

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСЕПТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ РАН С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Земляной А.Б.<sup>1,2</sup>, Афиногенова А.Г.<sup>3</sup>, Матвеев С.А.\*<sup>1</sup>

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.61.32.023

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ФКУЗ «ГКГ МВД России», Москва<sup>3</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

**Резюме.** Антисептика ран претерпела ренессанс благодаря внедрению высокоэффективных антимикробных препаратов для лечения ран и распространению полирезистентных микроорганизмов. Очевидна необходимость формулирования строгих показаний для применения этих препаратов. Инфицированная или критически колонизированная рана требует обработки антисептиками. Кроме того, в случае распространения инфекции необходима системная антибиотикотерапия. Превентивное использование шкалы WAR (Wounds-at-Risk Score шкала оценки риска инфицирования раны в баллах) позволяет по результирующему баллу оценить риск инфицирования и, следовательно, целесообразность назначений антисептиков. Содержание этой обновленной консенсусной рекомендации по-прежнему сводится, в основном, к обсуждению свойств октенидина дигидрохлорида (ОКТ), полигексанида и йодофоров.

**Ключевые слова:** антисептика ран; шкала риска инфицирования раны (WAR); антисептики; медицинские препараты; изделия медицинского назначения; октенидин; полигексанид; гипохлорит; йодофоры; тауролидин; ионы серебра; сульфадиазин серебра; красители; ртуть-содержащие вещества; перекись водорода.

С появлением современной микробиологии и первых антисептиков наблюдался резкий скачок в улучшении лечения ран. Луи Пастер в 1861 году предположил микробиологический генез раневой инфекции. Джозеф Листер впервые использовал карболовую кислоту в качестве антисептика. В 1867 году Листер также дезинфицировал инструменты с помощью карболовой кислоты и использовал антисептики для местного лечения ран. В течение примерно 20 лет асептические методы Земельвесы и хирургической антисептики на основе принципов Листера стали стандартом медицинской помощи. В 1919 г. Александр Флеминг написал: «Антисептики будут оказывать благотворное воздействие на гнойную рану, если только они еще будут обладать свойством стимулировать или сохранять защитные механизмы организма против инфекции». Он также высказался, что при оценке ценности антисептика, более важно изучить его воздействие на ткани, чем его какое-либо влияние на бактерии [1]. В последующем более чем на столетие к антисептикам интерес стал угасать из-за токсичности карболового спрея, токсичных побочных эффектов следующего поколения антисептиков, таких как соединения на основе ртути или мышьяка, и вследствие недолгого оптимизма после открытия антибиотика — пенициллина G.

## THE USE OF ANTISEPTICS IN THE TREATMENT OF WOUNDS WITH A HIGH RISK OF INFECTION

Zemlyanoy A.B.<sup>1,2</sup>, Afinogenova A.G.<sup>3</sup>, Matveev S.A.\*<sup>1</sup><sup>1</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow<sup>2</sup> Clinic of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow<sup>3</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, St. Petersburg

**Abstract.** Wound antiseptics have undergone a renaissance due to the introduction of highly effective antimicrobial agents for treating wounds and the spread of multiresistant microorganisms. There is an obvious need to formulate strict indications for the use of these drugs. An infected or critically colonized wound requires antiseptic treatment. In addition, in the case of the spread of infection, systemic antibiotic therapy is necessary. The proactive use of the WAR scale (Wounds-at-Risk Score scale for assessing the risk of infection of a wound in points) makes it possible to evaluate the risk of infection from the resulting score and, therefore, the advisability of prescribing antiseptics. The content of this updated consensus recommendation continues to boil down mainly to a discussion of the properties of octenidine dihydrochloride (OCT), polyhexanide and iodophors.

**Keywords:** antiseptic wounds; wound infection risk scale (WAR); antiseptics; medical preparations; medical devices; octenidine; polyhexanide; hypochlorite; iodophors; taurolidine; silver ions; silver sulfadiazine; dyes; mercury-containing substances; hydrogen peroxide.

Причинами возрождения интереса к антисептикам являются разработка эффективных и хорошо переносимых антисептических средств, пандемическое распространение полирезистентных микроорганизмов — устойчивых к нескольким классам антибиотиков, сравнительно высокая степень сенсibilизации к локально применяемым антибиотикам, на фоне бактерицидного, а не бактериостатического эффекта антисептиков. При правильном применении которых, с учетом противопоказаний, без каких-либо локальных или — в случае поливинилпирролидон-йода (ПВП-йода) — с редкими по частоте системными побочными проявлениями. Наиболее важной причиной роста интереса является отсутствие развития резистентности к тем антисептическим средствам, которые необратимо повреждают патогенные микроорганизмы. Например, до сих пор не наблюдалось резистентности к антисептикам с неспецифическими эффектами, такими как разрушение бактериальной клетки в целом, или подавление ее функции с разрушением клеточной мембраны, или блокированием отрицательных поверхностных зарядов. Это относится к октенидин-дигидрохлориду (ОКТ), полигексаниду (ПГ), ПВП-йоду и окислителям, таким как хлорноватистая кислота, или активным веществам из

\* e-mail: sovetnmhc@bk.ru

класса перекисей / пероксикислот, таким как перекись водорода ( $H_2O_2$ ).

Бактериостатическим антисептикам характерен перенос резистентности, а иногда возникает и частичная перекрестная резистентность с некоторыми антибиотиками. Примерами являются активация эфлюксных насосов [2; 3] для хлоргексидина диглюконата (ХГД) и четвертичных аммониевых соединений, а также генетически детерминированный периплазматический Ag (I)-связывающий белок и 2 эфлюксных насоса для ионов серебра [4]. Это также относится к локально применяемым антибиотикам, таким как мупироцин [5], сульфадiazин серебра [6–8], неомицин и бацитрацин [9], которые потеряли свое значение в качестве антисептиков, за исключением мупироцина [10], который все еще используется для деколониации MRSA (метициллин-резистентного золотистого стафилококка). В частности, безрецептурная продажа мупироцина в качестве антисептика для ран считается основной причиной роста резистентности [11], охватывающей в отдельных центрах свыше 20% исследованных больничных штаммов MRSA [12].

