

Antiseptici u prevenciji infekcije kronične rane - činjenice i zablude

NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Kronične rane posljedica su brojnih komorbiditetnih čimbenika, a dominantni patofiziološki procesi su ishemija, edem i infekcija uz dob, neuropatiju i traumu. Raspadom integriteta kože nastala rana biva kontaminirana, a zatim i kolonizirana primarno fiziološkom florom domaćina, a zatim mikrobima iz okoline. Sve kronične rane su kolonizirane, a infekcija se razvija u 5 %-40 % slučajeva ovisno o vrsti, lokalizaciji, komorbiditetnim čimbenicima, trajanju, skrbi i liječenju. Posljedica patofizioloških procesa u kroničnoj rani je perzistentna kronična upalna faza s odgođenim cijeljenjem, koje može progredirati u lokalnu infekciju, sepsu, multiorgansko zatajenje i smrt. Različite tvari primjenjuju se u liječenju kroničnih rana milenijima, nažalost bez razumijevanja njihovog djelovanja, koje je često puta posve nejasno.

Suvremena istraživanja ukazala su na primjenu antiseptika za kronične rane s efektivnim djelovanjem u prevenciji razvoja infekcije, širenja lokalne infekcije i kao potpora ciljanom liječenju. Prosudba o primjeni antiseptika ovisi o klinički definiranoj infekciji i kvantitativnoj mikrobiološkoj obradi uzorka kronične rane, uz precizno definiranu i samu kroničnu ranu.

Cilj antiseptice je da ubije ili inaktivira mikrobe - primarno bakterije u rani, redukcijom broja ili sprječavanjem multiplikacije u što dužem razdoblju. Antiseptici se primjenjuju u profilaktičke svrhe jednokratno, nekoliko puta tijekom jednog dana ili jednokratno u trajanju od 5 do 7 dana (obloge). Antiseptici primijenjeni u terapijske svrhe primjenjuju se višekratno, kroz duže vrijeme, 7 - 10 - 14 dana ili do početka stvaranja granulacija. Primjena antiseptika je ciljani i ograničeni postupak, osobito pri infekciji kronične rane. Infekcija kronične rane karakterizirana je prisustvom velikog broja mikroba $>10^5$ CFU/g, miješanom mikrobnom florom, te brojnim virulentnim čimbenicima od kojih je najznačajniji biofilm. Antiseptici su aktivne tvari, različite kemijske strukture koji se razlikuju po sastavu, spektru djelovanja, učinkovitosti, citotoksičnosti, teratogenosti, indukciji rezistencije i aktivnosti na biofilm. Idealan antiseptik ne postoji pa izbor treba biti praktičan i sa što manje nuspojava.

Praktičan izbor antiseptika za kroničnu ranu ovisi o indikaciji, očekivanom patogenu ili patogenima, lokalnoj ili sistemskoj toleranciji, izvedivom vremenu ekspozicije, kumulativnom ili remanentnom djelovanju, lokalnoj i sistemskoj sigurnosti. Apsolutna indikacija za primjenu antiseptika je inficirana akutna i kronična rana, kronična kolonizirana rana u imunonekompetentnog i imunokompromitiranog bolesnika, te svi oblici ozljeda, tj. kontaminirane rane. Antiseptici se rabe do časa pojave granulacija. Antiseptici primijenjeni na kronične rane koji su ujedno učinkoviti na biofilm su klorheksidin diglukonat, poliheksanidi, oktenidin dihidroklorid, povidon jodid i nanokristalno srebro. Zdravstveni djelatnici se susreću s manjkom ili nedostatkom jasnih uputa, kako, kada, koliko dugo i koji od antiseptika primijeniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pri primjeni antiseptika nužno je jasno definirati razloge uporabe, ciljeve i trajanje primjene.

KLJUČNE RIJEČI: antiseptici, kronična rana, prevencija, infekcija

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, prim. dr. med.
Šulekova 30
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: davorin.tepes@gmail.com
Tel: 095 3777176

UVOD

Najbolja obrana protiv infekcije zaštitnih pokrovnih barijera je intaktna koža. Ona je mehanička barijera za sve vrste mikroorganizama, a fiziološka flora domaćina i kiseli pH kontroliraju invaziju kože drugim mikroorganizmima iz okoline. Raspadom integriteta kože nastala rana biva ubrzo kontaminirana, a zatim i kolonizirana primarno fiziološkom florom kože ili sluznica, a zatim mikrobima iz okoline, te tkivnim tekućinama (1). Kronične rane posljedica su brojnih komorbiditetnih čimbenika, gdje su temeljni patofiziološki procesi ishemija, edem i infekcija uz dob, neuropatiju i traumatu (2). S obzirom na dugotrajnost patofiziološkog procesa bolesnici s kroničnom ranom primaju antibiotsku terapiju u >60 % slučajeva u trajanju od 6 do 12 mjeseci, često puta posve nepotrebno.

