Skin Pharmacol Physiol 2018;31:28–58
DOI: 10.1159/000481545

Otrzymano: 29 czerwca 2017 r.
Przyjęto po zmianie: 15 września 2017 r.
Opublikowano online: 21 grudnia 2017 r.

Konsensus dotyczący antyseptyki ran: Aktualizacja 2018

Słowa kluczowe
Aseptyka rany · Skala oceny stopnia ryzyka infekcji rany (WAR) · Antyseptyka · Lek · Wyrób medyczny · Oktenidyna · Poliheksanid · Podchloryn · Jodofory · Taurolidyna · Jony srebra · Kwas octowy · Leczenie odleżyn zakraplaniem antyseptyków · Plazma atmosferyczna w temperaturze ciała fizycznego · Sulfadiazyna srebra · Barwniki · Związki rtęci · Nadtlenek wodoru

Abstrakt
Antyseptyki do ran przeżywają swój renesans ze względu na wprowadzenie bardzo skutecznych, kompatybilnych z ranami, środków przeciwdrobnoustrojowych i rozprzestrzenianie się mikroorganizmów opornych na działanie wielu leków (ang. multidrug-resistant organisms MDRO). Jednakże muszą zostać ustalone ścisłe wskazania stosowania takich środków. Zainfekowana lub krytycznie skolonizowana rana musi być traktowana antyseptycznie. Ponadto, w przypadku rozszerzania się infekcji konieczna jest układowa terapia antybiotykowa. W razie stosowania zapobiegawczego, skala oceny stopnia ryzyka infekcji rany (ang. Wounds-at-Risk Score WAR) umożliwia ocenę ryzyka rozwoju infekcji i dzięki temu podanie wskazań. Treść niniejszego zaktualizowanego konsensusu zaleceń, nadal, w dużej mierze składa się z dyskusji dotyczącej właściwości dichlorowodorku oktenidyny (OCT), poliheksanidu i jodoforów. Zaktualizowano oceny podchlorynu, taurolidyny i jonów srebra. W przypadku krytycznie skolonizowanych i zainfekowanych ran przewlekłych jak również oparzeń, poliheksanid sklasyfikowano jako środek czynny pierwszego wyboru. Roztwór kombinacji 0,1% OCT/fenoksyetanolu (PE) jest odpowiedni do stosowania do ostrych, zanieczyszczonych i urazowych ran, łącznie z ranami skolonizowanymi przez MRSA, ze względu na jego głębokie działanie. W przypadku ran przewlekłych, zalecane są preparaty 0,05% OCT. W przypadku ran kąsanych, dźganych/kłutych i postrzałowych, antyseptykiem z wyboru jest poliwinylopiralidon (PVP)-jod, podczas gdy poliheksanid i podchloryn mają lepsze działanie niż PVP-jod w leczeniu ostrych i przewlekłych ran. W celu dekolonizacji ran skolonizowanych lub zainfekowanych przez MDRO, preferowane jest stosowanie kombinacji OCT/PE. Do płukania otrzewnej lub płukania innych jam ciała, gdy niemożliwe jest drenowanie, jak również, gdy występuje ryzyko odsłonięcia OUN, podchloryn jest najlepszym środkiem aktywnym. Sulfadiazyna srebra sklasyfikowana jest do stosowania jednorazowego, podczas gdy barwniki, organiczne związki rtęci i nadtlenek wodoru każdy oddzielnie, sklasyfikowano jako przestarzałe. Przedmiotem niniejszej oceny jako środki stanowiące obiecującą perspektywę były także kwas octowy, ponieważ stanowi połączenie leczenia ran z zakrapianiem antyseptyków (NPWTi), jak również zimna plazma atmosferyczna.

© 2017 S. Karger AG, Basel

© 2017 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/spp

Prof. Dr. med. Joachim Dissemond
Department of Dermatology, Venerology and Allergology, University Hospital Essen
Hufelandstrasse 55
DE–45147 Essen (Germany)
E-Mail joachim.dissemond@uk-essen.de

Renesans ksenobiotycznej antyseptyki ran

Antyseptyka ran straciła część swojego znaczenia na ponad sto lat co wynikało z toksyczności kwasu karbolowego Listera w sprayu, toksycznych działań ubocznych następnej generacji antysteptyków, takich jak związki rtęciowe lub arsenowe oraz początkowej euforii po wprowadzeniu antybiotyku - penicyliny G. Przyczynami renesansu antyseptyki jest rozwój skutecznych, dobrze tolerowanych substancji antyseptycznych, rozprzestrzenienia pandemiczne mikroorganizmów wieloopornych (multidrug resistant organisms MDRO), porównywalnie wysoka szybkość uwrażliwienia na lokalnie podawane antybiotyki, działanie bakteriobójcze zamiast mikrobiostatycznego antyseptyków, działanie miejscowo ograniczone bez lub - w przypadku jodopowidonu (jodowany poliwinylopirolidon PVP-I) – wielu układowych konsekwencji, gdy są podawane prawidłowo z uwzględnieniem przeciwwskazań, i ostatnie lecz nie najmniej ważne, nie powoduje rozwoju oporności na stosowane środki antyseptyczne, które nieodwracalnie niszczą patogeny. Na przykład, jak dotąd, nie zaobserwowano oporności na antyseptyki z działaniem niespecyficznym, takim jak niszczenie komórek bakteryjnych w całości, lub hamowanie ich działania z uszkodzeniem błony komórkowej lub blokowanie nieprawidłowych zmian powierzchni. Tak jest w przypadku dichlorowodorku oktenidyny (OCT), poliheksanidu (PHMB), PVPI i czynników utleniających, takich jak kwas podchlorawy lub substancji czynnych z klasy nadtlenków / kwasów nadtlenowych, takich jak nadtlenek wodoru (H2O2). Jednakże antyseptyki mikrobiostatyczne wykazują oporność na transfer, i mogą częściowo być oporne krzyżowo na określone antybiotyki. Przykładami są - aktywacja pomp wypływowych (ang. efflux pump) [1, 2] diglukonianu chlorheksydyny (CHD) i czwartorzędowych związków amonowych, oraz kodowanego genetycznie białka peryplazmatycznego wiążącego Ag(I) oraz 2 pompy wypływowe jonów srebra [3]. Jest to także prawdziwe w odniesieniu do stosowanych miejscowo antybiotyków takich jak mupirocyna [4], sulfadiazyna srebra [5–7], neomycyna i bacytracyna [8], które utraciły swoje znaczenie jako antyseptyki ran, za wyjątkiem mupirocyny [9], która nadal stosowana jest do dekolonizacji MRSA (opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus*). Za główną przyczynę wzrostu rozwoju oporności jest uważana szczególnie sprzedaż mupirocyny bez recepty jako antyseptyku stosowanego na rany [5, 10], która może lokalnie przekraczać 20% badanych szpitalnych szczepów MRSA [11].

Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków do ograniczonych lokalnie zakażeń ran i kolonizacji, nie tylko z powodu pobudzania rozwoju oporności lecz także z powodu trudnej oceny ich mikrobiostatycznego trybu działania i stężenia. Jakiekolwiek ogólnoustrojowe rozszerzenie infekcji, takie jak kultury pozytywne we krwi, musi być leczone antybiotykami o działaniu układowym w połączeniu z antyseptykami miejscowymi, jeżeli jest to konieczne.

Ponieważ działania bakteriobójcze antybiotyków można sprawdzić jedynie w metodą zawiesinową i z tego względu rzadko na nich się koncentrowały badania, jedynie klika opublikowanych raportów dotyczyło minimalnego stężenia hamującego (MIC). Tym niemniej, podana literatura wykazuje, że wiele antyseptyków jest o wiele bardziej skutecznych w porównaniu do antybiotyków (tabela 1). Jeżeli chodzi o gentamycynę, która również jest zaakceptowana do stosowania miejscowego w postaci kremu, MIC w odniesieniu do wrażliwych *S. aureus* wynosiło 0,5–1 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 2 µg/ ml [12], oraz Enterobacteriaceae 25–75 µg/ml [13]. I przeciwnie, na przykład w przypadku fluorochinolonów, MIC dla wrażliwych *Escherichia coli* wynosi 0,008–0,02 µg/ml, i jest o wiele niższy niż dla OCT lub PHMB, gdzie MIC może wynosić do 1 000 µg/ml dla szczepów wrażliwych [14]. Stosowanie tego antybiotyku nie powinno być zalecane. Niemieckie Stowarzyszenie Leczenia Ran i Opatrywania Ran (Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung) w przypadku przewlekłych ran zaleca diagnostykę mikrobiologiczną jedynie jeżeli występują oznaki, że zdarzenie zakażenia układowego pochodzi z obszaru rany [15]. Z tego powodu, należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków w leczeniu infekcji żeby ograniczyć rozwój oporności i uwrażliwienia [16]. WHO w takim przypadku nie zaleca także stosowania miejscowego ani przemywania antybiotykami [17] (Tabela 1).

Dowody na działanie antyspetyki ran

Zainfekowana, lub krytycznie skolonizowana, rana musi być mikrobiologicznie zaopatrzona w celu zapewnienia prawidłowego procesu gojenia [18–20]. Należy określić, czy miejscowe stosowanie antyseptyku jest wystarczające lub, czy układowa antybioza jest konieczna ze względu na rozprzestrzenianie zakażenia. Jeżeli występuje ryzyko zainfekowania rany, antyseptyki można stosować prewencyjnie przy zagrożeniu infekcją [21].

Chociaż prawidłowe leczenie rany jest wyzwaniem od początku ludzkości, brak odpowiednich danych odnośnie wyboru antyseptyków do zapobiegania zakażeniu rany, jak również leczenia ran, szczególnie ran przewlekłych. Wielu pacjentów dermatologicznych cierpi na różne typy ubytków skóry, np. pęcherzykowe infekcje bakteryjne [22, 23] lub egzemę [24]. Często, antybiotyki miejscowe stosowane są zamiast rozważenia opcji antyseptycznych leczenia, chociaż zgodnie z opiniami ekspertów, te ostatnie są bardziej skuteczne i nie powodują ryzyka rozwoju oporności [22]. Prowadzi to do wniosku, że należy podjąć dalsze badania i obserwacje w celu zbadania potencjalnych metod leczenia antyseptycznego takich stanów. Ponieważ dostępna jest zaledwie nieznaczna liczba badań klinicznych służąca jako podstawa decyzji, wszystkie dostępne wyniki badań od doświadczeń in vitro do badań klinicznych, łącznie z meta-analizami należy zebrać, żeby stworzyć możliwe do przyjęcia podsumowanie [18]. Z tego powodu w Tabelach 6-9 zebrano wszystkie badania kliniczne opublikowane PubMed, niezależnie od poziomu dowodowego.

Klasyfikacja związków stosowanych w antyseptyce ran

Produkty opisywane jako antyseptyki ran sklasyfikowano jako leki farmakologiczne (PD). Jeżeli działania mechaniczne, takie jak przemywanie (roztwory) lub wchłanianie (gazy), należą do początkowych metod działania, a zapewnione działanie antyseptyczne polega jedynie na dodaniu środków konserwujących, produkt jest klasyfikowany jako wyrób medyczny (MD). Rozróżnienie od PD jest oparte na głównym trybie działania i celu zastosowania podanego przez producenta. PD mają działanie farmakologiczne, i/lub immunologiczne, podczas gdy MD głównie działanie fizycznie. Farmakologiczny tryb działania obejmuje różne postacie:

- Wiązanie z białkami adhezyjnych lub ich zniszczenie biochemiczne lub immunologiczne może hamować, lub zapobiegać przyłączeniu się bakterii [25, 26]. Tak długo jak patogeny, pozostające i namnażające się w górnych warstwach są zabijane, działanie jest uważane za farmakologiczne, gdyż namnażanie nie może mieć miejsca bez przylegania do receptorów i interakcji z tkanką.
- Gojenie ran można wspierać środkami biochemicznymi takim jak interakcja z mediatorami zapalenia. Obserwowano to dla PVP-I [27], OCT [28] i kwasu podchlorawego [29].
- Można także wspierać gojenie ran aseptycznych. Co obserwowano dla liposomalnego PVP-I [30] i PHMB [31, 32], chociaż dokładny mechanizm działania jeszcze nie został wyjaśniony.

Zawsze uważano tryb działania za farmakologiczny, jeżeli gojenie ran wspomagane jest przez antyseptyczne działanie na patogeny przylegające do komórek, prawdopodobnie za pomocą następujących związanych reakcji biochemicznych lub immunologicznych. Jest to także prawdziwe, jeżeli substancja wiąże się z tkanką rany i zapewnia tak zwane działanie przedłużone w wyniku stopniowego uwalniania [33. 34]. Jeżeli główny tryb działania roztworów do przemywania ran lub opatrunków ran jest oparty na środkach fizycznych tzn., przemyciu, wchłanianiu, regulacji wilgotności lub nieodwracalnym fizykochemicznym wiązaniu mikroorganizmów są one klasyfikowane jako MD. W praktyce przejście pomiędzy środkami MP i MD jest płynne, gdyż nie można ściśle oddzielić trybu działania fizycznego i farmakologicznego. Ponieważ klasyfikacja ma znaczenie dla badań farmakologiczno-toksykologicznych i klinicznych, jak również ochrony użytkownika, prawidłowa klasyfikacja jest ważna w odniesieniu do etyki i wypłaty odszkodowań. Takie wyznaczenie granicy jest ponadto skomplikowane przez zaakceptowanie niektórych antyseptyków takich jak PHMB jako środków konserwujących w antyseptycznie skutecznych stężeniach i stosowanie ich w preparatach do leczenia ran bez dalszej akceptacji [33, 34]. Ze względu na powyższe, wszystkie porównania wykonane w ramach niniejszego konsensusu rekomendacji wymagają dalszych dokładnych ocen i interpretacji.

