

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ООО «Фармпрепарат»  
Ю.Ю. Солодунов





«11» июля 2008 г.

**СВОДНЫЙ ОТЧЕТ  
О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
по протоколу:**

**ОТКРЫТОЕ, СРАВНИТЕЛЬНОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНО-  
СТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «СТЕЛЛАНИН®-ПЭГ МАЗЬ ДЛЯ НА-  
РУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 3%» У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ГНОЙНЫМИ ЗА-  
БОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

Исследуемый препарат: Стелланин®-ПЭГ

Химическое название: 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид

Лекарственная форма: мазь для наружного применения 3%

Фаза исследования: II-III

Спонсор исследования: ООО «Фармпрепарат»

Протокол исследования: версия: 1.0 от 06.04.2007 г.

Версия отчета: 1.0 от 10.07.2008 г.

2008 г.

## **СО Д Е Р Ж А Н И Е**

<b>ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>3</b>
<b>ОБОСНОВАНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>7</b>
<b>Цель исследования.....</b>	<b>7</b>
<b>Задачи исследования.....</b>	<b>7</b>
<b>Дизайн исследования.....</b>	<b>7</b>
<b>Критерии включения.....</b>	<b>8</b>
<b>Критерии исключения.....</b>	<b>8</b>
<b>Общий план проведения исследования.....</b>	<b>10</b>
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>12</b>
<b>Число и характеристика участников исследования.....</b>	<b>12</b>
<b>Оценка эффективности.....</b>	<b>16</b>
<b>Оценка безопасности.....</b>	<b>25</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>27</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>27</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>30</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>32</b>

## ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе трех клинических центров (Отчеты о результатах клинических исследований см. Приложение):

1. ГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Росмедтехнологий, лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций.  
(Москва, ул. Б.Серпуховская, 27)  
Главный исследователь: старший научный сотрудник Блатун Л.А.
2. Кафедра общей хирургии РГМУ им. Н.И.Пирогова на базе хирургического стационара и поликлиника Городской клинической больницы № 13 г. Москвы  
(Москва, ул. Велозаводская, 1/1).  
Главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор Родоман Г.В.
3. Отделение гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» г. Москвы.  
(Москва, ул. Яузская, 11).  
Главный исследователь: кандидат медицинских наук Левшенко А.П.

Название и адрес организации, осуществляющей мониторинг клинического исследования:

Наименование организации:	ООО "МедФармТест"
Адрес юридический:	г. Москва, Пестовский пер., 12, корп. 1.
Адрес фактический:	109004, г. Москва, Пестовский пер., 12, корп. 1.

Название и адрес компании-спонсора:

Наименование организации:	ООО "Фармпрепарат"
Адрес юридический:	г. Азов, ул. Калинина, д.2
Адрес фактический:	346780, г. Азов, ул. Калинина, д.2
Телефон/факс:	(86342) 5-26-39

## ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция кожи и мягких тканей в современных условиях является проблемой не только клинической, но и общебиологической, одной из наиболее сложных, трудных и актуальных проблем медицины, приобретающих социально-экономическую значимость в масштабах государства. Увеличение числа гнойных заболеваний, послеоперационных гнойных осложнений, учащение случаев генерализации инфекции и различных токсико-аллергических реакций значительно осложняют дальнейшее продвижение медицинской науки. Результаты лечения больных с гнойной хирургической инфекцией остаются неудовлетворительными; увеличивается число тяжело протекающих и не поддающихся успешному лечению осложненных форм гнойных заболеваний. В комплексном лечении осложненных форм инфекций кожи и мягких тканей, абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений системная и местная антибактериальная терапия занимает ведущую позицию. Однако процесс формирования резистентности микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам намного опережает даже период активного внедрения новых препаратов в клиническую практику. В этой связи, в связи с ростом устойчивости основных патогенов к используемым антибиотикам, проблема поиска новых эффективных и безопасных антибактериальных препаратов не вызывающих резистентность приобретает большое значение.

Во многих странах ведется интенсивный поиск новых препаратов, надежно предупреждающих распространение госпитальной инфекции. В последние 40 лет арсенал таких средств значительно расширился за счет внедрения в практику новых препаратов, в том числе антисептиков из группы йодофоров.