Posljedica neprepoznate infekcije i prekomjerne primjene antibiotika primarno, ali i antiseptika, rezultira razvojem multiplo rezistentnih bakterijskih vrsta. Tako kronične rane postaju rezervoar tih bakterija s dubioznim izgledima za cijeljenje (2,28). Sve kronične rane dominantno su kolonizirane, a infekcija se razvija u 5 %-40 % kroničnih rana ovisno o vrsti, lokalizaciji, komorbiditetnim čimbenicima, trajanju, skrbi i liječenju. Kolonizirana kronična rana sadrži određeni stupanj mikrobno-dominantne bakterijske populacije i iskazuje značajno povišenu koncentraciju proinflammatoryh citokina, matriks metaloproteinaza i neutrofila.

Posljedica proinflammatoryh proteina je povećana aktivacija neutrofila koji oslobađaju citotoksične enzime, slobodne radikale kisika, upalne medijatore, a ti čimbenici degradiraju ekstracelularni matriks i čimbenike rasta. Rezultat tih procesa je nemogućnost sinteze proteina potrebnih za cijeljenje rane, pa rana ostaje u upalnoj fazi s nemogućnošću prelaska u proinflammatory fazu (3,10). Najčešća posljedica tih procesa je perzistentna kronična upalna faza rane s odgođenim cijeljenjem, koja može progredirati u lokalnu infekciju, sepsu, multiorgansko zatajenje i smrt (4).

I danas postoje prijevori i kontroverze kako tretirati kroničnu ranu antiseptikom, bez kliničkih znakova infekcije i s njima, tj. koloniziranu ili inficiranu. Milenijima se u liječenju rana primjenjuju različite tvari, ali nažalost bez razumijevanja njihovog djelovanja, koje je često puta posve nejasno.

Suvremena istraživanja ukazala su da primjena površinski aktivnih tvari - antiseptika - za kronične rane ima učinka u prevenciji infekcije i kao potpora ciljanom liječenju, uz uvjet da se kronična rana precizno determinira. To je preduvjet za ciljani odabir antiseptika (5). Meta-analize i kliničko-laboratorijsko praćenje ukazali su na nužnost procjene indikacija primjene površinski aktivnih antimikrobnih spojeva. Prosudba ovisi o klinički definiranoj infekciji i kvantitativnoj mikrobiološkoj obradi uzorka kronične rane. Lokalna pri-

mjena netoksičnih antiseptika ima prednost pred lokalnom primjenom antibiotika (2).

ANTISEPSA

Izraz *antisepsis* prvi je upotrijebio sir John Pringle 1772. godine. Riječ dolazi od grčkih riječi *anti* - protiv i *sepsis* - trulež, gnjilost. Uvođenjem karbolne kiseline u obliku obloga Joseph Lister je uveo prvu antiseptičku mjeru u bolnicu. Vremenskim slijedom antiseptičke mjere su se razvijale i dobro etablirale u suvremenu kliničku praksu. Pod pojmom antiseptice podrazumijevamo sve antimikrobne postupke na ili u živome tkivu koji se provode u profilaktičke ili kurativne svrhe.

Antiseptice se primarno provodi jednokratnom lokalnom primjenom antiseptika. Osim toga moguća je i ponavljana lokalna primjena antiseptika, osobito pri inficiranim ranama (6).

Cilj antiseptice je da ubije ili inaktivira mikrobe - primarno bakterije u rani, redukcijom broja mikroba ili sprječavanjem njihove multiplikacije u što dužem razdoblju. Cilj je prevenirati razvoj lokalne infekcije rane ili spriječiti sistemsku infekciju, tj. širenje u tkivo.

Antiseptici se lokalno rabe za:

- Tjelesne površine (koža, sluznica, konjunktiva, rana)
- Tjelesne šupljine
- Kirurški eksponirano tkivo.

Indikacije za provođenje antiseptice temelje se na sljedećim prosudbenim kriterijima:

- hoće li će lokalna primjena antiseptika biti uspješna ili će smanjiti učinkovitost antimikrobne terapije
- hoće li će lokalna primjena biti bez nuspojava (alerģija, intolerancija s antibioticima, oblogama)
- hoće li rezultati primjene antiseptika u odnosu na antibiotike biti učinkovitiji u kontekstu smanjenja mikrobne populacije u rani, virulentnih čimbenika, patogeniteta, sinergije mikroba i biofilma (7).