Wskazania

Zastosowanie antyseptyków ze wskazań profilaktycznych lub leczniczych w leczeniu ran jest możliwe w następujących celach:
- Zapobieganie infekcji ostrych ran np. po urazach, ugryzieniach lub ran postrzałowych
- Zapobieganie infekcji po zabiegach chirurgicznych (zakażenie miejsca operowanego; SSI)
- Dekolonizacja ran skolonizowanych przez MDRO
- Leczenie klinicznej manifestacji infekcji ran, obejmujące tak zwaną kolonizację krytyczną
- Przygotowanie do opracowania chirurgicznego lub czyszczenia rany przewlekłej w warunkach ambulatoryjnych

Interakcja pomiędzy mikroorganizmami i ranami może mieć miejsce na różnych poziomach (Tabela 2). Opisany klinicznie termin „krytyczna kolonizacja" oznacza trudne do zdefiniowania przejście pomiędzy fizjologiczną kolonizacją rany a stanem patologicznym manifestowania miejscowego zakażenia [35]. Chociaż większość ran, szczególnie przewlekłych, jest zanieczyszczonych jednakże nie u wszystkich pacjentów rozwija się zakażenie. Ponieważ kolonizacja fizjologiczna nie jest związana lub - ze względu na oporność kolonizacji - nawet korzystna dla procesu gojenia rany [36], wprowadzono skalę oceny stopnia ryzyka infekcji rany (ang. Wounds-at-Risk (WAR) [37], która jest sumą różnych punktów, żeby ocenić ryzyko infekcji rany (Tabela 3).

Jeżeli punkty skali WAR osiągają lub przekraczają 3 punkty uzasadnione jest leczenie antyseptyczne.

Kryteria wyboru środków antyseptycznych

Skuteczność

Podczas leczenia ran ostrych, wymagane jest działanie bakteriobójcze i szerokie spektrum działania. Tylko w niektórych przypadkach, substancja musi być wirusobójcza i dodatkowo skuteczna przeciwko przetrwalnikom bakteryjnym. W przypadku ran przewlekłych, spektrum aktywności musi obejmować tylko bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, jeżeli nie zostały zdiagnozowane żadne specjalne okoliczności. Wówczas nie będzie występowało ryzyko rozwoju oporności, szczególnie oporności krzyżowej na antybiotyki.

Oczekiwana skuteczność antyseptyku powoduje zabicie badanych mikroorganizmów ≥3 $\log_{10}$ [38, 39] co jest typowym rodzajem obciążenia organicznego w zadeklarowanym czasie ekspozycji.

W niektórych przypadkach skuteczność badana jest bez obciążenia organicznego typowego dla ran, chociaż to nie odpowiada sytuacji aplikacji, chyba że obciążenie nie jest istotnie obniżone, na przykład przez powtarzalne przemywanie. Bez obciążenia organicznego, oczekiwana skuteczność powinna wynosić ≥5 log10 w stosunku do bakterii i ≥4 $\log_{10}$ w stosunku do *Candida albicans* [38].

Tolerancja

Tolerancja antyseptyku w ranach powinna być taka sama jak roztworu Ringera, fizjologicznego roztworu soli lub obojętnego hydrożelu. Idealnie, wspomaga gojenie rany.

Dobrym punktem orientacyjnym będzie postępowanie zgodnie z praktycznym podejściem, żeby nie nakładać na rany przewlekłe niczego czego nie można stosować do oczu. Dotyczy PVP-I do 5% i dla PHMB do 0,02% [40–42], lecz nie jest prawdą dla sulfadiazyny srebra, CHD, lub OCT (0,1%). Jeżeli sąsiadujące tkanki są odsłonione podczas leczenie rany, takie jak chrząstka, ośrodkowy układ nerwowy (OUN), lub otrzewna konieczne jest ustalenie kompatybilności. Ponadto, potencjalne ryzyko uwrażliwienia obejmujące anafilaksję powinno być niskie lub nie występować; nie powinno również występować ryzyko długoterminowych działań niepożądanych takich jak mutagenność, kancerogenność lub teratogenność. Jeżeli iloraz skuteczności bakteriobójczej i tolerancji przeciwko mysim fibroblastom in vitro, obie są badane w tych samych warunkach, jest >1, tolerancji na antyseptyki komórek eukariotycznych jest wyższa niż dla bakterii. Dotyczy to OCT, PHMB, oraz prawie PVP-I (Tabela 4). Szczegółową obserwację selektywnego działania antyseptyków można przeprowadzić, gdy we wspólnych hodowlach komórek ludzkich i bakterii, zniszczeniu ulegają komórki prokariotyczne, podczas gdy komórki eukariotyczne przeżywają, lub gdy w porównywalnym roztworze zostają zabite bakterie bez uszkodzenia komórek ludzkich. Takie działanie wykazano dla podchlorynu sodu (NaOCl) [43], PHMB [44], i PVPI [45]. Analogicznie leczenie ekwiwalentu naskórka pochodzącego z ludzkich keratynocytów tylko OCT, lub w połączeniu z organizmami badanymi, wykazało że nie występowały działania cytotoksyczne u żywych keratynocytów [51]. I przeciwnie, H_2O_2 hamuje komórki ssaków poczynając od stężenia 8,5 mg/l [46], tak więc hamuje fibroblasty podczas, gdy bakterie nadal przeżywają [47]. Jednakże, nie można tego przenosić na endogennie wytwarzany H_2O_2 występujący w przypadku niespecyficznej reakcji immunologicznej, na przykład przez granulocyty. Tak więc, 0,003% H_2O_2 już przejawia cytolityczne działanie naturalnych komórek zabójców (NK), lecz komórki zabójcy pozostają żywotne [48]. Nawet jeżeli, na przykład, H_2O_2 wytwarzany jest przez oksydazę glukozy w stężeniach niecytotoksycznych w miodzie medycznym, nie jest porównywalny z zewnętrznym stosowaniem antyseptycznym samego H_2O_2 [49].

Przy ranach ostrych ranach długotrwałe działanie antyseptyku jest na pierwszym miejscu, a w określonych okolicznościach z konieczną głębokością działania, na przykład u pacjentów z ugryzieniami, ranami kłutymi lub ranami postrzałowymi. W przypadku ran przewlekłych, dłuższy czas ekspozycji jest akceptowalny do osiągnięcia działania antyseptycznego ze względu na powtarzaną aplikację i/lub pozostałości w ranie. W tej sytuacji także może wystąpić wspomaganie gojenia rany.

Po uwzględnieniu różnych właściwości aktywnych składników antyseptyku (Tabela 5), widoczne są trendy rozwojowe. Utraciło częściowo znaczenie PVP-I ze względu na wprowadzenie nowszych i bardziej zaawansowanych substancji. Przez rozwiązanie problemu stabilności, jako opcja odstępne jest połączenie podchlorynu sodu/kwasu podchlorawego ($HOCl/OCl^-$) lub podchlorynu sodu (NaOCl). Kwas octowy (AA), lub kombinacje z kwasami owocowymi takimi jak mlekowy, jabłkowy, cytrynowy, fumarowy lub szczawiowy budzą coraz większe zainteresowanie, szczególnie ze względu na ich skuteczność przeciwko *P. aeruginosa* i przyspieszanie gojenia ran, lecz także ze względu na ich dostępność w krajach o ograniczonych zasobach.

Właściwości wybranych aktywnych środków antyseptycznych

Jodofory i nowoczesne związki takie jak OCT, PHMB oraz stabilizowany podchloryn spełniają wymagania działania antyseptycznego in vitro. Działanie przedłużone wykazuje tylko OCT, PHMB, i CHD. Gojenie ran wzmacniane jest przez PHMB, podchloryn i AA zależnie od stężenia. Jeżeli chodzi o PVP-I, występuje zwiększone ryzyko uwrażliwienia, jak również działania uboczne wchłaniania, szczególnie w przypadku zaburzeń tarczycy

Oktenidyna

Badania in vitro i w badania na zwierzętach

OCT wykazuje lepszą skuteczność [50] w teście zawiesiny ilościowej bez obciążenia białkiem w porównaniu z PVP I, PHMB i CHD [51]. W odniesieniu do cytotoksyczności, lepsze jest OCT od PVP-I [52, 53]. Podczas badania z nośnikami metalowymi pod obciążeniem (sztuczny płyn z rany), roztwór PVP-I był skuteczny w ramce czasowej 5 min, natomiast żele oparte na OCT (0,05%) lub PHMB (0,04 lub 0,02%) żeby były skuteczne wymagały 30 min lub 3 godz. (PHMB 0,02%) [39]. PVP-I był także najbardziej skuteczny w modelu rany in vitro z *S. aureus*, następny był OCT i PHMB [54]. Jednakże, OCT wykazał najlepszą skuteczność w modelu błony biologicznej (ang. biofilm) z *P. aeruginosa* PVP-I [55]. Błona biologiczna *S. aureus* została prawie całkowicie usunięta w ciągu 5 min. [56]. Nawet w doświadczalnych oparzeniach u szczurów, OCT był istotnie lepszy zarówno od PHMB i PVP-I badanych przeciwko *P. aeruginosa* [57]. CHD w chodzi w interakcję antagonistyczną z gentamycyną i działa synergicznie z OCT [58]. Fagocytoza i czynniki wzrostu in vitro, takie jak płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) są stymulowane przez OCT [59], który może mieć korzystne znaczenie dla gojenia rany.

Działania niepożądane

Gdy OCT/fenoksyetanol (PE) stosowano w naskórkowym teście płatkowym, stwierdzono negatywną reakcję na OCT, jedocześnie wykryto pozytywny wynik testu płatkowego na PE i betainę kokamidopropylową. Jednakże, rozróżnienie pomiędzy reakcjami alergicznymi i podrażnieniem nie jest rozstrzygające [60]. Na podstawie niskiego wchłaniania oznaczonego bezpośrednio po usunięciu górnej bariery skóry, nie spodziewano się układowego wchłaniania przy stosowaniu na rany [61].

Badania kliniczne

OCT jest dostępna w postaci roztworu i żelu. Sam antyseptyk (OCT/PE) stosowany do przemycia i w postaci żelu był dobrze tolerowany, jak wykazano w badaniach (Tabela 6) i opisach przypadków [62– 64]. Jako MD (do płukania), jest odpowiedni do czyszczenia ran [62] i wspomaga usuwanie błony biologicznej [59]. Zwłaszcza żel jest szczególnie odpowiedni do antyseptyki u pacjentów z ranami oparzeniowymi. W ostatnim przypadku OCT jest lepszy od srebra i PVP-I (Tabela 6). W leczeniu chirurgicznym amputacji urazowych i zranień odłamkowych, które zostały skolonizowane przez MDRO, leczenie antybiotykowe nie było konieczne, po serologicznym i mikrobiologicznym wykluczeniu obfitej infekcji układowej przez zaopatrzenie antyseptyczne rany OCT/PE w połączeniu z terapią podciśnieniową ran (ang. negative pressure wound therapy NPWT) [65, 66]. Wraz z wprowadzeniem nowego algorytmu leczenia przewlekłych wrzodów podudzia i stopy u pacjentów chirurgicznych w leczeniu ambulatoryjnym, wprowadzono antyseptykę opartą na OCT zamiast przestarzałych środków takich jak CHD, etakrydyny, H2O2, sulfadiazyny srebra lub antybiotyków do stosowania miejscowego, przy przynajmniej 3-krotnym obniżeniu całkowitego kosztu [67]. OCT była także skuteczna u pacjentów z zapalnym trądzikiem pospolitym (acne vulgaris) [68].

Zastrzeżenia
Podczas ostatnich kilku lat, odnotowano wiele przypadków nieprawidłowego stosowania OCT/PE. W takich przypadkach, związek stosowany był do ran kłutych, ugryzień lub jam wrzodów przez podanie strzykawką pod ciśnieniem do kanału rany i głębokiej tkanki, zamiast aplikacji powierzchniowej. Występująca następnie opuchlizna z uszkodzoną tkanką wymagała częściowego chirurgicznego zabiegu rewizyjnego [69]. Zalecane jest jedynie stosowanie powierzchowne za pomocą wacików lub sprayem [70]. Wszelkie niepożądane reakcje tkanki są nieprawdopodobne w tym przypadku, ponieważ nie obserwowano żadnej miejscowej martwicy ciśnieniowej po przepłukaniu lokalnym ograniczonej infekcji miękkiej tkanki skóry na powierzchni skóry (n = 10) ze stosowanym drenażem [71]. Ponieważ OCT nie jest praktycznie wchłaniania, należy unikać wszelkiego wprowadzenia jej do skóry lub kanałów. Według producenta, zastosowanie OCT/PE do leczenia ran bez medycznego nadzoru nie powinno trwać ponad 2 tygodnie, ponieważ są dostępne dane tylko dla ciągłego stosowania przez okres do około 14 dni.

Przeciwwskazania
Płukanie jelit, stosowanie pozaotrzewnowe i dożylne, alergia, stosowanie do chrząstki szklistej oraz struktur OUN stanowią przeciwskazania. Interakcję ze strukturami OUN zarejestrowano dla CHD, i tak długo jak nie ma dostępnych dodatkowych danych uważa się że występuje także dla OCT [59].

