



М.В. ЖУЧКОВ¹, Е.Е. БОЛЬШАКОВА¹, Д.Б. СОНИН¹, У.В. ЖУЧКОВА²

¹ ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань, Россия

² ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Рязань, Россия

МЕСТО И РОЛЬ ТОПИЧЕСКИХ АНТИСЕПТИКОВ В ТЕРАПИИ ОЖОГОВ КОЖИ: ПОЗИЦИЯ ДЕРМАТОЛОГА

В статье приводятся данные литературы и собственные наблюдения авторов, посвященные современному состоянию вопроса о клиническом применении октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола в клинической и амбулаторной хирургии при термических ожогах кожи.

Ключевые слова: октенидина дигидрохлорид, феноксиэтанол, МестаМидин-сенс, амбулаторная хирургия

M.V. ZHUCHKOV¹, E.E. BOLSHAKOVA¹, D.B. SONIN¹, U.V. ZHUCHKOVA²

¹ Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Ryazan, Russia

² City Clinical Emergency Care Hospital, Ryazan, Russia

PLACE AND ROLE OF TOPICAL ANTISEPTIC AGENTS IN THE TREATMENT OF SKIN BURNS FROM THE STANDPOINT OF A DERMATOLOGIST

The article presents the literature data and the authors' own observations on the current state of the issue in the clinical use of octenidine dihydrochloride and phenoxyethanol in thermal burns of the skin in clinical and outpatient surgery.

Keywords: octenidine dihydrochloride, phenoxyethanol, MestaMidin-Sens, outpatient surgery

ВВЕДЕНИЕ

С хирургической точки зрения «ожог» представляет собой один из этиопатогенетических вариантов травмы кожи, формирующийся при воздействии разнообразных экзогенных факторов (физических, химических, радиационных и пр.).

Наиболее частыми в амбулаторной хирургической практике являются термические ожоги, составляющие около 80–90% от всех случаев такого рода ирритантного дерматита. В зависимости от характера действия этиологического фактора в клинической хирургии ожоги подразделяют на дистанционные и контактные. Глубина повреждения при термических ожогах кожных покровов зависит от многих факторов: температуры воздействия, физических характеристик высокотемпературного агента, толщины кожи на соответствующем участке и пр.

ЭТИОЛОГИЯ ОЖОГОВ

С этиологической и патогенетической точки зрения термические, холодовые и химические ожоги кожи

представляют собой своеобразный клинический вариант контактного ирритантного (неаллергического) дерматита [1]. Это положение не потеряло своей актуальности и в настоящее время, так как патогенетические черты воспаления, которое формируется в дерме, и реактивные процессы, возникающие в эпидермисе, под действием критических температур и химических веществ – облигатных ирритантов (кислот и щелочей) во многом сходны [2].

Безусловно, клинические и гистопатологические различия между ожогами, возникающими при воздействии разных этиологических факторов, существуют, но их влияние на морфологические проявления данного вида ирритантного дерматита не столь существенны.

Морфологическая картина биоптатов кожи в области ранее существовавших везикулезных и/или буллезных элементов, возникающих после термического ожога, весьма своеобразна. Верхние слои дермы очень компактны, почти полностью лишены эластических волокон. Эпидермис атрофичен, сосочки дермы сглажены. В сосочках дермы, если они сохранены, определяют спавшиеся

сосуды или гомогенную массу желто-оранжевого цвета, отдельные клетки эндотелия в микропрепаратах практически не определяются. В ретикулярной дерме коллагеновые волокна, как правило, утолщены, гомогенизированы, базофильны. Эластические волокна дермы, как правило, фрагментированы и утолщены. Придатки кожи: сальные и потовые железы значительно деформированы. В гиподерме отмечается выраженное полнокровие [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖГОВ

В амбулаторной хирургической практике, как и в дерматологии, используется классификация ожгов, принятая на XXVII Всесоюзном съезде хирургов СССР в 1960 году. Последняя предполагает выделение четырех степеней тяжести ожгов кожи: 1 степень характеризуется реактивными процессами только в эпидермисе и проявляется формированием гиперемии и незначительной отечностью гиперемизированных участков кожи; 2 степень – патологический процесс, помимо эпидермиса, частично затрагивает сосочковую дерму, что характеризуется образованием макулезных эритематозных элементов и образованием на их фоне булл (пузырей); при 3А степени патологический процесс захватывает и ретикулярную дерму, но при этом сохраняются «островки» сосочковой дермы и эпидермиса, что позволяет впоследствии ожговой ране эпителизироваться самостоятельно; при 3Б степени поражение захватывает всю дерму, в т.ч. ретикулярную, т.е. самостоятельного «заживления» раны либо не происходит, либо происходит очень медленно за счет краевых отделов дефекта кожи, где имеются сохраненные структуры эпидермиса и дермы, но так или иначе происходит формирование грубой рубцовой ткани; при 4 степени ожга формируется коричневый или черный струп.

Для практических целей в амбулаторной хирургии для определения площади ожга используют либо «правило девяток» (Wallace A., 1951), либо «правило ладони» (Глумов И.И., 1953). «Правило девяток» предполагает деление всей площади тела взрослого человека на несколько зон, каждая из которых ориентировочно составляет 9% об общей поверхности тела. Данное правило имеет некоторые отличия в детской практике. Ориентировочная площадь ладони взрослого человека в среднем составляет 170 см², что при суммарной площади поверхности кожи в 17 000 см² составляет примерно 1% поверхности тела [4].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖГОВ

Среди терапевтических модальностей, наиболее часто используемых в амбулаторной хирургической практике

для лечения термических ожгов 1 и 2 степени (топические глюкокортикостероиды, топические антибактериальные препараты, ферментативные лекарственные средства, адгезивные повязки и пр.), особое место занимают антисептические препараты [5]. Избыточная колонизация ожговой поверхности микроорганизмами комменсалами и ее последующая импетигнизация может негативно отразиться на скорости и характере эпителизации дефекта кожи. Топические антибактериальные лекарственные препараты далеко не всегда могут обеспечить микробиологическую «стерильность» ожгового дефекта кожи (приобретенная микробная резистентность, узкий спектр антимикробной активности и пр.). В этой связи антисептическим модальностям в клинической хирургии и дерматологии отводится особая роль.

Одним из таких антисептических препаратов, рассматриваемых в этой работе, является официальный комбинированный лекарственный препарат МестаМидин-сенс, в состав которого входит октенидина дигидрохлорид и феноксиэтанол. Несмотря на продемонстрированное в ряде клинических исследований аддитивное фармакодинамическое действие двух указанных субстанций, каждый из приведенных антисептических компонентов имеет свои фармакологические особенности.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

Исторически первой работой, продемонстрировавшей антисептический потенциал октенидина дигидрохлорида, было исследование *Slee A.M. и O'Connor J.R.* [6]. В данном исследовании октенидин показал больший, по сравнению с хлоргексидином биглюканатом, антисептический потенциал (*in vitro*) по отношению к *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, и *Actinomyces naeslundii*. С этой работы фактически началось широкое использование этого антисептика в терапии *Actinomyces* – ассоциированного кариеса.

Заслуженную популярность бипиридиновый антисептик октенидин снискал после работ *Harke H.P.* [7]. В этой работе была продемонстрирована не только высокая аффинность препарата к грамположительным, грамотрицательным бактериям и грибам, но и отсутствие системной токсичности при пероральном приеме в дозах, во много раз превышающих терапевтические. Эти данные стали «фундаментом» безопасности данного антисептика при его применении не только в комбустиологии, где вероятность системного действия при большой площади нанесения препарата высока, но и

в клинической медицине вообще. Позже аналогичные данные о безопасности октенидина были подтверждены в крупных стоматологических исследованиях [8].

В 1999 году в исследовании *Sloot N. et al.* была впервые показана высокая клиническая эффективность октенидина в отношении метициллин-резистентных золотистых стафилококков (MRSA) [9], что является чрезвычайно важным в практическом плане моментом для амбулаторной хирургии и комбустиологии.

