

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.2.17>В. П. Филонов^{1,2}, А. А. Красильников², А. С. Долгин²

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСЕПТИКОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНБИГУАНИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
ЗАО «БелАсептика»²

Статья посвящена тому, что еще 15 лет назад белорусскими учеными был создан антисептический лекарственный препарат для медицинской профилактики и лечения раневой инфекции на основе полигексаметиленбигуанида – «Мукосанин», а в настоящее время применение именно таких препаратов стало общемировой тенденцией при раневой инфекции.

Ключевые слова: антисептики, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид, раневая инфекция, «Мукосанин».

V. P. Filonov, A. A. Krasilnikov, A. S. Dolgin

THE USE OF ANTISEPTICS BASED ON POLYHEXAMETHYLENE BIGUANIDE FOR THE TREATMENT OF WOUND INFECTION

The article is about the fact that 15 years ago Belarusian scientists created an antiseptic drug for prevention and treatment of wound infection on the basis of polyhexamethylene biguanide – «Mukosanin», and nowadays the use of such medications has become a worldwide trend in wound infection.

Key words: antiseptics, polyhexamethylene biguanide hydrochloride, wound infection, «Mukosanin».

Антисептики для обработки ран стали применяться более 100 лет назад. Однако, со временем они утратили свое значение из-за токсических побочных эффектов первых разработанных антисептиков и первоначальной эйфории после введения антибиотиков. Причинами возрождения раневой антисептики в настоящий момент являются пандемическое распространение патогенов с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам, высокая степень сенсibilизации от местного применения антибиотиков, микробицидный эффект антисептиков, а не просто микробиостатический эффект антибиотиков, эффект против биопленок на ране, а также эффективность в месте действия без риска резорбтивных побочных эффектов.

Риск развития резорбтивных побочных эффектов сохраняется только для антисептиков на основе повидон-йода и при применении раневых повязок, высвобождающих ионы серебра.

Кроме того, в отношении антисептических агентов с глобальным микробицидным механизмом действия развитие резистентности

до сих пор неизвестно и не наблюдается. Исключением являются агенты с микробиостатическим действием и специфическим механизмом действия, связанным с мишенью, такие как диглюконат хлоргексидина, триклозан, соединения четвертичного аммония и ионы серебра, причем у них продемонстрирована даже перекрестная резистентность к антибиотикам. Поэтому эти активные ингредиенты следует использовать только в том случае, если нет альтернативы.

Одновременно, статистически доказано, что стоимость антисептиков на порядок ниже стоимости антибиотиков.

В качестве последнего аспекта в пользу применения антисептиков говорит простота применения даже в амбулаторных (полевых) условиях.

Целью данной статьи является оказание практической помощи медицинским работникам в выборе наиболее эффективных и безопасных антисептиков для медицинской профилактики и лечения раневой инфекции и освещение международного и отечественного опыта по применению антисептиков на основе полигексаметиленбигуанида (далее – ПГМБ).

Задачей антисептической обработки ран является медицинская профилактика или лечение раневых инфекций, а также содействие естественным процессам заживления для достижения оптимального заживления ран. При этом основное внимание уделяется следующим показаниям:

предотвращение инфицирования острых травматических загрязненных ран, включая укусы и колотые раны;

деколонизация ран, колонизированных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью;

терапия клинически проявляющихся местных раневых инфекций, включая так называемую критическую колонизацию;

подготовка к очистке хронических ран;

предотвращение послеоперационных раневых инфекций, например, путем антисептического промывания перед наложением шва или нанесения после наложения шва [1].

Современный антисептик для медицинской профилактики и лечения раневой инфекции должен соответствовать следующим требованиям:

обладать широким спектром антимикробной активности;

антимикробный эффект должен развиваться максимально быстро после применения и быть продолжительным;

антимикробные свойства не должны теряться при органических нагрузках (смешивание с кровью, экссудатом и др.);

быть стабильным в течение длительного времени;

не окрашивать кожу и слизистые оболочки;

не вызывать боль, жжение, зуд и пр. [2].

Применение таких препаратов позволяет быстро создавать высокие концентрации антимикробных веществ в ране, снизить вероятность возникновения послеоперационной гнойно-септической инфекции и этим обеспечить значительный экономический эффект, как в социальном плане – сохранение здоровья пациента, так и для организации здравоохранения – снижение затрат на закупку дорогостоящих препаратов и оказание медицинской помощи.

Вместе с тем, мета-анализ, изучающий использование профилактических антибиотиков местного действия для предотвращения неосложненной раневой инфекции, показал, что, хотя антибиотики местного действия и были эффективны в снижении риска инфекций в неосложненных ранах, но абсолютное снижение риска было минимальным по сравнению с плацебо и статистически не значимым по сравнению с использованием антисептиков [3].