Poliheksanid

W roku 1979, Good [72] połączył PHMB, który w tamtym czasie był stosowany jedynie jako dezynfektant, z glikolem polietylenowym 4000, żeby uzyskać polepszone nawilżenie podczas stosowania na rany [72, 73]. W latach 1980 Willenegger wprowadził PHMB w Szwajcarii [74]. PHMB może być postrzegany jako pozornie zdetoksyfikowany CHD, jako że molekularna struktura monomerów PHMB ściśle odpowiada strukturze cząsteczek CHD, poza grupą końcową NH w CHD składającą się z 4-chloroaniliny, która jest potencjalnym ludzkim karcynogenem [75]. Takie podobieństwo wyjaśnia porównywalną skuteczność antyseptyczną i gorszą tolerancję CHD w porównaniu do PHMB, ze względu na uwalnianie in vivo 4-chloroaniliny [76]. Zależnie od producenta, roztwory do przemywania ran uwalniają 0,02, 0,04, lub 0,1% PHMB, żel na rany 0,1%, i opatrunki ran 0,1%. Redukcja o ≥3 log10 typowego zanieczyszczenia rany podczas badania 0,1% w ciągu 30 min, 0,04% w ciągu 3 godz. i 0,02% w ciągu 10 godz. *Enterococcus faecium* nie było zostało skutecznie usunięte w ciągu 24 godz. [39]. Ponieważ w testowych próbach nie były badane roztwory PHMB o różnym stężeniu, nie jest możliwe określenie optymalnego stężenia w leczeniu ran. Pojedyncze przepłukiwanie zanieczyszczonych ran urazowych przez 3 min., jak wykazano jest skuteczne w badaniu klinicznym przeciwdziałania SSI [21], oraz czas leczenia nie powinien spaść poniżej tak długo jak nie dysponujemy innymi wynikami. Przy stosowaniu żelu na rany, konieczna jest ekspozycja przynajmniej przez 3 godz. [39].

Wyniki badań in vitro i w badaniach na zwierzętach
Skuteczność PHMB nie różni się zasadniczo od skuteczności OCT. PHMB jest tak samo skuteczne przeciwko wrażliwym na działanie metycyliny *S. aureus* i MRSA [77]. Wyższy poziom pH, który zwykle powstaje w ranach (6,5–8,5) [78], zmniejsza skuteczność PVP-I, lecz wyraźnie zwiększa skuteczność PHMB. Co sugeruje, że PHMB może być korzystne w postępowaniu z infekcjami ran, ponieważ zarówno *S. aureus* jak i *P. aeruginosa* wykazywały podwyższoną wrażliwość na antyseptykę wraz z podniesieniem poziomu pH. Na aktywność hamującą chlorheksydyny oraz OCT jedynie marginalnie wpływa pH in vitro, chociaż obserwowano statystycznie istotną poprawę przeciwko *S. aureus* w pH 9 przy OCT [79]. W połączeniu z betainą undecylenamidopropylu (Betaine), działanie przeciwbakteryjne jest wzmocnione ze względu na zmienione właściwości fizyczne [80, 81], podczas gdy zmniejszona jest toksyczność in vitro [80] a lepsza jest wydajność oczyszczania [82]; ta ostatnia nie może być potwierdzona w nowszych badaniach, ze względu na zakłócenia surfaktantu pomiarem białka [322]. Jak wykazano eliminacja wewnątrzkomórkowa jest bardzo dobra dla szczepów *E. coli* [83], MRSA [84], i *Acantha moeba* [85]. Tak więc, PHMB (0,02%) jest preferowanym środkiem w leczeniu *Acanthamoeba keratitis* [85]. Skuteczność przeciwko *P. aeruginosa* można nadal obserwować w obecności 4% albuminy [86], 4,5% krwi + 4,5% albuminy [87], i wysięku z rany, podczas gdy w tym samym czasie zostaje zahamowana ekspresja elastazy [88]. W modelu ran u świń, MRSA uległo istotnemu ograniczeniu po 72 godzinach przez PHMB, w matrycy leczonej w oparciu o matrycę na kolagenie, podczas gdy opatrunki ze srebrem nie były skuteczne [89]. PHMB jest skuteczne przeciwko błonie biologicznej in vitro [90] oraz w

modelach zwierzęcych [91]. Umieszczone na nanocelulozie, PHMB było bardziej skuteczne przeciwbakteryjnie niż PVP-I [92]. Nie wykazano antagonizmu w badaniach z oksacyliną, penicyliną G, ampicyliną, cefazoliną, cefurokymem, imipenemem, gentamycyną, erytromycyną, doksycykliną, lewofloksacyną, linezolidem lub wankomycyną [93]. Zarówno w hodowli komórek jak w modelach na zwierzętach (szczur, świnia), wzmocnione było gojenie ran [31, 94– 96]. Wyniki in vitro i badań na zwierzętach (szczury) są obiecujące dla połączenia PHMB i serycyny, środka wzmacniającego gojenie rany, w opatrunku [97]. W wyniku narażenia na działanie PHMB i OCT istotnie wzrosła gęstość kapilar w mięśniu dźwigaczu jądra (szczur), podczas gdy średnica tętniczek wyraźnie wzrosła tylko przy PHMB [98]. Zdolność powodowania podrażnienia 0,02% PHMB jest niższa od kropli do oczu z antybiotykiem [99]. W 2011 roku Komitet Oceny Ryzyka Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA) zgłosił podejrzenie, że PHMB jest kancerogenem 2-kategorii (Carc. 2). W konsekwencji wszystkie produkty zawierające PHMB w stężeniu przynajmniej 1% od 1 stycznia 2015 r. powinny być odpowiednio oznaczone. Kompozycje zawierające 0,1% wymagają komentarza w karcie charakterystyki. Klasyfikacji ECHA przyporządkowującej do kategorii 2 „podejrzenie o powodowanie nowotworu" brakuje dowodów naukowych. Dwa badania stosowane do oceny były badaniami, w których podawano paszę o nadzwyczaj wysokim stężeniu PHMB w znacznym nadmiarze i nie obserwowano działania (na poziomie niepożądanych). Tylko w najwyższym badanym stężeniu 4 000 ppm spowodowało istotny wzrost częstotliwości mięsaka naczyń krwionośnych (Hemangiosarcoma), lecz nie występował przy ≤1,200 ppm. Nie wykazano żadnej ze zmian genotoksycznych ani epigenetycznych [100]; tak więc jest to prawdopodobne, że hemangiosarcomę uruchamiała wzmocniona proliferacja śródbłonka, którą udowodniono w przypadku PHMB w gojeniu ran. Dla oceny ryzyka, krytyczne jest, żeby nie występowało wchłanianie układowe do progu wykrywania 10 µg PHMB, tak żeby zagrożenie dla zdrowia było wykluczone w stosowaniu antyseptycznym zgodnie z przepisami [szczegółowe oświadczenia w literaturze 101, 102]. Ważne jest, żeby odnotować, że w tym kontekście, ECHA szczególnie wykluczyła PHMB z wymagań etykietowania, gdy jest stosowane inwazyjnie lub na powierzchni skóry do przemywania rany lub w opatrunkach. Przyczynami takiego wyłączenia jest klasyfikacja regulacyjna substancji niebezpiecznych i ich przygotowanie, żeby zapewnić bezpieczeństwo pracy i środowiska. Szczególnie należy rozważyć narażenie na większe ilości, które jest możliwe podczas produkcji tych substancji. Personel powinien być odpowiednio zabezpieczony przez narażeniem krytycznym.

Działania niepożądane

Dwóch przypadków prawdopodobnej reakcji anafilaktycznej uwolnionej przez PHMB nie można zweryfikować w teście punktowym (skin-prick) [103]. U jednego pacjenta ze stopniem III reakcji anafilaktycznej występowała IgE przeciwko zarówno PHMB jak i CHD. Ze względu na podobne struktury, rozważa się, że wrażliwość była spowodowano na przed leczeniem CHD, wiadomo, że znana alergia przeciwko CHD może być związana z reakcją anafilaktyczną na PHMB [104]. W drugim przypadku, udowodniono tylko występowanie IgE przeciwko PHMB [105]. Drugi podejrzany przypadek anafilaksji zgłoszono po zastosowaniu na ranę [106]. Alergie kontaktowe są rzadkie, z częstotliwością około ≤0,08% w odniesieniu do częstego stosowania PHMB, szczególnie jako konserwantu [107]. Sugeruje to, że substancje antyseptyczne powinny być ograniczone do zastosowania medycznego.

Badania kliniczne

PHMB jest dostępne w postaci roztworu, hydrożelu, i w opatrunkach ran [108]. Był dobrze tolerowany [109], skuteczny przeciwko MRSA i VRE (wankomycynooporne *Enterococcus*) [110–112], może być stosowany do przemywania ran, jest odpowiedni jako antyseptyk do krytycznie skolonizowanych i zarażonych przewlekłych ran, [37, 94, 113–124], i w połączeniu z NPWT, może być stosowany do zakroplenia (NPWTi). Jest lepszy od Ag+ i PVP-I jeżeli chodzi o gojenie ran [123] (Tabela 7). Po zastosowaniu opatrunku impregnowanego 0,2% PHMB, zastosowane na naskórek *Staphylococcus epidermidis* w ciągu 24 godzin zostały usunięte [125]. To samo wykazano dla *P. aeruginosa* w modelu na zwierzętach [126]. Zastosowanie leczenia przed- i pooperacyjnego ran istotnie zmniejszyło ilość SSI (Tabela 7). Cytotoksyczność, opatrunków na rany nie różniła się od opatrunków bez PHMB [127]. Po 4-ech tygodniach nieskutecznego leczenia wrzodu cukrzycowego stopy żelem PHMB/ betaina, proces gojenia rozpoczął się po 4-tygodniowym leczeniu żelem OCT [128]. W przypadku infekcji ludzkim papillomawirusem, usunięcie wirusów było istotnie większe przy leczeniu miejscowym PHMB, zbadanym po 3 i 6 miesiącach, co może wskazywać na nowe obszary zastosowania [129].

Zastrzeżenia

Ze względu na względnie silne wiązanie ze strukturami tkanek, powinny obowiązywać takie same ograniczenia jak dla OCT, chociaż aktualnie nie są dostępne raporty kliniczne. Potwierdza to również wystąpienie szarawej, obojętnej tkanki po podaniu pozaotrzewnowym, śródpiersiowym i częściowo do pachwiny przez więcej niż 5 - 10 dni. Taką tkankę należy usunąć, żeby pozwolić na powstanie tkanki ziarninowej, nawet po kontroli infekcji niezależnie od stosowania jako jedynej substancji lub w kombinacji z betainą (Fig. 1 a, b).

Przeciwwskazania

Dwoma najważniejszymi przeciwwskazaniami są prawdopodobnie alergia i stosowanie podczas pierwszych 4 miesięcy ciąży. W późniejszych stadiach jego zastosowanie powinno być ściśle obserwowane w celu oceny korzyści-ryzyka.

Podchloryn sodu/kwas podchlorawy

Skuteczna stabilizacja połączenia NaOCl/HOCl zapewnia odpowiedni ekologicznie nowy kierunek rozwoju, ponieważ wodny roztwór chlorku sodu jest elektrochemicznie przekształcany podczas jego produkcji. Aktywowany roztwór nazywany jest także wodą elektrolizowaną [130]. Aktualnie stosowane ilości wynoszą 0,004% dla obu NaOCl i HOCl, oraz <0,06% dla NaOCl jako jedynej stosowanej substancji. W przeciwieństwie do substancji aktywnych powierzchniowo aktywnych, jon OCl^- tworzy się podczas fagocytozy enzymatycznie wspomaganej przez mieloperoksydazę, peroksydazę eozynofilową i dysmutazę ponadtlenkową, oraz stanowi mechanizm fizjologiczno-bakteriobójczy [131].

Wyniki badań in vitro i w badaniach na zwierzętach
W badaniach z zanieczyszczeniami związanymi z ranami, np. białkami lub krwią i bardziej specyficznie tylko w roztworze wodnym, NaOCl/HOCl i NaOCl są wysokoskuteczne przeciwko formom wegetatywnym bakterii, sporom bakteryjnym, kropidlakom (aspergillus), oocystom kryptosporidiów, i wirusom osłonkowym (HIV, HBV).

Połączenie PHMB/betaina przeciwko błonom biologicznym (biofilm) było nieznacznie mniej skuteczne niż NaOCl/HOCl [132]. Szybkość działania była skuteczniejsza od PVP-I, OCT i PHMB [130, 133–137]. Można założyć, że skuteczność jest obniżona przez zanieczyszczenie białkami lub krwią, co można zniwelować przez powtarzalne intensywne płukanie rany. Wskaźnik przeżycia szczurów z doświadczalnym zapaleniem otrzewnej istotnie wzrosło w porównaniu do leczenia NaCl bez wystąpienia działań niepożądanych [138]. Przez stabilizację błony komórkowej jest zahamowane uwalnianie cytokin z mastocytów bez wewnątrzkomórkowego pogorszenia, być może bierze udział w działaniu przeciwzapalnym [29]. NaOCl/HOCl nie powoduje podrażnienia, lub prawie nie powoduje, błon omoczniowo-kosmówkowych (CAM) zarodka kury [323]. Ponadto, nie stwierdzono dowodów na działanie cytotoksyczne w modelu 3D skóry [132]. Nie stwierdzono dowodów na ryzyko toksycznego działania [139]. Podawanie zwierzętom laboratoryjnym w ilości 5 ppm jest bezpieczną alternatywą zamiast sterylnej wody [140]. Nie stwierdzono, żeby NaOCl powodowało zagrożenie kancerogenne [141, 142].

Działania niepożądane
Płukanie śródpiersia w chirurgii serca NaOCl/HOCl przed zamknięciem rany było wysoko skorelowane ze zmianami okołooperacyjnymi w EKG, łącznie z uniesieniem odcinka ST, lecz nie powodowało zaburzeń hemodynamicznych [143].