Ciljevi primjene antiseptika u profilaktičke svrhe su;

- prevenirati neželjenu kolonizaciju mikroba u nekolonizirana područja tijela (tkivo)
- prevenirati širenje patogenih mikroba u područja kolonizirana fiziološkom florom (kronična rana) te spriječiti razvoj lokalne infekcije.

Antiseptici primijenjeni u profilaktičke svrhe rabe se jednokratno, tijekom kratkog razdoblja i brzog su djelovanja. Primjena ovisi o pojedinačnom obliku (tekućina, gel, obloga) što diktira učestalost i dužinu primjene. Tako se antiseptik može primijeniti jednokratno, nekoliko puta tijekom jednog dana ili jednokratnom primjenom u trajanju 5 - 7 dana (6,22). U tu skupinu antiseptika pripadaju npr. povidon jodid, oktenidin dihidroklorid (8).

Antiseptici se primjenjuju u terapijske svrhe pri lokalnoj ili sistemskoj infekciji rane kao potpora ciljanoj terapiji.

Indikacije su:

- klinički dokazana lokalno ograničena infekcija akutne i kronične rane, do časa razvoja granulacija
- klinički i laboratorijski dokazana infekcija akutne i kronične rane do faze granulacije
- potporno liječenje superkolonizacije ili kolonizacije imunonekompetentnog ili imunokompromitiranog domaćina (6,8).

Antiseptici se primjenjuju višekratno i tijekom dužeg vremena, 7 - 10 - 14 dana ili do početka stvaranja granulacija. U tu skupinu antiseptika pripadaju npr. polihexanidi, srebrni sulfadiazin, nanokristalno srebro (9).

ANTISEPTICI

Antiseptici su aktivne tvari različite kemijske strukture koji se razlikuju po sastavu, spektru djelovanja na stanicu mikroba, učinkovitosti, citotoksičnosti, teratogenosti, indukciji rezistencije, te aktivnosti na biofilm. Osim toga razlikuju se po učinkovitosti s obzirom na mjesto primjene, jer su njihova svojstva varijabilna. Razlikujemo primjenu na kožu, u usnu šupljinu, genitalije, zatim peritonej ili na rane. Antiseptika sluznica ovisi o njihovoj histološkoj razlici (6).

Učinkovitost antiseptika direktno ovisi o sastavu i koncentraciji aktivne tvari, jer proporcija aktivne tvari varira osobito na tkivu (eksudat, krv, detritus). To utječe na njihovo djelovanje koje je baktericidno ili bakteriostatno (8). Antiseptici se ciljano primjenjuju u profilaktičke ili terapijske svrhe. Učinkovite tvari koje se rabe kao antiseptici primarno za rane su: bigvanidi, bispiridini, otpuštajući halogeni spojevi, komponente srebra (23,26,27,29).

ANTISEPSA RANE

Antiseptika rane je specifični direktni preventivni ili terapijski postupak ovisan o kliničko-mikrobiološkom statusu rane, tj. ovisno o kolonizaciji ili infekciji (11). Nasuprot pranju i čišćenju rane, primjena antiseptika je ciljani i ograničeni postupak sa zadaćom redukcije mikroba u rani definirano brojem u određenom vremenu ekspozicije.

Minimum učinkovitosti je redukcija broja mikroba u g tkiva, bakterija za 5 log gljiva za 4 log, a u mL eksudata za 3 log (11).

Rezimirajući ove rezultate valja znati da su to empirijske vrijednosti te da nema dokaza koji se odnose na liječenje inficirane rane ili prevenciju infekcije. Samo smanjenje broja bakterija neće djelovati preventivno,

jer razvoj infekcije ovisi o vrsti patogena, virulentnim čimbenicima – biofilmu, tipu rane, primijenjenom antiseptiku i metodi (11).

Prema preporuci *Food and Drug Administration* (FDA) iz 1970., 1998., 2003 godine i *European Tissue Repair Society* iz 1997. antiseptici za rane pripadaju u skupinu lijekova. Praktične upute o primjeni objavili su *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) i *American Medical Association* 2005. godine.

CDC je u suradnji s *Pharmacology Advisory Science* i *Pharmacology Advisory Committee* 2009. godine donijela preporuku o vrsti antiseptika koji se mogu primijeniti na akutne ili kronične rane. Godine 2012. FDA je donijela propis o kontroli sterilnosti antiseptika (12-16).

Antiseptici za rane kao medicinski proizvodi moraju biti definirani u odnosu na spektar djelovanja, učinkovitost, toleranciju i mikrobiološku čistoću. Osim toga antiseptici primijenjeni na rane, a osobito kronične rane, moraju zadovoljiti temeljni kriterij, a taj je: antiseptička učinkovitost naspram toleranciji rane, tj. tkiva. Činjenica je da nema univerzalno primijenjenog kao ni idealnog antiseptika (tablica 1). Izbor treba biti praktičan i sa što manje nuspojava (tablica 2) (17-20).

