

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Marzenna Bartoszewicz**Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Zakażenia i leczenie ran przewlekłych

## Infection and treatment of chronic wounds

**Streszczenie**

Rany przewlekłe stanowią narastający problem systemów opieki zdrowotnej. W pracy przedstawiono oparte na wytycznych dane dotyczące sposobu leczenia zakażonych ran przewlekłych poprzez zastosowanie antyseptyków i opatrunków oraz zagrożenia, jakie niesie ze sobą stosowanie nieodpowiednio dobranych środków przeciwdrobnoustrojowych.

**Słowa kluczowe**

rany przewlekłe, oktenidyna, poliheksanidyna, PVP-jod

**Abstract**

Chronic wounds represent increasing challenge for health-care systems. In this work, guideline-based data is presented that concern treatment procedures of infected wounds by application of antiseptics and dressings. Moreover, a risk related to the use of inappropriate antimicrobial measures is presented.

**Key words**

chronic wounds, octenidine, chlorhexidine, PVP-iodine

Problem zakażenia i leczenia ran przewlekłych jest obecny w medycynie od wieków. Zachowały się zapiski lekarzy azteckich, którzy leczyli rany, wykonując okłady z liści tytoniu i agawy. Hipokrates natomiast zalecał wykonanie opatrunku, który miał chronić ranę przed dalszymi uszkodzeniami. Starożytni Grecy jako pierwsi stworzyli podział ran, nazywając je odpowiednio: ranami świeżymi i ranami niegojącymi się. Opisano wiele czynników sprzyjających powstawaniu infekcji, ale ryzyko występowania powikłań septycznych ran należy podzielić na trzy podstawowe grupy. Pierwsza dotyczy właściwości drobnoustroju, drugim elementem

wpływającym na możliwość wystąpienia zakażenia jest stan ogólny chorego – jego odżywienie, wiek, zaburzenia odporności, choroby metaboliczne, stres, alkoholizm, nikotynizm i niedokrwienie tkanek. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia ran jest nieprawidłowe leczenie, brak profilaktyki antybiotykowej i niedostateczna opieka antyseptyczna rany.

Spośród patogenów najlepiej zbadanymi czynnikami etiologicznymi zakażeń ran są bakterie. Dawniej podział na bakterie chorobotwórcze i stanowiące florę niechorobotwórczą był dosyć jasny. Niestety, postęp medycyny oraz cywilizacji doprowadził do

jego zaburzenia. U pacjentów z niesprawną odpowiedzią immunologiczną (wynikającą z wieku lub współistniejących chorób) bakterie wchodzące w skład flory fizjologicznej mogą przyczyniać się do zakażenia i doprowadzać do znacznego niszczenia tkanek. Są to *Staphylococcus epidermidis* i inne koagulazoujemne gronkowce, bakterie z rodzaju *Pseudomonas* i *Acinetobacter*, a także *Citrobacter* czy *Serratia*. W zakażeniach głębokich stwierdza się najczęściej inne pałeczki Gram-ujemnych *Proteus* sp., *Escherichia coli* i *Enterobacter* sp. Również bakterie beztlenowe z rodzaju *Bacteroides* wywołują wraz z florą tlenową zakażenia mieszane o ciężkim przebiegu klinicznym. Nie należy też zapominać o grzybach jako czynnikach etiologicznych zakażenia. Z ran przewlekłych izoluje się grzyby z rodzaju *Candida*, w tym *C. albicans*.