Badania kliniczne
W badaniach przypadków dotyczących NaOCl/HOCl opisano dekolonizację przez infekcje MRSA skóry i podstawy czaszki [144, 145], dekolonizację MRSA, *P. aeruginosa*, i *E. coli* w przewlekłych wrzodach cukrzycowych [146], i skuteczne zastosowanie jako adiuwantu w leczeniu infekcji tkanki miękkiej powodującej martwicę [147], zapaleniu kości [145] i zapaleniu szpiku [148]. W przypadkach zapalenia otrzewnej z wrzodem otrzewnej (n = 7), nie wykryto wzrostu bakterii po 3–7 dniach płukania dwa razy dziennie przez 9–12 dni [149]. Powikłania pooperacyjne, łącznie z SSI, były istotnie mniej liczne u pacjentów z zapaleniem otrzewnej bez objawów nietolerancji [150]. Płukanie zainfekowanych ran przewlekłych było dobrze tolerowania [151], również w połączeniu z NPWT [152]. Kombinacja NaOCl/HOCl z opatrunkiem rany z powłoką hydrofobiczną, do której przyklejają się mikroorganizmy i wiążą nieodwracalnie, wydaje się obiecującym rozwiązaniem i niepowodującym późniejszej reakcji fizjologiczno-immunologicznej uwolnionej przez OCl^- (Tabela 8).

Jodofor

Wprowadzenie w roku 1956 jodoforów, kompleksów jodu z makrocząsteczkami, było iskrą powodującą renesans antyseptyki. Jednakże, wymagania odnośnie ostrzejszych wskazań wystąpiły już w 1984, z wezwaniem by każda specjalność bardziej rygorystycznie obserwowała występujące działania niepożądane w celu, żeby preferować środek antyseptyczny o podobnym przeciwbakteryjnym spektrum działania lecz powodujący mniej działań niepożądanych [153]. Szczególnie ryzyko zaburzenia działania gruczołu tarczycowego, a także względnie wysoka możliwość uwrażliwienia alergicznego, prowadziła do ograniczonego stosowania PVP-I w ostatnich latach. Makrocząsteczkowy układ nośnika PVP i uwalnianie jodu, po rozkładzie przez środki reagujące powoduje niższe wchłanianie jodu, cytotoksyczność oraz uwrażliwienie, i dlatego powoduje lepszą tolerancję niż wodne lub alkoholowe roztwory jodu. W roztworach wodnych, tylko tysięczna część jodu jest wolna i aktywna bakteriobójczo. Rozwój kompozycji liposomalnych PVP-I (PVP-I-L) na bazie hydrożelu poprawiło tolerancję rany [30, 154].
W przeciwieństwie do PVP-I, kadeksomer-jodu (C-I) wykorzystuje zmodyfikowany polimer skrobiowy do osadzenia jonów jodu. Korzyści ze stosowania C-I są podobne do ich dla PVP-I; jednakże, PVP-I i C-I wykazują inne właściwości w odniesieniu do reaktywności jodu i wchłaniania wody [155]. C-I nie jest tak rozpowszechniony w rejonach niemieckojęzycznych jak PVP-I.

Badania in vitro i w badania na zwierzętach
Działania bakteriobójcze obserwowano w odniesieniu do wszystkich patogenów wegetatywnych, łącznie z mykobakteriami, drożdżami, i dermatofitami, wirusami osłonkowymi i bezosłonkowymi (łącznie z wścieklizną szczególnie w połączeniu z alkoholami) jak również pierwotniaków i, z dłuższym czasem ekspozycji (2–24 godz.), także w przypadku przetrwalników bakteryjnych [156]. Zależnie od modelu badania, skuteczność PVP-I in vitro może być wyższa, porównywalna lub niższa od OCT i PHMB; 10% krwi owczej nie ma wpływu na skuteczność. W 10% albumin osocza jak również 4,.5% krwi owczej + 4,5% albuminy osocza + 1% mucyny, czas ekspozycji podwaja się podobnie do OCT [38, 39]. W przeciwieństwie do OCT i PHMB, PVP-I nie ma przedłużonego działania. Rozszerzone działanie antyseptyczne, wykazane in vitro, nie wynika z prawdziwego

działania przedłużonego PVP-I, w przeciwieństwie do OCT lub CHD, lecz jest artefaktem zmodyfikowanej kinetyki uwalniania jodu z cząsteczki PVP, po której następuje kinetyka drugiego rzędu.
In vitro, PVP-I hamuje tworzenie i uwalnianie mediatorów zapalnych w wyniku zmniejszonej ekspresji egzotoksyn bakteryjnych, hamowanie nadmiernego uwalnianie cząsteczki mediatora i aktywność ludzkich komórek immunologicznych, jak również inaktywacji enzymów niszczących komórki 157, 158]. Dzięki reakcji chemicznej z fizjologicznymi układami peroksydazy H2O2, występuje utlenianie produktów z większą skutecznością niż może spowodować czysty jod w ranach [156]. C-I ex vivo i w modelach zwierzęcych ma silne działanie przeciwko tworzeniu błony biologicznej przez *S. aureus* i *P. aeruginosa* [159]. Przeciwstawne działanie na błony biologiczne wynika z różnej dostępności aktywnego jodu w różnych podawanych formach [160]. W doświadczeniach na zwierzętach, gojenie ran skóry zostało istotnie opóźnione przez 2% PVP-I [161]. Wykazano proliferację i poprawę mikrokrążenia dla PVP-I-L in vitro i w doświadczeniach na zwierzętach [30, 162, 163]. W modelach na zwierzętach, zastosowanie C-I przyspiesza regenerację komórek nabłonka i przez to gojenie rany [164, 165]. We wrzodach związanych z PAOD (choroba zarostowa tętnic obwodowych), C-I było dobrze tolerowane nie powodując podrażnienia [166]. Zgodnie z tym, w badaniach histologicznych, nie obserwowano uszkodzenia tkanek podczas leczenia przewlekłych ran z wysiękiem [167]. Nie ma dowodów na działanie neurotoksyczne, mutagenne, kancerogenne lub teratogenne [156, 168]. Stwierdzono w hodowli komórek (fibroplasty), że 0,45% C-I nie ma działania toksycznego [167].

Działania niepożądane
Jodofory charakteryzują się wysokim potencjałem uwrażliwiania [169]. U osób dorosłych bez stwierdzonej choroby tarczycy, w przeciwieństwie do wcześniaków i noworodków jak również u małych dzieci, nie można się spodziewać nieodwracalnego uszkodzenia gruczołu tarczowego po pojedynczym zastosowaniu aseptycznym PVP-I. Jednakże, nawet u pacjentów, którzy nie mają zaburzeń tarczycy, PVP-I nie powinien być stosowany dłużej niż 7 dni ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzenia tarczycy [156]. Opisano rzadkie działania niepożądane niedotyczące tarczycy takie jak trądzik jodowy, katar, zapalenie spojówek, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, obrzęk ślinianek przyusznych lub zaburzenia nerek [170]. W przypadku stosowania C-I, może także występować okresowy ból [171].

Badania kliniczne
Klinicznie gojenie ran nie jest zaburzone przez PVP-I. Jednakże, w niektórych przypadkach grupa kontrolna ma lepsze wyniki [172], prawdopodobnie wzmocnione przez C-I [165], chociaż PVP-I wykazało gorsze wyniki niż OCT i PHMB w zakresie biokompatybilności [173]. Z jednej strony, wykazano że PVP-I było mniej wygodne niż miód medyczny i mniej skuteczne w zmniejszaniu wielkości rany od opatrunków ze srebrem [174], lecz z drugiej strony było lepsze od opatrunków ze srebrem i z C-I w zakresie bolesności podczas zmian opatrunku [175].
W prospektywnej, randomizowane próbie kontrolnej (RCT), PVP-I-L był istotnie skuteczniejszy i lepiej tolerowany niż warstwa impregnująca CHD na siatkowym przeszczepie skóry [30]. Ogólnie, jodofory nie zapewniają istotnych korzyści w porównaniu z PHMB, aktywnymi składnikami i opatrunkami ran zawierającymi srebro, miód medyczny i nieantyseptycznymi zabiegami. Wykorzystanie antyseptycznych i cytotoksycznych właściwości jodu w leczeniu patologicznej tkanki ziarninowej lub nadmiernej tkanki ziarninowej jest szczególnie interesujące w gojeniu ran. Wynika to z trybu działania tzn. patofizjologiczne podejście do zapobiegania zniszczeniu tkanki przez zwalczanie infekcji „niskiego stopnia" (Fig. 2 a, b), inaczej niż w metodach tradycyjnych, takich jak wytrawianie azotanem srebra lub resekcja chirurgiczna. W ciągu 2-3 tygodni leczenia gazą z jodem, delikatna, krwawiąca tkanka nadmiernie ziarninowa zmienia się w stabilną, zdrową, witalną tkankę ziarninową.

Zastrzeżenia
Uwzględniając szeroką dostępność nowych aseptyków, zastosowanie jodoforów musi być poddane dokładnej ocenie [176]. Jeżeli nadal stosowane jest PVP-I, wówczas konieczne jest sprawdzanie funkcji tarczycy u pacjentów z powiększoną tarczycą o prawidłowej funkcji, lub u pacjentów ze stwierdzoną chorobą tarczycy, podczas ciąży i laktacji, oraz przed intensywnym stosowaniem u wcześniaków i noworodków, jak również niemowląt do 6-ego miesiąca życia. Ze względu na jego cytotoksyczność, nie jest zalecane powtarzalne stosowanie w przewlekłych ranach, szczególnie w siatkowych przeszczepach skóry (nie dotyczy to PVP-I-L).

Przeciwwskazania
Przeciwwskazaniami stosowania C-I są alergia na PVP-I, powiększenie tarczycy z nadczynnością, opryszczkowate zapalenie skóry (choroba Duhringa), zastosowanie przed lub po leczeniu aktywnym jodem jak również płukanie otrzewnej [156. Ponadto zapalenie tarczycy Hashimoto, laktacja i wiek poniżej 12 lat są dodatkowymi przeciwwskazaniami stosowania C-I [171].

Taurolidyna

Taurolidyna, wprowadzona w 1981 roku, i pomimo że początkowe wyniki wydawały się obiecujące, w badaniach naukowych nadal wykazuje niezadawalające wyniki.

Badania in vitro i badania na zwierzętach
Ze względu na wolną eliminację cząsteczki formaldehydu, antyseptyczna skuteczność taurolidyny rozpoczyna się dopiero po 6 - 24 godzinach in vitro [177]. Tak więc, można się spodziewać skuteczności antyseptycznej przy długotrwałym stosowaniu.

Innym rodzaj aktywności opiera się na działaniu przeciwko endotoksynom sprzężenia krzyżowego peptydów muramylowych w komórce bakterii przez przeniesienie grup hydroksymetylowych z cząsteczki taurolidyny. Celem jest zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych. W zapaleniu otrzewnej, po podaniu taurolidyn indukowany zapalnie poziom TNF-α i interleukiny-1 w surowicy zmniejszył się, a wskaźnik przeżycia wzrósł [178, 179]. Ponadto, wzrosła aktywność fibroblastów, poziom hydroksyproliny w tkankach, oraz stabilność mechaniczna zespolenia chirurgicznego [180]. W jednowarstwowej kulturze ludzkich komórek owodniowych, nie wykryto cytotoksyczności przy całkowitej wymianie pożywki na taurolidynę 2% [181]. W tkance otrzewnowej umieszczonej w sztucznym środowisku, roztwór Ringera z 0,5% taurolidyny był w pełni tolerowany (z nieznacznym zwiększeniem wzrostu). Odnośnie tolerancji przez tkankę otrzewnową umieszczoną w sztucznym środowisku, 2% taurolidyna była porównywalna z 0,04% PHMB [182]. Pomimo dobrej tolerancji taurolidyny in vitro, istotnie opóźniona była epitelializacja przy wtórnym gojeniu rany na modelu zwierzęcym (szczur) [183].

Badania kliniczne
Niezależnie od oczekiwań wynikających z mechanizmu działania i udowodnionego częściowego zmniejszania liczby bakterii w otrzewnej, wyniki nie poprawiły się w weryfikowalny sposób po profilaktycznym płukaniu otrzewnej [184], ani nie poprawiły się wyniki podczas leczenia posocznicy i różnych form zapalenia otrzewnej [185–188], w porównaniu do przepłukiwania roztworem fizjologicznego NaCl. Po pierwszym, nieskutecznym leczeniem wrzodów septycznych 0,04% PHMB lub 8-chinolinolem, bakterie zostały usunięte po zmianie na taurolidynę 2% (namaczane opatrunki) po 2, 6 i 7 dniach. Chociaż pacjent wykazywał wolniejsze usuwanie bakterii, jego stan stale się poprawiał i rana wykazywała tak dobrą epitelializację po 28 godzinach, że pacjenta można przekazać do leczenia ambulatoryjnego [189]. Ze względu na towarzyszący ból, taurolidynę należy łączyć z lokalnym anestetykiem. Ze względu na ograniczone dane, aktualnie taurolidyny nie można rekomendować do stosowania w antyseptyce ran.

Jony srebra

Związki uwalniające srebro stosowane są od czasów starożytnych w leczeniu ran. Jednakże, srebro w jego formie pierwiastkowej nie ma działania przeciwbakteryjnego. Działanie przeciwbakteryjne rozwija się jedynie, gdy atomy srebra tracą elektron i przechodzą w formę dodatnio naładowanego jonu srebra.

Badania in vitro i w badania na zwierzętach
Jony srebra wiążą się z glikanami peptydowymi błon komórek bakteryjnych, co prowadzi do ich zniszczenia. Jony srebra, które są przenoszone do komórki, zakłócają wiele funkcji komórki wiążąc się z białkami i zakłócają wytwarzanie energii, działanie enzymów oraz replikację komórek. Tak zróżnicowane punkty ataku powodują, że do dnia dzisiejszego rozwój odporności na działanie jonów srebra był bardzo rzadko zgłaszany [190].

