w ranie, do którego może dojść w związku z przewlekłym stanem zapalnym. Najczęstszą postacią nowotworu w ranach przewlekłych jest rak kolczystokomórkowy.

Dodatkowe badania diagnostyczne umożliwiają wprowadzenie leczenia polegającego na bezpośrednim usuwaniu przyczyny zaburzeń gojenia, co w połączeniu z leczeniem miejscowym może znacznie zwiększyć skuteczność procesu terapeutycznego [15, 19].

PATOFIZJOLOGIA ZAKAŻEŃ RAN PRZEWLEKŁYCH

Drobnoustroje mogą przedostawać się do rany poprzez relokację bytujących na skórze gospodarza fizjologicznych drobnoustrojów, zasiedlenie drobnoustrojów ze środowiska zewnętrznego spowodowane ruchem powietrza lub poprzez wodę. Źródłem może być też personel i sprzęt użyty do zmiany opatrunku.

Zanim pojawią się cechy zakażenia, muszą powstać szczególne warunki sprzyjające jego rozwojowi. W pierwszej kolejności dochodzi do kontaminacji, a następnie kolonizacji krytycznej. Kontaminacja to stan zakażenia rany drobnoustrojami przy jednoczesnym braku reakcji ze strony gospodarza. Procesy zachodzące w ranie nie ulegają zmianie i nie pogarszają stanu rany, natomiast namnażanie się bakterii może prowadzić do upośledzenia procesów gojenia, a w efekcie stymulacji procesu zapalnego. Taki stan nazywamy kolonizacją krytyczną. Etap ten może bezpośrednio poprzedzać infekcję [15, 20, 21]. W zależności od liczby drobnoustrojów, tempa ich namnażania oraz stanu immunologicznego gospodarza wyróżniamy następujące stany mikrobiologiczne rany: kontaminacja, kolonizacja, kolonizacja krytyczna, infekcja miejscowa, infekcja ogólnoustrojowa (tab. 2, ryc. 1) [15].

Należy pamiętać, że obecność drobnoustrojów w ranie wykazana metodami mikrobiologicznymi nie jest jednoznaczna z infekcją. O rozwoju zakażenia świadczą znaczne pogorszenie się stanu rany, opóźnienie procesu gojenia oraz nasilone dolegliwości bólowe przy jednoczesnej silnej odpowiedzi immunologicznej organizmu [15, 20, 21]. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe czynniki, można stwierdzić, że ryzyko infekcji jest proporcjonalne do liczby patogenów i ich wirulencji, tj. zdolności do wywołania infekcji, oraz odwrotnie proporcjonalne do wydolności układu odpornościowego pacjenta [22].

Postępowanie oraz dobór środków przeciwbakteryjnych i opatrunków specjalistycznych zależą od stanu rany. Klasyfikując rany na niezakażone, zakażone oraz zagrożone infekcją, można posłużyć się skalą W.A.R. (*Wounds At Risk*) [15, 20, 23].

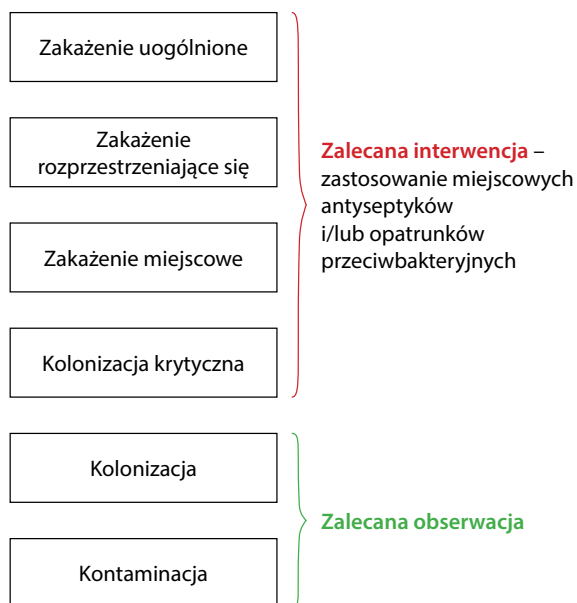
Należy również uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia infekcji, do których zaliczamy:

- I czynnik – związany z etiologią zakażenia (rodzaj i właściwości chorobotwórcze drobnoustroju) [15];

TABELA 2. Zmiany stanu mikrobiologicznego rany [15]

Stan mikrobiologiczny rany	Opis	Postępowanie
kontaminacja	drobnoustroje są obecne w ranie, przylegają do tkanek, nie proliferują	użycie bezpiecznych dla tkanek środków przeciwdrobnoustrojowych
kolonizacja	drobnoustroje są obecne w ranie i namnażają się, ale nie ma klinicznie istotnej odpowiedzi immunologicznej gospodarza	
kolonizacja krytyczna	dochodzi do znacznego namnażania się drobnoustrojów, ale brak klasycznych oznak infekcji poza opóźnieniem gojenia na skutek wydzielania toksyn przez bakterie	użycie bezpiecznych dla tkanek środków przeciwdrobnoustrojowych z dodatkiem surfaktantu w celu dodatkowego oczyszczenia, rozbicia i usunięcia biofilmu, na tym etapie należy rozważyć potrzebę użycia opatrunków specjalistycznych zawierających substancje przeciwdrobnoustrojowe, istotna jest redukcja liczby drobnoustrojów oraz przywrócenie równowagi mikrobiologicznej rany
infekcja miejscowa	występują objawy kliniczne, dochodzi do odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz typowych oznak infekcji (zaczerwienienie ok. 2 cm mierzone od brzegu rany z tendencją do rozszerzania się)	użycie bezpiecznych dla tkanek środków przeciwdrobnoustrojowych z dodatkiem surfaktantu w celu dodatkowo oczyszczenia, rozbicia i usunięcia struktury biofilmu, na tym etapie należy dodatkowo miejscowo zastosować preparat o potwierdzonej skuteczności bójczej i dużym indeksie biogodności, nie jest rekomendowane zastosowanie miejscowych antybiotyków, zaleca się także użycie opatrunków specjalistycznych z dodatkiem substancji przeciwdrobnoustrojowej
infekcja ogólnoustrojowa	poza objawami infekcji miejscowej dochodzi do reakcji immunologicznej ustrojowej przejawiającej się m.in. leukocytozą, wzrostem stężenia białka C-reaktywnego, prokalcytoniny itd.	kontynuowanie postępowania jak w przypadku infekcji miejscowej, dodatkowo należy podać antybiotyk działający ogólnoustrojowo i przeciwdziałać rozwojowi sepsy

- II czynnik – elementem wpływającym na ryzyko zakażenia jest kondycja chorego (skrajne grupy wiekowe, zaburzenia odporności, złe odżywianie, wyniszczenie, stres, nadużywanie alkoholu, nikotyzm, niedokrwienie tkanek w postaci mikro- i makroangiopatii, otyłość, choroby infekcyjne, nowotwory) [24]; u 45% chorych na cukrzycę z zespołem stopy cukrzycowej dochodzi do rozwoju cech zakażenia [25], osłabiona odporność u pacjentów z cukrzycą spowodowana jest ograniczoną aktywnością komórek odpowiedzialnych za poszczególne fazy obrony przed infekcją, w tym leukocytów i monocytów, oraz zmniejszeniem ich zdolności do chemotaksji i fagocytozy;
- III czynnik – nieprawidłowe leczenie, brak wdrożenia antybiotykoterapii, niedostateczna pielęgnacja rany (np. nieprzeprowadzanie regularnych zabiegów oczyszczania rany, niewłaściwa antyseptyka).



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

$$\text{Ryzyko infekcji} = \frac{\text{liczba patogenów} \times \text{zdolność patogenów do wywołania choroby}}{\text{wydolność układu odpornościowego pacjenta}}$$

W rzeczywistości prawidłowe różnicowanie między kolonizacją, a kolonizacją krytyczną i infekcją jest bardzo trudne, szczególnie u pacjentów z ranami przewlekłymi. Stanowi to wyzwanie nawet dla doświadczonego klinicysty. W celu oceny ilości mikroorganizmów w ranie należy wykonać badanie mikrobiologiczne [15].

POSTĘPOWANIE ZGODNE Z OBRAZEM KLINICZNYM RANY

W celu doboru postępowania miejscowego rany można podzielić na niezakażone, zakażone i zagrożone infekcją. Kliniczne objawy infekcji w dużym stopniu zależą od stopnia jej rozwoju. W początkowym etapie stwierdza się subtelne objawy (nieprzyjemny zapach, nieznaczne zaczerwienienie tkanek wokół rany, ból i/lub wysięk), jednak proces gojenia może być zaburzony jedynie w niewielkim stopniu. W kolejnych stadiach obserwuje się symptomy infekcji miejscowej, takie jak zaczerwienienie (rumień), obrzęk, ropny wysięk, a także ból. W etapie trzecim widoczne są jawne oznaki miejscowego zakażenia oraz cechy zajęcia sąsiadujących tkanek. Ponadto dochodzi do zapalenia tkanki łącznej oraz naczyń chłonnych, co znacznie pogarsza miejscowy stan rany, a także tkanek otaczających. W najcięższym stadium zakażenia obserwuje się dodatkowo objawy infekcji ogólnoustrojowej (gorączka, leukocy-

toza), co może prowadzić do rozwoju sepsy oraz zagrażającego życiu uszkodzenia narządów. W zależności od stadium zakażenia konieczne jest wprowadzenie odpowiedniego leczenia miejscowego (antyseptyki, opatrunki zawierające substancje przeciwbakteryjne), a w poważniejszych stanach również antybiotykoterapii ogólnoustrojowej [15, 16]. Szczegółowy opis etapów klinicznych rozwoju infekcji oraz postępowania profilaktycznego i leczniczego przedstawia tabela 3 [15, 26].

Rany na etapie 3. i 4. wymagają zastosowania antybiotyków ogólnoustrojowych. Terapię najlepiej prowadzić z wykorzystaniem środków przeciwdrobnoustrojowych działających miejscowo (jeśli rana jest otwarta, a jej łóżysko wymaga interwencji) [15, 26].