Choć większość ran jest zasiedlonych przez kilka patogenów jednocześnie, głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za powstanie infekcji są przede wszystkim kuliste bakterie Gram-dodatnie: produkujące enzymy i toksyny *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* oraz niezwykle dynamicznie produkujący toksyny i egzopolisacharyd śluzu Gram-ujemny *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Patomechanizm zakażenia ran obejmuje na pierwszym etapie przyleganie bakterii do powierzchni. Ten wstępny etap jest nieswoisty i odwracalny, a zachodzi przy udziale sił fizycznych. W przypadku braku opieki nad raną następuje adhezja swo-

ista uwarunkowana posiadaniem przez bakterie zewnętrzkomórkowych adhezyn, fimbrii i białek powierzchniowych oraz zdolności wytwarzania przez nie śluzu. Adhezja swoista umożliwia powstawanie struktury biofilmu bakteryjnego, który chroni komórki bakteryjne osiadłe na ranach przewlekłych przed mechanizmami obronnymi organizmu gospodarza, czyli utrudnia fagocytozę, opsonizację, zaburza chemotaksję, hamuje blastogenezę komórek T i B oraz przeciwciał, a co najistotniejsze – hamuje penetrację antybiotyków (ryc. 1).

### Kliniczne objawy infekcji rany

Do klinicznych objawów infekcji ran zalicza się:

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

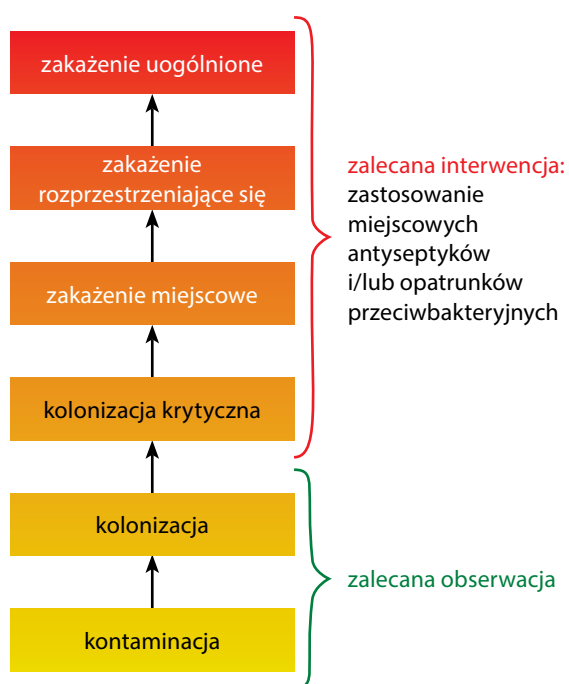
W przypadku ran przewlekłych zmiany świadczące o początkowym etapie zakażenia mogą być odmiennie od wyżej wymienionych. Dlatego też, zgodnie z wytycznymi eksperckimi, do oznak zakażenia ran przewlekłych zalicza się także [3]:

- duże nasilenie bólu,
- zaburzenie procesu gojenia,
- zwiększony poziom wysięku,
- uszkodzenie tkanek przyrannych,
- zmianę barwy tkanek,
- krwawienie ziarniny,
- pogorszenie się (załamanie) stanu rany.

Patogeneza zakażenia rany jest wynikiem następujących po sobie zdarzeń:

- kontaminacji – pierwszego etapu zasiedlania rany przez drobnoustroje i przygotowania do inwazji,
- kolonizacji – bakterie rozmnażają się w ranie bez zaburzania gojenia,
- kolonizacji krytycznej – następuje zachwianie równowagi mikrobiologicznej, liczba bakterii  $< 10^5$  w gramie tkanki,
- infekcji – organizm gospodarza odpowiada na obecność dużej ilości bakterii (infekcja miejscowa i ogólnoustrojowa).

Poza klasycznymi objawami infekcji miejscowej – do których zalicza się ból i zaczerwienienie, opuchnięcie miejsca rany, podwyższoną temperaturę i zaburzenia czynnościowe – konieczne jest określenie ilościowe bakterii w gramie tkanki (liczba bakterii  $> 10^5$  w gramie tkanki jest wyznacznikiem rozpoczęcia procesu infekcji miejscowej).