Badania kliniczne
Poważny praktyczny problem oceny leczenia ran srebrem wynika z nadzwyczaj dużej niejednorodności produktów. Dlatego, nie jest zaskakujące, że w meta-analizach Cohrana 2 [191, 192] wyciągnięto następujące wnioski: srebro może hamować wydzielanie z rany i nieprzyjemny zapach, i w pewnych badaniach wykazało wspomaganie gojenia rany lecz inne badania wykazywały opóźnienie gojenia rany. Aktualnie, nie dysponujemy wystarczającą liczbą badań z wysokopoziomowymi dowodami, żeby sformułować ogólną rekomendację opatrunków na bazie srebra w celu poprawy gojenia ran lub leczyć lub zapobiegania infekcjom ran. Jednakże, dotyczy to także większości innych leków antyseptycznych stosowanych w leczeniu ran. Ostatnie meta-analizy badań klinicznych z przestrzeni ostatnich 15 lat wykazują, że z 39 badań klinicznych dotyczących stosowania srebra w leczeniu ran, 31 było badaniami RCT (randomizowane badanie kontrolne). W 28 z 39 kontrolowanych badań, opisano pozytywne aspekty stosowania na rany, takie jak przyspieszone gojenie ran i redukcję bakterii jak również pozytywne aspekty odnośnie jakości życia lub zmniejszenia bólu. Na podstawie zaleceń ekspertów zalecano stosowanie srebra w leczeniu krytycznie skolonizowanych lub zakażonych ran, jak również w przypadku wykrycia MDRO, przez maksymalnie 14 dni. Po tym okresie, należy przeprowadzić krytyczną ocenę przydatności terapii jonami srebra. Jednakże, nadmierne długoterminowe zastosowanie profilaktyczne nie jest zalecane [190].

Środki niezalecane lub przestarzałe

CHD jest aktualnie zastąpiony przez OCT, PHMB, i w przypadku ostrych ran kąsanych przez PVP-I. Spowodowane to jest przez występujące ryzyko reakcji anafilaktycznych [193], progresywny rozwój opornych mikroorganizmów oraz zwiększoną cytotoksyczność w porównaniu z OCT i PHMB. Miejscowe stosowanie sulfadiazyny srebra straciło swoje znaczenie w świetle zaleceń, żeby unikać miejscowego stosowania chemoterapeutyków, jej cytotoksyczność, występujące ryzyko działań niepożądanych po wchłonięciu, i niepożądane tworzenie trudno rozpuszczalnych kompleksów pomiędzy kremem a białkami rany powoduje w rzeczywistości niemożliwą analizę rany (wykrycia głębokości oparzenia). Dlatego, wskazanie koniecznego leczenia chirurgicznego u pacjentów z głębokimi oparzeniami drugiego stopnia mogą być przeoczone lub opóźnione ze względu na przylegający strup [194]. Chinolina [195] i nitrofural [196] nie spełniają formalnych wymagań skuteczności środka antyseptycznego, ani nie znane są przekonywujące dane kliniczne dowodzące ich skuteczności. Ponadto, oba środki niosą ze sobą ryzyko toksyczności oraz wyniki analizy ryzyka do korzyści świadczą przeciwko ich stosowaniu. Barwniki, związki organiczne rtęci, czysty H_2O_2, jak również antybiotyki w stosowaniu miejscowym uznano za przestarzałe [194].

Zalecane środki antyseptyczne

W tabeli 10 umieszczono porównanie wskazań dla większości antyseptyków (nie znane są badania porównawcze pomiędzy NaOCl/HOCl, OCT i PHMB)
OCT: Roztwór kombinacji 0,1% OCT/PE jest odpowiedni do ostrych, zanieczyszczonych i urazowych ran, łącznie z ranami skolonizowanymi przez MRSA, ze względu na jego głębokie działanie. W przypadku ran przewlekłych, zalecane są preparaty 0,.05% OCT. Ostatnie są dostępne w postaci żelu lub płukanek w połączeniu z aktywną powierzchniowo etyloheksyloglicerynią.
PHMB: Zgodnie z literaturą można podać następujące zalecenia: poziom A (= silne wsparcie uzasadniające zastosowanie): ze względu na działanie przeciwbólowe stanowi opcję terapeutyczną dla ostrych urazowych ran, przewlekłych wrzodów oraz oparzeń drugiego stopnia; poziom B (= umiarkowane wsparcie uzasadniające zastosowanie): skuteczne (kosztowo) leczenie infekcji ran, wspomagania gojenia ran, i leczenie umiarkowanie wysiękowe opornych ran [197]. Dlatego, PHMB może być uznane za środek pierwszego wyboru w przypadku zainfekowanych ran i ran oparzeniowych (żel, opatrunek). Ponadto, PHMB skutecznie usuwa kolonizację MRSA przewlekłych ran. W chirurgii, PHMB zmniejszało częstość wystąpienia SSI po pierwszym chirurgicznym opracowaniu rany, umieszczeniu zewnętrznych otworów wprowadzania czynnika stabilizującego, i szwach po sternotomii w kardiochirurgii. Jednakże, ze względu na retrospektywny schemat badania kohortowego i małą wielkość próby (tabela 7), konieczne jest uzyskanie więcej dowodów w celu późniejszych wskazań. Przy znanym spektrum jego aktywności, PHMB jest uznany za aktywny przeciwko Gram ujemnym MDRO. Jednakże, uzyskane wyniki badań o szerokim spektrum pozostawiają pewne wątpliwości co do tego, czy PHMB jest skutecznym środkiem w leczeniu VRE [39].
Podchloryn (chloran(I)): NaOCl lub NaOCl/HOCl jest środkiem pierwszego wyboru jako pojedynczy lub powtarzalny, intensywny środek czyszczenia zanieczyszczonych ran urazowych oraz do powtarzalnego czyszczenia ran przewlekłych w czasie fazy czyszczenia. Skutecznie tępi kolonizację MRSA. OCl^- może być nawet stosowany do antyseptyki, gdy są odsłonione struktury OUN, lub w przypadku zapalenia otrzewnej, jako środek antyseptyczny do płukania otrzewnej.
PVP-I: z ostatniego systematycznego przeglądu [172] wynika, że PVP-I nie powinno być dłużej stosowane w leczeniu ran przewlekłych. Nie dotyczy to jednak liposomalnego PVP-I (PVP-I-L), który wspomaga epitelizację [198]. Brak szczegółowych badań poprawionych preparatów PVP-I; tak więc, skuteczności PVP-I-L w gojeniu ran przewlekłych nie można na tym etapie ostatecznie ocenić. Nie ma dowodów na zastosowanie PVP-I jako roztworu czyszczącego w zapobieganiu SSI w ostrych urazowych, uszkodzeniach tkanek miękkich [21]. Jednakże, w połączeniu z alkoholem, np. etanolem, PVP-I jest nadal środkiem pierwszego wyboru do zapobiegania infekcji w ostrych ranach kłutych, ciętych, kąsanych lub postrzałowych ze względu na jego zdolność głębokiej penetracji rany [199]. Wspaniała penetracji tkanki powoduje, że PVP-I (jedynie na bazie wody) jest prawdopodobnym kandydatem do zastosowania w ciężko uszkodzonych tkankach ran urazowych, takich jak powstających w wyniku wypadku samochodowego lub eksplozji.

Podstawowe zasady leczenia antyseptycznego w opatrywaniu ran, w oparciu o typ rany

Przed zastosowaniem środka antyseptycznego, należy rozważyć następujące zasady [200]:
- Postawić prawidłową diagnozę (tzn. etiologię) jakiejkolwiek przewlekłej, niegojącej się rany! Najlepszy antyseptyk będzie nieskuteczny jeżeli nie będzie leczona początkowa przyczyna rany.
- Oczyszczenie i opracowanie chirurgiczne (przewlekłych) ran ma znaczenie krytyczne! W innym przypadku, antyseptyki są nieskuteczne.
- Postępować z każdą raną zgodnie z jej fazą gojenia, szczególnie to dotyczy opatrunków na rany [201]. Każda zmiana opatrunku powinna być wykonana dokładnie zgodnie z podstawowymi zasadami antyseptyki [202].

Zgodnie z zasadami, reżim terapeutyczny powinien podlegać przeglądowi po 2 tygodniach nieskutecznego stosowania antyseptyku, łącznie z dalszą diagnostyką, na przykład, przeanalizowaniem miejscowego przepływu krwi w celu uniknięcia kontynuowania nieskutecznego schematu ad infinitum. Chociaż płukanie zwykle nie ma wcześniej oznaczonego progu okresu czasu stosowania ze względu na ich status jako MD, taka praktyka powinna być włączona. gdy leczenie opisywanymi roztworami okazuje się nieskuteczne.

Raną kąsane i kłute [199, 203]
Ostre otwarte rany należy dokładnie opracować i przepłukać PVP-I/alkoholem. W przypadku występowania przeciwwskazań, obiecującą opcję stanowi OCT/PE. W ciągu pierwszych 4 godzin, nie jest konieczna profilaktyka antybiotykowa i kontynuowane jest leczenie otwartej rany.
W przypadku pozornie „zamkniętych" ostrych ran (np. ugryzienia kota) należy wykonać głębokie chirurgiczne opracowanie rany i należy ranę przykryć opatrunkiem nasączonym PVP-I/alkoholem lub OCT/PE. Ewentualnie, jeżeli jest zaatakowany dystalny paliczek, na przykład, palec, należy zanurzyć w kąpieli PVP-I/alkoholu lub OCT/PE. PHMB nie wykazuje działania w przypadku głębokich ran bez dodatkowych substancji wzmacniających głęboką penetrację. Głębokość penetracji podchlorynów nie jest znana.
W przypadku zranień lub ran starszych niż 4 godziny, oprócz postępowania z powyższymi zasadami, należy podawać doustnie lub dożylnie antybiotyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi (np. dowody empiryczne wskazują na rozpoczęcie stosowania ampicyliny lub amoksycyliny; w większości przypadków, pojedynczy zastrzyk będzie wystarczający).
W przypadku zranień lub ran starszych niż 24 godziny, obowiązują takie same zasady. Jednakże, jeżeli wygląda, że w rana występuje kliniczny stan zapalny lub infekcja, należy rozważyć wycięcie oraz zwykle antybiotyki podawane są przez dłuższy

okres. Antyseptyki aktywne powierzchniowo nie powinny być stosowane pod ciśnieniem i należy zapewnić ciągłe sączkowanie.

Oparzenia
W potencjalnie letalnych przypadkach, znaczenie krytyczne ma podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. Po usunięciu martwej tkanki i strupów, rany a później, świeżo nałożone przeszczepy skóry należy stale nawilżać antyspetykami. Leczenie środkami wspomagającymi (adjuwantowe) obejmuje specyficzne, odpowiednie wspomaganie odżywcze i podstawowych czynników ułatwiających gojenie [204]. Jednakże, mniejsze oparzenia można opatrywać i leczyć tradycyjnie z użyciem opatrunków antyseptycznych [205]. Antyseptykami z wyboru są żele na bazie PHMB. Skuteczność urządzeń i opatrunków zawierających jony srebra pozostaje niejasna [191, 192, 194, 206, 207, 272].

Płukanie/przemywanie antyseptyczne
Wykazano, że pojedyncze płukanie/przemywanie środkiem antyseptycznym zmniejsza częstość SSI po chirurgicznym opracowaniu ran ostrych i zanieczyszczonych [21]. Jest to także prawdą w przypadku płukania/przemywania wewnątrzoperacyjnego przed zamknięciem rany [208].

Dekolonizacja ran kolonizowanych przez MRSA
Głównym wskazaniem dekolonizacji jest zapobieganie rozprzestrzenianiu infekcji szpitalnych. Dekolonizacja MRSA w przedsionku nosa zwykle jest skuteczna po 7 dniach [209]. Rany oparzeniowe są zdekolonizowane po 5 dniach [210], podczas gdy rany przewlekłe należy traktować mupirocyną przez 14 dni [211, 212].

Leczenie miejscowo zakażonych lub krytycznie skolonizowanych ran
W takich przypadkach ran, konieczne jest leczenie rutynowe środkiem antyseptycznym (przykłady podano w tabelach 6-9).

Perspektywy na przyszłość

NPWT z zakraplaniem środków antyseptycznych

NPWT nie wykazuje bezpośredniego działania przeciwbakteryjnego. Dlatego, zakraplanie środka antyseptycznego w połączeniu z NPWT, tak zwane NPWTi, ostatnio jest promowane jako obiecująca metoda w przypadku ran z ciężkimi zanieczyszczeniami biologicznymi [213–218].