Primjena antiseptika je ciljani i ograničena dominantno za lokaliziranu infekciju rane, inficiranu rana sa sistemskom infekcijom, te sve vrste kontaminiranih rana (tablica 3)(21,25).

Razlozi su sljedeći:

- Pri lokaliziranoj infekciji rane
 - Mikrobiocidna aktivnost odabranog antiseptika je dostatna da ubije mikrobe lokalno, u kratkom razdoblju, a učinkovitost je visoka

Tablica 1. Osobitosti idealnog antiseptika za kroničnu ranu (2)

<ul style="list-style-type: none"> • Ciljani antimikrobni spektar djelovanja, za određenu vrstu rane • Brza baktericidna aktivnost • Kumulativno ili remanentno djelovanje • Aktivnost uz prisustvo tkivnih tekućina i proteina u eksudatu rane • Niska razina inducirane bakterijske rezistencije • Ograničena lokalna penetracija kože, ali bez sistemske apsorpcije • Bez toksičnih i alergijskih reakcija • Prihvatljive kozmetičke i estetske kvalitete • Niska cijena / jeftin

Tablica 2. Činjenice o kojima ovisi praktični izbor antiseptika za kroničnu ranu (22)

<ul style="list-style-type: none"> • Indikacija • Očekivani patogeni ili spektar patogena • Lokalna i sistemska tolerancija • Izvedivost vremena ekspozicije • Kumulativnost ili remanentno djelovanje • Lokalna i sistemska sigurnost • Priprema za uporabu

- Nizak rizik nuz-pojava (senzibilizacija, selekcija fiziološke flore)
- Ne razvija se rezistencija (razlika od antibiotika)
- Suvremeni antiseptici iskazuju bolju staničnu toleranciju od sistemskih antibiotika (alergija)
- Primjena antiseptika normalizira sustav fiziološke flore protuupalnim, citoprotektivnim, regenerativnim i pH regulatornim aktivnostima
- Pri infekciji rane sa sistemskom infekcijom primarno se primjenjuju antibiotici, jer su antiseptici nedostatni i neučinkoviti zbog neprodiranja do mjesta infekcije. Ne smiju se apsorbirati u tkivu. Primjenjuju se samo kao pomoć uz ciljano liječenje (7-9).

Primjena antiseptika pri kontaminiranim ranama bitna je zbog redukcije broja mikroba u rani. Tako se reducira opseg infekcije ili odgađa razvoj za 12 sati (21). Primjena antiseptika pri koloniziranoj rani bez kliničkih znakova infekcije je kontraindicirana. Uništava se relativno maleni broj mikroba u rani, koji su induktori procesa cijeljenja. Istodobno se omogućuje superkolonizacija mikroba iz okoline, različitih patogenih i rezistentnih osobitosti (2,21,25). Iznimku čine imunonekompetentni i imunokompromitirani bolesnici (tablica 3).

Zbog svih prije navedenih razloga primjena antiseptika na rane, a osobito kronične je ograničena. Glavni razlog je potencijalna resorptivna toksičnost, a za kronične rane i citotoksičnost. Bez obzira na rizike, ponavljana, vremenski ograničena antiseptična primjena kroničnih rana primjenjuje se pri dekubitusu, potkoljeničnom vrijeđu, opeklinama i površinskim dermatozama (24). Zbog brojnih nezadovoljavajućih podataka o antiseptici rane, osobito kronične donesene su preporuke temeljene na aktivnosti pojedinog antiseptika uz navođenje prednosti ili opsoletnosti primjene.

Tražene osobitosti antiseptika su:

- Zadovoljavajući spektar djelovanja
- Brzo, kumulativno i/ili remanentno djelovanje
- Učinkovitost u odnosu na organski stres, tj. aktivnost na organski sistem, ali i na pojedinačnu stanicu (kronična rana)
- Pospješuje cijeljenje rane
- Adekvatna stanična i tkivna tolerancija
- Preveniraju alergiju, anafilaksiju, reapsorpciju i razvoj rezistencije
- Djeluje na biofilm (25,27)

Tablica 3. Indikacije za antiseptiku rane (21,25)

Apsolutna indikacija	Uspješno djelovanje	Nema indikacija
Kontaminirana akutna i kronična rana	Velika oštećenja tkiva (prvi debridman)	Kolonizacija rane, bez znakova infekcije
Inficirana akutna i kronična rana	Nakon ekscizije kroničnog žarišta	Upala kirurške incizije 48h0 nakon operacije
Primarna i sekundarna infekcija rane	Komplicirane frakture	Uobičajeno cijeljenje
Ugrizna rana	Umetanje autologne kosti ili presatka hrskavice	Aseptična rana
Opekline		
Kirurški otvoreni apsces		
Kolonizacija s MRSA ili MRSE		

