

Ю.К. Абаев

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ РАН

Лечение ран и раневой инфекции относится к наиболее древним и нестареющим проблемам хирургии. Вряд ли для какой-либо другой цели в медицинской практике было предложено больше средств и методов лечения. Однако опыт, накопленный в данной области, свидетельствует о том, что многие популярные и широко применявшиеся средства оказывались малоэффективными и даже вызывали осложнения, как, например, растворы кислот (карболовая, уксусная и др.), солей металлов (алюминия, цинка и др.), сулемы, йодоформа, антисептиков-красителей, детергентов и др. Огромное количество медикаментов, используемых для лечения ран, свидетельствует об их несовершенстве и патогенетическом эмпиризме.

Эффективным методом лечения, позволяющим быстро очистить гнойную рану от некротических тканей, полноценно ее дренировать и создать условия для заживления, является хирургическая обработка с ранним закрытием раны швами или методом пластики. Однако в практической хирургии до настоящего времени лечение гнойных ран под повязкой с применением различных медикаментов является основным в связи с общедоступностью и простотой применения.

Под медикаментозным лечением ран подразумевается использование лекарственных средств в виде растворов, мазей, аэрозолей и других средств обычно вместе с перевязочным материалом. До сих пор для этой цели применяется большое количество соединений органической и неорганической природы, естественного и искусственного происхождения многие из которых имеют в основном историческое значение. В таблице приводится далеко не полный перечень малоэффективных средств, которые до настоящего времени применяются как в домашних условиях, так и в медицинских учреждениях.

Таблица

Традиционные средства, применяемы для лечения ран

Лечебные средства	Применение	
	В домашних условиях	В медицинских учреждениях
Раны без выраженного воспалительного процесса		
5% спиртовой раствор йода	+	+
Бриллиантовый зеленый (1 или 2% спиртовой раствор)	+	+ -
0,5% и 1% водный раствор калия перманганата	+ -	+ -
0,02% водный раствор фурацилина	-	+
Гнойные раны		
Сок подорожника	+	-
Сок алоэ	+	-
Сок каланхоэ	+	-
Печеный лук	+	-
Ржаные лепешки с медом	+	-
Лист капусты	+	-
10% раствор хлорида натрия	-	++
25% раствор сернокислой магнезии	-	+
3% раствор перекиси водорода	+	+++
Линимент бальзамический по А.В. Вишневскому	+	+++
10% ихтиоловая мазь	+	+
5 и 10% синтомициновая эмульсия	+	+
Мази на вазелин-ланолиновой основе: тетрациклиновая, эритромициновая, стрептоцидовая и др.	+	++

Течение раневого процесса разделяют на три фазы: 1) воспаления; 2) пролиферации; и 3) созревания (ремоделирования), которые частично перекрываются по времени. Деление на фазы отражает хронологическую последовательность процессов раневого заживления и помогает проведению патогенетического лечения. При лечении гнойных ран наиболее часто объектом воздействия является фаза воспаления.

Развитие гнойно-воспалительного процесса в ране происходит в результате травмирующего воздействия и нарушения иммунно-лейкоцитарного барьера экзо- и эндотоксинами бактерий, а также протеолитическими ферментами и гиалуронидазой, вызывающей деполяризацию основного вещества соединительной ткани. Данные процессы способствуют проникновению возбудителей инфекции вглубь раны, разрушению клеток с выделением протеолитических, гидролитических и других ферментов, обуславливающих расстройство региональной микроциркуляции и оказывающих повреждающее действие на ткани с образованием первичных некрозов. Таким образом, для лечения гнойных ран в фазе воспаления необходимы медикаменты, обладающие антибактериальным и некролитическим свойствами, сорбционной способностью и низкой адгезией к раневой поверхности (антисептики, мази на гидрофильной основе, сорбенты, ферменты.).