Немецкое общество по заживлению и лечению ран рекомендует проводить микробиологическую диагностику в случае хронических ран только при наличии признаков системного инфекционного осложнения, источником которого стала гнойная рана [13]. По этой причине следует воздерживаться от местного применения антибиотиков, традиционно используемых для лечения системных инфекций, чтобы избежать развития резистентности и сенсбилизации [14]. ВОЗ также не рекомендует в подобных случаях местное применение или промывание раны антибиотиками [15].

#### Показания для применения антисептиков

Для обеспечения успешного заживления инфицированной или критически колонизированной раны нужно обеспечить в ней надлежащую микробиологическую среду [16–18]. Сначала нужно выяснить, будет ли достаточным местное применение антисептиков или же потребуется системная антибиотикотерапия в силу распространения инфекции. При очевидном риске инфицирования раны антисептики могут предотвратить возникновение инфекции [20].

Применение антисептиков в лечении ран по профилактическим или лечебным показаниям могут иметь следующие цели:

- профилактика инфицирования острых ран, например, после травмы, укуса или огнестрельного ранения;
- профилактика инфицирования раны после хирургического вмешательства (послеоперационных раневых инфекций);
- санация ран, колонизированных полирезистентными микроорганизмами;

- лечение клинически манифестных раневых инфекций, включая так называемую критическую колонизацию;
- подготовка к санации или обработке хронических ран в амбулаторных условиях.

Взаимодействие микроорганизмов с раной может происходить на разных уровнях. Клинически описанный термин «критическая колонизация» отражает трудноопределимое состояние перехода между физиологической колонизацией раны и патологической манифестной локальной инфекцией [21].

Хотя почти все раны, особенно хронические, контактированы, инфекция развивается не у всех пациентов. Поскольку физиологическая колонизация либо не имеет значения, либо — в силу колонизационной резистентности — даже полезна для процесса заживления ран [22], для оценки риска инфицирования была введена специальная шкала WAR (Wounds-at-Risk «Раны в зоне риска») [23], где суммарный балл позволяет оценить риск.

Показания к применению антисептиков вытекают из сложения причин риска с разным весом, для которых присваиваются баллы. Применение антисептика показано в случаях, когда оценка по шкале WAR  $\geq 3$  балла.

#### Оценка эффективности антисептиков

Для лечения острых ран предпочтение следует отдать антимикробным средствам широкого спектра действия (ШСД) с бактерицидным эффектом. Отдельные случаи требуют препаратов с вирулицидным в сочетании со спороцидным действием. В случае хронических ран спектр активности должен охватывать только грамположительные и грамотрицательные бактерии, если не были выявлены иные обстоятельства. Следует всячески избегать риска развития резистентности, особенно перекрестной резистентности к антибиотикам.

Ожидаемая эффективность антисептиков оценивается гибелью  $\geq 3 \log_{10}$  тестируемых микроорганизмов [24; 25] в течение заявленного времени экспозиции и в условиях типичной органической нагрузки.

В некоторых случаях эффективность антимикробного средства проверяют дополнительно без характерной для ран органической нагрузки, хотя этот вариант не соответствует обстоятельствам клинического применения, не считая случаев существенного снижения нагрузки повторными промываниями раны. Без органической нагрузки ожидаемая эффективность в отношении бактерий оценивается в  $\geq 5 \log_{10}$ , а в отношении грибов *Candida albicans* в  $\geq 4 \log_{10}$  [24].

#### Переносимость

Переносимость антисептиков в ранах должна быть сравнима с переносимостью раствора Рингера, физраствора или инертного гидрогеля. В идеале антисептик также должен способствовать заживлению ран.

В качестве ориентира можно использовать простой практический подход: для лечения хронических ран не-

применимы все средства, которые неприменимы для лечения глаз. Т.е., можно применять ПВП- йод в концентрации до 5% и ПГ в концентрации до 0,02% [26–28], но не сульфадiazин серебра, ХГД или ОКТ (0,1%). Если при обработке раны антисептик попадает на такие ткани, как хрящевая, ткани ЦНС или брюшину, следует дополнительно уточнить совместимость.

Кроме того, сенсibiliзирующий потенциал антисептика, включая риск анафилаксии, должен быть низким или отсутствовать; также не должно быть риска долгосрочных побочных эффектов, таких как мутагенность, канцерогенность или тератогенность. Если коэффициент бактерицидной эффективности и толерантность мышинных фибробластов *in vitro*, протестированные в одинаковых условиях, составляют >1, то толерантность к антисептику эукариотических клеток выше, чем у бактерий. Это верно для ОКТ, ПГ и почти верно — для ПВП- йода.

Подробное заключение о селективном антисептическом эффекте может быть сделано, когда в смешанных культурах клеток человека и бактерий прокариотические клетки разрушаются, в то время как эукариотические клетки выживают, или бактерии в аналогичном растворе погибают при отсутствии признаков повреждения человеческих клеток. Это показано на примере гипохлорита натрия (NaOCl), ПГ и ПВП- йода [30–32]. Аналогично, при обработке эквивалентов эпидермиса, полученных из кератиноцитов человека, только ОКТ или ОКТ в комбинации с тестируемыми бактериями не продемонстрировали цитотоксического эффекта в отношении жизнеспособных кератиноцитов [33].

А вот перекись  $H_2O_2$ , наоборот, подавляет клетки млекопитающих, начиная с концентрации 8,5 мг/л [34], т.е., подавляет фибробласты, в то время как бактерии еще остаются живыми [35]. Однако это не распространяется на эндогенный синтез  $H_2O_2$  в контексте неспецифического иммунного ответа, например гранулоцитами. Так, например, 0,003%  $H_2O_2$  уже подавляет цитолитическую активность естественных киллеров, но клетки остаются живыми [36]. Хотя  $H_2O_2$  и образуется в нецитотоксических концентрациях в медицинском мёде под действием глюкозооксидазы, это ни в коем случае не сравнимо с наружным применением  $H_2O_2$  для целей антисептики [37].

В случае острых ран на первый план выходит быстрое действие антисептика и его глубокое проникновение в рану, столь важное при определенных обстоятельствах, например, у пациентов с укушенными, колотыми или огнестрельными ранами. Для хронических ран приемлемо более длительное время воздействия для достижения антисептического эффекта за счет повторного нанесения и / или оставления в ране. В этом случае антисептик также должен способствовать заживлению раны.