Tablica 4. Preporuke o vrsti antiseptika za kronične rane

Antiseptik	Consensus paper 2004 (25)	GMS interdisc. 2007 (29)	WUWHS 2008 (26)	Kramer 2008 (23)	EWMA 2013 (27)
Oktenidin dihidroklorid	+	+	+	+	+
Poliheksanidi	+	+	+	+	+
Povidon jodid	+	+	+	+	+
Klorheksidin diglukonat	-	+	+	+	+
Srebro: sulfadiazin	+	+			+
Nanokristalno			+		+
Ostali jodidi (kadeksomer)	+				
Kvarterne amonijeve baze	+	+			+
Med			+		+
Polagano otpuštajući vodikov peroksid					+
Opsoletna primjena					
Etakridin laktat (rivanol)					
Vodikov peroksid 3 %-tni					
Octena kiselina					
Anilidi					
Dimanidini					
Halofenoli					
Kalijev permanganat					
Benzalkonium klorid					

Tablica 5. Antiseptici i djelovanje na biofilm (27)

Godina primjene	Vrsta antiseptika	Djelovanje na biofilm	Selekcija rezistentnih mutanti
Od antike do danas	srebro-nanokristalno	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	NE
1954.	klorheksidin diglukonat	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	NE
1956.	povidon jodid	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	NE
1984.	oktenidin dihidroklorid	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	NE
1994.	Poliheksanidi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	NE
2005.	polako otpuštajući vodikov peroksid (glukozna oksidaza i laktoperokidaza)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA	

Cilj svake preporuke je da odgovorno dizajnira primjenu antiseptika pri kroničnoj rani, te omogućiti kvalitetno cijeljenje uz ograničavanje razvoja rezistencije (tablica 4) (23,25-27).

BIOFILM I ANTISEPTICI

Specifičnost kronične rane jest da je uvijek kolonizirana, samo u određenom postotku i inficirana. To ovisi o temeljnom patofiziološkom procesu, mjestu razvoja, komorbiditetnim čimbenicima, trajanju, te kvaliteti skrbi i liječenja.

Infekcija kronične rane karakterizirana je prisustvom velikog broja mikroorganizama $>10^5$ CFU/g, miješanom mikroflorom, primarno aeroba i anaeroba, brojnim virulentnim čimbenicima od kojih je najdominantniji biofilm. Biofilm je koherentni klaster sesilnih bakterijskih stanica uklopljenih u matriks, koje su tolerantne ili otporne na većinu antimikrobnih lijekova i imunih odgovora domaćina, za razliku od planktonskih bakterija. Biofilmovi su dinamičke heterogene zajednice bakterija i gljiva, koje su neprekidno mijenjaju, te iskazuju svojstvo hipervarijabilnosti (30). Biofilm se razvija vrlo brzo, tako da je nakon 6-12 sati tolerantan na antiseptike i antibiotike, a nakon 2-4 dana potpuno izgrađeni biofilm je apsolutno rezistentan na biocide. Novija istraživanja ukazuju da neki iz novije generacije antiseptika djeluju na biofilm najčešćih uzročnika infekcije kronične rane, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (tablica 5) (27). Kombinacija debridmana i antiseptika kombiniranog s detergentom može cjelovito ukloniti biofilm u kroničnoj rani (20,31).

RASPRAVA

Primjena antiseptika na kronične rane i nadalje je područje kontroverze. To je posljedica rezultata istraživa-

nja u Europi i Americi, različitih autora, godina istraživanja, poboljšanja kvalitete aktivnih tvari, te donošenja dokumenata konsenzusa. Razlozi prijepora su posljedica manjkavih kliničkih studija na bolesnicima tj *evidence based medicine*, a posljedično tome nedostatak preporuka s obzirom na indikacije u primjeni pojedinih vrsta antiseptika osobito za kronične rane (21). Zbog toga se i dan danas preporuke za primjenu antiseptika za akutne, a osobito kronične rane temelje na različitim razinama znanja, uključujući i klinička iskustva. Razlog tome je još uvijek nedostatak randomiziranih, kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija s prepoznavanjem parametara i komparativnih postupaka za primjenu antiseptika. Sve se dodatno komplicira u odnosu na kroničnu ranu i suvremena saznanja o biofilmu (25). Prijepori rezultiraju neadekvatnom primjenom antiseptika osobito na kronične rane, a razlozi su dokazane činjenice o antisepticima, ali istodobno i zablude. Činjenice su da postoji jako malo podataka da primjena antiseptika prevenira infekciju rane, osobito pri vriedovima dijabetičkog stopala.