После очищения гнойной раны наступает фаза регенерации, характеризующаяся появлением грануляционной ткани. При нарушении процессов регенерации изменяется внешний вид грануляций – они теряют ярко-красную окраску, становятся мелкими, покрываются слизистым налетом. Одной из причин данного осложнения является суперинфекция. Всякое замедление развития грануляционной ткани ведет к задержке эпителизации раневой поверхности. В фазе регенерации медикаментозные средства должны предупреждать высыхание раневой поверхности, защищать и стимулировать рост грануляций (коллаген-альгинатные покрытия, мази на осмотически регулируемой основе, гидроколлоиды, масла, аэрозоли и др.).

В фазе созревания (ремоделирования) лекарственные средства должны способствовать эпителизации и формированию мягкоэластичного рубца (гидроколлоиды, хитозановые покрытия и др.).

Антисептические средства. При выборе антисептиков для лечения ран, предпочтение отдается препаратам широкого спектра действия, активных против смешанной микрофлоры. Использование растворов *фурацилина* в клиниче-

ской практике нецелесообразно ввиду крайне низкой антимикробной активности. До настоящего времени широко применяется *3% раствор перекиси водорода*. Антисептическая активность данного препарата сомнительна. В связи с цитотоксичностью, выраженным повреждающим действием на грануляционную ткань и возможностью воздушной эмболии, применение данного препарата нецелесообразно.

Большой популярностью до сих пор пользуются препараты йода. Они обладают практически универсальным спектром действия – уничтожают грамположительные бактерии, включая энтерококки и микобактерии, грамотрицательные бактерии, в том числе псевдомонады, ацинетобактерии, клебсиеллы, протеи, споры бактерий, грибы и вирусы. Йодофоры – *1% раствор йодовидона* и *1% раствор йодопирона* представляют комплексные соединения поливинилпирролидона, являющегося поверхностно-активным веществом (ПАВ) с йодом. По степени бактерицидного действия препараты практически идентичны, различие между ними обусловлено способом получения, а также молекулярной массой поливинилпирролидона. Раствор йодовидона более стабилен при хранении, чем раствор йодопирона, готовящийся *ex tempore*.

Сульйодопирон представляет собой пенистую жидкость, которая предназначена для обработки инфицированных ран, лечения ран под повязкой, обработки рук хирурга и операционного поля. Данный препарат при местном применении оказывает бактерицидное действие, превосходя по этому показателю растворы йодопирона.

При использовании препаратов йода для санации гнойных ран следует предварительно промыть их физиологическим раствором и избегать применения в ранах с многочисленными дренажами. Необходимо подчеркнуть цитотоксичность йодных препаратов, особенно детергентных форм, способность вызывать аллергические реакции и окрашивать ткани.

В последнее время возобновился интерес к *растворам гипохлорита натрия (0,12–0,09%)* в связи с некролитическим, антимикробным и дезодори-

рующим действием. Следует отметить цитотоксичность данного антисептика и повреждающее действие на ткани.

1% раствор диоксидина обладает активностью против большинства аэробных, анаэробных и факультативно анаэробных патогенных бактерий. К диоксидину чувствительны многие клинические штаммы бактерий резистентные к антибиотикам. Препарат используется для промывания гнойных ран.

0,1% раствор фурагина (солафур) – антисептик из группы нитрофуранов, действует преимущественно на грамположительную микрофлору. Его минимальная подавляющая концентрация (МПК) в 10–20 раз ниже, чем у фурацилина. Используется для лечения ран, инфицированных преимущественно стафилококками.

Хлоргексидин биглюконат – катионный бигуанид. Применяется с начала 70-х гг. XX столетия, однако не исчерпал своих возможностей до настоящего времени. Имеет широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, хламидии, простейшие и вирусы, в частности ВИЧ. Сохраняет активность в присутствии органических субстратов. Для обработки ран используется 0,02–0,05% водный раствор. Нежелательно одновременное применение с препаратами йода во избежание развития дерматита.

Мирамистин – новый антисептик из группы катионных ПАВ, характеризуется широким спектром антимикробного действия. Препарат губительно действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы, простейшие, аэробные и анаэробные, спорообразующие и аспорогенные микроорганизмы, включая госпитальные штаммы, обладающие полирезистентностью к антибиотикам. 0,01% водный раствор мирамистина используют для лечения ран с незначительным количеством гнойного отделяемого.