Уксусная кислота (УК) или ее комбинации с фруктовыми кислотами, такими как молочная, яблочная, лимонная, фумаровая или щавелевая кислота, привлекают все

большой интерес, в частности, в силу их эффективности в отношении *P. aeruginosa* и ускорения заживления ран, а также благодаря их доступности в странах с ограниченными ресурсами.

#### Свойства активных компонентов отдельных антисептиков

Йодофоры и современные препараты, такие как ОКТ, ПГ и стабилизированный гипохлорит соответствуют требованиям, предъявляемым к антисептической активности *in vitro*. Заживлению ран способствуют ПГ, гипохлорит и УК, в зависимости от концентрации. ПВП-йод повышает риск сенсibiliзации и развития абсорбционных системных побочных эффектов, особенно на фоне патологии щитовидной железы.

В исследованиях *in vitro* и экспериментах на животных октенидин (ОКТ) демонстрирует превосходную эффективность в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки по сравнению ПВП- йодом, ПГ и ХГД [33]. По критерию цитотоксичности ОКТ превосходит ПВП — йод. При испытании на металлических носителях под нагрузкой (искусственная раневая жидкость) эффективность раствора ПВП — йода была задокументирована в пределах 5 мин., тогда как гелям на основе ОКТ (0,05%) или ПГ (0,04 или 0,02%) потребовалось 30 мин. или 3 час. (ПГ 0,02%) для достижения эффекта. ПВП- йод был также самым эффективным в инвитровой модели раны с *S.aureus*, далее следовали ОКТ и ПГ. Однако, ОКТ показал превосходную эффективность в модели биопленки с синегнойной палочкой и ПВП- йодом. Биопленка с *S.aureus* была почти полностью элиминирована в течение 5 мин. Даже при экспериментальных ожогах у крыс ОКТ значительно превышал по эффективности как ПГ, так и ПВП- йод в отношении *P.aeruginosa*. ХГД свойственны антагонизм к гентамицину и синергия с ОКТ. В условиях *in vitro* ОКТ стимулирует фагоцитоз и синтез факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста, что благоприятствует заживлению раны.

При проведении кожного пэтч-теста с ОКТ / феноксиэтанолом (ФЭ) ОКТ продемонстрировал отрицательный результат, тогда как ФЭ и кокаmidопропил бетаин — положительный. Однако возникли проблемы с дифференцировкой аллергических реакций и раздражающего действия. Исходя из полученных данных о низкой абсорбции после удаления верхнего кожного барьера, системная абсорбция после нанесения препарата на рану маловероятна.

ОКТ присутствует на рынке в виде раствора и геля. Хорошая переносимость антисептика (ОКТ/ФЭ) распространяется на растворы и гели, как свидетельствуют исследования и публикации отдельных случаев. В качестве МИ (раствор), ОКТ подходит для промывания ран и способствует удалению биопленки. Гель удобен для целей антисептики у пациентов с ожоговыми ранами. ОКТ превосходит серебро и ПВП- йод у пациентов с ожогами. При хирургическом лечении травматических ампутационных и осколочных ран, колонизированных

полирезистентными штаммами, антибиотикотерапия не требовалась после серологического и микробиологического исключения выраженной системной инфекции благодаря применению антисептиков ОКТ/ФЭ в сочетании с ускоряющим заживление ран методом ЛРОД (лечение ран отрицательным давлением). С внедрением нового алгоритма лечения хронических язв голени и стопы в хирургической амбулатории стали применять антисептики на основе ОКТ с почти 3-кратным снижением стоимости лечения вместо устаревших препаратов, таких как ХГД, этакридин,  $H_2O_2$ , сульфадиазин серебра или местные антибиотики. ОКТ также был эффективен у пациентов с воспаленными акне.

За последние несколько лет было зафиксировано несколько случаев неправильного применения ОКТ/ФЭ. В этих случаях препаратом лечили колотые и укушенные раны, абсцессы, вводя ОКТ/ФЭ шприцом под давлением в полость абсцесса, в раневой канал и глубокие ткани, вместо рекомендуемого поверхностного нанесения. Возникший после этого туморозный отек со сдавлением и повреждением тканей требовал хирургической ревизии. Рекомендуются только поверхностное нанесение антисептика — на тампоне или с помощью спрея. Любые нежелательные тканевые реакции при правильном применении маловероятны, что подтверждает практика: промывание ограниченного очага инфекции мягких тканей в области кисти ( $n = 10$ ) не осложнилось развитием локального некроза от сдавления при наличии адекватного дренирования. Поскольку ОКТ практически не реабсорбируется, следует избегать его введения в кожу или раневые каналы. Производитель рекомендует использовать ОКТ/ФЭ для лечения ран без наблюдения врача не более 2 недель, исходя из имеющихся практических данных.

Противопоказаниями являются применение с целью перитонеального лаважа, забрюшинное и внутривенное введение, сведения об аллергии на препарат, возможный контакт с гиалиновым хрящом и структурами ЦНС. Неблагоприятное воздействие на ткани ЦНС было зарегистрировано при применении ХГД, и ограничение автоматически распространилось на ОКТ до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные.

### Полигексанид

В 1979 г. Good скомбинировал полигексаметилбигуанид, который до этого использовали только в качестве дезинфицирующего средства, с полиэтиленгликолем 4000 для оптимизации увлажнения раневой поверхности. В 1980-х гг. полигексанид (ПГ) был введен в практику Вилленеггером (Willenegger) в Швейцарии. ПГ по сути представляет собой лишенный токсических свойств ХГД, так как молекулярная структура мономеров ПГ очень похожа на структуру молекул ХГД, за исключением терминальной NH-группы ХГД, состоящей из 4-хлоранилина, который является потенциальным канцерогеном. Это сходство объясняет как сравнимую антисептическую эффективность, так и худшую переносимость ХГД по сравнению

с ПГ, обусловленную высвобождением 4-хлоранилина *in vivo*. В зависимости от производителя, растворы для орошения ран высвобождают 0,02, 0,04 или 0,1% ПГ, препарат есть также в виде 0,1% геля для ран и 0,1% повязки для ран. Логарифмическую редукцию типичной контаминации раны на исследуемых образцах на  $\geq 3 \log_{10}$  документировали через 30 мин при использовании 0,1% геля, через 3 часа — 0,04% геля и через 10 час — при использовании 0,02% геля. Желаемая элиминация *Enterococcus faecium* не была достигнута в течение 24 часов [25]. Поскольку не все концентрации растворов ПГ были исследованы на тестовых образцах, оптимальная концентрация для лечения ран пока не определена. В клиническом исследовании продемонстрировали эффективность однократного 3-минутного орошения контаминированных травматических ран для профилактики развития раневой инфекции [20], и продолжительность воздействия не должна быть короче, поскольку на сегодняшний день не получены иные результаты. При использовании геля экспозиция должна быть не менее 3 час. [25].

