

А.В. БЛЕДНОВ

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ
«КОМБИКСИН» И «ДИОСЕПТ» В КЛИНИКЕ
(КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ)**УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Улучшение результатов и сокращение длительности лечения гнойно-некротических ран является актуальной задачей хирургии. Разработан метод лечения ран, основанный на применении в 1-2 фазы раневого процесса препарата с иммобилизованными формами трипсина и диоксида (Комбиксин), 2-3 фазы – препарата с иммобилизованной формой диоксида (Диосепт). Проведено клиническое испытание ранозаживляющего действия комбинированных перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» для подтверждения клинической эффективности данных препаратов при лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в стационаре. Испытание проведено по протоколу простого слепого рандомизированного исследования с позитивным контролем на 40 пациентах. Выделены группы с гнойно-некротическими ранами и трофическими язвами. Установлена высокая эффективность новых перевязочных средств в обеих группах, ускорение очищения ран и сокращение сроков подготовки ран к пластическому закрытию в 2-3 раза. Применение новых препаратов не сопровождалось побочными реакциями.

Ключевые слова: метод лечения ран и язв, комбинированные перевязочные средства, сокращение фазы воспаления, протеолитическая очистка ран.

Improvements of the results and shortening in treatment period of pyo-necrotic wounds remain rather actual surgical problem. The method of wounds treatment has been worked out, which is based on the application at the 1st and 2nd phases of wound process the preparation with immobilized forms of trypsin and dioxidin (Combixin); during the 2nd and 3rd phases – the preparation with immobilized form of dioxidin (Diosept). Clinical probation of wound-healing effects of the combined dressing preparations “Combixin” and “Diosept” has been performed to prove clinical efficiency of the given preparations in treatment of in-patients with pyo-inflammatory diseases. The testing has been performed using simple blind investigation with positive control in 40 patients. The groups with pyo-necrotic wounds and trophic ulcers have been singled out. High efficiency of new dressing preparations has been established in both groups. Acceleration of wound clearance and terms shortening of wound preparing to the plastic closure has also been 2-3 times more effective. Application of new preparations hasn't been followed by any side effects.

Keywords: method of wounds and ulcers treatment, combined dressing preparations, inflammation phase reduction, proteolytic wounds clearance.

Улучшение результатов и сокращение длительности лечения гнойно-некротических ран является актуальной задачей хирургии.

Сроки лечения больных с острыми и хроническими ранами, трофическими язва-

ми могут быть изменены за счет сокращения первой фазы раневого процесса (очищения и воспаления), применения активной хирургической тактики и раннего пластического закрытия ран. Общеизвестным

стандартом ведения ран является активное применение хирургической обработки ран и протеолитического очищения раневой поверхности. Однако протеолитические ферменты нестабильны и быстро инактивируются в ране (20-40 минут) [1]. Решением данной проблемы является применение иммобилизованных форм ферментов и антисептиков.

Местное (топическое) лечение ран зависит от фазы раневого процесса. Цели и задачи для каждого этапа различаются, соответственно должны применяться различные действующие вещества [2].

В результате ранее проведенных исследований нами разработана серия перевязочных средств, содержащих иммобилизованные формы ферментов и антисептиков в различных комбинациях [3]. Выполнены доклинические испытания созданных препаратов на животных. Установлена высокая эффективность и значительное сокращение 1 фазы раневого процесса, сокращение сроков заживления кожной раны в эксперименте [4]. В результате разработан метод лечения ран, основанный на применении в 1-ой – 2-ой фазе раневого процесса препарата с иммобилизованными формами трипсина и диоксидина (Комбиксин), 2-ой – 3-ей фазе – препарата с иммобилизованной формой диоксидина (Диосепт).

Совместно с УП «Борисовский завод медпрепаратов» разработана нормативная документация и выпущена опытная партия перевязочных средств. Разработана и утверждена МЗ РБ программа клинических испытаний. Получено разрешение на применение новых перевязочных средств в клинике.

Цель исследования: оценка ранозаживляющего действия комбинированных перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» и подтверждение клинической эффективности данных препаратов при лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в стационаре.

Материалы и методы

Исследование было проведено по протоколу простого рандомизированного клинического испытания на 4 параллельных группах пациентов с позитивным контролем. Рандомизация выполнялась методом игральных костей.

Показаниями к применению перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» являются раны, нуждающиеся в протеолитической очистке раневой поверхности и подавлении раневой инфекции. К ним относятся раны с гнойным отделяемым, наличием некрозов мягких тканей, налетом фибрина, патологическими грануляциями. Эти препараты могут использоваться при различной хирургической патологии: гнойные и язвенные поражения кожи и мягких тканей различной локализации, абсцессы, флегмоны; гнойно-некротические раны с большим количеством отделяемого; гнойные осложнения при хирургических вмешательствах; огнестрельные и колотые раны; ожоговые раны различной локализации; отморожения.