Димексид обладает умеренным антисептическим действием. Более выражены противовоспалительные свойства. С высокой скоростью проникает через биологические мембраны, в том числе через кожу, слизистые, оболочки мик-

робных клеток, облегчая таким образом проникновение различных лекарственных средств. Для лечения гнойных ран (язв) димексид применяется в виде 30–50% раствора, обычно с добавлением антибиотиков или антисептиков. Необходимо иметь в виду раздражающее действие данного препарата (дерматит, зуд).

Важно иметь в виду, что антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры в разной степени оказывают повреждающее действие на процессы раневого заживления и должны применяться только на начальных этапах лечения гнойных ран. В последующем по мере очищения ран целесообразно использовать менее токсичные медикаменты.

Растворы электролитов. Для лечения гнойных ран в фазе воспаления до сих пор применяются растворы электролитов (10% раствор NaCl, 25% раствор MgSO₄ и др.). Необходимо отметить, что при использовании растворов электролитов перевязочный материал в течение 2–3 ч высыхает и теряет дренирующие свойства, что препятствует удалению раневого отделяемого. Особенно нецелесообразно применение растворов электролитов с многозарядными ионами (Mg²⁺ и др.). Это обусловлено тем, что с повышением величин зарядов действующих ионов их коагулирующая способность резко возрастает, в результате чего быстро тромбируется капиллярно-пористая структура перевязочного материала.

Мази. Широкое введение мазей в медицинскую практику связано с именем знаменитого французского хирурга Амбруаза Паре (1517–1590), который первым отказался от прижигания ран и завоевал огромную популярность в связи с разработкой безболезненных методов лечения. При использовании мазей необходимо иметь в виду, что гидрофобная жировая основа (вазелин, ланолин) нарушает отток раневого отделяемого, препятствует освобождению активных ингредиентов (антибиотики, антисептики и др.) из композиции и проникновению вглубь тканей, где вегетируют микробы, что приводит к хронизации воспалительного процесса. Поэтому применение мазей на гидрофобной основе для лечения гнойных ран в фазе воспаления противопоказано. В настоящее время

практически полностью утратили свою клиническую значимость *ихтиоловая мазь* и *мазь Вишневского*.

Для лечения гнойных ран в фазе воспаления целесообразно использовать мази на гидрофильной основе. В качестве основы таких мазей используется комбинация полиэтиленоксидов (ПЭО) с молекулярным весом 400 и 1500 (ПЭО-400 и ПЭО-1500). Полиэтиленоксиды обладают выраженными осмотическими свойствами. В гнойной ране ПЭО-1500 активно связывает воспалительный экссудат, который накапливается в повязке. Более мелкие молекулы ПЭО-400, образуя комплексные соединения с антибиотиками, проводит их в ткани раны. В этом заключается принципиальное отличие данных медикаментов от мазей на вазелин-ланолиновой основе, которые оказывают антимикробное действие кратковременно и только на поверхности раны.

В состав мазей на полиэтиленоксидной основе вводят различные антимикробные препараты: – *Левосин* (левомицетин), *Диоксиколь* (диоксидин), *Йодметриксид*, *Повидонйод*, *Бетадин* (йод с поливинил-пирролидоном), *Метроксан* (метронидазол, левомицетин), *Стрептонитол*, *Нитацид* (нитазол), *10% мазь мафенида ацетата* (мафенид ацетат). Кроме того, в составе мазей применяется тримекаин, обладающий обезболивающим действием и метилурацил, стимулирующий процессы клеточной регенерации, *биен* (*Репарэф-1*). *Мазь Протогентин* на основе ПЭО с вазелиновым маслом содержит фермент природного происхождения «протеазу С» и обладает протеолитической активностью. Мази на основе ПЭО оказывают осмотический эффект до 18 ч, что позволяет делать перевязки 1 раз в сут.

