

Nové trendy v antimikrobiální terapii ran

MUDr. Jan Stryja

Centrum cévní a miniinvazivní chirurgie, Nemocnice Podlesí a.s.

Cílem antimikrobiální terapie je redukce počtu bakterií na spodině rány a potlačení klinických známek infekce. Toho lze dosáhnout baktericidním působením antibiotik a topických antiseptik, která atakují přítomné mikroorganismy a vedou k jejich buněčné smrti, nebo pomocí prostředků, které potlačují množení bakterií jiným způsobem. Na komplikované hojení infikovaných ran mají vliv jak bakteriální exotoxiny, endotoxiny a další produkty metabolismu bakterií, tak negativní působení antiseptik přítomných na spodině rány. Nové trendy v terapii infikovaných ran směřují k používání vysoce efektivních širokospektrých antimikrobiálních přípravků s minimem vedlejších účinků na spodinu rány a její okolí.

Klíčová slova: infekce, rána, bakterie, hydrofobní vazba, krytí.

New trends in antimicrobial treatment of wounds

The bioburden reduction on the wound bed and the suppression of clinical signs of infection are the goals of antimicrobial treatment. It can be reached by bactericidal effect of antibiotics and topical antiseptics (affecting the existing germs and causing their cellular death) or with the assistance of other agents suppressing the bacterial growth. The healing of infected wound is complicated by many external factors: bacterial exotoxins and endotoxins, products of bacterial metabolism, antiseptics presented on the wound surface. The new trends in infected ulcers treatment head towards using high effective broad-spectrum antimicrobial products with minimum side effects on the wound bed and surroundings.

Key words: infection, wound, bacteria, hydrophobic binding, dressing.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 139–141

Úvod

Ranná infekce je nejčastější zevní příčinou narušeného hojení chronických ran a kožních defektů. Vzhledem k tomu, že je přítomnost bakterií na povrchu kožní ulcerace běžná, je vznik klinicky významné infekce ovlivněn řadou dalších faktorů. Samotné mikroorganismy se navzájem liší různou schopností napadat tkáň svého hostitele a vyvolávat rannou infekci. V případě, že se počet přítomných mikroorganismů zvýší nad určitou hranici (tzv. kritická kolonizace ulcerace), začne se jejich přítomnost projevovat i klinicky. Dochází ke stagnaci hojení, podminování okrajů rány, objevuje se zmnožená a zapáchající ranná sekrece, bolest, granulační tkáň je křehká a snadno krvácí. Přežívající mikroorganismy produkují v různé míře toxiny, které narušují mezibuněčnou hmotu měkkých tkání, atakují růstové faktory a slouží jako prostředek invaze bakterií do tkáně hostitele. V případě, že je bakteriální buňka vlivem imunitních reakcí nebo působením baktericidních antiseptik nevratně poškozena, dochází paradoxně k uvolnění dalších endotoxinů, které negativně působí v místě ulcerace. Důsledkem těchto pochodů může být prodloužení zánětlivé fáze a stagnace hojení.

Negativní vlivy, které ve svém výsledku zpomalují hojení rány, mohou mít příčinu i v přirozených reakcích organismu na poranění. Do procesu hojení se zapojují leukocyty,

kteří produkují enzymy (metaloproteinázy) podílející se na débridementu rány (kolagenázy, elastázy aj.). Tyto působky mohou ale zároveň inaktivovat růstové faktory a poškozovat zdravé buňky tkáně.

Jednou z obranných reakcí mikroorganismů rostoucích na tělesném povrchu je tvorba tzv. biofilmu – slizovitého obalu, který chrání bakterie vůči působení nox z vnějšího prostředí. Kolonie bakterií obklopené biofilmem jsou schopny navzájem úzce spolupracovat a unikat imunitním reakcím hostitele. Součástí této strategie je vzájemná výměna genů umožňujících předávání rezistence vůči antibiotikům i některým antiseptikům. Potřeba vývoje nových antimikrobiálně působících materiálů, které jsou vůči vzniku bakteriální rezistence odolné, je proto stále důležitější.

Interakce mikroorganismů, antibakteriálních látek a hostitele

Mezi prostředky, které se používají ke zmenšení mikrobiálního osídlení spodiny rány, řadíme: antibiotika (systémová a lokální léková forma), topická antiseptika (v roztoku, ve formě amorfních gelů a plošných krytí), antimikrobiální krytí působící prostřednictvím fyzikální (nechemické) hydrofobní vazby, podtlakovou metodu léčby ran, larvy a jiné, méně časté postupy (hyperbarická oxygenoterapie, lokální ozonoterapie, elektrostimulace rány aj.).