Także w przypadku ran niezakażonych należy przyjąć odpowiedni algorytm postępowania. Według wytycznych europejskich towarzystw leczenia ran niezakażone rany należy regularnie monitorować. W trakcie procesu gojenia zalecane jest przemywanie rany lawaseptykiem zawierającym surfaktant, co zwiększa skuteczność oczyszczania. Zastosowanie tego typu środków pozwala również na zachowanie wilgotnego środowiska rany. Szczególnie ważna jest ochrona przed kontaminacją bakteryjną poprzez zastosowanie opatrunków [15].

RANA ZAGROŻONA INFEKCJĄ

Do oceny potencjalnego zagrożenia infekcją służy skala W.A.R., która opiera się na ocenie czynników ryzyka i predyspozycji do wystąpienia zakażenia, a tym samym umożliwia podjęcie odpowiednich działań

TABELA 3. Etapy kliniczne rozwoju infekcji oraz postępowanie profilaktyczne i lecznicze

Etap kliniczny rozwoju infekcji	Postępowanie profilaktyczne i lecznicze
etap 1: gojenie nieznacznie zaburzone, bez oznak infekcji, zwiększony wysięk, nadwrażliwość i odczucia bólowe	wdrożenie wolnego od drobnoustrojów lawaseptyku z dodatkiem substancji przeciwdrobnoustrojowych bez cech substancji cytotoksycznej, równocześnie należy zastosować specjalistyczne opatrunki w celu zapewnienia wilgotnego środowiska rany oraz cech umożliwiających leczenie objawowe pacjenta
etap 2: w ranie widoczne oznaki narastającej infekcji, znacznie zwiększony wysięk o charakterystycznym zapachu, obrzęk, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota wokół rany	wdrożenie wolnego od drobnoustrojów lawaseptyku z surfaktantem i dodatkiem substancji przeciwdrobnoustrojowej, równocześnie należy zastosować specjalistyczny opatrunek o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, celem jest zatrzymanie rozwoju infekcji i powrót do etapu 1, niezależnie od tego, czy rany na etapie 2 są ostre czy przewlekłe, zastosowanie sterylnego środka przeciwdrobnoustrojowego jest konieczne, aby przywrócić równowagę mikrobiologiczną rany
etap 3 i 4: rana jest objęta procesem infekcyjnym, występują objawy kliniczne, takie jak wzrost temperatury ciała, zaczerwienienie wokół rany ze znacznie podwyższoną ciepłotą, ból, wysięk ropny, charakterystyczny zapach, obrzęk	oprócz wolnych od drobnoustrojów lawaseptyków z zawartością surfaktantów usuwających biofilm i substancji przeciwbakteryjnych należy wdrożyć miejscowe leczenie lekiem antyseptycznym oraz opatrunki specjalistyczne z zawartością substancji przeciwbakteryjnej, a także antybiotykoterapię ogólnoustrojową

TABELA 4. Stopnie zagrożenia rany infekcją (skala W.A.R.) [27]

Klasa ryzyka	Przykłady	Punkty W.A.R. (punkty mogą być sumowane, jeśli czynników jest więcej niż jeden)
I	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 nieplanowanym gojeniem wtórnym f) rany potencjalnie ciężko skontaminowane okolice odbytu czy narządów moczowo-płciowych g) problemy higieniczne związane ze środowiskiem zawodowo-bytowym h) wiek powyżej 80 lat i) rana niegojąca się dłużej niż rok j) rozmiar rany przekraczający 10 cm ² k) rany przewlekłe (niezależnie od etiologii) o głębokości < 1,5 cm l) przedłużenie hospitalizacji > 3 tygodni	każdy z wymienionych czynników ryzyka to 1 punkt
II	a) ciężkie nabyte upośledzenie odporności (np. infekcja HIV) b) ciężko skontaminowane rany ostre c) ukąszenia, rany kłute, postrzelenia, o głębokości 1,5–3,5 cm	każdy z wymienionych czynników ryzyka to 2 punkty
III	a) oparzenia obejmujące > 15% powierzchni ciała b) rany pozostające w bezpośrednim kontakcie z narządami lub strukturami pełniącymi określone funkcje (np. stawami) oraz rany zawierające ciało obce c) ciężkie wrodzone upośledzenia odporności, takie jak agammaglobulinemia d) ukąszenia, rany kłute oraz postrzały, głębsze niż 3,5 cm	każdy z wymienionych czynników ryzyka to 3 punkty

terapeutycznych bądź profilaktycznych. Skala ta została opracowana przez międzynarodową grupę ekspertów zajmujących się problematyką leczenia ran. Za ranę zagrożoną infekcją uznaje się taką, która ma predyspozycje do wystąpienia zakażenia. Każdemu z czynników ryzyka przypisano wartość parametryczną (1, 2 lub 3). Jeśli suma punktów przypisanych czynnikom ryzyka jest równa lub przekracza 3, rana zostaje uznana za zagrożoną infekcją i należy podjąć stosowne działania terapeutyczne. Szczegółowe informacje na temat oceny ryzyka infekcji przedstawiono w tabeli 4 [15, 20, 27].

Niektóre rany są szczególnie zagrożone rozwojem infekcji z powodu działania czynników endogennych, egzogennych, a także związanych z układem immunologicznym. Szczegółowa klasyfikacja powyższych czynników została przedstawiona w tabeli 5 [27].

W przypadku ran zagrożonych infekcją konieczne jest użycie produktów leczniczych działających miejscowo z zawartością surfaktantu i substancji przeciwbakteryjnej oraz opatrunków specjalistycznych z substancją przeciwbakteryjną lub bez substancji przeciwbakteryjnej.

Schemat postępowania w leczeniu ran objętych zakażeniem obejmuje:

- opracowanie chirurgiczne lub mechaniczne oczyszczanie rany (gaziki, gąbki, skalpel, łyżeczki kostne, ultradźwięki); indywidualnie można rozważyć metody enzymatyczne i biologiczne,
- miejscowe stosowanie preparatów przeciwdrobnoustrojowych (nie antybiotyków!),
- użycie opatrunków specjalistycznych,
- ewentualnie zastosowanie antybiotykoterapii ogólnoustrojowej [15, 20].

KLINICZNE OBJAWY INFEKCJI RANY

Do klinicznych objawów infekcji ran należą: miejscowe zaczerwienienie, miejscowy ból, miejscowe zwiększenie ciepłoty ciała, uszkodzenia tkanek, obrzęk oraz ropny wysięk. Jednak w przypadku ran przewlekłych zmiany świadczące o początkowym stadium infekcji mogą się różnić od wyżej wspomnianych. Zgodnie z wytycznymi zaproponowanymi przez międzynarodowy zespół ekspertów (skala Delphi) do symptomów infekcji ran przewlekłych zaliczane są dodatkowo: wysoki poziom bólu, zaburzenia procesu gojenia, zwiększony

TABELA 5. Klasyfikacja czynników zwiększających ryzyko infekcji rany [15, 21, 27]

Czynniki zwiększające ryzyko infekcji rany	
Czynniki endogenne i immunologiczne	Czynniki egzogenne i niezwiązane z układem immunologicznym
<ul style="list-style-type: none"> wrodzone niedobory odporności nabyte niedobory odporności cukrzyca podeszły wiek wczesny okres życia (w wcześniaki, niemowlęta, małe dzieci) choroby przewlekłe niedożywienie, otyłość 	<ul style="list-style-type: none"> silnie zanieczyszczone rany (postrzałowe, kłusane, urazowe) ciała obce <i>in situ</i> rany pooperacyjne po zabiegach warunki wysokiej ekspozycji na drobnoustroje specyficzna patogenność i wirulencja drobnoustrojów zagrożenie uwarunkowane lokalizacją zagrożenia środowiskowe (np. zawodowe i wynikające z trybu życia) niezdrowy styl życia, używki czynniki psychosocjalne – hospitalizacja, pobyt w domu opieki złe standardy opieki i leczenia ran leki (glikokortykoidy, insulina, leki cytostatyczne oraz terapia immunosupresyjna) rany oparzeniowe

wysięk, uszkodzenie tkanek przyrannych oraz przykry zapach wydobywający się z rany. Według niektórych źródeł do objawów infekcji można zaliczyć również odbarwienie (zmianę koloru tkanek), „kruchość” (łatwe krwawienie) ziarniny, pogorszenie się stanu rany w wyniku tzw. tworzenia się kieszeni (*pocketing*) oraz powstawania ognisk rozpadu tkankowego (*breakdown*). Obecność tego rodzaju zmian może świadczyć o toczącej się infekcji. Potwierdzenie tego stanu wymaga jednak wykonania badania mikrobiologicznego [19, 28]. Ponadto objawy mogą się różnić w zależności od charakteru rany oraz stopnia infekcji.

Postępowanie w przypadku rozpoznania infekcji w ranie obejmuje:

- opracowanie chirurgiczne, mechaniczne oczyszczanie dna rany,
- miejscowe stosowanie preparatów odkażających (nie antybiotyków!),
- stosowanie opatrunków specjalistycznych z zawartością substancji przeciwbakteryjnej,
- ewentualne zastosowanie antybiotykoterapii ogólnoustrojowej.

W celu potwierdzenia zakażenia należy wykonać badanie mikrobiologiczne.