Ввиду существенных различий в подходах и сроках лечения ран и трофических язв данные патологии изучались отдельно. Исследование клинической эффективности перевязочных средств проводилось на группах больных с посттравматическими (постоперационными) ранами и трофическими язвами венозной этиологии.

В исследование включалось 40 пациентов обоего пола, соответствующих всем критериям включения и не имеющих ни одного критерия исключения.

Пациенты контрольной группы получали стандартное местное лечение в соответствии с нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Критериями включения больных в испытания являлись: возраст от 18 до 70 лет

Таблица 1

Характеристика групп

	Группы	1 фаза	2-3 фазы	N	M	Ж	Возраст
Посттравматические инфицированные раны	1 опыт	Комбиксин	Диосепт	10	6	4	42,6±13,1
	2 контроль	Препараты протокола 1	Препараты протокола 2	10	3	7	47,9±14,3
Трофические язвы	3 опыт	Комбиксин	Диосепт	10	6	4	54,6±11,8
	4 контроль	Препараты протокола1	Препараты протокола2	10	3	7	62,8±2,6

обоего пола, наличие раны или язвы раны с площадью раневого дефекта не >5% от площади тела, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения больных из испытаний являлись: наличие выраженной артериальной недостаточности в области раневого дефекта, серьезной сопутствующей патологии (почечно-печеночная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность), психические заболевания в анамнезе и в настоящий период, беременность. Также исключались лица, злоупотребляющие алкоголем, с лекарственной или наркотической зависимостью.

В качестве критерия окончания испытания для отдельного больного выбрано наличие полного очищения раневой поверхности и готовности к пластическому закрытию раны. Под этим понимали отсутствие гнойного отделяемого, появление зрелой грануляционной ткани, отсутствие отека тканей, высокая вероятность приживления кожного лоскута. Окончание испытания чаще всего совпадало с датой оперативного закрытия раневого дефекта. Наличие фиксированного графика работы операционной и ее загруженность не позволи-

ло выбрать окончанием испытания дату пластического закрытия раны.

В результате отбора больных и рандомизации были сформированы следующие группы и определен план топического лечения.

1. Группа А с посттравматическими инфицированными ранами с площадью раневого дефекта не >5% от площади тела получает хирургическое лечение и топическое лечение в 1-ой фазе раневого процесса с повязкой Комбиксин, во 2-ой – 3-ей фазе с повязкой Диосепт;

2. Группа Б с посттравматическими инфицированными ранами с площадью раневого дефекта не >5% от площади тела получает хирургическое лечение и протокольное топическое лечение в соответствии с фазами раневого процесса, которое не включает диоксидин и трипсин;

3. Группа В с трофическими язвами венозного происхождения площадью не >5% получает хирургическое лечение и топическое лечение в 1-ой фазе раневого процесса с повязкой Комбиксин, во 2-ой – 3-ей фазе с повязкой Диосепт;

4. Группа Г с трофическими язвами венозного происхождения площадью не >5% получает хирургическое лечение и прото-

кольное топическое лечение в соответствии с фазами раневого процесса, которое не включает диоксидин и трипсин.

Характеристика групп по полу, возрасту и проводимому лечению отражена в таблице 1.

Распределение субъектов в группах по нозологическим формам, тяжести и продолжительности заболевания статистически значимо не отличалось.

Хирургическое лечение осуществляли в равном объеме у всех пациентов. Оно включало в себя хирургическую обработку раны при поступлении: иссечение всех видимо нежизнеспособных тканей, промывание раны антисептиками (перекись водорода и хлоргексидин), дренирование. При перевязках всем больным проводили туалет раны, санацию окружающих тканей. При необходимости выполнялась этапная некрэктомия. Закрывание раневого дефекта осуществляли пластикой расщепленным кожным лоскутом (90%) и местными тканями (5%). В 2-х случаях операция не выполнялась по причине категорического отказа от оперативного лечения.

Всем больным при поступлении назначалась эмпирическая антибиотикотерапия в дозировке, соответствующей массе тела. При наличии устойчивости возбудителя раневой инфекции к применяемым антибиотикам терапия изменялась. Критерием отмены данных препаратов являлась нормализация температуры тела в течение 2-3 дней, исчезновение воспалительных изменений со стороны показателей общего анализа крови, клинически подтвержденная картина эффективности проводимого лечения.