В этих целях синтезированы органические соединения, содержащие поливалентно связанный биологически активный йод. Одним из представителей указанной группы препаратов является 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид - Стелланин<sup>®</sup>. К настоящему времени разработаны 3 лекарственных формы Стелланина<sup>®</sup>: 4% спиртовой раствор в виде капель для местного применения и приема внутрь, 3% мазь Стелланин<sup>®</sup> и 3% мазь Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ для наружного применения. Мази отличаются лишь составом вспомогательных веществ. Экспериментально доказана высокая антибактериальная, противовоспалительная и осмотическая активность препарата Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ. Получены данные о высокой фармакологической активности и малой токсичности подтверждающих перспективность клинического изучения и последующего внедрения Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ в медицинскую практику в качестве антибактериального и противовоспалительного средства, обладающего высоким осмотическим потенциалом при лечении гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей.

Исследование проводилось в соответствии с международными требованиями к проведению клинических исследований (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах» и «Правилами проведения клинических испытаний в РФ».

Разрешение на проведение исследований № 318 от 01.08.2007 года, выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗ РФ.

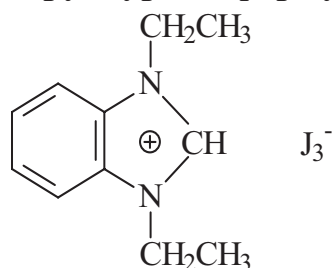
## ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ

**Торговое название:** Стелланин®-ПЭГ мазь для наружного применения 3%

**Фармакотерапевтическая группа:** средство с противовоспалительным и антибактериальным действием.

**Код АТХ:** D08AG

**Структурная формула:**



**Химическое название:** 1,3 – диэтилбензимидазолия трийодид.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения 3%.

**Состав:**

*Основное вещество:* 1,3 – диэтилбензимидазолия трийодид – 3 г/100г.

*Вспомогательные вещества:*

поливинилпирролидон медицинский низкомолекулярный – 2 г/100 г.

димексид – 5г/100г.

полиэтиленоксид 1500 – 25г/100г., полиэтиленоксид 400 – 65 г/100г.

**Фармакологические свойства.**

Механизм фармакологической активности препарата заключается в антибактериальном действии 1,3-диэтилбензимидазолия. Активный йод, входящий в состав 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, инактивирует белки бактериальной стенки и ферментные белки бактерий, оказывая тем самым бактерицидное действие на микроорганизмы. Выраженное антимикробное действие препарата предотвращает инфицирование ран и блокирует возможность развития воспалительного процесса. Наряду с антибактериальным и противовоспалительным эффектами, мазь обладает высоким осмотическим потенциалом, что важно при лечении гнойных ран, т.к. способствует эвакуации из раневого дефекта гнойного отделяемого.

**Фармакокинетика.**

Общее среднее время присутствия препарата в организме составляет порядка 9 часов. Период полувыведения препарата  $T_{1/2}$  – около 6 часов. Свидетельств о накоплении препарата в организме и возможности его кумуляции не выявлено.

**Показания к применению:**

- острые гнойные процессы (раны) кожи и мягких тканей (фурункул, карбункулы, гидроадениты, флегмоны, абсцессы)
- гнойные осложнения послеоперационный ран
- хронический и острый остеомиелит, осложненный инфекцией кожи и мягких тканей
- термические поражения кожи и мягких тканей, осложненные инфекционным процессом
- трофические язвы, пролежни, осложненные инфекционным процессом.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к йоду и другим компонентам препарата
- нарушения функции щитовидной железы
- почечная недостаточность
- беременность и лактация
- возраст до 15 лет.