Несмотря на то что основным «вектором» клинических исследований данного антисептического агента с 90-х годов оставались его исследования в стоматологической практике, где он демонстрировал превосходные результаты [10], октенидину дигидрохлориду удалось занять свое достойное место в амбулаторной хирургии. Так, в исследовании *Koburger T. et al.*, октенидин превосходил триклозан, хлоргексидин и повидон-йод по своему антисептическому потенциалу в хирургической практике [11]. Более того, благодаря своей высокой эффективности и безопасности октенидин вошел в число трех антисептических препаратов, рекомендованных Консенсусным документом Института гигиены и экологической медицины, Университета медицины Грайфсвальда по применению антисептиков на раневые поверхности [12]. Согласно этому же документу, октенидин рекомендован как антисептик не только при наличии т.н. «критически колонизированных раневых поверхностях», но и при термических ожогах 1–2 степени любой давности.

Октенидина дигидрохлорид в разное время и в различных клинических и клиничко-лабораторных исследованиях демонстрировал свой хороший антисептический потенциал в различных отраслях хирургии. Так, в исследовании *Sopata M. et al.* была продемонстрирована клинически значимая эффективность октенидина в терапии язв голеней, ассоциированных с хронической венозной недостаточностью [13]. Данное исследование продемонстрировало уменьшение сроков «рубцевания» язвенного дефекта кожи при использовании обсуждаемого антисептика. В работе *Dettenkofer M. et al.* было продемонстрировано, что октенидин уменьшает частоту катетер-ассоциированной инфекции у пациентов с установленным центральным венозным катетером [14]. Покрытие трахеостомических трубок октенидина дигидрохлоридом приводило в исследовании *Zumtobel M. et al.* не только к уменьшению степени микробной колонизации *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, но и к потенциальному уменьшению частоты инфекций нижних дыхательных путей у пациентов, получающих такого рода респираторную поддержку [15]. Важнейшей работой, продемонстрировавшей

эффективность и безопасность октенидина в комбустиологической практике, было исследование *Eisenbeil W. et al.* [16]. В данной работе топическое применение октенидина дигидрохлорида благоприятно влияло на скорость эпителизации раневой поверхности доноров кожных трансплантатов для пациентов с ожогами.

Перечень опубликованных исследований, подтверждающих клиническое значение октенидина в хирургической практике, можно было бы продолжать далее, но объем данной публикации не позволяет это сделать.

◆ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ АНТИСЕПТИКА ФЕНОКСИЭТАНОЛА

Вторым антисептическим компонентом препарата является феноксиэтанол. Необходимо отметить, что это один из старейших антисептических растворов в мире. Исторически первой статьей по клиническому применению феноксиэтанола у пациентов с дерматофитиями в Африке явилась работа *Vanbreuseghem R.*, опубликованная в 1950 году и вобравшая в себя клинические данные о применении данного антисептика среди африканских пациентов за предшествовавшие тридцать лет [17]. В последующем на протяжении более десяти лет внимание исследователей было сосредоточено на оценке влияния феноксиэтанола на *Escherichia coli* [18]. Учитывая некоторые специфичные механизмы антисептического действия феноксиэтанола, роль последнего в терапии *Escherichia coli*-ассоциированных состояний трудно переоценить [19].

Одним из первых исследований, положивших начало использованию феноксиэтанола в качестве топического («кожного») антисептика, стала работа *Mayr-Kanhäuser S. et al.*, продемонстрировавшая эффективность и безопасность данного антисептика среди пациентов акне различной степени тяжести [20]. В дальнейшем при широком применении феноксиэтанола в достаточно больших дозах ученые начали отмечать некоторое увеличение числа случаев контактного аллергического дерматита при топическом применении данного антисептика [21]. В «жизни» феноксиэтанола наступил некоторый период незаслуженного «забвения». Со временем, когда специалисты начали понимать, что риск аллергического контактного дерматита при применении феноксиэтанола имеет исключительно дозозависимый эффект, для данного антисептика начал наступать период «ренессанса». Абсолютно обоснованной точкой приложения феноксиэтанола стало его использование в качестве вспомогательного антисептического компонента вакцин, космецевтиков и некоторых топических дерматотропных лекарственных препаратов [22].