### Результаты исследований *in vitro* и на животных

Эффективность ПГ не отличается существенно от эффективности ОКТ. ПГ одинаково эффективен в отношении чувствительного к метициллину *S.aureus* и MRSA. Присущие ранам кислотные значения pH (6,5–8,5) снижают эффективность ПВП-йода, но значительно улучшают эффективность ПГ. Это свидетельствует в пользу выбора ПГ для лечения раневых инфекций, поскольку как *S.aureus*, так и *P.aeruginosa* демонстрировали рост чувствительности к антисептику с ростом значений pH. Ингибирующая активность хлоргексидина и ОКТ лишь незначительно изменялась под воздействием нарастающих значений pH *in vitro*, хотя статистически значимое повышение ингибирующей активности ОКТ в отношении *S.aureus* наблюдали при pH 9. В комбинации с ундециленамидопрпил бетаином (бетаином) антимикробный эффект усиливается из-за изменения физических свойств, в то время как цитотоксичность *in vitro* снижается [80], а эффективность очищения раны увеличивается; последний эффект не удалось подтвердить в новом исследовании, поскольку ПАВ мешали определить содержание белка. Значимое проникновение в клетку микроба констатировано для *E.coli*, MRSA и видов *Acanthamoeba*. Таким образом, ПГ (0,02%) следует считать препаратом выбора для лечения акантамёбного кератита. Эффективность в отношении *P.aeruginosa* сохраняется в присутствии 4% альбумина, смеси из 4,5% крови + 4,5% альбумина и раневых экссудатов, но в то же время экспрессия эластазы подавляется. В модели ран на свиньях, ПГ в составе коллагеновой матрицы значительно снижал колонизацию MRSA через 72 час., в то время как повязки с серебром были неэффективны. ПГ продемонстрировал эффективность в отношении биопленки *in vitro* и на животных моделях. Загруженный на наноцеллюлозу, ПГ демонстрировал более высокую противомикробную

эффективность, чем ПВП-йод. Антагонизма в отношении оксациллина, бензилпенициллина, ампициллина, цефазолина, цефуроксима, имипенема, гентамицина, эритромицина, доксициклина, левофлоксацина, линезолида или ванкомицина не задокументированы. ПГ улучшал заживление ран как в клеточной культуре, так и на моделях животных (крыс, свиней). Результаты исследований *in vitro* и на животных (крысах) указывают на перспективность комбинации в повязке ПГ и серицина, улучшающего заживление ран. Применение ПГ и ОКТ повышает плотность капилляров в кремастере крыс, ПГ дополнительно увеличивал диаметр артериол. Потенциал ирритативного действия у 0,02% ПГ ниже, чем у глазных капель с антибиотиками.

В 2011 г. Комитет по оценке рисков Европейского агентства по химическим веществам (ЕСНА) высказал подозрение, что ПГ является канцерогеном категории 2 (Carc.2). Следовательно, все продукты, содержащие ПГ в концентрации  $\geq 1\%$ , подлежали соответствующей маркировке с 1 января 2015 года. В аннотации к содержащим 0,1% ПГ комбинированным препаратам также предусмотрено соответствующее указание в графе по безопасности. Отнесение Комитетом ЕСНА полигексанида к 2 категории веществ, которые «предположительно вызывают рак», не имеет научных доказательств. В двух оценочных исследованиях экспериментальным животным скормили экстремально высокие концентрации ПГ, значительно превышающие уровень неблагоприятного эффекта. Только в самой высокой тестируемой концентрации 4000 мд (миллионных долей, частей на миллион или млн<sup>-1</sup>) отмечали рост случаев гемангиосаркомы, но в концентрациях  $\leq 1200$  мд этого не наблюдали. В исследованиях не были зарегистрированы ни генотоксичность, ни эпигенетические изменения. Поэтому наиболее вероятно гемангиосаркома была спровоцирована принудительной пролиферацией эндотелия, что является задокументированным в исследованиях особым свойством ПГ, способствующим заживлению ран. Для оценки риска крайне важно, чтобы не было системной абсорбции (для ПГ пороговое значение детекции составляет 10 мкг), поэтому и речи быть не может о каком либо вреде этого антисептика для здоровья человека, при условии его использования в соответствии с рекомендациями.

ПГ используют в медицинской практике в виде раствора, гидрогеля и в составе повязок на рану. ПГ отличается хорошей переносимостью; препарат эффективен в отношении MRSA и ВРЭ (ванкомицин-резистентного энтерококка), может быть использован для орошения ран, для лечения критически колонизированных и инфицированных хронических ран, включая ожоги [23], и для инстилляций в сочетании с ЛРОД. Он превосходит Ag<sup>+</sup> и ПВП-йод в индукции заживления ран. При наложении пропитанных 0,2% ПГ повязок уже через 24 час. отмечали полную элиминацию нанесенного на кожу *Staphylococcus epidermidis*. Аналогичные результаты были получены и в отношении *P.aeruginosa* в эксперименте. Применение

ПГ в ходе пред и послеоперационной обработки ран значительно снижало частоту послеоперационной раневой инфекции. ПГ-содержащие повязки не отличаются от повязок без полигексанида по цитотоксическим характеристикам. После безуспешного 4-недельного лечения диабетической язвы стопы гелем ПГ / бетаин процесс заживления начался после дополнительных 4 недель лечения гелем ОКТ. В случаях с папилломавирусной инфекцией человека элиминация вируса ускорилась на фоне местного применения ПГ — по данным контрольной проверки через 3 и 6 месяцев, что открывает новую область применения ПГ.