NPWT można uważać za specjalną formę semiokluzyjnego „wilgotnego" opatrunku rany z rzeczywistą nieograniczoną możliwością drenażu. Dzięki bezpośredniemu kontaktowi i interakcji piany z raną zostaje przyspieszany proces ziarninowania [216] i poprawiona perfuzja tkanki [219]. W modelu zwierzęcym, gdzie wycięte rany na grzbiecie świni zarażono *P. aeruginosa*, zakraplanie fizjologicznego NaCl łącznie z NPWT (NPWTi) wyraźnie bardziej skutecznie zmniejszało zanieczyszczenie biologiczne niż samo NPWT; zakraplanie z PHMB istotnie wzmocniło to działanie [220]. Wyniki pozytywne uzyskane w mniejszych badaniach z zastosowaniem PHMB bez długotrwałej obserwacji [221], ostatnio zostały częściowo potwierdzone w większych badaniach układowych (Tabela 10). Tak więc, dalsze badania RCT są konieczne do wyjaśnienia roli PHMB w NPWTi. Dalsze doświadczenia na zakażonych ranach u świń wykazały istotne zmniejszenie zanieczyszczenia biologicznego po 48 godzinach stosowania połączenia NPWT i opatrunku zawierającego jony srebra, jak również cyklicznym zakraplaniu OCT (przez 3 min co 4 godz.) oraz porównano NPWTi z pojedynczo stosowanym NPWT [222]. W przykładowym przypadku pacjenta z przeszczepem o dużym ryzyku odrzucenia przeszczepu skóry, w wyniku chorób współistniejących, zastosowanie PWTi z OCT doprowadziło do gojenia bez komplikacji. U drugiego pacjenta powstała martwica przeszczepu skór po zastosowaniu PVP-I; po ponownym przeszczepi zmiana na NPWTi z OCT zapewniła gojenie bez komplikacji [223]. W obu badaniach stosowany był roztwór 0,05% OCT bez dodatku PE. Wrzody odleżynowe 4-go stopnia na pośladkach 4 (n = 3) leczone NPWTi z OCT wygoiły się całkowicie w ciągu 4 tygodni [224]. Badań reprezentatywnych (np. RCT, duże badania prospektywne na kohortach) z użyciem NPWTi w połączeniu OCT nadal brak. Pojedyncze badanie NPWTi z NaOCl ma jedynie znaczenie (Tabela 11). Ze względu na martwicę po stosowaniu OCT do tkanki, Willy et al. [225] zalecają ograniczone stosowanie NPWT z OCT w przypadku głębszych zranień.

Kwas octowy

Ogólnie mówiąc, kwaśne środowisko rany wspiera kontrolę zakażenia, toksyczności metabolitów bakteryjnych, hamowanie działania proteazy, uwalnianie tlenu i epitelializację, jak również angiogenezę [226].

Wyniki badań in vitro i na zwierzętach
Kwas octowy (AA) jest, tak samo jak NaOCl/HOCl, substancją aktywną fizjologicznie. Odnotowano już w 1916 roku, że kolonizacja *P. aeruginosa* była rzadko obserwowana w kwaśnym środowisku rany [227]. W porównaniu różnych kwasów, AA wykazywał nadzwyczajne działanie [227, 228]; w pH 3, działanie przeciwbakteryjne było 10–100 razy większe w porównaniu do innych kwasów. Uważa się, że niezdysocjowany AA penetruje komórkę lepiej ze względu na lepszą rozpuszczalność tłuszczów. MIC (test rozpuszczania na agarze, 72 godz.) jak zaobserwowano wynosił 9% dla *S. aureus*, 8–10% dla MRSA, 4% dla *E. coli*, 3% dla *Salmonella typhi*, oraz 2% dla *P. aeruginosa* [229, 230]. W teście rozpuszczenia (18 godz.) MIC wahał się między 0,16 i 0,31%. Warstwy biologiczne eliminował 0,31% AA w ciągu 3 godz. [231]. Poniższe

wskaźniki redukcji uzyskano w testach zawiesiny przy stężeniu nietoksycznym dla fibroblastów po 15 min: 0,005% NaOCl >8 log versus *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus* spp., i *Bacteroides fragilis*. 0,0025% AA był skuteczny tylko przeciwko *S. aureus* z <1 log_{10} i *P. aeruginosa* z 3 log10, 0,001% PVP-I był skuteczny tylko przeciwko *S. aureus* z 3 log_{10} i *P. aeruginosa* z <1 log_{10} , podczas gdy 0,003% H_2O_2 nie był skuteczny przeciwko żadnemu z badanych organizmów [232]. W badaniu ilościowym zawiesiny, 1% AA eliminował *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, i β-hemolytic streptococci w ciągu 5 min, i *S. aureus* i *S. epidermidis* w ciągu 10 min. 0,04% PHMB, OCT/ PE, i 11% PVP-I także wymagał tylko 5 min w tym celu, lecz konieczne było 10 min przeciwko *P. vulgaris* [233]. W hodowli komórkowej z fibroblastami, stwierdzono że 1% PVP-I (IC_{100}), 3% H_2O_2 (IC_{100}), 0,5% NaOCl (IC_{100}), i 0,25% AA (IC_{25}) były cytotoksyczne [47]. W modelu zwierzęcym z aseptycznymi ranami głębokimi do powięzi, epitelializacja była opóźniona istotnie jedynie do 8-ego dnia przy badanych stężeniach, a H_2O_2 okazał się całkowicie nieskuteczny. Oporność na rozerwanie ran nie była naruszona. *S. aureus* eliminowały nietoksyczne stężenia PVP-I (0,001%) i NaOCl (0,005%). Jednakże w przypadku H_2O_2 i AA, nietoksyczne stężenia okazały się nieskuteczne [47]. Roztwór 0,15% AA stymulował gojenie ran [161]. W doświadczalnych ranach u szczurów i ludzi w miejscu pobrania skóry rozszczepionej, ogólnie gojenie ran przyspieszyło przy 0,25% AA, 11% PVP-I i 3% H_2O_2, lecz po opracowaniu rany, H_2O_2 powodował powstanie pęcherzy i owrzodzeń w przeciwieństwie do AA i PVP-I [234].

Działania niepożądane
Na ranach, stężenia >2% powodowały ból [230] a >5% powodowały odczucie palenia [235].

Badania kliniczne
Stężenia skuteczne w usuwaniu *P. aeruginosa* w małych owrzodzeniach i oparzeniach wahały się pomiędzy 1 a 5%, a eradykacja wystąpiła po 2–16 dniach [230, 235– 239]. U pacjentów z oparzeniami, *P. aeruginosa* został wyeliminowany po 2–17 dniach codziennej kąpieli w 0,5% AA przez 22–45 min [235]. Po oczyszczeniu miejsca rany sterylnym roztworem NaCl, kompres namoczony w 3% AA zmieniano codziennie i przymocowano opatrunkiem. Po 2–12 dniach, *P. aeruginosa* został wyeliminowany [236]. Stosując NPWTi z 1% AA (*n* = 3; zakraplanie 30 ml dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, bez kontroli), liczba patogenów (MRSA, Gram-ujemne) została istotnie zmniejszona (*n* = 2) lub wyeliminowana; było to związane z lepszym gojeniem i przesunięciem z podstawowego wysokiego pH do słabego zasadowego lub obojętnego pH [240] (Tabela 12).

Przeciwwskazania
Nie występują znane przeciwwskazania.

Zimna plazma niskotemperaturowa
Zimna plazma niskotemperaturowa (ang. cold atmospheric plasma CAP) włączona jest do niniejszej analizy ponieważ głównie składa się z reaktywnych form tlenu (ROS) i form azotu (NO) i dlatego ma wysoko antyseptyczne właściwości. Jej skuteczność jest istotnie wyższa niż PVP-I i PHMB [241]. Przeciwko warstwom biologicznym, wykazuje działanie prawie tak dobre jak PHMB i CHD [242]. Na skórze, skuteczność jest tylko nieznacznie niższa od OCT [243]. Idiosynkrazją plazmy jest to, że biochemicznie aktywne związki są tworzone instrumentalnie i wykazują także inne właściwość oprócz działania przeciwbakteryjnego. Z wprowadzeniem podręcznej technologii laserowej i związanych z nią innowacji, rozwój mobilnych urządzeń [244, 253] pozwala na zwielokrotnienie zastosowań plazmy. Teraz, są one skoncentrowane na leczeniu ran przewlekłych [245–249], guzów [250], i eliminacji warstwy biologicznej na implantach [251–253].

Podczas wytwarzania plazmy tworzone są biochemicznie aktywne związki (elektrony, jony, wzbudzone atomy i cząsteczki takie jak ROS i NO, atomy lub cząsteczki z rozparowanymi elektronami, fotony lub pola elektromagnetyczne) w wyniku interakcji z cząsteczkami z otaczającego powietrza i/lub pożywki i płynów ciała lub tkanek.

Hipoteza [254, 255] analizy plazmy stosowanej w gojeniu ran powstała na podstawie następujących założeń:
- Każdy proces gojenia wymaga energii
- Część środkowa ran przewlekłych jest niedotleniona i ma obniżoną temperaturę a brak energii hamuje gojenie ran
- Wyższa temperatura tkanki (>38°C), podniesione ciśnienie cząsteczkowe tlenu (żeby zapewnić energię aerobową), większe krążenie krwi (w celu transportu substratów bogatych w energię i metabolitów) wspierają gojenie ran
- Uszkodzone komórki na powierzchni rany hamują gojenie rany
- Krytyczna kolonizacja/tworzenie warstwy biologiczne lub zakażenie blokuje gojenie rany
- Wchłanianie lub wiązanie endotoksyn przyspiesza gojenie rany
- Występowanie indukowanego elektrycznie przepływu i dystrybucja jonów w oparciu o sygnały elektryczne są ważne dla migracji komórek i dystrybucji na brzegu rany

Wyniki badań in vitro i badań na zwierzętach
Działanie bakteriobójcze CAP obserwowano in vitro [256–261] na skórze i ranach przewlekłych i przekroczyło skuteczność CHD, PVP-I, i PHMB. W modelu 3D naskórka, CAP wykazywała kompatybilność zależnie od dawki i czasu [256]; *P. aeruginosa* ulegał dezaktywacji bez uszkodzenia struktury naskórka. W hodowli komórek wspierała proliferację komórek [247]. W przypadku ran powierzchownych stopnia IIa i stopnia III, z całkowitą utratą skóry u świń, czas gojenia ran nie różnił się od grupy kontrolnej i nie nastąpił wzrost reakcji zapalnych ani atypii komórkowej. Indukowane było zwiększone wydzielanie IL-6 i IL-8 w keratynocytach i komórkach jednojądrowych. Zaobserwowano także wspomaganie krążenia krwi i angiogenezy [262]. Udokumentowano występowanie w błonie omoczniowo-kosmówkowej (CAM), podwyższonej interakcji leukocytów

ze śródbłonkiem wraz ze zwiększoną frakcją leukocytów toczących się i przymocowanych na stałe do śródbłonka naczyniowego (jako prekursor diapedezy (przechodzenia krwinek przez nietkniętą ścianę naczynia) do otaczającej tkanki) [247, 263]. Może to sygnalizować wzrost reakcji zapalnej i immunologicznej na bodziec powodowany przez CAP. Nie udokumentowano działania mutagennego źródła plazmy stosowanej w opisanych doświadczeniach [264].

Wyniki kliniczne
Gojenie ran przewlekłych u małych zwierząt (czas trwania leczenia powierzchni rany 4–5 s/cm^2, dwa razy tygodniowo) wspiera hipotezę, że proces leczenia rozpoczyna się z pośrednim ostrym stanem zapalanym. Ze względu na to, że CAP nie przejawia działania resztkowego, po każdym zabiegu plazmą zastosowano OCT lub PHMB. Opatrunek rany zmieniano codziennie, a ranę czyszczono początkowo stosowanym antyseptykiem [265]. Jednakże w odniesieniu do przewlekłych wrzodów u ludzi nie uzyskano odpowiadających wyników, prawdopodobnie dlatego, że CAP nie była stosowana łącznie z antyseptykiem o działaniu przedłużonym [266]. Nie ma dowodów na występowanie działań niepożądanych na skórze ludzkiej lub w przewlekłych ranach. Głębokość penetracji nigdy nie przekroczyła 60 µm [247].

Zastrzeżenia
Ze względu na stres oksydacyjny, powstały w wyniku tworzenia ROS i NO, i wzrost kaskady zapalnej w ranach oparzeniowych [267], nie należy rozpoczynać stosowania CAP na oparzenia bez potwierdzenia jej bezpieczeństwa w badaniach doświadczalnych na zwierzętach.

Przeciwwskazania
Nie występują znane przeciwwskazania.

Wnioski i praktyczne zalecenia

Antyseptyki do ran wskazane do leczenia krytycznie skolonizowanych z procesem zapalnym ran przewlekłych, żeby zapobiec rozwojowi infekcji w ranach ostrych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia, takich jak rany kąsane, strupy/rany kłute lub oparzenia w celu dekolonizacji ran skolonizowanych MDRO i zapobieganiu wystąpieniu SSI. W przypadku operacji chirurgicznej o dłuższym przebiegu (około ≥1 godz.), rozsądne jest jednorazowe przepłukanie pola operacyjnego [225], ponieważ w tym czasie zostało zanieczyszczonych ponad 50% wszystkich rękawic chirurgicznych [268].

Ze względu na małą ilość badań klinicznych, wybór antyseptyku do rany opiera się zarówno na badaniach przedklinicznych i klinicznych różnej jakości badania i projektu. Po ocenie charakterystyki i dostępnych badań, można podsumować, że w przypadku krytycznie skolonizowanych i zainfekowanych ran przewlekłych jak również oparzeń, antyseptykiem z wyboru jest PHMB. W przypadku ran kąsanych, strupów/ran kłutych i postrzałowych, antyseptykiem z wyboru jest PVP-I, podczas gdy PHMB i podchloryn są lepsze niż PVP-I w leczeniu ostrych i przewlekłych ran. W celu dekolonizacji zakażonych ran skolonizowanych przez MDRO, preferowane jest stosowanie OCT/PE. Do płukania otrzewnej lub przepłukiwania innych jam, gdy niemożliwe jest drenowanie, jak również gdy występuje ryzyko odsłonięcia OUN, antyseptykiem z wyboru jest podchloryn (Tabela 13).