Ne postoje klinički podatci da primjena antiseptika prevenira rekurenciju i reinfekciju rane. Primjena antiseptika na necijeleće rane morala bi prevenirati razvoj infekcije ili dovesti do rezolucije. Odluka o primjeni antiseptika donosi se nakon dokaza infekcije temeljene na kliničkim znacima (primarni i sekundarni) popraćenim laboratorijskim parametrima upale i mikrobiološkim kvantitativnim nalazom, validiranih istodobno. U kontekstu navedenih kriterija $>50\%$ antiseptika se primjenjuje nepropisno (27). Djelovanje antiseptika ovisi o sastavu (komponenti) i koncentraciji aktivne tvari, jer se djelovanje razlikuje na površini rane u odnosu na tkivo gdje se učinak gubi (23).

Antiseptik se ne smije instilirati u dubinu rane jer će ubiti reparatorne stanice i odgoditi cijeljenje (5). Pri nekrotizirajućem fasciitisu, kao i drugim intoksikacijama, te dubokim dermalnim opeklinama, antiseptici se primjenjuju nakon kirurškog debridmana (9).

Učinkovitost antiseptika na biofilm različita je, ovisi o vrsti biofilma i prisutnoj količini organskog matriksa. Djelovanje klorheksidina, oktenidina i povidon jodida ovisi o vrsti bakterije koja proizvodi biofilm, hipervarijabilnosti biofilma i okolini (32). Određeni antiseptici učinkovito uništavaju matriks biofilma, ali još ne postoje testovi osjetljivosti za biofilm primjenjivi u kliničkoj praksi. U budućnosti bi se ispitivanje učinkovitosti antiseptika moralo odnositi na dominantnu vrstu mikroba u kroničnoj rani, ali i na biofilm (34-36).

Zdravstveni se djelatnici susreću s manjkom ili nedostatkom jasnih uputa; kako, kada, koliko dugo i koji od antiseptika primijeniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nedostatak podataka o aktivnosti nije isti kao podatci o učinkovitosti. Zbog toga je nužno konsenzusom donijeti preporuke o primjeni antiseptika kao i parametre bitne za istraživanje, temeljene na dokazima iz kliničke prakse, osobito za kronične inficirane rane (26). Pri primjeni antiseptika nužno je jasno definirati razloge uporabe, ciljeve primjene, tj. liječenja i trajanje primjene (26).

Nasuprot dokazanim činjenicama o antisepticima postoje i zablude, a neke od njih su sljedeće:

- Antiseptik će sterilizirati ranu. Uklanjanje mikroba iz rane nije dostatan dokaz da je učinkovitost topičke tvari zadovoljavajuća. Antiseptik neće sterilizirati ranu, ali će uz aseptičan rad, čišćenje, primjenu rukavica i zaštitnih obloga učinkovito reducirati bakterijsku populaciju u kroničnoj rani (27).
- Primjena antiseptika će spriječiti reinfekciju rane. Antiseptici neće spriječiti reinfekciju rane (27)
- Rezistencija mikroba nije posljedica primjene antiseptika. Akvirirana rezistencija nije dokazana *in vitro*, ali je moguća selekcija rezistentnih mutanti ili onih vrsta bakterija koje su intrinzično rezistentne na neke aktivne tvari (33)
- Vodikov peroksid 3 % dobar je antiseptik za kroničnu ranu. Primjena vodikovog peroksida je opsoletna i kontraindicirana jer je slabo aktivan na gram pozitivne i gram negativne bakterije, inaktivira se krvlju, citotoksičan je, može uzrokovati emboliju i odgođeno cijeljenje (9)
- Etakridin laktat (rivanol) je dobar antiseptik. Djelovanje je posve opsoletno. Nedostatno je aktivan, toksičniji od suvremenih antiseptika, alergeni, inducira rezistenciju mikroba, odgađa cijeljenje. Ne preporuča se za rane, osobito kronične.

ZAKLJUČAK

Primjena antiseptika za kronične rane ciljani je i vremenski ograničeni postupak. S obzirom na činjenicu da antiseptici pripadaju u skupinu lijekova, njihova primjena ovisi o indikaciji, vrsti i obliku, dužini primjene i uvjetima za prekid primjene. Zbog toga pri primjeni

antiseptika moramo jasno definirati razloge uporabe, ciljeve liječenja i trajanje primjene. Vrste antiseptika koji se rabe za kronične rane su oktenidin dihidroklorid, povidon jodin, poliheksanidi, klorheksidin glukonat, srebrni sulfadiazin i nanokristalno srebro.