Systémová antibiotika

Účinnost konkrétních systémových antibiotik je specificky vázána na citlivé mikrobiální kmeny. Systémová antibiotika jsou podávána perorálně, intravenózně nebo intramuskulárně. Do cílových tkání jsou distribuována prostřednictvím cirkulace. Průnik antibiotik do cílové tkáně změněné chronickým zánětem a otokem může v indikovaných případech podpořit současné podávání léků pro systémovou enzymoterapii (Wobenzym, Phlogenzym). Tyto léky mají významný antiedematozní efekt, který vede k uvolnění mikrocirkulace a tím ke zlepšení prokrvení a žilní a lymfatické drenáži. Proteolytické enzymy obsažené v těchto lécích mají tzv. efekt vehikula – při současném podávání s jinými léky zlepšují jejich biodostupnost – zvyšují jejich sérové hladiny a průnik do tkání, což může významně přispět ke zvýšené efektivitě léčby. Do životního cyklu bakterií zasahují antibiotika na několika úrovních jejich metabolismu. Některá klinicky využívaná antibiotika jsou schopna blokovat specifické receptory na povrchu bakteriálních buněk a tím narušovat jejich buněčnou stěnu a plazmatickou membránu. Jiná blokují nitrobuněčné enzymy, váží se na bakteriální nukleové kyseliny, blokují syntézu proteinů a výrazně omezují schopnost bakterií regulovat svůj metabolismus a množit se. Hlavní zásadou použití antibiotik je jejich systémová aplikace v přiměřené dávce a s do-

statečným antimikrobiálním efektem (ověřeným kultivačním vyšetřením). Antibiotika, která působí pouze na množící se bakterie a zastavují jejich další růst, označujeme jako bakteriostatická. Baktericidní antibiotika zasahují ireverzibilně kritická místa bakterií a vedou k jejich smrti. Účinek antibiotik je závislý na jejich koncentraci v cílové tkáni: v nízkých koncentracích mohou některá působit pouze bakteriostaticky, zatímco vysoké koncentrace jsou baktericidní. Indikací k nasazení antibiotik u chronických kožních defektů a ulcerací jsou kromě některých specifických případů (erysipelas cruris, infikované rány v rámci syndromu diabetické nohy, akutní osteomyelitida) také stavy, kdy jsou v okolí nehojící se rány patrné známky šířící se infekce měkkých tkání do okolí s regionální lymfadenopatií.

Neuvážené používání antibiotik v nízkých dávkách vede k selektivnímu tlaku na vznik bakteriální rezistence. Další nevýhodou je to, že antibiotika nejsou účinná vůči virům a houbám. Mohou vyvolávat alergické reakce, systémové komplikace (nephrotoxicita, ototoxicita) a nežádoucí účinky. Širokospektrá systémová antibiotika ovlivňují také normální bakteriální osídlení kůže a sliznic, případně bakterie v trávicím traktu. Mohou tak vést k narušení bakteriální rovnováhy kolonizovaných ran, která má za následek zmnožení patogenních kmenů a selekci rezistentních mikrobiálních kmenů. Účinnost systémových antibiotik snižuje přítomnost většího množství nektrů v ráně, biofilmu a nedostatečné prokrvení. Nevýhodou je dále to, že ponechávají v ráně rozpadlé fragmenty bakterií a endotoxiny.

Topické použití antibiotik

Lokální antibiotika jsou aplikována přímo na spodinu rány ve formě roztoků, mastí, případně prášku. Jejich účinek na bakterie je druhově specifický (nezahrnuje plísňe a viry) a je zacílen na bakteriální stěnu nebo plazmatickou membránu – interferují s důležitými bakteriálními enzymy (baktericidní), nebo ovlivňují syntézu bílkovin v bakteriální buňce (bakteriostatický efekt). Působí pouze na spodině rány a systémové

Obrázek 1. Topické použití tetracyklinové masti na ulceru



vedlejší účinky proto většinou chybějí. I lokální antibiotika však mohou nežádoucím způsobem narušit bakteriální rovnováhu na stabilních kolonizovaných ranách a vést ke zmnožení patogenních kmenů, mají omezený účinek na kolonie biofilmu, mohou vyvolat místní alergickou reakci (obrázek 1) a zanechávají v ráně fragmenty bakterií a endotoxiny. Dlouhodobé lokální používání antibiotik při léčbě ran se proto nedoporučuje.