Таким образом, антисептики способны играть важную роль в контроле микробной нагрузки в ранах, одновременно ограничивая при этом воздействие антибиотиков и снижая риск дальнейшего развития антибиотикорезистентности [3].

Антисептики и повязки для ран, содержащие серебро, повидон-йод и полигексаметиленбигуанид, обеспечивают эффективное антибактериальное действие в отношении широкого спектра возбудителей раневых инфекций [3].

При принятии решения о необходимости применения антисептиков для раневых поверхностей может использоваться классификация микробиологического статуса ран и W.A.R. – Wounds-at-Risk Score – шкала оценки риска инфицирования раны в баллах [1].

Таблица 1. Классификация микробиологического статуса ран

Термины	Признаки
Контаминация	Микроорганизмы прикрепилась к раневой поверхности (микробное прикрепление), но не размножаются
Колонизация	Микроорганизмы размножаются в ране, но клинически значимой реакции не наблюдается.
Критическая колонизация	Микроорганизмы размножаются в ране без классических признаков инфекции, но приводят к замедлению заживления ран, вызванному бактериальными токсинами (типичными симптомами являются повышенная склонность к кровотечениям, патологические грануляции, усиление экссудации, запах раны, застойное заживление раны) и/или колонизация раны при MRE (мультирезистентных возбудителях) без симптомов
Локальная инфекция	Размножение в ране с иммунологической реакцией и типичными признаками воспаления, включая покраснение (эритема >2 см от края раны) с тенденцией к распространению, что может быть эквивалентно распространению инфекции, с риском генерализации, отека, повышения температуры в тканях, боли, функциональное ограничение, увеличение количества и вязкости экссудата, появление запаха и застой заживления раны
Генерализованная инфекция	В дополнение к местной воспалительной реакции признаки генерализованных иммунологических реакций, такие как лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и лихорадка

Инфицированная, а также критически колонизированная рана в обязательном порядке должна быть обработана антисептиком в качестве предварительного условия для заживления.

Для оценки риска инфицирования ран разработана оценка риска (W.A.R.) [1], которая определяется путем суммирования так называемых оценочных баллов.

Ющаяся от них этиология, например, грибковая инфекция. Для выбранного антисептика не должно быть риска развития резистентности, особенно риска перекрестной резистентности к антибиотикам. Эффективность антисептиков заключается в достижении элиминации тестируемого организма $\geq 3 \log_{10}$ в течение заявленного времени воздействия при органической нагрузке [1].

Таблица 2. Оценка риска инфицирования ран

Класс риска	Перечень рисков	Баллы
1	<ul style="list-style-type: none"> • приобретенные иммуносупрессивные заболевания, такие как сахарный диабет; • приобретенный иммунодефицит, вызванный медикаментозной терапией; • заболевание, вызванное солидными опухолями; • системное гематологическое заболевание; • инфекции в области хирургического вмешательства с незапланированным вторичным заживлением; • раны, способствующие развитию микроорганизмов из-за их локализации, например, в промежности и на половых органах; • проблемные гигиенические условия из-за социальной или профессиональной среды, например, фермера, водителя грузовика; • возраст > 80 лет или молодой возраст (недоношенный ребенок, младенец, маленький ребенок); • хроническая рана > 1 года; • размер раны > 10 см²; • хронические раны всех причинно-следственных связей глубиной > 1,5 см; • длительное пребывание пациента в стационаре > 3 недели 	Каждая позиция – 1 балл
2	<ul style="list-style-type: none"> • тяжелый приобретенный иммунодефицит, например, такой как прогрессирующая ВИЧ-инфекция; • сильно загрязненная свежая рана; • укушенные, колото-резаные и огнестрельные раны глубиной 1,5–3,5 см 	Каждая позиция – 2 балла
3	<ul style="list-style-type: none"> • наиболее тяжелые врожденные иммунодефициты типа Вискотта-Олдрича, синдром Ди-Джорджа, травма при индукционной или поддерживающей терапии после трансплантации стволовых клеток, СПИД, иммуносупрессивная терапия; • травматическая загрязненная рана после санации; • открытое операционное поле для вмешательств с риском инфицирования, особенно перед установкой аллопластических имплантатов с учетом показаний; • ожоговая рана > 15% поверхности тела; • раны с непосредственным сообщением с органами, функциональными структурами, такими как суставы или с инородным телом; • укушенные, колото-резаные и огнестрельные раны > 3,5 см в глубину 	Каждая позиция – 3 балла

Если оценка W.A.R. достигает ≥ 3 баллов, показана профилактическая антисептика.