S

SOLOPHARM

МестаМидин- сенс

РАСТВОР ДЛЯ МЕСТНОГО
И НАРУЖНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ

октенидин дигидрохлорид +
феноксизтанол



Универсальный антисептик

НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ С МОЩНЫМ,
ШИРОКИМ И БЫСТРЫМ
ДЕЙСТВИЕМ



ЭФФЕКТ НАСТУПАЕТ ЧЕРЕЗ 30 СЕКУНД
(для бактерий и вирусов)

АКТИВЕН В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ

РАЗРЕШЕН С 0 ЛЕТ

ВЫПУСКАЕТСЯ В 8 ФОРМАХ

mestamidin.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ОКТЕНИДИНА И ФЕНОКСИЭТАНОЛА

После изучения аддитивного действия октенидина и феноксиэтанола как во взрослой, так и в детской популяции пациентов [23, 24] различные фиксированные комбинации этих двух антисептических модальностей начали появляться в виде официальных лекарственных препаратов.

На базе нашего диспансера было проведено клиническое наблюдение эффективности и безопасности антисептического лекарственного препарата МестаМидин-сенс (октенидин, феноксиэтанол). В исследовании приняли участие 46 пациентов, обратившихся в медицинскую организацию в период с 2017 по 2018 год за получением первичной специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» с диагностированными ожогами кистей 2 ст. Средний возраст пациентов составил $37,3 \pm 6,7$ года. Все пациенты обращались в нашу медицинскую организацию первично по поводу жалоб

на возникновение термических ожогов, связанных с различного рода бытовыми причинами. Оценка площади ожоговой поверхности проводилась по «правилу ладони». Пациенты с площадью более 4% в исследование не включались. Всем пациентам было рекомендовано использование только топической терапии, включавшей в себя поликомпонентный крем, содержащий топический глюкокортикостероид, антибактериальный и антимикотический компоненты. Далее пациенты случайным образом были разделены на две группы, одна из которых дополнительно получала раствор МестаМидин-сенс (октенидин, феноксиэтанол) в виде местных аппликаций и перевязок с данным раствором. В результате исследования было выявлено, что скорость эпителизации ожогового дефекта кожи происходила на $2,1 \pm 0,3$ дня быстрее, чем у пациентов, не получавших топический МестаМидин-сенс. Результаты нашего небольшого наблюдения подтверждают имеющийся положительный опыт использования МестаМидина при термических ожогах кожи 1 и 2 степени [25].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin S.F., Rustemeyer T., Thyssen J.P. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. *F1000Res*, 2018 Jun 20, 7.
- Kuniyuki S., Oonishi H. Chemical burn from acetic acid with deep ulceration. *Contact Dermatitis*, 1997 Mar, 36(3): 169-170.
- Walker J.Jr. The pathologic physiology of the extensive superficial burn. *Surg Clin North Am*, 1946 Dec, 26: 1488-1497.
- Байков Д.А., Мавлютов Т.Р., Гаймалетдинов А.З. Современные технологии в лечении амбулаторных ожогов, Актуальные проблемы термической травмы: Материалы международной конференции, Санкт-Петербург, 2002: 240-241. /Baikov DA, Mavlyutov TR, Gaymaldinov AZ. New technologies in the ambulatory management of burns, Topical issues of thermal injury: Proceedings of the international conference, St. Petersburg, 2002: 240-241.
- Hall C., Hardin C., Corkins C.J., Jiwani A.Z., Fletcher J., Carlsson A., Chan R. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds. *Compr Physiol*, 2017 Dec 12, 8(1): 371-405.
- Slee A.M., O'Connor J.R. In vitro antiplaque activity of octenidine dihydrochloride (WIN 41464-2) against preformed plaques of selected oral plaque-forming microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983 Mar, 23(3): 379-384.
- Harke H.P. Octenidine dihydrochloride, properties of a new antimicrobial agent. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 1989 May, 188(1-2): 188-93.
- Beiswanger B.B., Mallatt M.E., Mau M.S., Jackson R.D., Hennon D.K. The clinical effects of a mouthrinse containing 0.1% octenidine. *J Dent Res*, 1990 Feb, 69(2): 454-457.
- Sloot N., Siebert J., Höffler U. Eradication of MRSA from carriers by means of whole-body washing with an antiseptic in combination with mupirocin nasal ointment. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 1999 Dec, 202(6): 513-523.
- Alvarez-Marín R., Aires-de-Sousa M., Nordmann P., Kieffer N., Poirel L. Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017 Dec, 36(12): 2379-2383.
- Koburger T., Hübner N.O., Braun M., Siebert J., Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother*, 2010 Aug, 65(8): 1712-1719.
- Kramer A., Dissemond J., Kim S., Willy C., Mayer D., Papke R., Tuchmann F., Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(1): 28-58.
- Sopata M., Kucharzewski M., Tomaszewska E. Antiseptic with modern wound dressings in the treatment of venous leg ulcers: clinical and microbiological aspects. *J Wound Care*, 2016 Aug, 25(8): 419-426.
- Dettenkofer M., Wilson C., Gratwohl A., Schmoor C., Bertz H., Frei R., Heim D., Luft D., Schulz S., Widmer A.F. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect*, 2010 Jun, 16(6): 600-606.
- Zumtobel M., Assadian O., Leonhard M., Stadler M., Schneider B. The antimicrobial effect of Octenidine-dihydrochloride coated polymer tracheotomy tubes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *BMC Microbiol*, 2009 Jul, 25, 9: 150.
- Eisenbei W., Siemers F., Amtsberg G., Hinz P., Hartmann B., Kohlmann T., Ekkernkamp A., Albrecht U., Assadian O., Kramer A. Prospective, double-blinded, randomised 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.



