

616-001.4-022.1-085.7

LOKÁLNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ PROSTŘEDKY K ZÁBRANĚ ROZVOJE RANNÉ INFEKCE

Plk. doc. MUDr. Ladislav VYKOUŘIL, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Přes značné množství antimikrobiálních látek, které jsou stále vyvíjeny, je problematika rozvoje infekce rány, zvláště rány vzniklé v mimořádných podmínkách (katastrofy, hromadná neštěstí, za války), kdy se raněný dostane k chirurgickému ošetření opožděně, stále živá. Antimikrobiální látky v minulosti úspěšně se stávají téměř neúčinnými v důsledku vývoje rezistence mikrobiálních kmenů. Proto jsou hledány stále nové a účinnější preparáty. Nepřímo pak řeší problém rezistence na tyto látky optimalizace léčivé formy. Důležitým aspektem účinnosti antimikrobiálních látek je doba jejich působení a minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Lokální aplikací dosáhneme MIC mnohem snadněji. Je výhodnější tam, kde je sníženo prokrvení v místě rány a kde jsou nekrotické tkáně. Tam se celkově podané antibiotikum nedostane. Problémem účinnosti lokálně podané antimikrobiální látky je krátká doba účinku. Prodloužení doby uvolňování léčivé látky v místě aplikace lze realizovat využitím vhodného nosiče - polymeru s inkorporovaným chemoterapeutikem, které se z něj bude uvolňovat postupně po potřebnou dobu tak, aby zabránilo rozvoji infekce. Jako nosiče jsou výhodnější nestabilní biodegradovatelné materiály, které není nutno následně z rány odstraňovat.

Ve zdravotnickém zabezpečení naší armády dosud chybí vhodné antibiotikum, které by již v rámci první pomoci či první lékařské pomoci bylo možno aplikovat do rány ještě před jejím chirurgickým ošetřením. Díky tomuto opatření se zabrání rozvoji infekce v ráně hlavně v případech, kdy chirurgické ošetření rány je z nejrůznějších důvodů opožděné. Nelze však předpokládat, že by tím bylo možno chirurgické ošetření nahradit. Zkušenosti a předchozí výzkumy prokázaly, že aplikace antibiotika má tím větší význam, čím je rána hlubší, hlavně pak u střelných ran s dlouhým střelným kanálem. U takovýchto ran je nezbytné, aby antibiotikum ve vhodné formě bylo aplikováno do celého střelného kanálu, což v mnoha případech (průstřel stehna apod.) vyžaduje použití aplikátoru.

Co se týká antibiotika či jiného antimikrobiálního prostředku, je nezbytné, aby bylo širokospektré s působností na aerobní i anaerobní infekci po dobu 3 až 5 dnů. To je doba, kdy lze předpokládat, že i v nepříznivých podmínkách se raněný dostane k chirurgickému ošetření i s typem poranění, které bude k odbornému ošetření odsunováno až ve 2. pořadí. A to je doba, která při udržení účinné kon-

centrace antibiotika v ráně zpravidla postačí k zábraně rozvoje ranné infekce, tedy splňuje požadavky nejen profylaktické, ale i léčebné.

Žádoucí je tedy antimikrobiální prostředek v depotní formě, který rychle dosáhne lokálně dostatečného účinku (inhibiční koncentrace) bez většího kolísání koncentrace léčivé látky a bez nutnosti opakovaného podání s délkou liberace účinné látky po dobu 3 až 5 dnů.

Takovéto podání je možné označit jako profylaktické nejen při poskytování první pomoci a první lékařské pomoci, ale i po chirurgickém ošetření rány či při náročnějších chirurgických operacích, kdy lze lokální prostředek použít společně s celkovým (systémovým) podáním antibiotika. Pokud by byl takový preparát součástí individuální výbavy vojáka, mohl by být aplikován bezprostředně po zranění v rámci první pomoci formou vzájemné pomoci i svépomoci.

Terapeutické podání určuje preparát k lokální léčbě infekce po chirurgickém ošetření ložiska zánětu (otevření abscesů, incizi v místě anaerobní infekce apod.).

Na podkladě potřeby naší armády byl už v roce 1990 zadán výzkumný úkol ANTIMIKRO: Antimikrobiální přípravek založený na biodegradovatelných polymerních mikročásticích, jehož odpovědným řešitelem je RNDr. Milan Dittrich, CSc. z Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, kterému se spolu s kolektivem spolupracovníků z jeho pracoviště, ale i z VLA JEP Hradec Králové (katedry epidemiologie a válečné chirurgie) podařilo nalézt a úspěšně vyzkoušet kompozici biodegradovatelného přípravku založeného na polyesterových a oligoesterových částicích s kombinací nejméně 2 antimikrobiálně účinných látek, která je chráněna českým patentem.