Apsolutna indikacija za primjenu antiseptika je klinički dokazana lokalizirana infekcija kronične rane i progresija infekcije u sistemsku. Dužina primjene ovisi o kliničkoj slici i vrsti antiseptika. Primjena je jednokratna ili 10-14 dana ovisno o vrsti antiseptika, obliku primjene uz reevaluaciju rane i kliničke slike. Primjenu antiseptika treba prekinuti pri smirivanju znakova infekcije (klinički-laboratorijski-mikrobiološki nalazi) razvoju granulacijskog tkiva ili ako u bolesnika imamo suprotan učinak od očekivanog. Bez obzira na pozitivno djelovanje antiseptika na mikrobnu populaciju pri infekciji kronične rane, ne smijemo zaboraviti da je učinkovita redukcija bakterijske populacije moguća samo uz aseptičan rad, mehaničko čišćenje površine rane, primjenu antiseptika, zaštitnih obloga i rukavica uz ciljano liječenje infekcije antibioticima.

LITERATURA

1. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA i sur.. Treating chronic wounds. A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 185-206.
2. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. Clin Infect Dis 2009; 49: 1541-9.
3. Bjarnsholt T, Kirtepert-Moller K, Jensen PO i sur. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. Wound Repair Res 2008; 16: 2-10.
4. Expert working group. Wound infection. Int Wound J 2008; 5:1-11.
5. Human use antiseptic drugs. Guidance dokument. Health Canada 2009.
6. Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER. Torische Infektionstherapie und Prophylaxe. Stuttgart. Georg Thieme Verlag, 1996.
7. Assadian O, Kramer A. Antisepsis. U: Kramer A, Assadian O. Octenidine, chlorhexidine, iodine and iodophores. Stuttgart. Georg Thieme Verlag, 2008, 1-26.
8. An assessment of the evidence on antiseptics: A consensus paper on their use in wound care. J Wound Care 2004; 4: 1-8.
9. Falanga U. Classifications for wound bed preparation and stimulation for chronic wounds. Wound Repair Desin 2008; 8: 347-50.
10. Bryant RA, Nix DP. Acute & chronic wounds. Current management concepts. St. Louis, Elsevier Mosby, 2012.
11. Pitten FA, Kerner HP, Kramer A. A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. J Hosp Infect 2003; 55: 108-15.
12. Chang CY, Furlong LA. Microbial stowaways in topical antiseptic products. N Engl J Med 2012; 367: 2170-3.

13. Agency for health care policy and research (AHPCR). Antiseptics. Washington DC: AHPCR, 1998.
14. Food and drug administration (FDA). Antiseptics-povidon jodin. Washington DC: FDA, 1998 i 2003.
15. American Medical Association (AMA). Practical use of antiseptics. Boston: AMA, 2005.
16. European tissue repair society (ETRS). Povidon-jodin in profilaxis. London: ETRS, 1997.
17. Kumara DVA, Ferlando SSN, Kottahachchi I i sur. Evaluation of bactericidal effect of three antiseptics on bacteria isolated from wounds. J Wound Care 2015; 1: 3-7.
18. Walker M, Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. J Wound Care 2015; 1: 10-4.
19. Park SS, Kim H, Makin IRS, Skiba JB, Izadjoo MY. Measurement of microelectric potentials in a bioelectrically active wound care device in the presence of bacteria. J Wound Care 2015; 1: 20-2.
20. Westgate SJ, Cutting KC. In vitro evaluation of the single and multispecies biofilm prevention capabilities of two wound irrigation solutions and a topical antiseptic. Leczenie Ran 2014; 3: 41-9.
21. Kramer A, Assadian O, Müller G i sur. Aktuelle Erkenntnisse zu Indikationen zur Auswahl von Mitteln bzw. Kundantiseptik. Hygiene in Krankenhaus und Praxis. Landberg: Ecomed Medizin, 2007.
22. World Union of wound healing societies (WUWHS). Wound infection in clinical practice an international consensus. London, Mep LD 2008, 5-9.
23. Kramer A, Assadian O, Müller G, Reichkagen S, Widulle H et al. Octendine, chlorhexidine, iodine and iodophores. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008.
24. Müller G, Vogt M, Steinau HU i sur. Repithel: removing the barriers to wound healing. Dermatology 2006; 212: 77-81.
25. An assessment of the evidence on antiseptics: A consensus paper on their use in wound care. J Wound Care 2004; 4: 1-8.
26. A World Union of wound healing societies initiative. Wound infection in clinical practice. An international consensus. Principles of best practice. London: WUWHS, 2008, 1-10.
27. A EWMA document. Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversis and suggestions. J Wound Care 2013; 5: 10-26.
28. Kučičec-Tepeš N. Mikrobiologija rane. Antiseptici. U: Hančević J i sur. ABC kirurške svakidašnjice. II dio. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 293-8.
29. Müller G, Kramer A. Wechselwirkung von Octenidin und Chlorhexidin mit Säugerzellen und die resultierende Mikrobioloziologie der Reaktionsprodukte. GMS Krankenhaushyg Interdiszip 2007; 2: 17.
30. Kučičec-Tepeš N. Prevencija infekcije kronične rane. AMC 2013; 67(supl 1): 51-9.
31. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. Burns and Trauma 2013; 1: 1-8.
32. Menke H, Pelzer M, Raff T, Siebert J, Germaun G. Ein neues lokales Antisepticum zur Obertlachenbehandlung bei Schwestuerbranntten. AKT Traumatol 2001; 31: 211-5.
33. Danish presidency of the Council of the European Union. Combating antimicrobial resistance - time for joint action. EU 2012.
34. Glasser IS, Goyman CH, Mende K, Wolf SE, Hospental DR, Murray CK. Activity of topical antimicrobial agents against multidrug resistant bacteria recovered from burn patients. Burns 2010; 36: 1172-84.
35. Hammond AA, Müller G, Kruczek CJ i sur. An in vitro biofilm model of examine the effect of antibiotic ointments on biofilms produces by burn wound bacterial isolates. Burns 2011; 37: 304-13.
36. Selçuk CT, Durgun M, Ozaip B i sur. Comparison of the antimicrobial effect of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, acticoat and octenidine dihydrochloride in a full-thickness rat burn model contaminated with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. Burns 2012; 38: 1204-9.