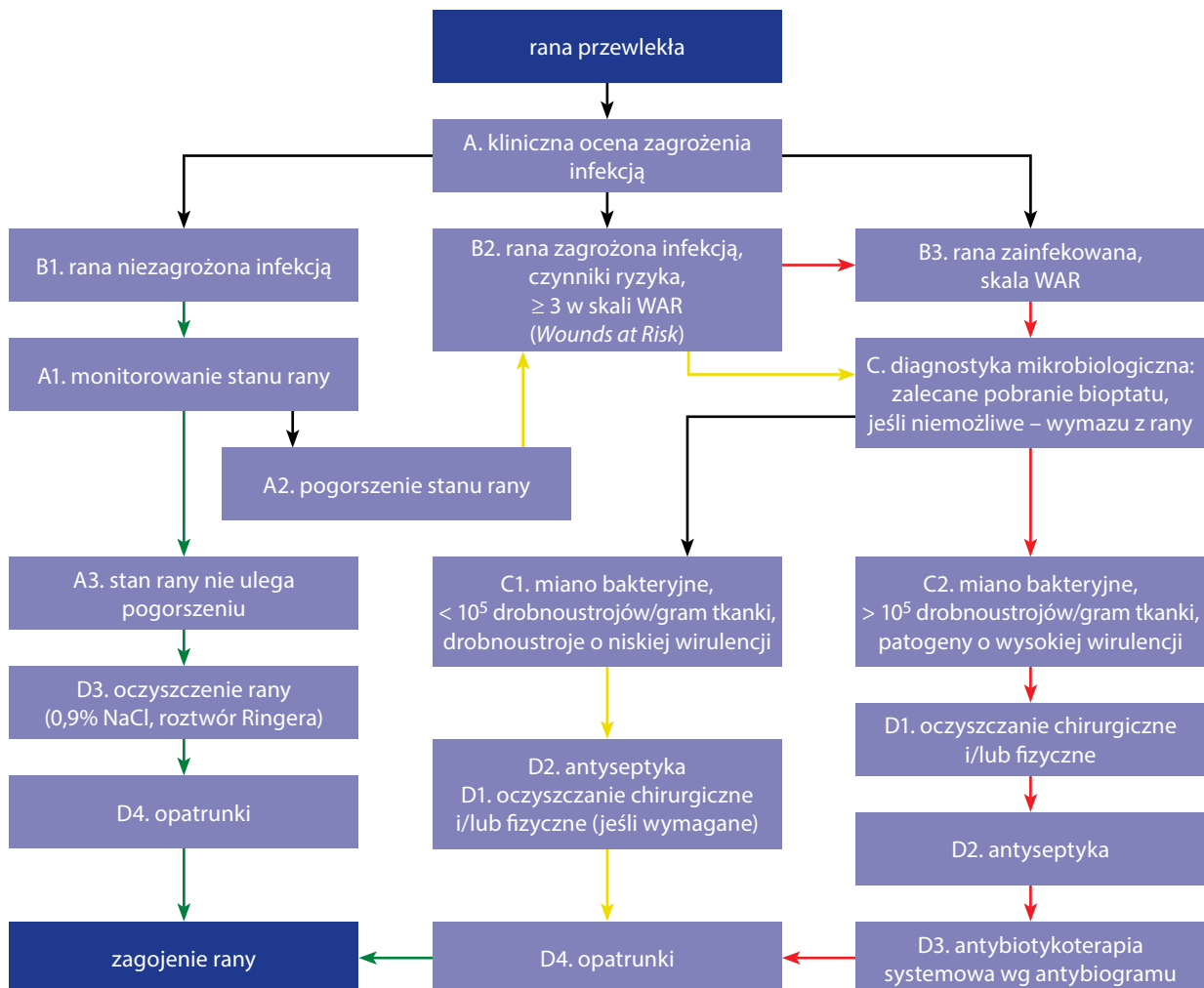
**Rycina 1.** Interakcja między bakteriami a gospodarzem. Narastające problemy kliniczne (opracowano na podstawie [2])