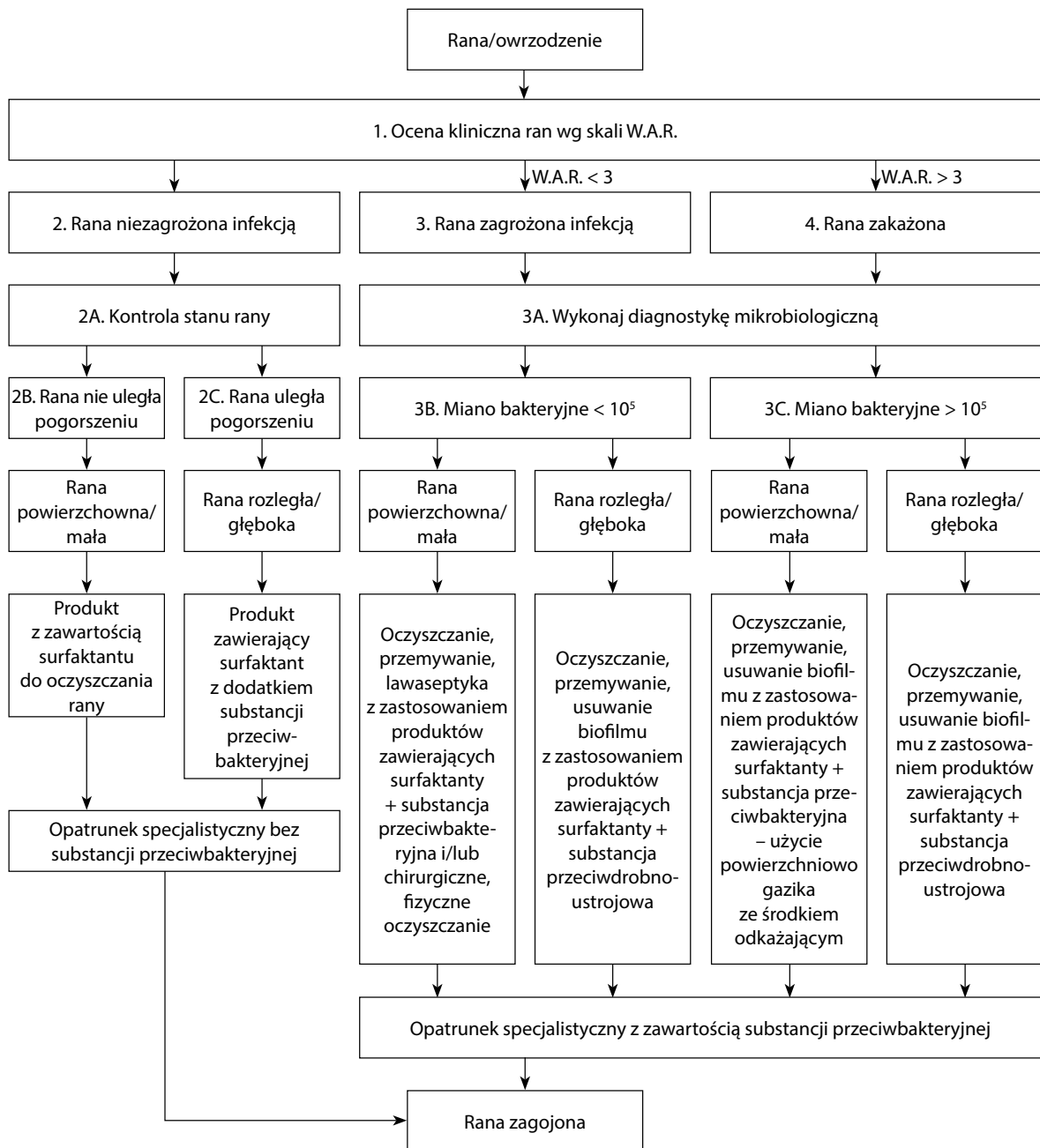
Jeśli zastosowano antybiotykoterapię empiryczną, terapia powinna być zmieniona po wykonaniu antybiogramu, zgodnie z jego wynikami (jeżeli nie ma postępu gojenia rany).

Jeśli bioptat został pobrany u pacjenta, który wcześniej był poddany antybiotykoterapii ogólnoustrojowej, oceniając punkty ryzyka, trzeba kierować się wirulencją drobnoustrojów, a nie ich mianem. W zależności od stanu mikrobiologicznego rany należy podjąć odpowiednie działanie profilaktyczne bądź terapeutyczne.

Na rycinie 2 przedstawiono schemat postępowania z raną. W sytuacji pogorszenia stanu rany, która nie wykazywała infekcji (oznakowane na rycinie jako 2A) lub która uległa pogorszeniu (oznakowane na rycinie jako 2C), należy ponownie dokonać oceny klinicznej m.in. przy użyciu skali W.A.R. Jeżeli suma punktów wynosi < 3 , należy postępować zgodnie z algorytmem (3B), jeżeli natomiast wynik w skali W.A.R. wynosi > 3 , należy postępować zgodnie z algorytmem oznakowanym na rycinie jako 3C. W tym wypadku w ranach zakażonych oprócz dostosowanego do rany produktu zawierającego surfaktant i dodatek substancji przeciwbakteryjnej należy dodatkowo zgodnie z zaleceniami konsensusu Kramera i wsp. zastosować jedną z substancji antyseptycznych (dichlorowodorek oktenidyny, poliheksanid, związki na bazie podchlorynów) w celu skutecznego zwalczania miejscowego zakażenia. Rekomenduje się także użycie opatrunków specjalistycznych dostosowanych do potrzeb rany, zawierających substancję przeciwbakteryjną [20].

W ranie zagrożonej infekcją stosuje się produkty z zawartością surfaktantu i substancji przeciwbakteryjnej w celu oczyszczenia i usunięcia biofilmu oraz opatrunki specjalistyczne z dodatkiem substancji przeciwbakteryjnej.

W ranie zakażonej oprócz produktów służących do oczyszczenia i usunięcia biofilmu stosuje się preparaty odkażające oraz opatrunki specjalistyczne z dodatkiem substancji przeciwbakteryjnej.



RYC. 2. Schemat postępowania z raną

W zależności od stadium zakażenia obok odpowiedniego leczenia miejscowego (leki odkażające, opatrunki zawierające substancje przeciwbakteryjne) konieczne może być wprowadzenie antybiotykoterapii ogólnoustrojowej [15, 16].

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą, chorobami o podłożu autoimmunologicznym, niedotlenieniem lub złą perfuzją tkanek oraz w stanie immunosupresji.

SCHEMAT POSTĘPOWANIA W LECZENIU RAN PRZEWLEKŁYCH – STRATEGIA TIME

Podstawą procesu terapeutycznego jest właściwe opracowanie i leczenie miejscowe rany zgodnie ze strategią określaną akronimem TIME. Została ona wprowadzona przez grupę ekspertów Europejskiego Towarzystwa Leczenia Ran i stanowi zbiór zasad obejmujących: T (*tissue debridement*) – ocenę stanu rany i jej oczyszczenie, I (*infection and inflammation control*) – kontrolę infekcji i rozwoju procesu zapalnego, M (*moisture balan-*

ce) – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności w ranie, E (*edges, epidermization stimulation*) – ochronę brzegów rany oraz stymulację naskórkowania. Poszczególne składowe strategii TIME powinny być stosowane równocześnie niezależnie od procesu gojenia, ze szczególnym naciskiem na ten element, który w danym momencie stanowi największy problem [19].

Zgodnie z tą strategią przygotowanie rany (T – *tissue debridement*) polega na jej właściwym opracowaniu, co pozwala na utrzymanie czystego środowiska rany, a tym samym zwiększa skuteczność terapii miejscowej. Tkanki martwicze oraz zmienione zapalnie, włóknik i biofilm zaburzą naturalny proces gojenia. Dlatego ich usunięcie jest bardzo istotnym elementem leczenia miejscowego. Ponadto procedura oczyszczania zmniejsza ryzyko rozprzestrzeniania się infekcji. Etap ten najczęściej polega na chirurgicznym opracowaniu rany [19], jednak istnieje wiele alternatywnych metod, których zastosowanie wymaga wcześniejszego uzgodnienia z zespołem interdyscyplinarnym, w skład którego powinien wchodzić doświadczony chirurg. Innym ważnym aspektem leczenia ran jest kontrola zakażenia i zapalenia (I – *infection and inflammation control*). Pomocne są leki i środki odkażające, które stosuje się zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu zakażenia, często w połączeniu ze specjalistycznym opatrunkiem zawierającym substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Jest to ważne uzupełnienie etapu oczyszczania rany, ponieważ jednoczesne użycie leków odkażających ogranicza rozwój biofilmu bakteriynego. Aby proces gojenia przebiegał prawidłowo, istotne jest zapewnienie odpowiedniej wilgotności (M – *moisture balance*), co umożliwi kontrolę wysięku oraz ochronę rany przed wysuszeniem lub maceracją, a jednocześnie pozwala na zachowanie równowagi enzymatycznej oraz ograniczenie bólu. W celu utrzymania optymalnej wilgotności zalecane są różnorodne środki działające miejscowo, np. hydrożele bądź terapia podciśnieniowa (*negative pressure wound therapy* – NPWT). Ostatnim ważnym elementem leczenia jest pielęgnacja skóry otaczającej ranę, co pozwala na pobudzenie procesu naskórkowania (E – *edges, epidermization stimulation*). Odpowiednio prowadzone zabiegi higieniczne umożliwiają wzmocnienie bariery ochronnej skóry oraz usunięcie zanieczyszczeń. Ważnym elementem leczenia ran przewlekłych jest utrzymanie odpowiedniej kondycji skóry otaczającej ranę. Istnieje dużo czynników, które mogą prowadzić do maceracji naskórka, co sprzyja rozwojowi infekcji, a w konsekwencji powiększeniu się rany. Dlatego niezwykle istotna jest odpowiednia pielęgnacja

skóry otaczającej ranę oraz stosowanie preparatów niewykazujących działania drażniącego i uczulającego. Z tego powodu należy unikać alergenów kontaktowych, np. mleczanu etakrydiny czy balsamu peruwiańskiego [16, 19].

Metody oczyszczania ran (T – *tissue debridement*)

Chirurgiczne oczyszczanie (*debridement*) charakteryzuje się najwyższą skutecznością w usuwaniu martwicy oraz redukcji biofilmu. Metoda ta jest stosunkowo prosta, jednak niesie ze sobą ryzyko zwiększonego krwawienia, a także może wiązać się z wysokim poziomem bólu. Mimo że jest to najbardziej agresywny sposób opracowywania rany, stosuje się go powszechnie w ranach urazowych (ciętych, kłutych i szarpanych) oraz ranach zakażonych, np. w zespole stopy cukrzycowej. Należy pamiętać, że metoda ta nie może być stosowana w przypadku piodermii zgorzelinowej, gdyż uraz mechaniczny powoduje progresję choroby. Warto jednak podkreślić, że w trakcie tej procedury usuwane są również okoliczne zdrowe tkanki. Wśród dostępnych metod mechanicznego oczyszczania rany coraz większą popularność zyskują gąbki poliuretanowe w połączeniu z lawaseptykami z zawartością surfaktantu oraz opatrunki monofilamentowe, których zastosowanie jest mniej bolesne dla pacjenta niż oczyszczenie chirurgiczne [29, 30].