SUMMARY

ANTISEPTICS IN THE PREVENTION OF CHRONIC WOUND INFECTION – FACTS AND MISCONCEPTIONS

N. KUČIŠEC-TEPEŠ

Croatian Academy of Medical Sciences, Zagreb, Croatia

Chronic wounds are a consequence of numerous comorbidity factors, and the predominant pathophysiological processes are ischemia, edema and infection, in addition to age, neuropathy and trauma. With breakdown of the skin integrity, the wound becomes contaminated, followed by colonization first with the physiological flora of the host and, then with microbes from the environment. All chronic wounds are colonized and infection develops in 5%-40% of cases, depending on the type and localization of the wound, comorbidity factors, duration, medical care and treatment. The consequence of the pathophysiological processes in chronic wound is the persistent chronic inflammatory phase with delayed healing, which may progress to local infection, sepsis, multiorgan failure and death. Various substances have been applied in the treatment of chronic wounds for millennia, unfortunately, without due understanding of their effect, which often remains completely un-

clear. Modern researches have pointed to the application of antiseptics in chronic wounds to prevent development of infection and spread of local infection, and as support to targeted treatment. The judgment on the application of antiseptics depends on the clinically defined infection, microbiological analysis of the chronic wound sample, and the chronic wound itself. The aim of antiseptics is to kill or inactivate the microbes, primarily bacteria, in the wound by reducing their number, to prevent their multiplication for as long as possible. Antiseptics are applied for prophylactic purposes once-only, several times a day, or once-only for 5-7 days (dressing). Antiseptics are applied for therapeutic purposes repeatedly for a longer period, i.e. 7-10-14 days or until granulations start appearing. The application of antiseptics is a targeted and limited procedure, especially in the infection of a chronic wound. The infection of a chronic wound is characterized by a large number of microbes ($>10^5$ CFU/g), mixed microbial flora and numerous virulence factors, the most important of which is the biofilm. Antiseptics are active substances of different chemical structure, which come in a range of composition, spectrum of activity, efficiency, cytotoxicity, teratogenicity, induction of resistance, and activity on the biofilm. As there is no ideal antiseptic, the choice must be practical with minimum side effects. Practical choice of antiseptics for a chronic wound depends on the indication, expected pathogen or pathogens, local or systemic tolerance, available time of exposure, cumulative or residual activity, and local and systemic safety. An absolute indication for the application of antiseptic is infected acute or chronic wound, chronic colonized wound in an immunologically incompetent and immunocompromised patient, and all forms of injuries, i.e. contaminated wounds. Antiseptics are applied until the appearance of granulations. The following antiseptics are applied for chronic wounds, at the same time being effective on the biofilm: chlorhexidine digluconate, polyhexanides, octenidine dihydrochloride, povidone iodine, and nanocrystal silver. Medical personnel are faced with a lack or inadequately clear instructions on how, when, for how long and which antiseptic to apply in daily clinical practice. In the application of antiseptics, it is necessary to clearly define the reasons for their use, aims and duration of application.

KEY WORDS: antiseptics, chronic wound, prevention, infection