В качестве критериев выбора активно – действующего вещества в антисептиках являются эффективность и переносимость.

Для обеспечения эффективности при обеззараживании острых ран необходимы бактерицидный эффект и широкий спектр действия. В особых ситуациях антисептический препарат должен обладать также вирулицидным и спороцидным действиями, например, в случае риска контаминации этими патогенами или в случае попадания в рану почвы. Для хронических ран спектр действия может быть ограничен грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями, если не диагностирована отлича-

ется, что переносимость антисептиков в ранах должна быть такая же, как у раствора Рингера, физиологического раствора или первичного гидрогеля. Такая переносимость будет способствовать заживлению ран. ПГМБ демонстрирует такую переносимость и кроме того – остаточную активность после применения. В тоже время, хлоргексидин вызывает риск развития анафилактических реакций, усиление развития резистентности и более высокую цитотоксичность по сравнению с тем же ПГМБ. Учитывая этот риск рекомендована его замена на ПГМБ [1].

В водном и спиртовом растворе йода только одна тысячная часть всего содержащегося в препарате йода доступна для микробицидной

активности. Кроме того, при его применении существует повышенный риск контактной сенсибилизации, а также резорбтивного побочного действия, особенно при заболеваниях щитовидной железы, что делает его противопоказанным при аллергических заболеваниях, гипертиреозных заболеваниях щитовидной железы, герпетиформном дерматите Дюринга, применении до и после радиойодтерапии и перитонеального лаважа. При использовании всех видов антисептиков на основе йода, даже люди со здоровой щитовидной железой не должны использовать их дольше 7 дней из-за риска дисфункции щитовидной железы. Описаны следующие побочные эффекты их экстрапиреоидного действия: йодные угри, насморк, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит, отек околоушной железы и нарушение функции почек [1].

Учитывая текущий уровень знаний, ПГМБ является антисептиком выбора для критически колонизированных и инфицированных хронических ран, включая ожоговые раны. При укушенных, колотых и огнестрельных ранах повидон-йод в сочетании со спиртовыми растворами является препаратом первого выбора, а ПГМБ второго. В то время как ПГМБ превосходил повидон-йод при лечении инфицированных острых ран [1].

Именно такой препарат был создан еще 15 лет назад и эффективно применяется в Республике Беларусь.

Лекарственный препарат «Мукосанин», выпускаемый ЗАО «БелАсептика», является инновационной отечественной разработкой. Данный препарат с 2008 года зарегистрирован Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Последнее регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26.09.2019 №20/09/1565 срок действия – бессрочно). ЗАО «БелАсептика» на данное средство получен патент Евразийской патентной организации. Препарат включен в Республиканский формуляр лекарственных средств.

В качестве активно-действующих веществ «Мукосанин» содержит полигексаметиленбигуанид гидрохлорид, который обладает широким спектром антимикробного действия (в т.ч. на метициллинрезистентные стафилококки и ванкомицинрезистентные энтерококки) и феноксиэтанол, усиливающий антимикробную активность полигексаметиленбигуанида гидрохлорида.

Клинические испытания лекарственного препарата «Мукосанин» проводились в соответствии с решением Фармакологического

комитета (протокол № 4 от 29.04.2008) и распоряжением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 июля 2008 г. Исследования проводились с целью оценки противомикробной активности, клинической эффективности и пригодности «Мукосанина» для внешнего применения в качестве средства медицинской профилактики и лечения инфицированных ран и послеоперационных раневых осложнений, медицинской профилактики и лечения осложнений ожоговых ран, медицинской профилактики и лечения инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

Клинические испытания препарата у пациентов с инфицированными ранами были проведены на базе УЗ «6-ая Городская клиническая больница г. Минска»; у пациентов с термическими ожогами – в ожоговом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска; у пациентов дерматовенерологического профиля – в Минском городском клиническом кожно-венерологическом диспансере в 2008 г.

Доклинические и клинические испытания подтвердили, что «Мукосанин» обладает выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителей внутрибольничных инфекций, дрожжеподобных грибов, подтверждена вирулицидная активность в отношении вирусов гриппа А (H1N1), аденовируса 3 типа, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, коронавируса.