Niekiedy oczyszczanie chirurgiczne stosuje się jednocześnie z nekrotołami enzymatyczną. W procesie tym wykorzystuje się preparaty zawierające enzymy proteolityczne, które upłynniają tkanki martwicze (np. kolagenaza). Metoda ta jest polecana zwłaszcza w przypadku małych, głębokich ran oparzeniowych leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Jej główną wadą jest stosunkowo wysoki koszt oraz możliwość zastosowania jedynie na ograniczoną powierzchnię [30, 31]. Preparatów enzymatycznych nie wolno łączyć z opatrunkami zawierającymi detergenty oraz metale (srebro lub jod), które hamują działanie enzymów.

Kolejną metodą wykorzystywaną w procesie oczyszczania rany jest biochirurgia za pomocą larwoterapii. To biologiczne oczyszczanie rany przy użyciu larw *Lucilia sericata*, które wydzielają enzymy powodujące rozpuszczanie tkanek martwiczych oraz usunięcie kolonizujących je mikroorganizmów. Jest to metoda wysoce selektywna – w trakcie tej procedury tkanki zdrowe pozostają w stanie nieuszkodzonym. Wykorzystuje się ją przede wszystkim w oczyszczaniu ran w zespole stopy cukrzycowej, a co najważniejsze – może być stosowa-

na równoległe z preparatami o działaniu antyseptycznym. Jej ograniczeniem jest lęk i psychologiczny opór pacjentów, a także stosunkowo wysoka cena [16, 32]. Dobrą alternatywą dla chirurgicznego oczyszczania ran i larwoterapii są ultradźwięki o niskiej częstotliwości, które pozwalają na oczyszczenie włóknika oraz redukcję biofilmu w dnie rany.

Prawidłowo gojąca się rana może również zostać oczyszczona samoistnie w wyniku autolizy. Jest to proces naturalny będący efektem aktywności enzymów proteolitycznych oraz fagocytów, który może być wspomagany poprzez utrzymanie wilgotnego środowiska rany. Mogą w tym pomóc niektóre opatrunki aktywne, np. hydrożele czy hydrokoloidy. Dobór odpowiedniej metody oczyszczania rany jest niezwykle istotny dla prawidłowego procesu gojenia i zapewnia właściwe przygotowanie uszkodzonych tkanek do dalszego leczenia.

Lawaseptyki – produkty stosowane w oczyszczaniu ran

Do klasycznych lawaseptyków zaliczamy sól fizjologiczną oraz roztwór Ringera, jednak według najnowszych badań 0,9% NaCl może powodować wzrost proliferacji komórek mezotelialnych, zaburzenia układu fibrynolizy oraz spadek aktywności IL-6, a tym samym wpływać niekorzystnie na regenerację tkanek [15, 33]. Stosowanie lawaseptyków jest również uzupełnieniem kompleksowego procesu oczyszczania. Używa się ich do wypłukiwania rany, a jeżeli jest to konieczne, również do zwilżenia opatrunku, w szczególności w celu destabilizacji struktury biofilmu, zwłaszcza w ranach przewlekłych.

Idealny lawaseptyk powinien zawierać surfaktant – substancję obniżającą napięcie powierzchniowe w ranie, co pozwala na destabilizację biofilmu. Do najsilniejszych surfaktantów zaliczamy betainę, etyloheksyloglicerynę (*oxadermol*) i poloksamer. Ponadto lawaseptyk powinien wykazywać się niską cytotoksycznością oraz brakiem negatywnego wpływu na proces gojenia. Powinien również wykazywać przedłużone działanie, nie wchodzić w interakcje z substancjami zawartymi w opatrunkach oraz nie powodować dolegliwości bólowych w trakcie aplikacji. Ważną właściwością jest również brak rozkładu pod wpływem pH rany oraz obciążeń białkowych. Obecnie powszechnie wykorzystuje się lawaseptyki, które zawierają dodatek substancji przeciwdrobnoustrojowej (np. dichlorowodorek oktenidyny, poliheksanidyna, podchloryny). Warto jednak podkreślić, że substancje te powinny charakteryzować się szerokim spektrum aktywności, dobrą penetracją

przez struktury biofilmowe, a także nie mogą indukować rozwoju oporności bakterii.

Połączenie surfaktantów oraz substancji przeciwdrobnoustrojowych wspomaga proces oczyszczania rany oraz zapewnia działanie antyseptyczne [15, 16].

Obecnie w lawaseptyce ran przewlekłych preferowanymi preparatami są 0,05% roztwory oktenidyny + etyloheksylogliceryna (*oxadermol*) lub poliheksanid w połączeniu z betainą, płynem Ringera lub poloksamerem oraz podchloryny (które nie zawierają surfaktantów). Preparaty te są dostępne w postaci płukanek do przemywania (lawaseptyki) oraz w postaci żelu [20].

Terapia podciśnieniowa

(*negative pressure wound therapy* – NPWT)

Terapia podciśnieniowa nie wykazuje żadnego bezpośredniego działania przeciwdrobnoustrojowego. Dlatego stosowanie NPWT w połączeniu z płynami zawierającymi substancje antybakteryjne zgodnie z wytycznymi European Wound Management Association (EWMA) – nazywane NPWTi – jest coraz częściej wykorzystywane jako obiecująca metoda leczenia ran z dużym obciążeniem biologicznym. Główną zaletą NPWT jest pobudzenie perfuzji tkanek oraz procesu granulacji, jednak samo leczenie podciśnieniem nie działa bakterioobójczo, a więc może nie być wystarczające w przypadku ran objętych infekcją. Liczne badania wskazują, że zastosowanie NPWTi wraz z użyciem roztworów antyseptycznych przynosi dodatkowe korzyści i wspomaga proces leczenia. Według obowiązujących wytycznych EWMA w NPWTi dopuszczalne jest stosowanie wielu substancji, zarówno lawaseptyków, jak i antyseptyków (m.in. 0,9% NaCl, oktenidyny, poliheksanidyny, roztworów zawierających kwas octowy bądź podchloryn). Należy jednak ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących czasu trwania zabiegu oraz jego częstości, co zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. W przypadku antyseptyków zawierających oktenidynę należy również uwzględnić ryzyko wystąpienia martwicy aseptycznej w razie zbyt długiego kontaktu z tkanką. Dlatego ważne jest, aby czas wprowadzania oktenidyny (*dwell time*) wynosił maksymalnie 3 min. Zaleca się, aby leczenie prowadzić 4–8 dni przy 2 cyklach NPWTi dziennie [2].

Kontrola infekcji i rozwoju procesu zapalnego

(*I – infection and inflammation control*)

Preparaty stosowane w walce z zakażeniem muszą być sklasyfikowane jako produkty lecznicze (*pharma-*

ological drugs – PD). W praktyce na rynku dostępne są również wyroby medyczne (*medical devices* – MD). Różnią się one głównie mechanizmem działania. Produkty lecznicze działają w sposób farmakologiczny, metaboliczny i/lub immunologiczny, natomiast wyroby medyczne służące do przemywania ran działają jedynie w sposób fizyczny. Oznacza to, że w zwalczaniu oznak infekcji stosujemy leki odkażające o potwierdzonej skuteczności przeciwdrobnoustrojowej w określonym czasie [20].

Wybierając antyseptyk, należy zwrócić uwagę na jego kompatybilność chemiczną z używanym opatrunkiem. W leczeniu ran zagrożonych infekcją oraz objętych procesem infekcyjnym można używać równocześnie produktów do przemywania rany z dodatkiem surfaktantu i substancji przeciwbakteryjnej i/lub antyseptyku oraz opatrunków z zawartością srebra.

W ranach z cechami infekcji i w ranach zagrożonych infekcją zawsze należy używać antyseptyku i opatrunku z zawartością substancji przeciwbakteryjnej.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia (Dz.U. z 24.08.2005 r.) do grupy antyseptyków zaliczane są: „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”. Dlatego należy zwrócić uwagę na kategorię rejestracyjną produktu – zaleca się stosowanie antyseptyków, które są zakwalifikowane jako produkty lecznicze, gdyż producent w trakcie procesu ich rejestracji zobowiązany jest do

TABELA 6. Wskaźnik biokompatybilności różnych antyseptyków [20]

Substancja	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
OCT	1,7	2,1
PHMB	1,5	1,4
PVP-I (roztwór wodny odnoszący się do I ₂)	0,9	1,0
CHD	0,7	0,7
triklosan	0,2	0,5
Ag-białko (odnoszący się do Ag ⁺)	0,2	0,1
Ag(I)-sulfadiazyna i azotan srebra	niemierzalne	

OCT – oktenidyna, PHMB – poliheksanidyna, PVP-I – powidon jodu, CHD – chlorheksydyna

przedstawienia wyników badań klinicznych, które potwierdzają skuteczność oraz bezpieczeństwo ich stosowania [15].

Stosowanie leków odkażających jest zalecane zarówno w profilaktyce zakażeń oraz zapobieganiu ich nawrotom u pacjentów z grup ryzyka, jak i w procesie leczenia ran objętych infekcją. Leki odkażające stosowane w leczeniu ran powinny charakteryzować się szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, obejmującym bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, z uwzględnieniem szczepów opornych na antybiotyki (MRSA, *vancomycin-resistant Enterococcus* – VRE) oraz grzyby. Jednak równie istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy proces gojenia jest niska cytotoksyczność antyseptyku. Pomocny w wyborze odpowiedniego preparatu może być indeks biogodności (*biocompatibility index* – BI). Wartość BI > 1 wskazuje, że dany produkt ma szerokie spektrum działania wobec drobnoustrojów oraz niski poziom cytotoksyczności wobec fibroblastów czy keratynocytów, a tym samym jego stosowanie nie wpływa negatywnie na proces gojenia (tab. 6). Ważne jest również, aby preparat antyseptyczny cechował się wysokim stopniem penetracji przez struktury biofilmu, nie indukował narastania oporności, a także nie powodował niezgodności z innymi substancjami zawartymi w opatrunkach i miał zdolność tzw. przedłużonego działania (*residua effect*).

Przed zastosowaniem środka antyseptycznego należy uwzględnić poniższe zasady:

- Konieczne jest określenie prawidłowego rozpoznania (tj. etiologii) każdej przewlekłej, niegojącej się rany! Najlepszy antyseptyk okaże się nieskuteczny, jeśli przyczyna zakażenia nie będzie odpowiednio leczona.
- Oczyszczenie i opracowanie chirurgiczne ran (przewlekłych) stanowi podstawę postępowania. W przeciwnym razie antyseptyki mogą być nieskuteczne.
- Leczenie ran należy prowadzić zgodnie z fazą gojenia, szczególnie w przypadku stosowania opatrunków. Każda zmiana opatrunku powinna być wykonywana dokładnie i zgodnie z podstawowymi zasadami antyseptyki [20].