Dodatek

Dokument zgody przejrzały i formalnie zaakceptowały odpowiednie Rady następujących Towarzystw Naukowych: Antiseptics Working Group of the International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer (ISC), German Society for Hospital Hygiene (Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene, DGKH), the Chronic Wound Initiative (Initiative Chronische Wunden e.V., ICW), Austrian Society for Infection Control (Österreichische Gesellschaft für Krankenhaushygiene, ÖGKH), Organization of all German-speaking Societies and Groups in Wound Management (Dachorganisation deutschsprachiger Vereine und Gruppen im Bereich Wundmanagement, Wund-D.A.CH).

Oświadczenie ujawniające

Axel Kramer ujawnił, że w przeszłości uzyskał wsparcie badań, wynagrodzenie za wykłady i zwrot wydatków na przejazdy od następujących firm: Antiseptika chem.pharm. GmbH, B. Braun Melsungen AG, Bode/Paul Hartmann AG, Lohmann and Rauscher, Maquet GmbH, Schü lke and Mayr GmbH, SERAG – WIESSNER GmbH and Co. KG, Oculus, Ethicon, and 3M Healthcare. Jednakże, niniejsza publikacja nie jest związana z korzyściami finansowymi.

Joachim Dissemond ujawnił, że w przeszłości uzyskał wsparcie badań, wynagrodzenie za wykłady i zwrot wydatków na przejazdy od następujących firm: Acelity, B. Braun, Coloplast, Convatec, Draco, Engelhard, Flen Pharma, Lohmann & Rauscher, Mölnlycke, Serag-Wiesner oraz Urgo. Ojan Assadian był członkiem zespołu doradczego ds. medycznych Hutchinson Santé oraz Mölnlycke Medical Advisory Board. Deklaruje, że wcześniej uzyskał zwrot kosztów podróży i zamieszkania, łącznie z honorariami za nauczanie i udział w grupach doradczych/konsultacyjnych z: Altrazeal Europe Ltd., Antiseptica chem. GmbH, B. Braun Melsungen AG, Carefusion Ltd., Coloplast AG, Ethicon Ltd., K.C.I. Austria GmbH, Lohmann and Rauscher GmbH i Co. KG, Maquet GmbH, Mentor Deutschland GmbH, Mundipharma GmbH, Nawa Heilmittel GmbH, Quantum Management and Service GmbH, Schülke and Mayr GmbH, Smith and Nephew Ltd, oraz 3M Deutschland

GmbH. Prof. Assadian deklaruje, że nie ma żadnych powiązań kapitałowych ani innych finansowych z żadną firm ani ich produktami.
Wszyscy inni autorzy nie zgłosili występowania konfliktu interesów. Niniejsza publikacja nie jest związana z korzyściami finansowymi. Tam gdzie są wspomniane specyficzne produkty, autorzy wyrazili opinię osobistą w oparciu o dowody naukowe i opublikowane dane, bez zaangażowania po stronie firmy.

Tabela 1. MIC (µg/ml) po 24 godz. narażenia na działanie wybranych antybiotyków i antyseptyków przeciwko badanym szczepom bakterii

Szczep bakterii	Cefuroksym [269, 270]	OCT [50]	PHMB [50]
S. aureus	0,5 to 64	2	0,5
MRSA	16	1	0,5
E. faecalis	2 to 128	1	2
VRE	-	4	4
E. coli	8 to >400	8	0,5
P. aeruginosa	>400	8	2
C. albicans	-	1	1

Tabela 2. Klasyfikacja mikrobiologicznego statusu rany

Termin	Charakterystyka
Zanieczyszczenie	**Mikroorganizmy występujące i przylegające do tkanki (przymocowanie bakterii) bez (początkowej) proliferacji**
Kolonizacja	Mikroorganizmy występują i proliferują; nie występuje (początkowo) istotna klinicznie reakcja immunologiczna gospodarza
Krytyczna kolonizacja	Proliferacja mikrobiologiczna bez tworzenia klasycznych objawów infekcji lecz występuje opóźnione gojenie rany ze względu na wytwarzanie toksyn/ lub rana skolonizowanie rany przez szczepy oporne na działanie antybiotyków bez oznak i objawów zakażenia.
Infekcja miejscowa	Obserwowana klinicznie, reakcja immunologiczna gospodarza z typowymi oznakami zakażenia obejmuje zaczerwienienie (1–2 cm rumień mierzony od brzegu rany) z tendencją wzrostu i powinna odpowiadać rozprzestrzenianiu się infekcji z ryzykiem uogólnienia, obrzęk, zwiększoną temperaturę skóry/tkanki, ból, zaburzenie funkcji, i wzrost ilości i lepkości wysięku na przykład, wyczuwalny nieprzyjemny zapach i stagnacja gojenia rany
Infekcja układowa	Oprócz lokalnych reakcji zapalnych, oznaki uogólnionej reakcji gospodarza takie jak leukocytoza, wzrost białka C-reaktywnego i gorączka

Tabela 3. Ocena ryzyka zakażenia rany [37]

Klasa ryzyka	Stan ryzyka (w oparciu o status ryzyka i różne wskazania)	Skala punktowa
1	Nabyta choroba autoimmunologiczna (immunosupresyjna) (np. cukrzyca) Nabyte upośledzenie odporności w wyniku leczenia medycznego takiego jak cyklosporyną, metotreksatem, glukokortykoidami lub przeciwciałami Guzy lite Układowa choroba hematologiczna Zaburzenia gojenia po operacji chirurgicznej, powodujące (nieplanowane) wtórne gojenie Potencjalne silnie zanieczyszczone rany (np. krocze, genitalia) Problematyczne warunki higieniczne związane ze środowiskiem pracy lub społecznym (np. rolnictwo, kierowca ciężarówki) Wiek pacjenta ≥80 lat Młody wiek pacjenta (wcześniaki, noworodki, niemowlęta, dzieci) Rana utrzymująca się przez >1 rok Wymiary rany >10 cm^2 Przewlekłe rany dowolnej etiologii o głębokości >1,5 cm Przedłużony status hospitalizacji pacjenta >3 tygodnie	1 punkt ryzyka
2	Ciężki nabyte zaburzenia odporności (np. infekcja HIV) Ciężko zanieczyszczone rany ostre Rany kąsane, strupy i rany postrzałowe o penetracji 1,5–3,5 cm	2 punkty ryzyka
3	Ciężkie wrodzone zaburzenia odporności takie jak zespół Wiskott-Aldricha, zespół Di-George'a, brak odporności po transplantacji szpiku kostnego, AIDS, leczenie immunosupresyjne [271] Rany oparzeniowe z udziałem >15% BSA Rana urazowa zanieczyszczona po opracowaniu chirurgicznym Rany bezpośrednio połączone z narządami lub strukturami funkcjonalnymi (np. obejmują stawy) lub zawierające ciało obce Rany kąsane/, strupy i rany postrzałowe i penetracji >3,5 cm	3 punkty ryzyka

Tabela 4. Indeks biokompatybilności jako iloraz IC_{50} dla komórek L929 i wymagany MIC w celu uzyskania czynnika redukcji ≥3 log_{10} [173]

Związek	*E. coli*	*S. aureus*
OCT	1,7	2,1
PHMB	1,5	1,4
PVP-I (roztwór wodny, odniesienie do I_2)	0,9	1,0
CHD	0,7	0,7
Triklosan	0,2	0,5
Białko-Ag (odniesienie do Ag_+)	0,2	0,1
Ag(I)-sulfadiazyna i azotan srebra	nie mierzono	

Tabela 5. Właściwości antyseptyków do ran odpowiadające środkom przeciwbakteryjnym stosowanym do ran

Związek	Czas rozpoczęcia działania przeciwbakteryjnego	Głębokie działanie[b]	Rozwój oporności	Gojenie rany	Tolerancja chrząstki	Uwrażliwienie	Ryzyko ogólne
Ag^+	≥24 h[a] [272]	3	Tak	Hamowanie [191, 192]	?	Nie	Tak [273]
CHD	3–10 h[a] [43]	1		Brak hamowania [274]	Nie	Tak (rzadko), anafilaksja (*n* >200)	?[e]
AA	15–30 s [49]	2	Nie	Wspiera przy 0,15% [229, 275, 276]	?	Nie	Nie
OCl^-	30 s to 5 min[c] [277]	2		Wspiera [278]	?		
OCT	3–10 h[a] [39]	1[d]		Brak hamowania [30, 36]	Nie [279]	Nie	
PHMB	3–10 h[a] [39]	2		Wspiera [94]	≤0,005% [279]	Tak (rzadko), anafilaksja (*n* = 3)	
PVP-I	30 min[a] [39]	3		Hamowanie częściowe [172]	Tak [279]	Tak	Tak

1, działanie powierzchniowe ze względu na wysokie wiązanie białek; 2, mała głębokość penetracji; 3, większa niż 2.
[a] Nośnik testu (Tc) z organicznym obciążeniem [39, 272]. [b] Ze względu na brak danych doświadczalnych, teoretyczna ekstrapolację oparto na właściwościach fizykochemicznych lub wykazanym wchłanianiu. [c] Bez obciążenia. [d] W połączeniu z fenoksyetanolem 2 lub 3. [e] Możliwość oddzielenia 4-chloraniliny od cząsteczki chlorheksydyny [76].

Tabela 6. Podsumowanie wyników badań klinicznych OCT

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość próby, *n*	Rok
VLU	W vs. W z żelem do ran OCT vs. OCT, brak różnic w stopniu infekcji na początku	Gojenie rany i czas wygojenia istotnie lepszy w obu ramionach OCT badania, najniższe koszty w sekcji badania żelu na rany	Otwarte prospektywne badanie kohortowe	17/17/15	2016 [280]
VLU	W z OCT vs. W ze srebrem	OCT wykazało istotnie szybsze gojenie i redukcję bólu, usunięcie bakterii po 28 i 50 dniach	RCT	40/40	2015 [281]
Wrzód nowotworowy	W namoczony w OCT; porównanie danych wyjściowych i po 3 tygodniach leczenia	Istotnie szybsze gojenie rany, istotna eradykacja potencjalnie patogennych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, bez działań ubocznych	Prospektywne badanie obserwacyjne	30	2013 [282]
Miejsca pobrania skóry rozszczepionej	OCT-hydrożel vs. hydrożel	Istotna redukcja kolonizacji rany, nie występuje różnica w czasie do wygojenia	Podwójnie ślepe RCT	31/30	2012 [36]
VLU	OCT/PE vs. roztwór Ringera z mleczanem	Nie ma różnicy w czasie do wygojenia; w OCT mniej działań niepożądanych	Podwójnie ślepe RCT	60/66	2012 [283]
Oparzenie drugiego stopnia	Przepłukiwanie rany OCT/PE, następnie żel OCT vs. sulfadiazyna srebra	Istotne zmniejszenie bólu w ramieniu OCT badania, tendencja poprawy gojenia rany; prawdopodobnie brak obserwowanej różnicy wynika z początkowego potraktowania OCT w obu sekcjach badania	Prospektywne OCT, przeciwstronne miejsce służyło jako kontrola	30/30	2011 [284]
Infekcja mięśniowoszkieletowa	Płukanie OCT i drenaż + gaza namoczona w OCT	Po 5 - 24 dniach eradykacja wszystkich patogenów, brak działań niepożądanych	Prospektywne badanie obserwacyjne	8	2010 [285]
Wrzód nowotworowy	Gaza namoczona w OCT/PE; porównanie danych wyjściowych i po 3 tygodniach leczenia	Eradykacja *S. epidermidis* i *P. aeruginosa*, zmniejszenie martwicy, wycieku, rumienia i obrzęku; 1× pozostały *P. aeruginosa*, 1× pozostała *E. coli*, i 2× pozostała *E. faecalis*	Prospektywne badanie obserwacyjne	16	2008 [286]

VLU - wrzód żyły w nodze; W - opatrunek rany.