Вследствие относительно прочного связывания ПГ с тканевыми структурами следует придерживаться тех же ограничений, что и при применении ОКТ, в отсутствии более точных клинических данных. Сказанное подтверждается появлением сероватой, инертной ткани после применения ПГ в течение > 5-10 суток для промывания забрюшинного пространства, средостения и паховой области. Измененные ткани подлежат иссечению для стимулирования роста грануляций, даже после достижения контроля инфекции, независимо от того, использовали ли для лечения только ПГ или ПГ в комбинации с бетаином.

Двумя наиболее важными противопоказаниями к применению являются аллергия и первые 4 месяца беременности. На более поздних сроках беременности решение о применении ПГ строго обосновывают соотношением польза/риск.

#### Гипохлорит натрия / Хлорноватистая кислота

Успешная стабилизация комбинации NaOCl / HOCl обеспечила новое экологически дружественное производство, поскольку получение конечного продукта требует электрохимического преобразования водного раствора хлорида натрия. Активированный раствор также называют электролизованной водой. Используемые в настоящее время концентрации составляют 0,004% для NaOCl и HOCl в смеси и <0,06% для NaOCl в качестве моносубстанции. В отличие от поверхностно-активных веществ, ион OCl<sup>-</sup> образуется в процессе фагоцитоза с участием ферментов миелопероксидазы, эозинофильной пероксидазы и супероксиддисмутазы, т.е., воспроизводит физиологический бактерицидный механизм.

В тестах без контаминации раневым содержимым, т.е., белками или кровью, а если точно — то только в водном растворе, NaOCl / HOCl и NaOCl продемонстрировали высокую эффективность в отношении вегетативной формы бактерий, бактериальных спор, аспергиллов, ооцист криптоспоридий и покрытых оболочкой вирусов (ВИЧ, ВГВ).

Комбинация ПГ/бетаин была несколько менее эффективной, чем NaOCl/HOCl в разрушении биопленки. Скорость наступления эффекта превосходила таковую для ПВП — йода, ОКТ и ПГ. Можно предположить, что эффективность снижается из-за контаминации

раны белками и кровью, которые могут быть удалены в процессе повторных интенсивных орошений раны. Выживаемость крыс с экспериментальным перитонитом была значительно лучше и без нежелательных эффектов по сравнению с контролем, где применяли физраствор. Благодаря стабилизации клеточной мембраны снижается высвобождение цитокинов из тучных клеток, без каких-либо внутриклеточных сбоя, что, возможно, способствует противовоспалительному эффекту. NaOCl / HOCl не обладает или почти не обладает раздражающим действием на зародышевые оболочки цыпленка. Кроме того, в 3D-модели кожи не было обнаружено никаких признаков цитотоксичности. И вообще, какие-либо признаки, связанные с риском токсичности, отсутствуют. Потребление препарата лабораторными животными в количестве 5 мл оказалось безопасной альтернативой стерильной воде. Нет никаких доказательств того, что NaOCl представляет канцерогенную опасность.

Промывание средостения NaOCl/HOCl при операциях на сердце до ушивания раны достоверно ассоциировалось с периоперационными изменениями ЭКГ, в том числе с подъемом зубца ST, но без гемодинамических нарушений.

В публикациях отдельных случаев применения NaOCl / HOCl сообщают о достижении деколонизации MRSA при инфекционных поражениях кожи и основания черепа, деколонизации MRSA, *P. aeruginosa* и *E. coli* при хронических диабетических язвах, и успешном применении в адьювантном режиме при лечении некротизирующей инфекции мягких тканей, остеоита и остеомиелита. В случаях перитонита и перитонеального абсцесса (n = 7) бактерии не высевались уже через 3–7 суток после начала орошений в режиме два раза в день в течение 9–12 суток. Отмечали значительное снижение послеоперационных осложнений, включая послеоперационную раневую инфекцию, у пациентов с перитонитом, без каких-либо симптомов непереносимости препарата. Пациенты хорошо переносят орошение инфицированных хронических ран, также и в сочетании с ЛРОД. Сочетание NaOCl/HOCl с повязками с гидрофобным покрытием, притягивающим и необратимо связывающим микроорганизмы, представляется перспективным методом, нейтрализующим нарушение физиологического иммунного ответа, провоцируемого OCl<sup>-</sup>.

### Йодофоры

Введение в 1956 г. йодофоров, комплексов йода и макромолекул, привело к возрождению антисептики. Однако уже в 1984 г. были выдвинуты более строгие требования к показаниям к их применению, с одновременным обращением к врачам всех специальностей внимательно отслеживать все возникающие при применении йодофоров нежелательные эффекты, отдавая при этом предпочтение антисептическим средствам с аналогичным антимикробным спектром, но меньшим количеством нежелательных эффектов. Особенно вы-

сокий риск дисфункции щитовидной железы, а также относительно высокий потенциал аллергической сенсibilизации привели к ограниченному применению ПВП-йода в последние годы.

Использование макромолекулярного носителя для ПВП, а также постепенное высвобождение йода в процессе деградации молекулы приводят к более низкой абсорбции йода, цитотоксичности и сенсibilизации, и, следовательно, к лучшей переносимости, по сравнению с эффектами водных или спиртовых растворов йода. В водных растворах только тысячная часть общего количества йода свободна, и именно она отвечает за бактерицидный эффект. Разработка липосомальных комплексов с ПВП-йодом (ПВП-йод-L) на основе гидрогеля улучшила показатели переносимости препарата раной.

В отличие от ПВП-йода, в кадексомер-йоде (К-йод) йодид-ионы включены в структуру модифицированного гидрофильного полимера крахмала. Все полезные свойства К-йода аналогичны свойствам ПВП-йода; но молекулы отличаются реактивностью йода и способностью к поглощению воды. В немецкоязычных регионах К-йод не столь популярен, как ПВП-йод.