Большое значение для оптимального течения процесса регенерации имеет способность медикаментов предупредить вторичное инфицирование, создавать влажную среду, защищать грануляционную ткань от повреждений и стимулировать ее рост. К таким средствам относятся комбинированные мази на регулируемой осмотической основе – *Метилдиоксилин* (диоксидин, метилурацил, касторовое масло), *Стрептонитол* (стрептоцид, нитазол), которые оказыва-

ют слабое осмотическое действие, удаляют избыток влаги и одновременно защищают грануляционную ткань от механических повреждений.

Сорбенты. В последние 20–25 лет активно разрабатывается сорбционное направление в лечении гнойных ран. Сорбенты имеют значительную удельную поверхность (десятки и сотни м²/г). В процессе сорбции компоненты гноя, токсичные метаболиты, микроорганизмы и токсины связываются при помощи физических или химических связей. В качестве сорбентов для лечения ран применяют материалы на основе природных и синтетических полимеров, органических и неорганических соединений различной химической природы и структуры.

Для лечения гнойных ран с высокой экссудацией эффективны гелеобразующие препараты на основе поливинилового спирта – Гелевин, Коллавин, Лизосорб, Гелейодон (Россия); полиакрилата – Tender Wet (Германия). Для лечения гнойных ран с умеренной экссудацией хорошо зарекомендовали себя препараты на основе мелкодисперсной карбоксиметилцеллюлозы – Гелецел, Целлосорб (Узбекистан); гидрогелевые покрытия – Geliperm, Wigilon, Algorplaque, Traumasive, Opragel, Comprigel, Hydrocoll (Германия), Intrasite Gel (Великобритания), Derma Dress (США), Scarlet Red (Канада); декстрановые препараты – Debrisan, (Швеция); окисленная целлюлоза (Oxidized cellulose) и ее модификации (Беларусь, Россия, США, Германия).

Для лечения хронических ран (язв) эффективны углеродные материалы – Ваулен (Беларусь), АУВМ «Днепр» МН, АУТ-М, СУМС, Карпема, Комупол (Россия, Украина), коллагеновые губки с протеолитическими ферментами (Россия); полиуретановые покрытия – SYS pur-derm (Германия). Противопоказаний к применению сорбентов не установлено.

Имеется множество сообщений об эффективности сорбционной терапии, однако в последнее время появились сведения об осложнениях применения гранулированных сорбентов. Так, через несколько месяцев в области рубца могут открываться свищи с выходом гранул сорбента. Гранулы сорбента инкапсу-

лируются соединительной тканью вместе с адсорбированными веществами и, вероятно, жизнеспособными микроорганизмами. При снижении иммунологической резистентности организма (иммунодефицитные состояния, пожилой возраст, сопутствующие заболевания) бактерии могут размножаться, что приводит к обострению воспалительного процесса, нагноению и появлению свища. Гранулы сорбента, являясь инородными телами также, могут поддерживать воспалительную реакцию. Развитие данного осложнения возможно при преждевременном смыкании краев раны в процессе лечения, что приводит к инкапсулированию гранул сорбента.

Аэрозоли. На переходном этапе от фазы воспаления к фазе регенерации при отсутствии гнойного процесса эффективны пенообразующие аэрозоли. Пены, создавая защитный барьер, предохраняют раны от инфицирования, и не обладают «парниковым» эффектом. Аппликация пен атравматична. Достоинством является также возможность небольшим количеством препарата быстро обработать большие раневые поверхности. В состав аэрозолей входят антимикробные средства – *Диоксизоль (диоксидин)*, *Сульйодовизоль (йодовидон)*, *Сульйодопирон (йодопирон)*, *Нитазол (нитазол)*, *Цимезоль (циминаль, тримекаин, окисленная целлюлоза)*, *Гипозоль-АН (нитазоль, аекол, метилурацил)* и др. Пенообразующие аэрозоли целесообразно применять на этапах подготовки раны к закрытию швами или методом пластики.