Sposoby postępowania z ranami zakażonymi

Wskazaniem do użycia leków odkażających miejscowo jest profilaktyka w celu ochrony przed infekcją w ranie u pacjentów z ranami oparzeniowymi, z obniżoną odpornością, z ranami w okolicach okołoodbytniczych i ze współistniejącymi chorobami podstawowymi.

Antyseptyki (leki odkażające) stosuje się do leczenia powierzchniowego ran, jeśli to konieczne w połączeniu z opatrunkami specjalistycznymi z dodatkiem substancji antybakteryjnej. Jeśli infekcji w ranie towarzyszą objawy o charakterze ogólnym, należy oprócz wdrożenia postępowania miejscowego włączyć antybiotyk podawany ogólnoustrojowo (w zależności od stanu rany).

Leczenie skojarzone stosuje się, jeżeli nastąpi pogorszenie stanu klinicznego rany lub są wykładniki kliniczne i laboratoryjne sugerujące rozprzestrzenianie się zakażenia. Jeśli pacjent nie ma objawów uogólnienia, ale rany przewlekłe z umiejscowionym zakażeniem nie wykazują zmniejszenia objawów infekcji i stanu zapalnego oraz gojenia, po 14 dniach stosowania leku odkażającego wraz z opatrunkami specjalistycznymi zawierającymi substancje antybakteryjne należy zweryfikować stan pacjenta i rany, wysłać próbki do analizy mikrobiologicznej i rozważyć włączenie antybiotyku ogólnie.

Stosowanie antyseptyku należy przerwać:

- kiedy ustąpią objawy zakażenia,
- kiedy rana zaczyna się goić,
- kiedy pacjent doświadcza ubocznych efektów działania antyseptyku [15].

Antybiotyki do stosowania miejscowego powinny być używane w leczeniu ran tylko w szczególnych okolicznościach przez doświadczonych klinicystów (np. gentamycyna w postaci gąbki w zakażeniach w zespole stopy cukrzycowej w przypadku cech zapalenia kości i szpiku kostnego). Poza tą sytuacją kliniczną zgodnie z zaleceniami International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) preparaty zawierające antybiotyki do stosowania miejscowego nie są rekomendowane w leczeniu infekcji stopy cukrzycowej.

Równowaga wilgotności w ranie

(M – *moisture balance*)

Opatrunki aktywne stosowane wspomagająco w leczeniu ran objętych procesem infekcji

Zgodnie z opracowaniami wielu ekspertów w ranach objętych procesem infekcji zalecane jest stosowanie specjalistycznych opatrunków, które mogą dodatkowo wspomagać proces leczenia. Wskazane jest stosowanie różnorodnych produktów zawierających substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które jednocześnie pozwolą na utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany i chronią jej brzegi przed maceracją, a także wykazują aktywność przeciwbiofilmową. Nie oznacza to jednak, że w fazie zakażenia nie można użyć opatrunków aktywnych jednocześnie

z opatrunkami nieposiadającymi takich właściwości, np. jako opatrunkami wtórnymi.

Algorytm zastosowania opatrunków u pacjentów z ranami z ryzykiem zakażenia i zakażonymi prezentuje tabela 7.

Opatrunki hydrowłókniste mają zdolność absorpcji wysięku, po czym ulegają przemianie w spójny żel, dzięki czemu chronią tkanki przed maceracją. Pozwala to na dokładne przyleganie do łożyska rany i umożliwia utrzymanie wilgotnego środowiska, a tym samym pobudza proces oczyszczania autolitycznego i zapewnia optymalne warunki dla gojenia się rany. Ten rodzaj opatrunku przeznaczony jest do ran ze średnim i obfitym wysiękiem [15, 16].

Opatrunki hydrokolidowe zasadniczo nie mają właściwości przeciwdrobnoustrojowych i wskazane są do ran suchych, bez cech zakażenia, jednak poprzez upłynnianie suchych tkanek martwiczych pozwalają często na odkrycie znajdujących się pod nimi zakażonych mas martwicy wilgotnej.

Alternatywą jest zastosowanie opatrunków piankowych (poliuretanowych), które również charakteryzuje wysoka chłonność. Zapewniają one optymalny poziom wilgotności w ranie, a dodatkowo mają właściwości termoizolacyjne. Opatrunki piankowe są szczególnie zalecane w fazie oczyszczania rany oraz w przypadku występowania obfitego wysięku. Mogą zawierać jony srebra. Nie należy stosować ich jednocześnie ze środkami zawierającymi jodopowidon [15, 16].

Dobierając typ opatrunku, należy uwzględnić ilość wysięku w ranie, ponieważ jego zadaniem jest również utrzymanie optymalnego poziomu wilgotności. W przypadku obfitego wysięku poza opatrunkiem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należy zastosować opatrunek o dużej chłonności (tzw. superabsorbent), który absorbuje wysięk i zmniejsza wtórne namnażanie się bakterii w łożysku rany.

Należy podkreślić znaczenie nowoczesnej technologii TLC (technologia lipidokoloidowa), która jest stosowana zarówno w opatrunkach bez substancji przeciwdrobnoustrojowych, jak i w opatrunkach z jonami srebra. Ostatnio dostępne są także opatrunki zawierające macierz gojącą TLC-NOSF, która w kontakcie z wysiękiem z rany ulega żelowaniu i skraca czas gojenia, hamując szkodliwe działanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej.

W ranach objętych procesem infekcji zalecane są także opatrunki w postaci żelu zawierające oktenidynę (OCT) lub poliheksanidynę (PHMB). Preparaty te są

TABELA 7. Proponowany schemat zastosowania opatrunków aktywnych (w poszczególnych obszarach rany cechy stanu zapalnego mogą być różnie nasilone, ponadto dany typ opatrunku inaczej zachowuje się w przypadku ran o różnej etiologii, z tego powodu przyporządkowanie danego typu opatrunku do cech stanu zapalnego w ranie jest orientacyjne)

Rodzaj opatrunku	Rana z cechami infekcji	Rana z ryzykiem infekcji	Rana bez cech infekcji
blony poliuretanowe (folie)			+
siatkowe	+	+	+
hydrokoloidowe			+
żelowe			+
zele hydrokoloidowe			+
hydropolimery			+
hydrowłókniste z zawartością karboksymetylocelulozy sodowej	+	+	+
włókiennicze, włóknikowe	+	+	+
hydroaktywne z mechanizmem płuczaco-absorbującym	+	+	+
poliakrylanowe	+/-	+	+
lipidokoloidowe (TLC)	+	+	+
piankowe	+	+	+
superabsorbenty	+	+	+
kolagenowe			+
biopolimerowe			+
opatrunki zawierające dodatek substancji przeciwdrobnoustrojowych			
jony srebra	+	+	
srebro nanokrystaliczne	+	+	
poliheksanidyna	+	+	
dichlorowodorek oktenidyny	+	+	
jodopowidon	+	+	
chlorheksydyna	+	+	
opatrunki zawierające dodatek substancji wiążących bakterie			
chlorek dialkylkarbamolu	+	+	+/-
opatrunki zawierające dodatek substancji pochłaniających przykry zapach			
węgiel aktywowany	+	+	+/-
opatrunki zawierające dodatkowe warstwy			
z warstwą TLC-NOS	+	+	+
z warstwą silikonową	+	+	+
z warstwą hydrożelową			+
z dodatkiem cynku		+	+
z dodatkiem kalaminy		+	+
z emulsją kseroformu	+	+	

rekomendowane do stosowania w ranach suchych, z małym i średnim wysiękiem. Pozwalają one na zachowanie optymalnie wilgotnego środowiska, ponie-

waż w sytuacji pojawienia się wysięku pochłaniają go, przechodząc w postać płynną, natomiast w przypadku ran suchych zapewniają odpowiednie nawilżenie [15].

Dostępne są też opatrunki zawierające jodopowidon, szczególnie polecane w sytuacji zakażonych ran niedokrwiniennych w okresie oczekiwania na zabiegi rewasularyzacyjne.

W przypadku stosowania innych preparatów o działaniu antyseptycznym zawsze należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje pomiędzy opatrunkiem a substancją przeciwdrobnoustrojową. Po aplikacji opatrunek powinien dobrze wypełniać łożysko rany, co pozwala na jej izolację od środowiska zewnętrznego. Niekiedy jednak może to powodować trudności w zmianie opatrunku, dlatego zaleca się nasączenie go roztworem lawaseptyku w celu ograniczenia dolegliwości bólowych [15, 16].

Ochrona brzegów rany oraz stymulacja naskórkowania (E – edges, epidermization stimulation)

Ochrona i dbałość o brzegi rany przewlekłej, a także stymulacja naskórkowania pobudzają gojenie się rany. Należy zwracać uwagę na utrzymanie odpowiedniej wilgotności w ranie i stymulację naskórkowania – dostępne są specjalne produkty mające w składzie parafinę, substancje pobudzające naskórkowanie, wykazujące działanie przeciwzapalne, np. bisabolol, wyciągi roślinne, fitokolagen. Do zapewnienia optymalnego środowiska dla brzegów rany rekomendowane jest używanie opatrunków specjalistycznych, takich jak poliuretany, hydrokolooidowych, pochłaniających nadmierne ilości wysięku, co chroni brzegi rany przed maceracją i nadkażeniem. Dobór substancji ochronnej i przyspieszającej naskórkowanie musi być uzależniony od fazy gojenia rany. Należy również bardzo dokładnie zapoznać się z opisem produktu w celu stwierdzenia, w jakiej fazie rany jest rekomendowany.