«Мукосанин» обладает высокой эффективностью применения особенно при раневых инфекциях и ожогах, в том числе в комплексной терапии поверхностных и глубоких повреждений кожи: первично и вторично контаминированных хирургических и ожоговых ран, пролежней, трофических язв, обладает выраженным противовоспалительным и заживляющим эффектами, ускоряет процессы регенерации, блокирует процессы образования кислорода и азота в ране. Избыточное формирование активных форм кислорода и азота в хронических ранах приводит к продлению фазы воспаления и более тяжелому поражению тканей. Следовательно, уменьшение числа этих активных форм будет способствовать более быстрому ранозаживлению. Действие препарата начинается через 2–3 минуты после нанесения, при этом он сохраняет антимикробную активность в малых дозах. В настоящее время резистентность микроорганизмов к «Мукосанину» не установлена.

Препарат не всасывается через кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности, уничтожает микроорганизмы не затрагивая клетки тканей организма, бесцветный, т.е. не окрашивает кожу, слизистые и одежду.

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод, что антисептикам на основе ПГМБ (каковым и является – «Мукосанин») нет альтернативы для профилактики и лечения раневой инфекции.

Кроме того, «Мукосанин» может применяться для местного лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительной микрофлорой:

ларингология: фарингит, тонзиллит, ларингит;

стоматология: стоматит, гингивит (в том числе вызванный ношением зубных протезов), периодонтит, санация полости рта после экстракции зубов;

гинекология, урология: в комплексной терапии уретритов и вагинитов, в том числе венерологического профиля; обработка и санация

влагалища при проведении лечебно-диагностических процедур;

дерматология: пиодермии, дерматомикозы, микробная экзема, микозы стоп;

Профилактика инфицирования: при ссадинах, порезах, укусах насекомых, трещинах, потертостях.

Таким образом, результатом работы белорусских ученых и производителей лекарственных препаратов стало создание эффективного, безопасного, доступного антисептического препарата для лечения раневой инфекции, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, который успешно применяется уже 15 лет. Использование таких современных антисептических препаратов позволяет сократить сроки системной антимикробной терапии, избежать развития осложнений, значительно уменьшить расходы на дорогостоящие антибактериальные препараты, не допустить формирования резистентной микрофлоры.

Литература

1. *Междисциплинарная экспертная рекомендация «Консенсус по антисептике ран»* одобрена следующими экспертными органами: рабочая группа по антисептикам Международного общества химиотерапии при инфекциях и раке (ISC), немецкое общество гигиены больниц (DGKH), инициатива по хроническим ранам (ICW), австрийское общество гигиены больниц (ÖGKH), Wund-D.A.CH (Зонтичная организация всех немецкоязычных ассоциаций и групп в области ухода за ранами).

<https://www.woundsinternational.com/resources/details/wound-infection-in-clinical-practice-principles-of-best-practice>

References

1. *Mezhdisciplinarnaya ekspertnaya rekomendaciya «Konsensus po antiseptike ran»* odobrena sleduyushchimi ekspertnymi organami: rabochaya gruppy po antiseptikam Mezhdunarodnogo obshchestva himioterapii pri infekciyah i rake (ISC), nemeckoe obshchestvo gigieny bol'nic (DGKH), iniciativa po hronicheskim ranam (ICW), avstrijskoe obshchestvo gigieny bol'nic (ÖGKH), Wund-D.A.CH (Zontichnaya organizaciya vseh nemeckoyazychnyh associacij i grupp v oblasti uhoda za ranami).

<https://www.woundsinternational.com/resources/details/wound-infection-in-clinical-practice-principles-of-best-practice>

2. *Применение антисептических лекарственных средств в здравоохранении на фоне резистентности микроорганизмов к антибиотикам и современная инновационная разработка компании «БелАсептика» – «Мукосанин».*

<https://belaseptika.by/know/the-use-of-antiseptic-drugs-in-health-care-against-the-background-of-resistance-of-microorganisms-to/>

3. *Руководство 2022 «Раневые инфекции в клинической практике. Принципы передовой практики»*, опубликованное Международным институтом раневых инфекций в журнале Wounds Group. https://www.researchgate.net/publication/321975759_Consensus_on_Wound_Antisepsis_Update_2018

2. *Primenenie antisepticheskikh lekarstvennykh sredstv v zdravoohranenii na fone rezistentnosti mikroorganizmov k antibiotikam i sovremennaya innovacionnaya razrabotka kompanii «BelAseptika» – «Mukosanin».*

<https://belaseptika.by/know/the-use-of-antiseptic-drugs-in-health-care-against-the-background-of-resistance-of-microorganisms-to/>

3. *Rukovodstvo 2022 «Ranevye infekcii v klinicheskoy praktike. Principy peredovoj praktiki»*, opublikovannoe Mezhdunarodnym institutom ranevyh infekcij v zhurnale Wounds Group. https://www.researchgate.net/publication/321975759_Consensus_on_Wound_Antisepsis_Update_2018

Поступила 01.02.2023 г.