Микробицидный эффект зарегистрирован в отношении всех вегетативных форм патогенов, в том числе микобактерий, дрожжей и дерматофитов, капсулированных и некапсулированных вирусов (включая вирус бешенства, особенно в сочетании со спиртами), а также простейших, а, при более длительной экспозиции (2–24 час.), также и в отношении бактериальных спор. В зависимости от используемой для тестирования модели, эффективность ПВП-йода *in vitro* может быть выше, равной или ниже, чем эффективность ОКТ и ПГ; 10% кровь овец не оказывает влияния на эффективность. В 10% сывороточном альбумине, и в смеси 4,5% овечьей крови с 4,5% сывороточным альбумином и 1% муцином время экспозиции удваивается, как и в случае с ОКТ [24; 25]. В отличие от ОКТ и ПГ, ПВП-йоду реманентный эффект не свойствен. Продемонстрированное в *in vitro* исследованиях длительное антисептическое действие ПВП-йода обусловлено не истинным реманентным эффектом, как в случае ОКТ и ХГД, а является следствием модифицированной кинетики высвобождения йода из молекулы ПВП в соответствии с закономерностями кинетики второго порядка.

*In vitro* ПВП-йод подавляет образование и высвобождение медиаторов воспаления за счет снижения экспрессии бактериальных экзотоксинов, ингибирования избыточного высвобождения молекул медиатора и активности иммунных эффекторных клеток человека, а также за счет инактивации ферментов, разрушающих ткани. В результате химических реакций с физиологическими H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> пероксидазными системами в ранах могут образовываться продукты окисления, обладающие более высокой активностью, чем молекулярный йод. В условиях *ex vivo* и на животных моделях К-йод демонстрирует выраженный эффект в отношении формирующих био-

пленки *S.aureus* и *P.aeruginosa*. Варьирующие эффекты препаратов йода в отношении биопленок объясняются различной доступностью активного йода в разных лекарственных формах.

Применение 2% ПВП-йода существенно замедляло заживление кожных ран в экспериментах на животных. А вот ПВП-йод-L в экспериментах *in vitro* и на животных способствовал пролиферации и улучшению микроциркуляции. На животных моделях К-йод способствует регенерации эпителиальных клеток и, соответственно, заживлению ран. К-йод продемонстрировал хорошую переносимость и не вызывал раздражения при лечении ОБПА (окклюзионной болезни периферических артерий)-ассоциированных язв. С этой информацией согласуются данные гистологических исследований, показавшие отсутствие повреждения тканей при применении К-йода для лечения хронических экссудативных ран [155]. Не было получено каких-либо данных, свидетельствующих о нейротоксичности, мутагенности, канцерогенности или тератогенности препарата. 0,45% К-йод не продемонстрировал цитотоксичности в культуре клеток (фибробластов).

ВТЯГ — венозные трофические язвы голени;  
ПРИ — послеоперационная раневая инфекция

Йодофоры известны своим высоким потенциалом сенсibilизации. У взрослых пациентов без патологии щитовидной железы не следует ожидать ее необратимого повреждения после однократного применения ПВП-йода, но не у недоношенных детей, новорожденных и детей младшего возраста. Однако даже у пациентов без патологии щитовидной железы ПВП-йод не рекомендуется применять более 7 суток из-за риска нарушения ее функции. Описаны и другие редкие экстрагипотиреоидные побочные эффекты, такие как йодные угри, насморк, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит, отек околоушных желез и нарушение функции почек. Применение К-йода может спровоцировать кратковременную боль.

ПВП-йод, как правило, не нарушает заживление ран в клинической практике. Однако в некоторых случаях в контрольных группах регистрировали лучшие исходы, вероятно, обусловленные действием К-йода, хотя в целом ПВП-йод демонстрирует худшие результаты, чем ОКТ и ПГ с точки зрения биосовместимости [29]. С одной стороны, было показано, что ПВП-йод менее удобен, чем медицинский мед, и менее эффективен в сокращении размера раны, чем повязки с серебром, но с другой стороны, ПВП-йод превосходит и серебряные, и К-йодные повязки, поскольку снижает интенсивность боли во время перевязки.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ПВП-йод-L продемонстрировал более высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с ХГД-пропитанным слоем на сетчатом трансплантате. В целом, йодофоры не имеют существенных преимуществ по сравнению с ПГ, активными ингредиентами и раневыми повязками, содержащими

серебро, медицинский мед и другие средства не из группы антисептиков. Использование антисептических и цитотоксических свойств йода в лечении патологической грануляционной или гипергрануляционной ткани представляет особый интерес в контексте заживления ран. Это обусловлено механизмом действия, т. е. патофизиологическим подходом в предотвращении разрушения тканей через обуздание низкоагрессивной инфекции, что существенно отличается от механизма действия традиционных методов, например, эффектов травления нитратом серебра или хирургической резекции. Через 2–3 недели лечения йодной марлей хрупкая и кровоточащая гипергрануляционная ткань превращается в стабильные, здоровые и наполненные жизнью грануляции.

Учитывая широкую доступность новых антисептиков, решение о применении йодофоров должно быть тщательно взвешено. Длительное применение ПВП-йода диктует необходимость периодически проверять функцию щитовидной железы у пациентов с эутиреоидным зобом или с любым известным заболеванием щитовидной железы, во время беременности и лактации; функцию щитовидной железы следует также проверить до начала активного применения ПВП-йода у недоношенных и новорожденных детей и у детей в возрасте до 6 месяцев. В силу цитотоксичности ПВП-йода не рекомендуется его повторное использование для лечения хронических ран, особенно для обработки трансплантированных кожных сетчатых графтов (это не относится к ПВП-йоду-L).

Противопоказаниями к применению К-йода являются: аллергия к ПВП-йоду, гипертиреозный зоб, герпетический дерматит Дюринга, лечение радиоактивным йодом в анамнезе или предстоящее. Тиреоидит Хашимото, беременность, лактация и возраст до 12 лет являются дополнительными противопоказаниями к применению К-йода.

### Не рекомендуемые и устаревшие антисептики

В современной практике на место ХГД приходят ОКТ и ПГ, а в случае острых укушенных ран — ПВП-йод. Основные причины замены — риск анафилаксии, селекция резистентных штаммов и повышенная цитотоксичность по сравнению с ОКТ и ПГ. Местное применение сульфадиазина серебра утратило свое значение после выхода рекомендации избегать местного применения химиотерапевтических средств, а также в силу его цитотоксичности, риска абсорбционных побочных эффектов и нежелательного образования труднорастворимых комплексов с белками в раневом ложе, что делает практически невозможным осмотр раны (определение глубины ожога) у ожоговых пациентов. Сформировавшийся адгезивный струп может стать причиной несвоевременного выполнения хирургического вмешательства у пациентов с глубокими ожогами второй степени.