Nieprawidłowe leczenie ran może prowadzić do maceracji skóry otaczającej owrzodzenie, powstania wyprysku alergicznego lub z podrażnienia oraz infekcji bakteryjnej lub grzybiczej skóry otaczającej ranę. Aby temu zapobiec, w pielęgnacji skóry wokół rany zaleca się stosowanie preparatów myjących niewykazujących działania drażniącego, o lekko kwaśnym pH, nawilżanie skóry preparatami hipoalergicznymi przeznaczonymi do skóry wrażliwej oraz ochronę skóry wokół rany masekami obojętnymi o właściwościach hydrofobowych, np. wazeliną. W przypadku stwierdzenia zaostrzenia się wyprysku możliwe jest również krótkotrwałe stosowanie kremów z kortykosteroidami oraz leków przeciwhistaminowych. W przypadku braku poprawy konieczna jest jednak konsultacja dermatologiczna oraz wykona-

nie testów alergicznych w celu wykluczenia czynnika powodującego alergię kontaktową [16]. Częstymi alergenami kontaktowymi w przypadku ran przewlekłych są: balsam peruwiański, antybiotyki stosowane miejscowo, Rivanol, anestezyna, kit pszczeli oraz pochodne gum. Ten ostatni alergen jest istotny w przypadku stosowania bandaży do kompresjoterapii, dlatego tak ważne jest stosowanie podkładek lub wyściółek ochronnych przed ich zastosowaniem.

PRZEGLĄD SUBSTANCJI O DZIAŁANIU PRZECIWDROBNOUSTROJOWYM

Dostępne aktualnie środki o działaniu antyseptycznym mogą być stosowane samodzielnie bądź w połączeniu ze związkami zmniejszającymi napięcie powierzchniowe, tzw. surfaktantami, co dodatkowo ułatwia proces oczyszczenia ran. Wybór preparatu o działaniu antyseptycznym w dużym stopniu zależy od stanu klinicznego i rodzaju rany. Stosując dany produkt, zawsze należy przestrzegać zaleceń producenta oraz potencjalnych specjalnych środków ostrożności, gdyż każdy preparat stosowany niezgodnie z przeznaczeniem może niekorzystnie wpływać na organizm.

W niniejszym opracowaniu nie dokonano opisu antybiotyków stosowanych w leczeniu ran przewlekłych, skupiono się jedynie na ich leczeniu miejscowym.

Zgodnie z aktualnymi wymaganiami Farmakopei Polskiej i Farmakopei Europejskiej wszelkie środki aplikowane bezpośrednio na rany głębokie oraz obejmujące dużą powierzchnię skóry powinny być stosowane jedynie w postaci sterylnych produktów.

Poniżej prezentujemy cechy najczęściej stosowanych substancji antyseptycznych. W tabeli 8 znajduje się zestawienie dostępnych w Polsce substancji przeciwdrobnoustrojowych, natomiast w tabeli 9 zebrano wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych.

Dichlorowodorek oktenidyny

Dichlorowodorek oktenidyny jest substancją kationowo czynną wykorzystywaną zarówno w wyrobach medycznych do irygacji rany, jak i lekach odkażających. Jej mechanizm działania polega na łączeniu się z ujemnie naładowanymi kwasami tłuszczowymi zewnętrznych powłok komórkowych bakterii oraz grzybów, co prowadzi do ich uszkodzenia i w efekcie śmierci drobnoustrojów. Spektrum działania oktenidyny jest bardzo szerokie i obejmuje: bakteryjne formy wegetatywne, bakterie Gram-ujemne, Gram-dodatnie (w tym MRSA,

TABELA 8. Zestawienie substancji antyseptycznych stosowanych do leczenia ran w Polsce

Nazwa substancji przeciwdrobnoustrojowej	Stężenie	Postać	Nazwy preparatów handlowych dostępnych w Polsce
dichlorowodorek oktenidyny + fenoksyetanol (PE)	0,1%	płyn	Octenisept
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	MaxiSeptic
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	Oktaseptal
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	Linoseptic
	0,1%	żel	Linoseptic
dichlorowodorek oktenidyny + etyloheksylogliceryna (oxadermol)	0,05%	płyn	Octenilin
dichlorowodorek oktenidyny + hydroksyetyloceluloza	0,05%	żel	Octenilin
poliheksanid + płyn Ringera	0,02%	płyn	Lavanid
	0,04%		Lavanid
poliheksanid + betaina	0,1%	płyn	Prontosan®
	0,1%	żel	Prontosan®
poliheksanid + poloksamer	0,1%	płyn	Sutrisept
	0,1%	żel	Strusiptet
PVP-jod	7,5%	płyn	Braunol®
	10%	maść	Braunovidon
PVP-jod	10%	płyn	Betadine
	100 mg/g	maść	Betadine
produkty na bazie podchlorynu	0,004%	płyn	Microdacyn60® Wound Care
	0,006%	żel	Microdacyn®Hydrogel
	0,005%	płyn	Granudacyn®
	0,004%	żel	Granulacyn®
	0,03%	żel	Aqvitox®D
	0,03%	płyn	Aqvitox®

TABELA 9. Wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych (na podstawie [20, 23, 39])

Wskazanie	Substancja antybakteryjna	
	I wybór	II wybór
krytycznie skolonizowane rany, rany zagrożone infekcją	PHMB (0,02%, 0,04%, 0,1%) OCT 0,05%	OCT/PE, podchloryn, srebro
oparzenia	PHMB, OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn
rany kłusane, klute i postrzałowe	PVP-I	podchloryn
rany skolonizowane przez MDRO lub zakażone	OCT/PE (0,1 %)	OCT 0,05%, PHMB, srebro
profilaktyka SSI	OCT/PE	–
dekontaminacja ran ostrych i przewlekłych	podchloryn, PHMB	–
płukanie jamy otrzewnej	podchloryn	–
ryzyko ekspozycji OUN	podchloryn	PVP-I
rany bez drenażu	podchloryn	–

ORSA, VRSA, VRE), grzyby, wirusy oraz pierwotniaki. Co więcej, substancja ta charakteryzuje się dobrą penetracją przez struktury biofilmu. Oktenidyna wykazuje skuteczność wobec biofilmu wytworzonego przez patogeny często infekujące rany, takie jak *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (również MRSA), a także hamuje formowanie biofilmu przez *Acinetobacter baumannii*, w tym szczepy wielolekooporne (multidrug-resistance – MDR) [15, 16].

Oktenidyna nie wykazuje działania genotoksycznego oraz kancerogennego, a jednocześnie ma niski potencjał cytotoksyczny wobec komórek gospodarza. Niekiedy stosuje się również mieszaninę różnych substancji, co pozwala na rozszerzenie spektrum działania oraz znaczne zwiększenie efektywności leczenia [15, 16, 20]. W produktach leczniczych o działaniu antyseptycznym stosowanych w leczeniu ran chlorowodorek oktenidyny jest wykorzystywany w stężeniu 0,1% w połączeniu z fenoksyetanolem (PE) (2%).

Z uwagi na dobrą penetrację tkankową 0,1% roztwór OCT/PE jest odpowiedni do leczenia ran ostrych, zakażonych, pourazowych, w tym ran skolonizowanych przez MRSA i szczepy MDRO [18]. Zastosowanie preparatu skojarzonego OCT/PE jest preferowaną opcją postępowania w przypadku dekolonizacji ran skolonizowanych MDRO lub ran zakażonych [20].

Przeciwwskazania do stosowania produktów zawierających oktenidynę: płukanie jamy otrzewnej, przetok i innych struktur, z których nie jest się w stanie wypłukać zaaplikowanej substancji, stosowanie w przestrzeni pozaotrzewnowej, stosowanie na chrząstkę szklistą i struktury OUN oraz uczulenie na substancję czynną. Nie ma badań dotyczących stosowania preparatów zawierających oktenidynę przez kobiety w ciąży.

Obecnie na rynku dostępny jest również lawaseptyk (połączenie oktenidyny z etyloheksylogliceryną) oraz opatrunek w postaci żelu (zawierający hydroksyetylocelulozę) – wyroby medyczne, które oprócz działania przeciwdrobnoustrojowego zapewniają optymalny poziom wilgoci w ranie. Oktenidyna zawarta jest także w kremie do ochrony brzegów rany, co pozwala na ograniczenie stanu zapalnego skóry wokół rany. Oktenidyny nie należy łączyć z produktami zawierającymi PVP-J. Dwudziestoletnie doświadczenie kliniczne potwierdza natomiast doskonałą kompatybilność i synergizm w stosowaniu oktenidyny z opatrunkami zawierającymi srebro. Do tej pory nie stwierdzono klinicznej oporności drobnoustrojów na oktenidynę, nie udało się również uzyskać jej w warunkach *in vitro*, stosując

stężenia poniżej wartości minimalnego stężenia hamującego antyseptyku (*minimum inhibitory concentration* – MIC) (badanie prowadzono względem MRSA i *Pseudomonas aeruginosa*) [34].

W 2018 r. pojawiło się doniesienie o możliwej oporności *Pseudomonas aeruginosa* na działanie oktenidyny. Shepherd i wsp. [35] wykazali, że poddawana 32-krotnemu rozcieńczeniu oktenidyna spowodowała rozwój oporności bakterii. Wnioski badaczy były jednoznaczne: szczep *Pseudomonas aeruginosa* z nabytą tolerancją został całkowicie poddany eradykacji w trakcie zastosowania stężeń oktenidyny, które są stosowane w produktach handlowych. Tym samym potwierdzono, że rozwój oporności na oktenidynę w warunkach klinicznych jest mało prawdopodobny.

Podchloryny

Podchloryny to antyseptyki będące mieszaniną podchlorynu sodu i kwasu podchlorawego (NaOCl/HOCl). Są związkami bezpiecznymi dla tkanek ludzkich, co wynika m.in. z niskich stężeń, nieprzekraczających 120 ppm. Nowoczesne roztwory wykazują wysoką tolerancję tkankową i niską cytotoksyczność w stężeniach nieprzekraczających 0,006% NaOCl i HOCl lub dla substancji jednoskładnikowej 0,06% NaOCl. Mają wysoki indeks biozgodności. W przeciwieństwie do substancji powierzchniowo czynnych stosowanych do odkażania ran HOCl powstaje w wyniku aktywacji ludzkich neutrofilów przez drobnoustroje oraz „wybuchu tlenowego” w ich fagolizosomach i stanowi ważny składnik naturalnych mechanizmów bakteriobójczych. NaOCl lub mieszanina NaOCl/HOCl są zalecane jako środki do oczyszczania i odkażania ran głębokich, pourazowych oraz ran przewlekłych, w tym odleżyn czy zespołu stopy cukrzycowej. Podchloryny w stężeniach nieprzekraczających 0,006% są również dopuszczone do przemywania jamy otrzewnowej, ścięgien, kości i wyeksponowanych elementów układu nerwowego. Szczególnie znacznie może mieć ich zastosowanie w przypadku przepłukiwania przetok. Związki te wykazują szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne (w tym MRSA, ORSA, VRSA, VRE), wirusy, grzyby i przetrwalniki bakteryjne [36, 37]. W pracy podsumowującej działanie antyseptyków Kramer i wsp. z 2018 r. podkreślono, że działanie podchlorynów na biofilm jest nieco skuteczniejsze niż kombinacja PHMB w połączeniu z betainą, a działanie odkażające jest szybsze niż PVP-I, OCT i PHMB, należy jednak zwrócić uwagę, że

nie wykazano dla nich efektu rezydualnego, co stwierdzono dla OCT czy PHMB. W badaniach nad cytotoxicznością i działaniem bakteriobójczym szerokiego zakresu stężeń NaOCl (0,00025–0,5%) wykazano częściową aktywność przeciwdrobnoustrojową podchlorynów w stężeniach 0,025–0,25%, natomiast stężenia podchlorynu od 0,05% znacząco hamowały rozwój fibroblastów, które odgrywają istotną rolę w procesie gojenia rany [15, 16, 20]. Nie ma badań dotyczących możliwości stosowania podchlorynów u kobiet w ciąży.