Для топического лечения в опытной группе использовались комбинированные перевязочные средства, содержащие иммобилизованную форму протеолитического фермента (трипсин), противомикробное средство (диоксидин) и ионогенный поли-

мер, обеспечивающий длительное высвобождение активных компонентов в раневую среду. Обоснованием применения препарата «Комбиксин» являлась необходимость протеолитического очищения раны. Перевязки, которые обычно выполняются в фазу очищения раны ежедневно, в фазы созревания грануляций и эпителизации могут производиться через день

Для улучшения условий высвобождения активных компонентов в раневую среду перед укладыванием на раневую поверхность перевязочные средства смачивали физиологическим раствором. Для большей эффективности салфетки поддерживали во влажном состоянии, дополнительно смачивая их 2-3 раза в сутки через фиксирующую повязку. Предотвращение высыхания повязки особенно важно при лечении трофических язв.

Результаты и обсуждение

Эффективность лечения и динамика местного лечения оценивалась по длительности фаз раневого процесса. Сроки наступления 1-ой – 2-ой фаз раневого процесса при лечении гнойно-некротических ран приведены в таблице 2.

При сравнении групп больных в фиксированные сроки 5, 10, 15 сут. и оценке динамики раневого процесса установлено, что применение перевязочных средств с иммобилизованными формами ферментов и антисептиков позволило к 5-ым суткам всех больных с гнойными ранами подготовить к оперативному лечению (таблица 3).

Таким образом, в опытной группе на 6-8 сут. сокращалась длительность фазы очищения, отмечалось более раннее появление грануляций, создавались условия для регенерации эпителия, подготовка к пластическому закрытию достигалась в 3 раза быстрее.

Очищение и подготовка язв к пластическому закрытию потребовало значитель-

Таблица 2

Результаты лечения ран

Группа	Очищение раны, сут	Появление грануляций, сут	Начало видимой эпителизации (краевая)	Готовность раны к пластическому закрытию
Опыт	2,6±0,84	2,3±0,48	3,6±0,84	4±0,94
Контроль	10,8±2,82	6,7±2,36	9,5±1,90	13,4±4,12

*Различия достоверны при $p < 0.002$

Таблица 3

Сравнение групп больных с гнойными ранами в контрольные сроки

Сутки	5		10		15	
	О	К	О	К	О	К
Количество больных						
Очищение раны	10	0	0	5	0	5
Появление грануляций	10	2	0	8	0	0
Начало видимой эпителизации	10	0	0	6	0	4
Готовность раны к пластическому закрытию	10	0	0	2	0	6

Таблица 4

Результаты лечения трофических язв

Группы	Очищение раны, сут	Появление грануляций, сут	Начало видимой эпителизации (краевая)	Готовность раны к пластическому закрытию
Опыт	6,8±4,02	3,2±1,23	5,7±2,36	8,3±4,06
Контроль	17,8±5,59	6,4±1,96	10,1±1,97	18,4±5,93

*Различия достоверны при $p < 0.02$

Таблица 5

Сравнение групп больных с трофическими язвами в контрольные сроки

Сутки	5		10		15	
	О	К	О	К	О	К
Количество больных\группы						
Очищение раны	5	0	4	0	0	6
Появление грануляций	10	4	0	6	0	0
Начало видимой эпителизации	5	0	5	6	0	4
Готовность раны к пластическому закрытию	3	0	5	2	1	4

Таблица 6

**Динамика клинической симптоматики у больных с гнойными ранами
в контрольные сроки**

Сроки, сутки	1		5		10		15	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Отек	3,9±1,2	2,7±1,7	8,5±0,5	5,4±1,1	10	7,6±1,3	10	8,2±0,8
Отделяемое	3,2±1,1	2,4±1,4	8,5±0,5	5,1±1,1	10	7,1±1,4	10	8±0,7
Гиперемия	2,7±1,2	2,4±1,7	8,8±0,4	5,1±1,1	10	7,1±1,2	10	8±0,7
Болевой синдром	3,5±1,3	3,1±0,4	8,5±0,5	5±0,0	10	6,8±0,6	10	7,6±0,5
Субъективная оценка	3±0,7	2,2±1,1	4,8±0,4	3±0,9	5	3,8±1,3	5	4,6±0,9
Достоверность различий			0,001					

Таблица 7

**Динамика клинической симптоматики у больных
с трофическими язвами в контрольные сроки**

Сроки, сутки	1		5		10		15	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Отек	4,1±0,7	2,7±0,5	7,5±1,1	4,6±0,5	9±1,2	6,1±0,7	8	7,7±0,9
Отделяемое	3±0,8	2,6±0,5	7,4±1,3	4,4±0,8	8,6±1,1	5,8±1,0	8	7,6±0,5
Гиперемия	3±0,7	2,6±0,8	7,5±1,4	4,4±1,0	8,6±1,1	5,8±0,0	8	7,6±0,5
Болевой синдром	4,3±1,1	3,3±0,5	7,6±1,0	4,9±0,7	8,2±1,3	6,4±0,7	7,0	7,6±0,8
Субъективная оценка	2,2±0,6	2±0,5	4±0,7	3±0,6	4,4±0,9	3,5±0,5	4	4,2±0,7
Достоверность различий			0,001		0,001			