ОКТ: 0,1% раствор ОКТ/ФЭ подходит для лечения острых, контаминированных и травматических ран, в том числе колонизированных MRSA, благодаря проникнове-

нию в глубокие слои тканей. Для хронических ран предпочтительны препараты с 0,05% ОКТ. Производители предлагают гели и растворы в сочетании с поверхностно-активным этилгексилглицерином.

**Полигексанид (ПГ):** На основании опубликованных данных можно дать следующие рекомендации: степень рекомендации А (= поддержана высоким уровнем доказательности, применение препарата обосновано): терапевтический вариант для острых травматических ран, хронических язв и ожогов второй степени, поскольку ПГ обладает обезболивающим действием; степень рекомендации В (= поддержана средним уровнем доказательности, решение об использовании принимает врач): (экономически) эффективное лечение раневых инфекций, торпидных ран с умеренной экссудацией, способствует заживлению ран. Поэтому ПГ можно рассматривать как препарат первой линии для лечения инфицированных хронических и ожоговых ран (гель, повязка). Более того, ПГ обеспечивает эффективную деколонизацию MRSA в хронических ранах. В хирургии ПГ снижал частоту послеоперационных раневых инфекций после первичной хирургической санации, частоту инфекций в области наружных входных портов фиксатора, и в области стернотомических швов в кардиохирургии. Однако, в силу ретроспективного дизайна когортного исследования на малой выборке, для подтверждения последних показаний требуются дополнительные данные. Спектр активности ПГ охватывает грамотрицательные полирезистентные бактерии. Впрочем, имеющиеся результаты исследований широкого спектра активности оставляют некоторые сомнения по поводу эффективности ПГ в отношении ВРЭ [25].

**Гипохлорит:** NaOCl или NaOCl/HOCl являются препаратами первого выбора для одно- и многократной интенсивной антисептической обработки контаминированных травматических ран и повторной антисептической обработки хронических ран на протяжении всей фазы очищения в раневом процессе. Обеспечивает эффективную эрадикацию MRSA в случае колонизации. Допускается контакт OCl- с нервными тканями и брюшиной, т.е. он разрешен для антисептической обработки ран ЦНС и перитонеального лаважа.

**ПВП-йод:** Согласно выводам последнего систематического обзора ПВП-йод более не рекомендуется использовать для лечения хронических ран. Впрочем, это не относится к липосомальной форме ПВП-йода, (ПВП-йод-L), которая способствует эпителизации ран. Адекватные исследования улучшенных составов ПВП-йода отсутствуют; следовательно, эффективность липосомального ПВП-йода в заживлении хронических ран на данном этапе однозначно оценить невозможно. Аналогичная ситуация и с доказательствами по применению ПВП-йода в качестве очищающего средства для профилактики послеоперационных раневых инфекций после вмешательств по поводу острых травматических повреждений мягких тканей [20]. Однако, в сочетании со спиртом, например

этанолом, ПВП-йод по-прежнему является препаратом первого выбора для профилактики инфекции при острых колотых, резаных, укушенных или огнестрельных ранениях из-за его способности глубоко проникать в раны. Необыкновенная способность ПВП-йода проникать глубоко в ткани (только на водной основе!) позволяет рассматривать его как средство выбора для обработки разможенных тканей травматических ран, полученных в результате автомобильных аварий или взрывов.

### Основные правила антисептической обработки в лечении ран в зависимости от типа раны

Применение антисептического средства требует соблюдения следующих правил:

- Знание правильного диагноза (т.е., этиологии) в случае любой хронической, незаживающей раны! Лучший антисептик будет неэффективным, если не лечить первопричину инфекции.
- Очищение и санация (хронических) ран имеют решающее значение! В противном случае, антисептики неэффективны.
- Лечение любой раны должно соответствовать фазе ее заживления, особенно это касается перевязок. Каждая перевязка должно быть сделана тщательно и скрупулезно, следуя основным правилам антисептики.

В принципе, терапевтический режим должен быть пересмотрен после 2 недель безуспешного применения антисептика, включая дополнительную диагностику и, например, анализ местного кровотока, чтобы не продолжать бесполезное лечение бесконечно. Хотя для антисептических растворов обычно не устанавливают ограничений по продолжительности применения в силу их статуса изделия медицинского назначения, тем не менее, к такой практике следует прибегнуть, когда становится очевидной их неэффективность.

Было показано, что однократное орошение / промывание антисептическим средством снижает частоту послеоперационных раневых инфекций после хирургических вмешательств по поводу острых контаминированных ран [20]. Это в равной мере относится и к интраоперационному орошению/промыванию раны перед ее ушиванием.

Антисептики показаны для лечения критически колонизированных и инфицированных хронических ран, для предотвращения развития инфекции в острых ранах с повышенным риском инфекции, включая укушенные, колото/резанные раны и ожоги, для деколонизации ран, колонизированных полирезистентными микроорганизмами, и для профилактики послеоперационной раневой инфекции. После продолжительных ( $\geq 1$  час) хирургических вмешательств представляется целесообразным однократное промывание операционной раны, так как за указанное время более 50% всех хирургических перчаток будут контаминированы.

В связи с малочисленностью клинических исследований выбор антисептиков основывается как на докли-