Badanie mikrobiologiczne zawsze składa się z trzech etapów. Dwa z nich – prawidłowe wypełnienie skierowania z określeniem kierunku badania, datą i godziną pobrania materiału i adnotacją, czy pacjent dostaje antybiotyki ogólnoustrojowo, oraz decyzja o doborze próbek i prawidłowe pobranie materiału, a następnie transport próbek – zależą od lekarza i opiekującej się pacjentem pielęgniarki. Obowiązkowym badaniem jest wykonanie posiewu z rany, które potwierdzi zakażenie, a jeżeli istnieje podejrzenie zakażenia układowego, należy wykonać także posiew bakteriologiczny krwi. W celu prawidłowego pobrania materiału należy dokładnie mechanicznie oczyścić ranę i usunąć ewentualne tkanki martwicze, a następnie pobrać materiał do jałowego pojemnika metodą łyżeczkowania lub zeszkrobrywania dna rany. Najmniej zalecane, a najczęściej wykonywane są wymazy. W laboratorium badanie obejmuje izolację i identyfikację drobnoustroju, wykonanie antybiogramu, oznaczenie mechanizmu oporności i interpretację wyniku.

Opracowane przez zespół ekspertów z chirurgii, diabetologii, dermatologii, pielęgniarstwa chirurgicznego i mikrobiologii wytyczne postępowania z raną zagrożoną infekcją ujednoliciły postępowanie diagnostyczne i leczenie ran. Wskazały również na konieczność wycofania z leczenia miejscowego antybiotyków i zastąpienie ich antyseptykami do leczenia miejscowego (ryc. 2).

Ważne: Nie każda infekcja miejscowa wymaga podania ogólnoustrojowo antybiotyku. Każda natomiast wymaga zastosowania miejscowego leku o szerokim spektrum działania antyseptycznego oraz opatrunku z zawartością substancji antibakteryjnej lub bez niej.

Wieloletnie badania i obserwacje kliniczne wykazały, że decydującymi czynnikami wpływającymi na jakość procesu gojenia się ran jest ich dokładne oczyszczenie (w tym z tkanek martwiczych), utrzymanie wilgotnego środowiska rany i ochrona przed



Rycina 2. Algorytm działania w przypadku rany niezainfekowanej, zagrożonej infekcją i zainfekowanej (opracowano na podstawie [2])

zakażeniem. Warunkiem nowoczesnego leczenia ran przewlekłych jest postępowanie kompleksowe – zarówno ogólne, jak i miejscowe.

Oczyszczenie chirurgiczne rany to pierwszy i najważniejszy etap leczenia, którego celem jest usunięcie resztek tkankowych, tkanki nekrotycznej, osuszeniu wysięku, a także usunięciu mikroorganizmów, które adherowały do rany. Termin „oczyszczenie rany” łączy się ściśle z pojęciem dekontaminacji rany, w przypadku której stosowane lawaseptyki pozwalają na dodatkowe pozbycie się z powierzchni rany drobnoustrojów. Proces dekontaminacji rany opiera się wyłącznie na sposobach fizykalnych, a dokładniej – na połączeniu mechanicznych sposobów dekontaminacji z fizycznie zaindukowanym procesem obniżenia napięcia powierzchniowego na granicy dwóch faz, co osiągnięte jest za pomocą surfaktantu – tenzydu.

Etapem właściwego leczenia jest antyseptyka rany poprzez zastosowanie odpowiednich leków do leczenia miejscowego, która ma na celu zwalczanie infekcji, kolonizacji lub dysbiozy. Liczba mikroorganizmów jest redukowana poprzez ich zabicie i/lub inaktywację, a zdolność bakterii do podziałów zatrzymana ostatecznie lub przynajmniej na tak długo, jak to w danych warunkach jest możliwe. Właściwy cel antyseptyki rany to zredukowanie określonej liczby mikroorganizmów w określonym czasie. Minimalnym wymogiem mikrobiologicznym dla antyseptyki rany jest zredukowanie liczby mikroorganizmów o 5 lub 4 w skali logarytmicznej lub o 3 w przypadku mikroorganizmów kolonizujących/infekujących wysięk lub krew (*protein error*). Mając na uwadze właściwości substancji aktywnych, gdy zapada decyzja o przeprowadzeniu leczenia/profilaktyki przeciwważnej, zawsze należy dokonać dokładnej oceny i wyboru do tego celu antyseptyków lub ogólnoustrojowych środków przeciwważnych (antybiotyków). Zastosowany antyseptyk powinien wykazywać miejscową skuteczność przeciwdrobnoustrojową, cechować się