Tabela 7. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla PHMB

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość	Rok

				próby, *n*	
Zranienia traumatyczne tkanki miękkiej	0,04% PHMB, 1% PVP-I, 4% WPO, roztwór Ringera	Szybkość SSI: 1,9/4,8/11,7/5,9; PHMB był bardziej skuteczny w zapobieganiu infekcji w głębokich ciętych ranach (A1 i A2 SSI), a w ranach tłuczonych tylko A2 SSI	Podłużne badanie kohortowe	3,264/ 2,552/ 643/645	2017 [21]
Odleżyny i VLU	Roztwór PHMB/betainy vs. roztwór NaCl	Istotna poprawa stanu zapalnego i gojenia rany, brak różnic w punktach oceny bólu	Pojedyncze ślepe RCT	143/146	2016 [287]
Rany u starszych pacjentów	Roztwór PHMB/betainy	Istotna dekolonizacja z 32% powodzeniem ($p < 0,05$)	Prospektywne, kontrolowane, otwarte, badanie nierandomizowane	200/99	2016 [112]
Niegojące się rany po operacjach kardio i torako-chirurgicznych	PHMB 0,5% vs. wilgotna gaza namoczona w roztworze Ringera	Infekcja powierzchniowa 38 vs. 47%, (ns), głęboka infekcja 44 vs. 40% (ns), gojenie rany po 15±5 vs. 16±3 dniach (ns); gojenie rany w 67 vs. 44% (ns); PHMB: pacjenci bez całkowitego wygojenia rany wykazali lepszą epitelializację, po 12 godz. CRP było wyraźnie krótsze niż u kontroli	Prospektywne otwarte randomizowane badanie kohortowe	15/16	2015 [288]
Rany przewlekłe	Żel PHMB vs. żel z betainą	Istotne zmniejszenie wielkości rany, bólu, wydzielanego włóknika, i nekrozy; zmniejszenie wysięku	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne	120	2014 [289]
Oparzenia II stopnia	Żel PHMB vs. żel z betainą	Lek mniej bolesne, dobry postęp gojenia rany z tworzeniem tkanki ziarninowej i epitelializacją; zmniejszenie rumienia po 2 dniach; brak infekcji podczas średniego leczenia 11,2 dniowego	Badanie obserwacyjne	20	2014 [290]
Podskórne infekcje brzuszne po zabiegu chirurgicznym	NPWTi z gazą namoczoną w 0,04% PHMB vs. NPWT	Zmniejszony czas leczenia	Prospektywne badanie przypadku-kontroli	16	2014 [291]
Rany po operacjach kardio i torako-chirurgicznych	W vs. W+PHBM	PHMB: istotne zmniejszenie SSI	Badanie kohortowe	692/707	2013 [292]
Krytycznie skolonizowane i zainfekowane rany przewlekłe	PHMB vs. Ag-W	PHMB: istotnie szybsze zmniejszenie bólu i eliminacja drobnoustrojów	RCT	21/18	2012 [293]
Punkt wejścia zewnętrznego fiksatora	W vs. W+PHBM	PHMB: istotne zmniejszenie SSI	RCT	18/22	2012 [294]
Wrzody kończyn dolnych i stóp	W vs. W+PHBM	PHMB: istotnie szybsze zmniejszenie bólu i eliminacja drobnoustrojów, tendencja szybszego gojenia ran	Podwójnie ślepe RCT	22/23	2011 [295]
Oparzenia	W vs. W+PHBM	PHMB: istotne zmniejszenie bólu i mniej zmian opatrunku	RCT	30/30	2011 [296]
Miejsca pobrania skóry rozszczepionej	CHD W vs. PHMB W	PHMB: istotnie szybsza reepitelializacja i niższa liczba punktów skali bólu	RCT	21/21	2011 [297]
Zainfekowane implanty ortopedyczne	NPWTi z PHMB 0,04%	86% pacjentów z ostrymi i 80% pacjentów z później rozwijającymi się infekcjami utrzymało implant podczas okresu obserwacji przez 4 - 6 miesięcy	Prospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne	32	2011 [298]
VLU	NaCl vs. roztwór PHMB	PHMB: istotnie szybsza eliminacja bakterii	Prospektywne badanie kohortowe	20/20	2010 [299]
Rany pooperacyjne	W vs. W+PHMB 0,2% (pierwsze i prawdopodobnie drugi opatrunek po procedurze chirurgicznej)	PHMB: istotne zmniejszenie SSI, szczególnie przy zakażeniu MRSA	Porównanie historyczne	9 372/ 10 202	2008 [300]
Rany przewlekłe	NaCl vs. żel 0,1% PHMB	PHMB: po 2 tygodniach istotnie szybsza eliminacja bakterii, szybsze gojenie ran, mniejszy ból, mniejszy wysięk, większa	Randomizowane, niezaślepione badanie	64/78	2008 [301]

		granulacja	kohortowe		
Oparzenia	PVP-I, 1% azotan srebra, 0,04% PHMB	PHMB: lepsza epitelializacja i eliminacja nieprzyjemnego zapachu; w sekcji badania z PVP-I i azotanem srebra obserwowano głęboką martwicę i oddzielającą się tkankę martwiczą	Interwencja równoległa na symetrycznych ranach kontralateralnych	4	2007 [113]
Ostre zanieczyszczone rany	Gaza zmoczona PHMB (0,04%) vs. roztwór Ringera	Istotnie szybsza eliminacja bakterii, zmniejszenie zapalenia	Podwójnie ślepe RCT	28/22	2006 [302]
Zainfekowane rany	W vs. W+PHBM	PHMB: lepsza kontrola kolonizacji rany	RCT	21/21	2004 [303]
NPWTi - leczenie ran odleżynowych zakraplaniem antyseptyków; W - opatrunek rany.					

Tabela 8. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla kombinacji NaOCl/HOCl

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość próby, *n*	Rok
Laparotomia zwiadowcza/zapalenie otrzewnej	NaOCl/HOCl vs. NaCl	OCl: istotne zmniejszenie gorączki i zapobieganie SSI	RCT	50/50	2013 [150]
Wrzody cukrzycowe stopy, VLU, oparzenia	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: szybsze granulacja i epitelializacja, szybsze zmniejszanie wielkości rany, zmniejszenie obrzęku i rumienia wokół rany, lepsze wyniki estetyczne w ranach oparzeniowych; PVP-I: bardzo małe podrażnienie skóry i ból w oparzeniach	RCT	100/100	2011 [304]
Rany przewlekłe, SSI	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: istotne zmniejszanie wielkości rany, mniej uporczywych infekcji powodowanych przez *P. aeruginosa*, *S. aureus*, i *Klebsiella* spp.	RCT	50/50	2011 [305]
Wrzody cukrzycowe stopy	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: istotnie lepsze gojenie ran, kontrola infekcji, istotnie więcej interwencji w sekcji PVP-I badania	RCT	20/20	2010 [306]
Rany przewlekłe	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: istotne zmniejszanie wielkości rany, lepsza kontrola kolonizacji bakteryjnej; był dobrze tolerowany	RCT	15/15	2009 [307]
Rany cukrzycowe	NaOCl/HOCl vs. NaCl (namoczona gaza)	OCl: istotne zmniejszenie hospitalizacji i wielkości rany, lepsze wyniki punktacji rany	Zaślepione RCT	50/50	2007 [278]
Wrzody cukrzycowe stopy	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: istotne zmniejszenie nieprzyjemnego zapachu, istotne zmniejszenie infekcji tkanek miękkich, lepsza granulacja, rzadsze występowanie rumienia	Zaślepione RCT	21/16	2007 [308]
Wrzody cukrzycowe stopy	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: skrócony czas leczenia	RCT	110/108	2005 [309]
Oparzenia	NaOCl/HOCl vs. Ag	OCl: 11% zmniejszenie stosowania antybiotyków, 50% zmniejszenie hospitalizacji	Retrospektywne badanie kohortowe	64/64	2005 [310]
SSI	NaOCl/HOCl vs. PVP-I	OCl: istotne zmniejszenie hospitalizacji i zmniejszenie bólu	Retrospektywne badanie kohortowe	46/42	2001 [311]

Tabela 9. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla PVP-I lub PVP-I-L i C-I

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość próby, *n*	Rok
VLU	C-I vs. leczenie standardowe	Lepsze gojenie ran i niższy koszt przy C-I	Przegląd	4 RCTs	2016 [312]
Wrzody odleżynowe (w wyniku nacisku) (zainfekowane i niezainfekowane)	PVP-I i C-I vs. leczenie inne niż przeciwko drobnoustrojom, maści lizozymowe, fiolet krystaliczny, PHMB, sulfadiazyna srebra	Znanych jest mało dowodów na poprawę gojenia ran przy stosowaniu leczenia ran innego niż przeciwko drobnoustrojom i niezainfekowanych ran w porównaniu do PVP-I	Przegląd Cochrane'a	12 RCTs	2016 [313]

VLU	PVP-I vs. opatrunki hydrożelowe	Brak widocznych różnic	Przegląd Cochrane'a	6 RCTs	2014 [314]
Zainfekowane rany	PVP-I vs. opatrunek pianowy z srebrem	Istotnie szybsze zmniejszenie wielkości rany przy stosowaniu srebra	RCT	35/35	2014 [315]
Rany przewlekłe	PVP-I vs. miód medyczny	Lepsze wyniki dla miodu medycznego w zakresie zmniejszenia wielkości rany, komfortu i bólu podczas zmiany opatrunku	RCT	20/22	2014 [174]
Rany przewlekłe	PVP-I vs. C-I vs. opatrunek z srebrem	PVP-I: poprawa komfortu i mniejszy ból podczas zmiany opatrunku, najniższe koszty	Badanie kohortowe	20	2013 [175]
Rany przewlekłe, oparzenia, wrzody odleżynowe	29 RCT porównujące skuteczność PVP-I i C-I z hydrokoloidami, srebrem, cynkiem, dekstranomerem i roztworem NaCl	W niektórych RCT wystąpiła przewaga PVP-I nad środkami nieantyseptycznymi i innymi antyseptykami, szczególnie przy oparzeniach; w innych nie stwierdzono korzyści jednej metody na inną	Przegląd	29 RCTs	2010 [172]

Tabela 10. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla antyseptyków do ran

Kryteria	NaOCl/HOCl	OCT	PHMB	PVP-I
Skuteczność antybakteryjna	Tak	Tak	Tak	Tak
Poprawa gojenia ran	Tak	Brak hamowania	Tak	Częściowe hamowanie
Płukanie otrzewnej w septycznym zapaleniu otrzewnej	Możliwe	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane
Stosowanie do tkanek OUN	Możliwe	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane	Toksyczne [316]
Stosowanie do chrząstki	Możliwe	Przeciwwskazane	Tylko <0,005%	Tak
Lepszy od				
Ag^+	Tendencyjnie lepszy	Istotnie lepszy	Istotnie lepszy	Tendencyjnie lepszy
PVP-I	Istotnie lepszy	Tendencyjnie lepszy	Istotnie lepszy	-
CHD	Brak badań	Brak badań	Istotnie lepszy	Brak badań
Zapobieganie SSI	Możliwe	Brak badań	Skuteczny	Tendencyjnie lepszy

Tabela 11. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla NPWTi

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość próby, *n*	Rok
Zainfekowane rany	NPWTi PHMB/PVP-I vs. NPWTi z roztworem NaCl	Brak różnic w ilości procedur chirurgicznych, długości pozostawanie, szybkości gojenia rany z NaCl: istotne zmniejszenie czasu do ostatecznego leczenia chirurgicznego	RCT	100/83	2015 [317]
Rany przewlekłe	NPWT vs. NPWTi PHMB + PVP-I	PHMB: istotnie mniej zmian opatrunków, krótsza hospitalizacja, krótszy czas procedur chirurgicznych, szybsze zamknięcie rany, szybsza eliminacja bakterii	Retrospektywne badanie przypadku-kontroli	74/68	2014 [221]
Rany przewlekłe	gaza namoczoną w PHMB vs. NPWTi z gazą impregnowaną PHMB	NPWTi: istotnie lepsze gojenie rany, krótszy czas leczenia, eliminacja zanieczyszczenia biologicznego	RCT	25/25	2013 [318]
Rany przewlekłe	NPWT vs. NPWTi z NaOCl 0,125%	Istotne zmniejszenie obciążenia bakteryjnego na gram tkanki w porównaniu do NPWT stosowanego samodzielnie	Prospektywne randomizowane badanie sekwencyjne	8/8	2012 [319]
Zapalenie szpiku	NPWTi z PHMB vs kontrola historyczna	PHMB: istotnie szybsze zmniejszenie infekcji, krótsza hospitalizacja, mniej interwencji chirurgicznych	Retrospektywne badanie przypadku-kontroli	30/94	2009 [320]

Tabela 12. Podsumowanie wyników badań klinicznych dla AA

Typy ran	Porównanie	Wynik	Schemat badania	Wielkość próby, *n*	Rok
Rany przewlekłe	1% AA vs. NaCl	AA: Istotnie szybsze zmniejszenie *P. aeruginosa* (7 dzień)	RCT	16/16	2016 [230]
VLU	0,25% AA vs. 0,25% chloramina	AA: Po nałożeniu na 15-min. zmoczonej w celi zwilżenia gazy uzyskano istotne zmniejszenie całkowitej liczby kolonii *S. aureus*; *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *S. epidermidis*, i *S. haemolyticus w* grupie G z oboma badanymi związkami nie zostały zmniejszone istotnie	Pseudo-doświadczalne badanie interwencyjne	45	1995 [321]
Oparzenia lub rany powierzchowne	5% AA vs. CHD lub nadchloryn	AA: eliminacja *P. aeruginosa* w ciągu 2–7 dni u 8/10 pacjentów i 1/10 po 4 dniach w grupie kontrolnej	RCT	10/0	1968 [238]

Tabela 13. Orientacyjne zalecenia wyboru antyseptyków do ran na podstawie wskazań

Wskazanie	Związek antyseptyczny	
	1-szy wybór	2-gi wybór
Krytycznie skolonizowane rany, rany z ryzykiem infekcji	PHMB	OCT, Podchloryn, srebro
Oparzenia	PHMB	OCT, podchloryn
Rany kąsane, strupy i rany postrzałowe	PVP-I	Podchloryn
Rany skolonizowane MDRO i zainfekowane	OCT/PE	OCT, PHMB, srebro
Zapobieganie SSI	PHMB	OCT/PE
Dekontaminacja ostrych i przewlekłych ran	Podchloryn, PHMB	-
Płukanie otrzewnej	Podchloryn	-
Ryzyko odsłonięcia tkanek OUN	Podchloryn	PVP-I
Rany bez drenażu	Podchloryn	PHMB

Rys. 1. Zakraplanie PHMB podczas diagnostycznej odmy pozaotrzewnowej przy infekcji endoprotezy tętniczej **a** Miejsce po 14 dniach i wielokrotnym wycięciu żółtawo-brązowej tkanki martwiczej w ciągu 10 dni. **b** Miejsce po 16 dniach zakraplania fizjologicznym roztworem NaCl. Źródło: D. Mayer.

Rys. 2. 90-letni pacjent po wycięciu wrzodu hipertonicznego Martorella i pokryciu przeszczepem siatkowym skóry. **a** Podczas przebiegu, powstanie lekkiego krwawienia, niestabilna hipergranulacja, które prawdopodobnie są początkowym objawem infekcji. **b** Po 2,5 tygodniach codziennej zmiany opatrunku i pokrycia gazą Betadine, hipergranulacja cofnęła się i rozwinęła się stabilna granulacja z odczuwalnym obrzękiem wokół rany. Źródło: D. Mayer.