но большее количество времени. У больных отмечалась высокая резистентность к терапии, одновременное протекание всех фаз раневого процесса в пределах одного язвенного дефекта. Перерывы в местном лечении, связанные с графиком работы перевязочных кабинетов, часто приводили к появлению налетов фибрина, регрессу в состоянии раневой поверхности. В связи с этим было сформировано положение, что необходимо проводить перевязки ежедневно, особенно на заключительном этапе подготовки язв к оперативному лечению. В ряде случаев очищение язв при применении протеолиза происходило на 2-е – 3-и сутки. Осторожность, отсрочка оперативного лечения при дальнейшем применении

перевязочных средств приводили к ухудшению состояния язвы и удлинению сроков лечения. Это может быть связано с активацией тканевых антиферментных систем и расценено как рекомендация к раннему пластическому закрытию аутокожей (таблица 4).

Сравнение опытной и контрольной групп в фиксированные сроки выявляет, что при применении новых перевязочных средств значительно сокращается 1-я фаза раневого процесса, которая протекает одновременно с появлением и созреванием грануляционной ткани. Также раньше создаются условия для краевой эпителизации (таблица 5).

Таким образом, при лечении трофических язв применение перевязочных средств

«Комбиксин» и «Диосепт» позволяет значительно ускорить очищение раны, которое наступает на 6-10 суток раньше, чем в контрольной группе. На 3 суток раньше появляются грануляции, готовность раны к пластике достигается на 10 дней раньше, или 2,2 раза быстрее.

Кроме длительности фаз раневого процесса также исследовалась динамика клинической симптоматики. Она оценивалась по нескольким шкалам: субъективная: улучшение самочувствия в процессе лечения (оценивал пациент по 5-балльной шкале); наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (оценивал пациент); объективная: (наличие отека, гиперемии, отделяемого) оценивал врач по 10-балльной шкале. Меньшему количеству баллов соответствовали более выраженные проявления. Группы сравнивались на следующий день после начала лечения, а также на 5-е, 10-е и 15-е сутки.

При лечении ран было установлено, что в опытной группе быстро происходило купирование воспалительных явлений, уменьшение отека, болей. Больные субъективно отмечали улучшение самочувствия (таблица 6).

При лечении трофических язв различия в протекании процесса установлены в сроках 5 и 10 суток. В эти сроки больные опытной группы отмечали значительное улучшение самочувствия, уменьшался отек, количество отделяемого из язв (таблица 7).

Препараты «Комбиксин» и «Диосепт» эффективно подавляли раневую инфекцию, так, уже через день после начала их применения у больных отмечалось уменьшение клинических проявлений инфекции (уменьшение отека, количества отделяемого, гиперемии). К 5-ым суткам у больных с гнойно-некротическими ранами практически не было раневого отделяемого. У больных с трофическими язвами при микроби-

ологическом исследовании определялась патогенная и условно-патогенная флора, высокоустойчивая к аминогликозидам и цефалоспорины 1-ого – 3-ого поколения. Однако к 5 суткам происходило купирование раневой инфекции, уменьшение количества отделяемого.

Для оценки переносимости и безопасности лечения были сформированы критерии, в соответствии с которыми ежедневно оценивался процесс лечения. У всех больных опытной группы отмечена хорошая переносимость. В одном случае пациентка отмечала жжение в области раны при первом применении средств с ферментами, однако в последующем неприятные ощущения не беспокоили.

Таким образом, при применении комбинированных средств «Комбиксин» и «Диосепт» побочных реакций и непереносимости не выявлено, противопоказаний к применению не установлено.

Выводы

1. Комбинированные перевязочные средства «Комбиксин» и «Диосепт» являются эффективными препаратами для лечения гнойных ран и трофических язв.
2. Применение иммобилизованных форм иммобилизованных ферментов позволяет в 2-3 раза сократить сроки дооперативного лечения.
3. Перевязочные средства «Комбиксин» и «Диосепт» эффективно подавляют раневую инфекцию.
4. Применение новых перевязочных средств хорошо переносится больными и не сопровождается развитием побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 280-281.

2. Парамонов, Б. А. Ожоги: руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – Спб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.

3. Бледнов, А. В. Разработка и применение иммобилизованных форм протеолитичес-

ких ферментов в медицине / А. В. Бледнов // Вестник фармации. – 2005. – Т.27, N 1. – С.9-17.

4. Бледнов, А. В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 9-19.

Поступила 10.05.2007 г.