minimalnym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych, a także mieć synergistyczne działanie poprzez połączenie antyseptyki i ogólnej antybiotykoterapii przeciwdrobnoustrojowej. Wykorzystując środki przeciwważne, należy koniecznie sprawdzić, czy użycie miejscowe jest skuteczne i pozbawione ryzyka wystąpienia efektów ubocznych. W przypadku antyseptyków o nieznanym wpływie na gojenie się ran należy rozważyć, czy korzyści płynące z zastosowania tych środków przeciwdrobnoustrojowych przewyższają możliwy negatywny wpływ na proces gojenia się rany [4].

Cechy, które powinien wykazywać antyseptyk przeznaczony do profilaktyki i do zwalczania ran przewlekłych, to:

- niski poziom cytotoksyczności,
- szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej (obejmujące również działanie przeciwgrzybicze),
- skuteczność wobec biofilmu bakteryjnego,
- nieindukowanie bólu,
- brak negatywnego wpływu na procesy gojenia,
- brak stymulacji narastania oporności,
- wykazywanie zgodności z materiałami i substancjami zawartymi w opatrunkach,
- brak rozkładu pod wpływem obciążeń białkowych i pH,
- bezbarwny w celu niezaburzenia obrazu rany.

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

Do antyseptyków najczęściej wybieranych do użycia klinicznego w celu profilaktyki i leczenia ran przewlekłych należą oktenidyna i produkty zawierające jod (np. powidon jodu).

Poliheksanidyna (PHMB) jest substancją, która przez wiele lat była stosowana do przemywania

**Tabela 1.** Wartości indeksu biozgodności wybranych antyseptyków. Indeks biozgodności > 1 cechuje antyseptyki bezpieczne i skuteczne, podczas gdy wartości < 1 charakteryzują antyseptyki cytotoksyczne i/lub nieskuteczne przeciwdrobnoustrojowo (opracowano na podstawie [5])

Substancja aktywna	Wartości indeksu biozgodności L929/ <i>Escherichia coli</i>	Wartość indeksu biozgodności L929/ <i>Staphylococcus aureus</i>
dichlorowodorek oktenidyny	1,7	2,1
PVP-jod	0,7	0,9
diglukonian chlorheksydyny	0,8	1
sulfadiazyna srebrowa	niepoliczalna	niepoliczalna

Tabela 2. Lista antyseptyków zastąpionych lub wycofanych z użycia (opracowano na podstawie [6])

Składnik aktywny antyseptyku	Przyczyny uznania antyseptyku za niewskazany w leczeniu rany
mleczan etakrydyny	alergiczny, opóźnia gojenie rany, mutageniczność potwierdzona <i>in vitro</i> , cytotoksyczny, niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, indukuje oporność, nie może być przechowywany na świetle
chloramina T	niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, inaktywowana przez krew, cytotoksyczna
etanol	użycie roztworu o stężeniu > 70% jest bolesne
chlorheksydyna	cytotoksyczna, mutagenna, neurotoksyczna, użycie może prowadzić do wystąpienia efektów anafilaktycznych
SSD (sulfadiazyna srebrowa)	niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, użycie może prowadzić do rozwoju oporności mikroorganizmów, alergenna, formuje nieaktywne kompleksy z białkami wysięku
3-procentowy nadtlenek wodoru	niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, inaktywowany przez krew, cytotoksyczny
związki rtęciowe	niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, użyciu może towarzyszyć wystąpienie ubocznych efektów ustrojowych, uczulenia
nitrofuraj	niewystarczająca aktywność przeciwdrobnoustrojowa, mutagenny, ulega resorpcji, możliwy rozwój oporności