нических, так и на клинических исследованиях неоднородного качества и дизайна. После оценки характеристик и доступных исследований можно заключить, что ПГ является антисептиком выбора для лечения критически колонизированных и инфицированных хронических ран, и ожогов. ПВП-йод является препаратом первого ряда для лечения укушенных, колото/резанных и огнестрельных ран, в то время как ПГ и гипохлорит превосходят ПВП-йод в случае острых контаминированных и хронических ран. Комбинации ОКТ/ФЭ следует отдать предпочтение для деколонизации инфицированных ран и ран, колонизированных полирезистентными микроорганизмами. Гипохлорит является антисептиком выбора для перитонеального лаважа или промывания других полостей с недостаточным дренированием, а также в случаях потенциального контакта антисептика с тканями ЦНС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hirsch T, Koerber A, Jacobsen F, et al. Evaluation of toxic side effects of clinically used skin antiseptics in vitro. *J Surg Res.* 2018;131(11):1279–1284. Doi: 10.1016/j.jss.2009.04.029.
- Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007;39(3):162–176. Doi: 10.1080/07853890701195262.
- Costa SS. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: an update. *Open Microbiol J.* 2013;7:59–71. Doi: 10.2174/1874285801307010059.
- Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;27(2-3):341–353. Doi: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0.
- Hetem DJ, Bonten MJ. Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2013;85(4):249–256. Doi: 10.1016/j.jhin.2013.09.006.
- Then RL, Kohl I, Burdeska A. Frequency and transferability of trimethoprim and sulfonamide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Chemother.* 1992;4(2):67–71. Doi: 10.1080/1120009x.1992.11739142.
- Heuer H, Smalla K. Manure and sulfadiazine synergistically increased bacterial antibiotic resistance in soil over at least two months. *Environ Microbiol.* 2007;9(3):657–666. Doi: 10.1111/j.1462-2920.2006.01185.x.
- Kopmann C, Jechalke S, Rosendahl I, et al. Abundance and transferability of antibiotic resistance as related to the fate of sulfadiazine in maize rhizosphere and bulk soil. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;83(1):125–134. Doi: 10.1111/j.1574-6941.2012.01458.x.
- Mayer KH. Review of epidemic aminoglycoside resistance worldwide. *Am J Med.* 1986;80(6B):56–64. Doi: 10.1016/0002-9343(86)90480-8.
- Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(1):11–18. Doi: 10.1093/jac/41.1.11.
- Upton A, Lang S, Heffernan H. Mupirocin and *Staphylococcus aureus*: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(3):613–617. Doi: 10.1093/jac/dkg127.
- Simor AE, Stuart TL, Louie L, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3880–3886. Doi: 10.1128/AAC.00846-07.
- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz. S3 Leitlinie Reg. No. 091-001. 2012.
- Acton C, Barrett S, Beldon P, et al. *Best practice statement: the use of topical antiseptic/ antimicrobial agents in wound management.* 2nd ed. Available at: [http://www.wounds-uk.com/pdf/content\\_9969.pdf](http://www.wounds-uk.com/pdf/content_9969.pdf).
- World Health Organization. *Prevention and management of wound infection: guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies.* 2008. Available at: [http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines\\_prevention\\_and\\_management\\_wound\\_infection.pdf](http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf).
- Kramer A, Assadian O, Below H, et al. Wound antiseptics today — an overview. In: Willy C, editor. *Antiseptics in surgery — update 2013.* Berlin: Lindqvist; 2013. pp. 85–111.
- Schlüter B, König W. Microbial pathogenicity and host defense mechanisms: crucial parameters of posttraumatic infections. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;38(6):339–347. Doi: 10.1055/s-2007-1014046.
- Thomson PD. Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound. *Ostomy Wound Manage.* 2000;46(suppl 1A):77S–82S.
- Roth B, Neuenschwander R, Brill F, et al. Effect of antiseptic irrigation on infection rates of traumatic soft tissue wounds: a longitudinal cohort study. *J Wound Care.* 2017;26(3):1–6. Doi: 10.12968/jowc.2017.26.3.79.
- White RJ, Cutting KF. Critical colonization — the concept under scrutiny. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(11):50–56.
- Eisenbeiss W, Siemers F, Amtsberg G, et al. Prospective, double-blinded, randomized controlled trial assessing the effect of an Octenidine-based hydrogel on bacterial colonisation and epithelialization of skin graft wounds in burn patients. *Int J Burns Trauma.* 2012;2(2):71–79.
- Dissemond J, Assadian O, Gerber V, et al. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polyhexanide: a practice-orientated expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(5):245–255. Doi: 10.1159/000327210.
- Pitten FA, Werner HP, Kramer A. A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Inf.* 2003;55(2):108–115. Doi: 10.1016/s0195-6701(03)00260-3.
- Schedler K, Assadian O, Brautferger U, et al. Proposed phase 2/step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, chlorhexidine digluconate, polihexanide and octenidine dihydrochloride. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):143. Doi: 10.1186/s12879-017-2220-4.
- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, et al. [Polyhexamethylbiguanid (PHMB) as preoperative antiseptic for cataract surgery. (In German).] *Ophthalmologe.* 2004;101(4):377–383. Doi: 10.1007/s00347-003-0933-9.
- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, et al. [Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial. (In German).] *Ophthalmologe.* 2005;102(11):1043–1050. Doi: 10.1007/s00347-004-1120-3.
- Hoerauf H, Holz FG, Kramer A, et al. [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists: endophthalmitis prophylaxis intravitreal operative medications input (IVOM) (July 2013). (In German).] *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2013;230(11):1157–1161. Doi: 10.1055/s-0033-1351015.
- Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(6):1281–1287. Doi: 10.1093/jac/dkn125.
- Crabtree TD, Pelletier SJ, Pruett TL. Surgical antisepsis. In: Block SS, editor. *Disinfection, sterilization, and preservation.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 919–934.
- Wiegand C, Abel M, Ruth P, et al. HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polihexanide. *Wound Repair Regen.* 2009;17(5):730–738. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00536.x.
- Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, et al. Topical antimicrobial toxicity. *Arch Surg.* 1985;120(3):267–270. Doi: 10.1001/archsurg.1985.01390270007001.
- Müller G, Langer J, Siebert J, Kramer A. Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(1):1–8. Doi: 10.1159/000350172.
- Cantoni O, Brandi G, Salvaggio L, et al. Molecular mechanisms of hydrogen peroxide cytotoxicity. *Ann Ist Super Sanita.* 1989;5(1):69–73.
- Wilson JR, Mills JG, Prather ID, et al. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care.* 2005;18(7):37–38. Doi: 10.1097/00129334-200509000-00011.
- Kramer A, Hetmanek R, Weuffen W, et al. Wasserstoffperoxid. In: Kramer A, Weuffen W, Kraslinikow AP, et al., editors. *Antibakterielle, antifungale und antivirale Antiseptik — ausgewählte Wirkstoffe.* Handbuch der Antiseptik. Stuttgart: Fischer; 1987. pp. 447–491. Doi: 10.1007/978-3-70-90000-0-11.
- Brudzynski K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Can J Microbiol.* 2006;52(12):1228–1237. Doi: 10.1139/w06-086.