Масла. Для лечения ран используются различные масла растительного происхождения (облепиха, шиповник, просо и др.). *Просяное масло* обладает наибольшим антимикробным эффектом, что обусловлено высоким содержанием свободных жирных ненасыщенных кислот (олеиновая, линолевая, линоленовая). Кроме того, входящее в состав масла стероидное соединение – пентациклический тритерпеноид (милиацин) обладает анаболическим действием и является мембранопротектором.

Раневые покрытия, модифицированные лекарственными препаратами. Метод медикаментозного лечения гнойных ран в традиционном исполне-

нии имеет ряд недостатков. Во-первых, многие лекарственные препараты, наносимые на повязку в виде растворов, быстро высыхают и инактивируются раневым экссудатом. Именно поэтому местное применение растворов антибиотиков, антисептиков и ферментов во многих случаях малоэффективно. О низкой эффективности мазей на гидрофобной основе сказано выше. Вторым недостатком использования традиционных медикаментозных средств заключается в однонаправленности действия, например, только осмотическое (гипертонические растворы, сорбенты), антибактериальное (антибиотики, антисептики), некролитическое (ферменты) и др.

В настоящее время разработана технология физической и химической модификации раневых покрытий лекарственными препаратами, что обеспечивает медленное высвобождение медикамента и пролонгированное лечебное действие. Выход лекарственных средств из данных покрытий осуществляется в течение 48–72 ч в зависимости от количества экссудата в ране.

Носителями для иммобилизации медикаментов являются нетканые материалы из поливинилспиртовых волокон активированные дихлоризоциануратом натрия или перекисью водорода, а также хлопчатобумажные перевязочные материалы (ткань, марля), фторлоновые соединения, гидрогелевые материалы на основе полигидрооксиэтиметакрилата, окисленные целлюлозные и вязкозные волокна, целлюлоза, модифицированная акриловой кислотой, различные губки и пленки. В результате иммобилизации лекарственных средств на материале полимерного покрытия удается не только снизить терапевтическую концентрацию медикаментов и удлинить срок их действия, но и ограничить возможность всасывания препарата.

При изучении реакции тканей на различные носители установлено, что наименьшей реактогенностью обладают материалы из акриламидного геля, затем следуют коллаген, капрон и целлюлозная марля. Отметим, что сегодня перевязочные материалы изготавливаются в основном из целлюлозного и поликапроамидного волокна. Выявлена зависимость количества иммобилизованных

лекарственных препаратов от структуры нити носителей, способа изготовления (ткацкие, вязальные машины) и плотности переплетения матрицы.

Установлено, что для волокнистых материалов характерны лучшие кинетические и гидродинамические свойства по сравнению с гранулированными формами носителей. Выявлено, что текстильные матрицы дают больший эффект при использовании в вязких средах (кровь, плазма, гной). Аналогичные результаты получены при изучении хлопковых волокон и текстильных материалов на их основе (нитей, тканей, трикотажных, плетеных волокон). Изменяя физическую форму матрицы и технологические приемы ее обработки, удается изменять объемное распределение функциональных групп и, как следствие – иммобилизованного биологически активного вещества.

Для борьбы с возбудителями раневой инфекции в состав покрытий вводят антисептики (диоксидин, хлоргексидин, капатол, мирамистин) – *Диосепт* (Беларусь), *Асеплен-К*, *Асеплен-Д* (Россия), *Bactigras* (Великобритания); сульфаниламиды, антибиотики – *Линкоцел* (Беларусь); *Soframycin dressing* (США); нитрофураны – *Колетекс* (Россия); йод – *Асерлен-И* (Россия), *Betasom hydrogel dressing* (Германия), *Inadine* (США), ионы серебра – *Acticoat* (Канада), *Actisorb plus* (США). Уместно подчеркнуть, что действие антисептиков намного эффективнее местного применения антибиотиков. Это обусловлено быстрой нейтрализацией антибиотиков раневым экссудатом, что не позволяет создать оптимальную бактерицидную концентрацию препарата в очаге инфекции, и является одной из причин селекции антибиотикорезистентности у микроорганизмов.