Poliheksanidyna

Poliheksanidyna (*polyhexamethylenebiguanide* – PHMB) selektywnie oddziałuje na cytoplazmę i błonę cytoplazmatyczną oraz uszkodza DNA drobnoustrojów. Spektrum działania tego związku jest bardzo szerokie i obejmuje zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie (w tym MRSA i VRE) oraz grzyby i niektóre wirusy. Poliheksanidyna może być stosowana samodzielnie bądź w połączeniu z surfaktantem – betainą, która zwiększa jej skuteczność wobec struktur biofilmu. Środki na bazie PHMB w Polsce dostępne są w stężeniu 0,1%, z dodatkiem surfaktantu (poloksamer, betaína) oraz w stężeniach 0,02% i 0,04 % w połączeniu z roztworem Ringera. Dostępne są również produkty w postaci żelu, a także opatrunków aktywnych. PHMB można bezpiecznie łączyć z opatrunkami zawierającymi srebro.

Należy pamiętać, że odnotowano nieliczne przypadki reakcji anafilaktycznej. Przykładem może być reakcja anafilaktyczna trzeciego stopnia u pacjenta, u którego zastosowano PHMB po wcześniejszym użyciu chlorheksydyny (CHD). W związku z tym uczulenie na CHD może stanowić czynnik ryzyka rozwoju anafilaksji w trakcie stosowania PHMB. Dyskusja nad rzekomymi właściwościami rakotwórczymi PHMB została ostatecznie zakończona i opisana w nowelizacji Konsensusu Kramera i wsp. z 2019 r. [20]. Podkreśla on, że w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym nie stwierdzono ryzyka mutagenności, teratogenności ani karcynogenności. W jednym z badań wykazano istotną redukcję namnażania ludzkiego papillomawirusa pod wpływem PHMB, co może stać się kolejnym wskazaniem do jego użycia [38]. Przeciwwskazania do stosowania produktów zawierających PHMB to: płukanie jamy otrzewnej, stosowanie w przestrzeni pozaotrzewnowej, stosowanie na chrząstkę szklistą i struktury OUN. Poliheksanidyna jest również przeciwwskazana w okresie pierwszych 4 miesięcy ciąży. W przypadku stosowania tej substancji

w późniejszym okresie ciąży należy dokładnie ocenić stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka.

Powidon jodu

Mechanizm działania powidonu jodu (PVP-I) jest związany z nieodwracalnym połączeniem z białkami, lipidami i kwasami nukleinowymi komórki bakteryjnej, co powoduje powstawanie porów w ścianie i uszkodzenie błony komórkowej drobnoustrojów. Jednocześnie dochodzi do inaktywacji enzymów oraz uszkodzeń w strukturze DNA. Związek ten ma szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, które obejmuje bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, grzyby, wirusy i pierwotniaki. Wykazuje on szybkie działanie, a także może hamować wydzielanie mediatorów procesu zapalnego oraz powodować inaktywację enzymów działających destrukcyjnie na tkanki gospodarza [15, 16, 20]. Przeciwwskazania do stosowania PVP-I obejmują uczulenie na substancję czynną, wole nadczynne, chorobę Hashimoto, opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Dühringa), a także płukanie jamy otrzewnej. Preparaty te nie powinny być stosowane w okresie ciąży i karmienia piersią, a także u pacjentów w wieku poniżej 12 lat [20].

Kwas fusydowy

Niekiedy jako substancję o działaniu przeciwdrobnoustrojowym stosuje się kwas fusydowy. Jest on naturalnym lipofilnym antybiotykiem stosowanym miejscowo, jednak powoduje szybkie narastanie oporności i co jest szczególnie niebezpieczne – również oporności krzyżowej na inne związki przeciwdrobnoustrojowe. 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*. Monoterapia z użyciem maści zawierającej kwas fusydowy budzi wiele kontrowersji [15, 20].

Srebro

Srebro jest środkiem przeciwbakteryjnym najczęściej wykorzystywanym jako uzupełnienie opatrunków aktywnych na rany przewlekłe. Może występować w postaci metalicznej, jonowej, soli oraz złożonych kompleksów i związków. Jego mechanizm działania jest związany z hamowaniem podziałów komórkowych, uszkodzeniem błony komórkowej oraz zaburzeniem transportu jonów, a w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki bakteryjnej. Co najważniejsze,

oporność na ten środek jest bardzo niska, więc mimo powszechnego stosowania wciąż charakteryzuje się on wysoką skutecznością przeciwdrobnoustrojową. Warto jednak podkreślić, że opatrunki zawierające srebro są przeciwwskazane u pacjentów, u których stwierdzono objawy alergii na ten metal. Należy stosować opatrunki specjalistyczne z zawartością srebra w ranach z objawami infekcji tylko do czasu ustąpienia infekcji [16].

SUBSTANCJE ANTYSEPTYCZNE NIEZALECANE DO LECZENIA RAN

Warto wspomnieć o klasycznych substancjach antyseptycznych niezalecanych do leczenia ran. Jedną z nich jest mleczan etakrydyny, który w Polsce rozpowszechniony jest w postaci roztworu Rivanolu. Według wytycznych ekspertów nie jest on obecnie zalecany do leczenia ran przewlekłych, ponieważ może opóźnić proces gojenia. Działanie przeciwdrobnoustrojowe mleczanu etakrydyny jest oparte na hamowaniu syntezy kwasów nukleinowych. Jego aktywność przeciwdrobnoustrojowa obejmuje formy wegetatywne bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzyby, co jednak nie zostało w pełni potwierdzone w badaniach *in vitro*. Mleczan etakrydyny ma również właściwości mutagenne i cytotoksyczne. Co więcej, stwierdzono, że może on być odpowiedzialny za szereg reakcji alergicznych. Może również indukować wzrost oporności oraz powoduje nadmierne namnażanie bakterii szczepu *Pseudomonas aeruginosa* [15, 16, 20].

Bardzo rozpowszechnionym, lecz także niezalecanym antyseptykiem stosowanym w różnych produktach jest chlorheksydyna (CHD). Pomimo że charakteryzuje się ona wieloma niekorzystnymi działaniami niepożądanymi, wciąż jest stosowana w leczeniu ran przewlekłych. Jej działanie przeciwdrobnoustrojowe polega na interakcji z błoną cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej. Spektrum działania obejmuje bakterie Gram-dodatnie, grzyby, wirusy otoczkowe i pierwotniaki, jednak związek ten charakteryzuje się słabą skutecznością wobec bakterii Gram-ujemnych. Chlorheksydyna w niskich stężeniach działa bakteriostatycznie, natomiast w wyższych stężeniach powoduje koagulację białek oraz składników cytoplazmy, hamowanie enzymów, a w konsekwencji efekt bakteriobójczy. Głównym ograniczeniem jej stosowania jest fakt narastającej oporności na ten związek. Ponadto środek ten jest silnie cytotoksyczny, a w trakcie jego stosowania istnieje ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych [15, 16, 20].

Warto podkreślić, że w leczeniu przewlekłym nie zaleca się także stosowania roztworu wody utlenionej czy nadmanganianu potasu, które mają szczególnie dużą potencjał cytotoksyczności i uszkadzają nowo tworzącą się ziarninę. Wyjątkiem dla zastosowania wody utlenionej są sytuacje septycznych krwawień podczas opracowywania tkanek martwiczych, ale ma to miejsce z reguły w warunkach szpitalnych podczas dużych zabiegów i nie służy celom przewlekłej terapii.

POSTĘPOWANIE W RANACH NOWOTWOROWYCH

Pojęcie „rany nowotworowe” obejmuje zarówno rozrostowe, jak i ubytkowe zmiany w obrębie skóry. Szacuje się, że rany nowotworowe występują u 5–10% dorosłych pacjentów leczonych onkologicznie i głównie związane są z nowotworami gruczołu piersiowego oraz okolicy głowy i szyi, rzadziej stanowią powikłanie radioterapii. Ich występowanie wiąże się z nieprzyjemnym zapachem, martwicą, wysiękiem, krwawieniem oraz bólem. Charakter ran często zmienia się zależnie od podjętego leczenia, a także stopnia złośliwości nowotworu. Rany nowotworowe stanowią bardzo poważny problem terapeutyczny, ponieważ często wiążą się z dużym ryzykiem powikłań, a ponadto większość standardowo stosowanych opatrunków aktywnych jest nieskuteczna. Dlatego kluczowym procesem jest właściwe oczyszczanie rany z tkanki martwiczej (najczęściej chirurgiczne) oraz stosowanie miejscowych środków o działaniu antyseptycznym. Skuteczne leczenie przeciwdrobnoustrojowe nie tylko ogranicza objawy infekcji, ale również zmniejsza nieprzyjemny zapach. Jak wynika z dostępnych badań klinicznych najczęściej wykorzystywanym w tym celu środkiem antibakteryjnym jest metronidazol, chemioterapeutyk (nie antybiotyk) stosowany w formie żelu, kremu bądź roztworu, pomimo generalnej zasady unikania środków działających miejscowo, w przypadku których trudno określić stężenie leku w tkance. Innymi środkami antyseptycznymi cieszącymi się uznaniem są dichlorowodorek oktenidyny [40, 41] i poliheksanid. Stanowią one skuteczną alternatywę wobec tradycyjnych antyseptyków starej generacji (np. preparaty chlorowe, jod, rtęć, H₂O₂), które są obecnie generalnie niezalecane w gojeniu ran przewlekłych. Warto jednak pamiętać, że w leczeniu ran nowotworowych nawet najlepszy środek bakteriobójczy, żel i opatrunek oczyszczający nie zastąpią niezbędnych manualnych procedur oczyszczania wykonywanych przez doświadczony personel medyczny [42].