17. Vanbreuseghem R. Fungicidal and fungistatic effect of p-chlorophenoxyethanol and propylene phenoxyethanol on African dermatophytes. *Ann Soc Belg Med Trop*, 1950 Sep 30(3): 601-607.
18. Hugo W.B. The action of phenol and 2-phenoxyethanol on the oxidation of various substances by *Escherichia coli* and by a disrupted cell preparation of the organism. *J Gen Microbiol*, 1956 Oct, 15(2): 315-323.
19. Gilbert P., Beveridge E.G., Crone P.B. Inhibition of some respiration and dehydrogenase enzyme systems in *Escherichia coli* NCTC 5933 by phenoxyethanol. *Microbios*, 1977, 20(79): 29-37.
20. Mayr-Kanhäuser S., Kränke B., Aberer W. Efficacy of octenidine dihydrochloride and 2-phenoxyethanol in the topical treatment of inflammatory acne. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2008 Sep 17(3): 139-143.
21. Núñez Orjales R., Carballas Vázquez C., Carballada González F., Boquete París M. 2-phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(4): 354-355.
22. Lilienblum W. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016 Dec, 82: 156.
23. Bühner C., Bahr S., Siebert J., Wettstein R., Geffers C., Obladen M. Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation. *J Hosp Infect*, 2002 Aug, 51(4): 305-307.
24. Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*, 2015 Aug, 292(2): 371-376.
25. Hajska M., Slobodnikova L., Hupkova H., Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multi-drug-resistant bacterial strains isolated from burn patients. *Burns*, 2014 Jun, 40(4): 713-718.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ЖУЧКОВ МИХАИЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ – к.м.н., главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Министерства здравоохранения

Рязанской области, заместитель главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань

БОЛЬШАКОВА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА – главный врач ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»,

председатель Рязанского регионального отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Рязань

СОНИН ДМИТРИЙ БОРИСОВИЧ – к.м.н., заместитель главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»

ЖУЧКОВА УЛЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА – врач-хирург ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Рязань