Ze závěrů preklinických zkoušek těchto preparátů vyplývá, že ověřované vzorky vykazují významný antimikrobiální efekt s prodlouženým účinkem minimálně po dobu 6 dnů v léčbě experimentální infikované rány měkkých tkání. Následovat budou klinické zkoušky těchto preparátů a pak už zbývá jejich registrace a předání do výroby.

V této době nabízí Armádě České republiky firma Schering-Plough preparát GARAMYCIN-SCHWAMM – kolagenovou houbu s gentamycinem. Je to rovněž depotní lokální antibiotikum, které dosahuje v ráně vysoké koncentrace antibiotika bez systémové toxicity. Má významný hemostatický efekt a nosič - kolagen se zcela resor-

buje. Je to ojedinělý preparát, který nemá zatím ve světě náhradu. Gentamycin je širokospektré antibiotikum, které při koncentraci větší než 250 µg/ml působí baktericidně i na mikroby s vysokou rezistencí (pseudomonas, gramnegativní tyčky, enterokoky). Garamycin aplikovaný do rány vytváří v prvních 24 hodinách koncentraci vyšší než 1500 µg/ml, zatímco sérová koncentrace činí asi 1,0 µg/ml. Koncentrace v účinné výši klesá v místě aplikace během 3 až 5 dnů.

Z pohledu potřeby válečné chirurgie je to tedy ideální depotní antimikrobiální prostředek k lokálnímu použití. Degradace kolagenu makrofágy uvolňuje gentamycin, navíc kolagen vykazuje výraznou hemostatickou aktivitu. Garamycin je ve formě houby rozměrů 10x10x0,5 cm, lze ho snadno stříhat na menší kousky a poddajný je až po zvlhnutí, kdy se stává lepkavým. Jeho aplikace do úzkého, dlouhého střelného kanálu bude asi obtížnější. Jiné způsoby aplikace mohou být značně diferencované a snadnější. Problémem je však jeho vysoká cena - kolem 1600 Kč/kus. Menší balení uvedené v prospektu se k nám zatím nedováží. Vysoká cena je však relativní, zvážíme-li cenu antibiotik podaných celkově k dosažení léčebného účinku.

Lze předpokládat, že cena preparátu ANTIMIKRO bude podstatně nižší a jeho aplikační forma (prášková či jiná) umožní v některých případech snazší aplikaci, takže preparát bude moci aplikovat i laik.

Vlastní zkušenosti s preparátem GARAMYCIN máme nevelké. Pro jeho vysokou cenu byl na Chirurgické klinice FN v Hradci Králové, která je klinickou bází katedry válečné chirurgie VLA JEP, použit málo, přestože jeho účinky byly velmi dobré. Použit byl spíše v terapeutické než profylaktické indikaci.

Závěr

Vývoj přípravku ANTIMIKRO dosud není ukončen. Z dosavadních výsledků výzkumu lze předpokládat, že tento preparát bude možno použít k

profylaxi rozvoje rané infekce v rámci první pomoci a první lékařské pomoci. Použití preparátu GARAMYCIN bude vhodné až v rámci odborné chirurgické pomoci. Množství zásob tohoto preparátu ve zdravotnickém oddílu brigády či v chirurgické nemocnici nemocniční základny ovlivní jistě jeho cena a doba použitelnosti 2 roky.

Později, až bude k dispozici konečná forma přípravku ANTIMIKRO, bude možno porovnat jeho vlastnosti s GARAMYCINEM a posoudit, zda v rámci obměny se etapa odborné chirurgické pomoci může bez GARAMYCINU obejít a být nahrazena ANTIMIKREM.

Souhrn

Infekční komplikace poranění za války a v mimořádných podmínkách jsou příčinou prodloužení doby léčení, zhoršení výsledků léčby, často i úmrtí. Dochází k tomu v důsledku opožděného poskytnutí chirurgického ošetření. Problematika použití antimikrobiálních prostředků v profylaxi je značně složitá, zdá se, že nejvýhodnější je použití lokální v depotní formě. Českým patentem je chráněna kompozice pod názvem ANTIMIKRO, která byla sestavena na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové a osvědčila se v preklinických zkouškách. Komerční prostředek GARAMYCIN-SCHWAMM firmy Schering-Plough (kolagenová houba s gentamycinem) je ojedinělý preparát podobných požadovaných vlastností pro potřebu válečné chirurgie, jeho cena však omezuje širší použití.

Literatura u autora

Klíčová slova: Ranná infekce; Lokální depotní antimikrobiální prostředky.

Do redakce došlo 16. 7. 1998