Topická antiseptika – roztoky k obkladům a oplachům

Tekutá antiseptika se aplikují přímo na spodinu rány a její okolí. K dosažení antiseptického (baktericidního) účinku je nezbytné dodržet doporučenou dobu expozice. Jednotlivé preparáty obsahují například betain, polyhexanid, chlorhexidin, jod-povidon a cadexomer-jodu, octenidindihydrochlorid nebo superokysličnou vodu. Tyto látky mají široké spektrum účinku na bakterie, spory, houby a některé viry. Jsou snadno dostupná, jejich efekt je ale krátkodobý a k vyvolání dostatečného účinku je nutná opakovaná aplikace. Při opakovaném kontaktu antiseptika s ránou se může vyvinout alergická dermatitida v okolí. Některá antiseptika se mohou systémově absorbovat, mají cytotoxický efekt na buňky na spodině rány a tak jako antibiotika zanechávají v ráně fragmenty bakterií a endotoxiny.

Antiseptická terapeutická krytí

Mechanismus účinku antiseptických krytí závisí na specifické aktivní složce a je dále modifikován nosičem, který tvoří podstatnou část terapeutického krytí. Krytí tak mohou mít řadu různých účinků a indikací. Aktivně působící antimikrobiální látky jsou toxické pro přítomné mikroorganismy a mají na ně tzv. baktericidní (tj. ničící bakterie) nebo bakteriostatický (zastavují množení bakterií bez toho, aby je zničily) efekt. Mezi typické antisepticky účinné materiály patří krytí s obsahem stříbra, jódu, chlorhexidinu a octenilinu a PHMB. Bakteriostatický účinek může být ovlivněn jak vlastnostmi antiseptika, tak koncentrací účinné

Obrázek 2. Antiseptické krytí s alginátem a stříbrem



látky. Mají široké spektrum účinku na bakterie, spory, houby a některé viry. Začleněním antiseptika do struktury bakterie dochází k ireverzibilním změnám v oblasti její buněčné stěny, plazmatické membrány i vnitřních organel, které mají za následek jejich prasknutí, rozpad bakteriální buňky a uvolnění endotoxinů, které mohou prodloužit zánětlivou fázi hojení rány. Na rozdíl od některých antibiotik zasahují antiseptika široké spektrum mikroorganismů. Účinek antiseptických krytí na bakterie je komplexní – není vázán pouze na 1 receptor. Například ionizované stříbro uvolněné z terapeutického krytí reaguje s bakteriální buňkou na 5 místech: váže se na stěnu, plazmatickou membránu, nukleové kyseliny, denaturuje bakteriální enzymy, zasahuje do respiračního cyklu v mitochondriích. Nejen díky této víceúrovňové interakci je rezistence mikroorganismů vůči stříbru velmi vzácná (obrázek 2).

Řada nových výzkumů odhalila fakt, že naprostá většina antiseptik působí cytotoxicky na tkáňové kultury fibroblastů. Při dlouhodobé aplikaci na otevřené rány mohou antiseptika indukovat stagnaci hojení nebo vyvolat reakce pozdní přecitlivělosti. Účinné látky se mohou z terapeutických krytí systémově vstřebávat, ukládat a ovlivnit činnost některých orgánů (např. štítné žlázy u krytí s jodem, depozice stříbra v játrech a ledvinách). Do hry se tak dostává další způsob nechemické interakce – hydrofobní vazba bakterií.

Terapeutická krytí obsahující med

Inovací na poli terapeutických krytí jsou materiály obsahující med (obrázek 3). Med byl na rány používán již před více než 3 tisíci lety ve starověkém Egyptě. Medicinální med je přírodní produkt, jehož biologické vlastnosti se mohou odlišovat v závislosti na původu. Med aktivuje proteolytické pochody rozkládající fibrin, podporuje autolytický debridement, acidifikuje pH rány, má antioxidační funkci (inaktivuje volné kyslíkové radikály), protizánětlivou funkci, snižuje obsah metaloproteináz v ráně, má širokospektrou antimikrobiální aktivitu (produkci tvorby peroxidu vodíku), deodorizační funkci a byla popsána i imunostimulační aktivita. Manukový med má velkou antibakteriální účinnost, která je závislá na lokální tvorbě H_2O_2 a produkci methylglyoxalu. Zahrnuje například koaguláza negativní stafylokoky, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, MSSA, VRE, VSE, kmeny *Candida* a *Aspergillus*. Nevýhodou materiálů s medem je to, že v ráně zanechávají bakteriální endotoxiny a buněčnou drť.