ran (lawaseptyka). W 2016 r. okazało się jednak, że długotrwałe lub powtarzalne stosowanie PHMB może powodować uszkodzenie organów – poważne uszkodzenia gałki ocznej, nowotwory oraz alergię skórne. Z tego powodu jest obecnie niedozwolona do stosowania w środkach służących higienie ludzi. Jest to niezwykle istotne, ponieważ na rynku europejskim, w tym polskim, dostępne są liczne produkty zawierające PHMB przeznaczone do zwalczania zakażeń i przyspieszania procesu gojenia rany [7]. Kolejnym powszechnie stosowanym w leczeniu ran antyseptykiem jest poliwinilopirolidon jodu (PVP-I). Charakteryzuje się dużą aktywnością przeciwdrobnoustrojową, która obejmuje także przetrwalniki bakteryjne. Natomiast w przypadku leczenia ran przewlekłych należy pamiętać o ograniczeniach stosowania tego związku, co wiąże się z możliwością resorpcji jodu pierwiastkowego i jego akumulacji w tarczycy [2].

Podchloryn sodu (NaOCl) to środek przeciwdrobnoustrojowy powszechnie stosowany podczas zabiegów endodontycznych jako środek do irygacji kanałów zębowych. Obecnie dostępne w sprzedaży i od niedawna intensywnie promowane są także roztwory podchlorynu przeznaczone do irygacji ran, w tym ran przewlekłych. Należy jednak pamiętać, że w ranach przewlekłych za infekcje odpowiedzialne są bakterie w formie biofilmu cechujące się nawet 100-krotnie większą tolerancją na środki przeciwdrobnoustrojowe niż bakterie w formie tzw. wolnej (planktonicznej) [8–10], dlatego też zastosowanie obecnych w preparatach do irygacji ran stę-

żeń NaOCl, oscylujących między 0,003% a 0,2%, nie może prowadzić do istotnej eradykacji patogenów zasiedlających rany przewlekłe – aktywność tak rozcieńczonego NaOCl jest zbyt niska.

Innym zagrożeniem dla skuteczności terapii jest empiryczne podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania bez uprzedniego wykonania antybiogramu, zbyt krótka lub przedłużająca się terapia – pomimo osiągnięcia efektów leczenia, stosowanie antybiotyków miejscowo, które powoduje uwalnianie małych dawek antybiotyku do krwi podczas obecności miejscowo antybiotyku, co prowadzi do mutacji i selekcji szczepów opornych oraz wymiany genów tolerancji między gatunkami.

#### Piśmiennictwo

1. Percival S, Cutting K. Microbiology of Wounds. Taylor and Francis Group, LLC 2010.
2. 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.
3. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. J Adv Nurs 2003; 41: 376-382.
4. Adam Junka. Nowoczesne antyseptyki – definicje, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. Forum Zakaż 2010; 1: 43-51.
5. Pitten FA, Werner HP, Kramer A. A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. J Hosp Infect 2003; 55: 108-115.
6. Kramer A, Müller O, Reichwagen G i wsp. Octenidine, Chlorhexidine, Iodine and Iodophores. Georg Thieme, Stuttgart, New York 2008.
7. <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016D0109&from=EN>.

8. Bosch-Aranda ML, Canalda-Sahli C, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Complications following an accidental sodium hypochlorite extrusion: A report of two cases. *J Clin Exp Dent* 2012; 4: e194-e198.
9. Goretti C, Mazzurco S, Nobili LA i wsp. Clinical outcomes of wide postsurgical lesions in the infected diabetic foot managed with 2 different local treatment regimes compared using a quasi-experimental study design: a preliminary communication. *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6: 22-27.
10. Flemming H Wingender J, Szewzyk U. *Biofilm Highlights*. Springer Series on Biofilm 2008; vol. 5.

**Adres do korespondencji:**

Marzenna Bartoszewicz  
Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii  
Wydziału Farmaceutycznego z O. Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 211a  
50-556 Wrocław  
tel. +48 71 784 05 10  
e-mail: marzenna.bartoszewicz@umed.wroc.pl