ŚRODKI PRZECIWBÓLOWE STOSOWANE W LECZENIU RAN

Ważnym aspektem leczenia ran przewlekłych jest monitorowanie bólu i właściwe jego leczenie. Ból istotnie wpływa na komfort życia chorego oraz może ograniczać jego aktywność ruchową. W celu uśmierzania bólu należy stosować politerapię złożoną z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i słabych lub silnych opioidów, z lekami wspomagającymi lub bez nich. Zwykle należy zaczynać od preparatów zaliczanych do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej – NLPZ (ketoprofen, ibuprofen, naproksen lub metamizol), drugiego stopnia – słabe opioidy (chlorowodorek tramadolu, kodeina, tapentadol) lub silne opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina). Należy również pamiętać o eliminacji bólu przebijającego i gdy jest to konieczne, włączyć silne leki działające szybko i krótkotrwanie. Równie istotny jest komfort pacjenta i ograniczenie dolegliwości bólowych w trakcie zabiegów oczyszczania rany, w czym mogą pomóc środki znieczulające miejscowo w postaci żelu i/lub przymoczek [16].

ŻYWIENIE W PROCESIE LECZENIA RAN

Niezwykle istotne w procesie gojenia ran jest utrzymanie właściwego stanu odżywienia i nawodnienia organizmu. Gojenie rany to wieloetapowy, skomplikowany proces, wymagający odpowiedniego zaopatrzenia w tlen i substancje odżywcze. Dlatego wprowadzenie odpowiednich ilości poszczególnych składników pokarmowych jest jednym z kluczowych elementów kompleksowej opieki nad pacjentem z raną przewlekłą. Należy zapewnić właściwą podaż glukozy, aminokwasów oraz witamin (zwłaszcza C, A i E) i mikroelementów (np. jony Zn), czyli substratów do podziałów komórkowych oraz biosyntezy białek macierzy, niezbędnych w regeneracji tkankowej. Zgodnie z zaleceniami pacjent zmagający się z raną przewlekłą powinien otrzymać 30–35 kcal/kg m.c./dobę (nie mniej niż 1800 kcal) oraz odpowiednią ilość białka (1,5–2,5 g/kg m.c.), węglowodanów (55–60%) i tłuszczu (20–25%). Warto również suplementować argininę i antyoksydanty, ponieważ mogą one pośrednio wspomagać proces gojenia [16]. Niedożywienie zwiększa ryzyko infekcji rany, a co za tym idzie – znacznie pogarsza rokowanie pacjentów.

PODSUMOWANIE

Rany przewlekłe, pomimo coraz powszechniejszego dostępu do różnorodnych środków antyseptycznych

oraz wyrobów medycznych wspomagających proces gojenia, wciąż stanowią poważny problem kliniczny. Opieka nad pacjentem z tym schorzeniem powinna obejmować działania lekarzy, pielęgniarek i mikrobiologów, a także całego grona osób wspierających proces terapii, np. dietetyków, rehabilitantów. Właściwa diagnostyka oraz postępowanie zgodnie ze strategią TIME pozwalają na wprowadzenie optymalnej, kompleksowej terapii. Powinna ona również obejmować leczenie choroby podstawowej (np. cukrzycy, zaburzeń ukrwienia), która jest wyjściowym czynnikiem zmniejszającym potencjał gojenia się ran. Tylko współpraca członków zespołów interdyscyplinarnych jest w stanie zapewnić optymalizację procesu gojenia rany i zmniejszenie ryzyka groźnych dla życia powikłań wynikających z obecności przewlekłej rany.

OŚWIADCZENIE

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* 2016; 13 (Suppl. 2): 5-S15.
2. Gotttrup 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: 13-44.
3. Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of chronic wounds – 2018. *Jama* 2018; 320: 1481-1482.
4. Potempa M, Jonczyk P, Janerka M i wsp. Rany przewlekłe – epidemiologia i czynniki wpływające na proces gojenia. *Leczenie Ran* 2014; 11.
5. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther* 2017; 34: 599-610.
6. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-269.
7. Wieder-Huszla S, Jurczak A, Grochans E, Giedrys-Kalemba S. Występowanie zakażeń wśród pacjentów po zabiegach operacyjnych przebywających w oddziale intensywnej terapii. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93: 586-592.
8. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J* 2015; 12: 47-52.
9. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 519-526.
10. Golia S, Kamath ASB, Nirmala AR. A study of superficial surgical site infections in a tertiary care hospital at Bangalore. *Int J Res Med Sci* 2014; 2: 647-652.
11. Rhoads DD, Cox SB, Rees EJ i wsp. Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections: culturing vs. 16S ribosomal DNA sequencing. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 321.
12. Taneja N, Chari P, Singh M i wsp. Evolution of bacterial flora in burn wounds: key role of environmental disinfection in control of infection. *Int J Burns Trauma* 2013; 3: 102-107.
13. Parcival S, Cutting K. *Microbiology of Wounds*. Taylor and Francis Group, 2010.
14. Biofilms and the role of debridement in chronic wounds. Meeting report. *Wounds UK* 2010; 6: 160-166.

15. Jawień A, Bartoszewicz M, Przondo-Mordarska A i wsp. Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. *Leczenie Ran* 2012; 9: 59-75.
16. Bartoszewicz M, Banasiewicz T, Bielecki K i wsp. Zasady postępowania miejscowego i ogólnego w ranach/owrzodzeniach przewlekłych objętych procesem infekcji. *Forum Zakażeń* 2019; 10: 1-30.
17. Hawro P, Gabriel M, Madycki G i wsp. Zalecenia dotyczące wykonywania ultrasonograficznego badania dopplerowskiego żył kończyn dolnych Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej i Polskiego Towarzystwa Flebologicznego. *Acta Angiol* 2013; 19: 99-117.
18. Gabriel M, Urbanek T, Madycki G i wsp. Duplex Doppler ultrasound examination of extremities arteries: guidelines of the Polish Society for Vascular Surgery. *Kardiol Pol* 2014; 72: 662-679.
19. Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Sopata M. Organizacja opieki nad chorym z zespołem stopy cukrzycowej. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran*. *Leczenie Ran* 2015; 12: 83-112.
20. Kramer A, Dissemmond J, Kim S i wsp. Consensus on wound antiseptics: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31: 28-58.
21. Patel S. Investigating wound infection. *Wound Essentials* 2010; 5: 40-47.
22. Bowler P, Duerden B, Armstrong D. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-269.
23. Cutting KF, Westgate SJ. The use of wound cleansing solutions in chronic wounds. *Wounds UK* 2012; 8: 130-133.
24. McGuckin M, Goldman R. The clinical relevance in acute and chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 12-23; quiz 24-25.
25. Koblik T. Zespół stopy cukrzycowej. Trudno gojące się i przewlekłe rany – istotny problem medyczny. *Diabetol Prakt* 2007; 8: 22-27.
26. Vowden P, Cooper R. Zintegrowane podejście do leczenia zakażeń ran. *Leczenie Ran* 2007; 4 (Suppl. 1): S3-S7.
27. Dissemmond J, Assadian O, Gerber V i wsp. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol* 2011; 24: 245-255.
28. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs* 2003; 41: 376-382.
29. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *Br J Nurs* 2017; 26 (Suppl. 12): S24-S31.
30. Sopata M, Banasiewicz T, Kucharzewski M i wsp. Nowa metoda leczenia i oczyszczania trudno gojących się ran. *Leczenie Ran* 2017; 14: 145-148.
31. Nowakowski J, Mańkowski B, Sikorski J i wsp. Nekrektomia enzymatyczna jako metoda alternatywna wobec tradycyjnych metod leczenia ran na oddziałach oparzeniowych. *Zakażenia* 2017; 17: 37-45.
32. Parnés A, Lagan KM. Larval therapy in wound management: a review. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 488-493.
33. Cwaliński J, Bręborowicz A, Połubińska A. The impact of 0.9% NaCl on mesothelial cells after intraperitoneal lavage during surgical procedures. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 1193-1198.
34. AL-Doori Z, Goroncy-Bermes P, Gemmel CG, Morrison D. Low-level exposure of MRSA to octenidinehydrochloride does not select for resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1280-1281.
35. Shepherd MJ, Moore G, Wand ME i wsp. *Pseudomonas aeruginosa* adapts to octenidine in the laboratory and a simulated clinical setting, leading to increased tolerance to chlorhexidine and other biocides. *J Hosp Infect* 2018; 100: e23-e29.
36. Thorn RMS, Lee SWH, Robinson GM i wsp. Electrochemically activated solutions: evidence for antimicrobial efficacy and applications in healthcare environments. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 641-653.
37. Willy C, Scheuermann-Poley C, Stichling M i wsp. Importance of wound irrigation solutions and fluids with antiseptic effects in therapy and prophylaxis: update 2017. *Unfallchirurg* 2017; 120: 549-560.
38. Gentile A, Gerli S, Di Renzo GC. A new noninvasive approach based on polyhexamethylene biguanide increases the regression rate of HPV infection. *BMC Clin Pathol* 2012; 12: 17.
39. Westgate SJ, Cutting KC. In vitro evaluation of the single and multispecies biofilm prevention capabilities of two wound irrigation solutions and a topical antiseptic. *Leczenie Ran* 2014; 3: 109-113.
40. Sopata M, Tomaszewska E, Muszyński Z i wsp. The pilot study assessing efficacy and versatility of novel therapy for neoplastic ulceration: clinical and microbiological aspects. *Post Dermatol Alergol* 2013; 30: 237-245.
41. Sopata M, Ciupinska M, Glowacka A i wsp. Effect of octenisept antiseptic on bioburden of neoplastic ulcers in patients with advanced cancer. *J Wound Care* 2008; 17: 24-27.
42. Bazaliński D, Więch P, Chmiel Z i wsp. Metody oceny i postępowanie z raną nowotworową – przegląd piśmiennictwa. *Leczenie Ran* 2011; 8: 103-115.