Obrázek 3. Krytí s alginátem a medem**Obrázek 4.** Terapeutické krytí s hydrofobní vazbou mikroorganismů

Zhodnocení účinnosti krytí obsahujících medicínalní med z tzv. manuky – (balmínu košťatého) na hojení ran publikoval v roce 2012 Biglari et al. Autoři předložili výsledky sledování lokální léčby ran pomocí terapeutických krytí s obsahem medicínalního manuka medu (Medihoney) po dobu 5 týdnů. Do prospektivní studie bylo zařazeno 121 pacientů se 154 sledovanými ránami (pooperační rány, dekubity, ranné infekce, popáleniny, sekundárně se hojící ulcerace). Výzkumníci zaznamenali velmi dobrou toleranci krytí pacienty, statisticky signifikantní snížení vnímané bolesti a vyčištění spodiny rány. V závěrech sledování konstatovali, že terapeutická krytí s medem podporují hojení chronických ran (31,4% ran se zcela zhojilo, 53,3%

ran se zlepšilo, 9,2% ran stagnovalo a 6,1% ran se zhoršilo), urychlují autolytický débridement a snižují rannou bolestivost. Velkou předností testovaného krytí s medem bylo také to, že vykazovalo antimikrobiální účinky i na bakteriální kmeny rezistentní vůči antibiotikům.

Hydrofobní vazba – technologie DACC

Klinický výzkum se v poslední době soustředí na nalezení materiálů, které omezují růst bakterií na nechemickém základě, například pomocí tzv. hydrofobní interakce (obrázek 4). Hydrofobní vazba vzniká na základě přítomnosti molekul mastné kyseliny dialkylcarbamoylechloridové (DACC), která pokrývá povrch vláken krytí a systémově se nevstřebává. Bakterie a houby na spodině rány, které mají přirozeně hydrofobní povrch, jsou vázány ireverzibilně fyzikálním mechanismem – hydrofobní interakcí – k vrstvě DACC na povrchu krytí a následně jsou odstraňovány z povrchu rány v průběhu výměny krytí při převazu. Mikroorganismy zachycené hydrofobní vazbou na DACC-krytí se nejsou schopny rozmnožovat. S každou výměnou krytí dochází k odstranění dalších bakterií ze spodiny rány spolu s krytím, čímž se trvale snižuje bakteriální zátěž rány. K dispozici je řada forem krytí Cutimed Sorbact, které respektují požadavky rány na vlhké prostředí. Riziko vzniku bakteriální rezistence nebo senzibilizace je minimalizováno, protože se do rány neuvolňují žádné aktivní toxické sloučeniny. Tímto způsobem dokážeme také předejít uvolnění potenciálně škodlivých bakteriálních endotoxinů na spodinu rány, protože mikroorganismy jsou odstraněny v celku a nikoli poškozené. Účinnost hydrofobní interakce při snižování mikrobiální zátěže na povrchu rány a při podpoře hojení byla prokázána in vitro a in vivo. Tyto materiály se mohou používat i k profylaxi ranné infekce.

Závěr

Ireverzibilní hydrofobní vazba mikroorganismů na terapeutické krytí představuje moderní alternativu léčby ran klasickými antiseptickými krytími. Díky širokospektré bakteriostatické účinnosti DACC-krytí snižuje bakteriální i toxickou zátěž nehojící se rány. Snižuje se tím riziko prodloužené zánětlivé reakce a zmenšuje potenciál pro vznik rezistence. Jeho další výhodou je fakt, že neexistuje riziko systémové resorpce či toxického působení na zdravou tkáň (omezením tvorby bakteriálních toxinů, které mohou narušit poměr mezi přínosem a rizikem topického použití antiseptik). Léčba ran technologií, která upřednostňuje nechemickou vazbu bakterií na krytí před nezvratným poškozením bakteriální buňky následovaným jejím rozpadem v ráně, představuje jasný odklon od dříve dodržovaných postupů k ovlivnění mikrobiálního osídlení rány.

Literatura

1. Catch or Kill, edukační příloha ve spolupráci s BSN medical, British Journal of Nursing a British Journal of Community Nursing, MA Healthcare 2011.
2. Biglari, et al. Multicentre prospective observational study on professional wound care using honey. 2012. International Wound Journal.
3. Kovaříková D. Biofilm u vzorků izolovaných z klinického materiálu – Bakalářská práce Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Brno, 2012.
4. Stryja J, Krawczyk P, Hájek M, Jalůvka F. Repetitorium hojení ran 2. Semily: GEUM, 2011.
5. Thomas, et al. Mechanisms of Delayed Wound Healing by Commonly Used Antiseptics, The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care, 2009

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2012
Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2013

MUDr. Jan Stryja

Centrum cévní a miniinvazivní chirurgie, Nemocnice Podlesí a.s.
Konská 453, 739 61 Třinec
jan.stryja@nempodlesi.cz