Основным аргументом в пользу применения протеолитических ферментов для лечения гнойных ран является способность лизировать некротические ткани, и устранять среду, благоприятную для развития инфекции. Установлено, что при пропитке медицинской марли растворами нативных протеиназ, действие последних быстро прекращаются. Ферменты, иммобилизованные на модифицированной марле, оказывают пролонгированное протеолитическое дей-

ствие, в результате чего эффективность лечения повышается. Для введения в матрицу раневого покрытия используются трипсин, химотрипсин, эластотераза, коллитин, лизоцим, террилитин и др. К данной группе раневых покрытий относятся *Комбиксин (Беларусь)* – полотно сетчатое с иммобилизованным трипсином; *Полипор (Россия)* – пенополиуретановая композиция с иммобилизованным трипсином; *Дальцекс-трипсин (Россия)* – трипсин, иммобилизованный на медицинской марле; *Пакс-трипсин (Россия)* – трипсин, иммобилизованный на капроновом трикотажном полотне; *Теральгин (Россия)* – пористая губка, содержащая фермент террилитин; *Феранцел (Беларусь)* – химотрипсин, иммобилизованный на монокарбоксилцеллюлозе.

При введении в повязки лекарственных препаратов все чаще используют их комбинации. К примеру, диоксидин комбинируют с антиоксидантом меламинамином и анестетиком новокаином, иммобилизуя их при помощи «сшитого» поливинилового спирта на нетканом полотне из вискозы и лавсана. На основе дальцекстрипсина (марля из целлюлозного волокна, содержащая трипсин, присоединенный к альдегидным группам) разработан перевязочный материал с протеолитическими, антимикробными (хлоргексидин биглюконат) и сорбционными (АУВМ) свойствами. В раневое покрытие вводят анестетик, а также другие биологически активные вещества (гепарин, гордокс и т.д.). Для лечения гнойных ран применяют целлюлозные, поливинилспиртовые и полиметилсилоксановые покрытия, модифицированные анестезином, лидокаином, анилокаином, обладающие наряду с антибактериальной, также анестезирующей способностью (повязка Аполло-ПАК-АМ и др.).

В перевязочный материал вводят стимуляторы регенеративных процессов. В качестве основы последних в большинстве случаев применяются губки из коллагена – *Колбио, Дигиспон, Гешиспон, Гентацикол, Комбутек (Россия), Taurolin-Gel (Великобритания)* и солей альгиновой кислоты – *Супралин, Альгимаф, Альгинор, Теральгим (Россия), Sorbasan, Sorbalgon (США), Tegagel,*

Kaltastat, Fibracol (Великобритания). Коллаген-альгинатное покрытие Альгикол в большей степени влияет на формирование грануляционной ткани, а коллаген-хитозановое покрытие *Коллахит* стимулирует преимущественно рост эпителиальных клеток. Разработана повязка с эпидермальным фактором роста (EGF), активирующим клеточную пролиферацию.

Гидроколлоиды. Для лечения больных с гнойными ранами нашли применение гидроколлоидные покрытия, в частности содержащие пектин – *Галактон, Галагран (Россия), Duoderm, Vari-gesiv (США) и др.* При использовании гидроколлоидов поглощение жидкости происходит в течение первых нескольких часов. Далее наблюдается снижение сорбции жидкости за счет подсыхания наружного слоя раневого покрытия и образования корочки, затрудняющей процесс дренирования. Частицы гидроколлоида в контактном слое набухают, превращаясь в гелеобразную массу, которая равномерно растекается по ране. Гидроколлоиды стимулируют процессы регенерации и эпителизации, предупреждают реинфицирование и поддерживают влажную среду поверхности раны.

Таким образом, использование для лечения гнойных ран современных медикаментозных средств позволяет оптимизировать процесс раневого заживления, что наряду с сокращением показаний к проведению антибактериальной терапии имеет большое экономическое значение. Дальнейшая разработка лекарственных средств, предназначенных для лечения гнойных ран, позволит уменьшить дозу и кратность применения лекарственных препаратов, частоту перевязок, стимулировать процессы регенерации и повысить эффективность лечения пациентов с данной патологией.