**Безопасность применения.**

Образование прочного комплекса активного йода с 1,3-диэтилбензимидазолием исключает токсическое действие Стелланина<sup>®</sup> на организм. Безопасность применения препарата в эксперименте изучена при однократном и длительном применении. По данным токсикометрии Стелланин<sup>®</sup> отнесен к IV классу малотоксичных лекарственных веществ. Острое, подострое и хроническое ежедневное введение лекарственной формы Стелланина<sup>®</sup> в виде капель 4% и мази 3% в дозах, превышающих предполагаемые для человека в десятки раз, не оказывает негативного влияния на системы жизнедеятельности животных. В доклинических исследованиях показано, что Стелланин<sup>®</sup> не обладает алергизирующим и эмбриотоксическим действием, не оказывает мутагенного и канцерогенного эффекта, не влияет на репродуктивную функцию экспериментальных животных и не оказывает местно-раздражающего действия. При длительном применении Стелланин<sup>®</sup> не вызывает кумуляции йода в организме и симптомов йодизма. Проведение I фазы клинических испытаний Стелланина<sup>®</sup> капель 4% показало безопасность и хорошую переносимость препарата человеком при приеме внутрь.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Цель исследования:**

Изучить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ у пациентов с острыми гнойными ранами кожи и мягких тканей.

### **Задачи исследования:**

- изучить влияние Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ на клинические параметры раневого процесса
- изучить противомикробное действие Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ по показателям бактериологического и цитологического исследований
- определить оптимальную кратность назначения Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ
- изучить безопасность и переносимость Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ при курсовом применении.

### **Дизайн исследования.**

Открытое, сравнительное, рандомизированное 10 дневное исследование с активным контролем, оценивающее эффективность, безопасность и переносимость 3% мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ относительно Бетадина мази 10% при лечении острых гнойных поражений кожи и мягких тканей.

Фаза исследования II-III.

Количество клинических центров - 3.

Общее число рандомизированных пациентов 90 (по 30 пациентов в каждом центре).

Пациенты, включенные в исследование, были распределены в 2 группы: основную и контрольную.

Пациенты основной группы получают лечение Стелланином<sup>®</sup>-ПЭГ, контрольной – Бетадином.

Основная группа пациентов разделена на 2 подгруппы – I и II. Кратность применения Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ в I подгруппе – 1 раз в день, во II подгруппе – 2 раза в день. Разовая доза Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ в подгруппах одинаковая, суточная в подгруппе II вдвое больше, чем в подгруппе I.

Кратность применения Бетадина – 2 раза в день.

В 1-й день исследования пациенты рандомизируются в исследуемые группы, проходят клинико-лабораторное обследование, получают Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ или Бетедин и начинают лечение.

Оценка эффективности проводится после 5-го и 10-го дней лечения.

Основные этапы исследования:

- скрининг, рандомизация – 1-й день
- фаза активного лечения – 1-10 дни исследования.

### **Критерии включения:**

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет после хирургического вмешательства по поводу острых гнойных поражений кожи и мягких тканей (постинъекционный абсцесс, флегмоны, фурункулы, карбункулы, гидроадениты и др.)
- пациенты с гнойно-некротическими посттравматическими и послеоперационными ранами
- пациенты с трофическими язвами и пролежнями, осложненными инфекционным процессом
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного пациентом до начала проведения любых процедур Протокола
- наличие отрицательного теста на беременность для женщин детородного возраста
- отсутствие служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследования и заинтересованных в его результатах.

### **Критерии исключения:**

- тяжелые, декомпенсированные и нестабильные соматические заболевания, состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз заболевания
- тяжелое органическое поражение печени и/или почек
- инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция
- сепсис
- любые кожные заболевания
- заболевания щитовидной железы
- сахарный диабет
- онкологические заболевания
- аллергические заболевания и реакции, в т.ч. повышенная чувствительность к йоду и/или другим компонентам препарата
- психические заболевания или расстройства
- лекарственная или иная зависимость
- прием антибактериальных, нестероидных противовоспалительных и антигистаминных препаратов
- наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о не диагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования



- беременность, кормление грудью или планы забеременеть во время исследования или в течение 4-х месяцев после последнего применения исследуемого препарата
- неспособность выполнять требования Протокола исследования
- параллельное участие пациента в другом клиническом исследовании в течение последних 3-х месяцев.

### **Критерии досрочного прекращения участия в исследовании:**

- отказ от участия в исследовании и отзыв письменного информированного согласия
- выявление в процессе исследования несоответствия критериям включения/исключения
- решение врача-исследователя для пользы пациента прекратить его участие в исследовании (переносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений, или другое)
- нарушение пациентом процедур Протокола исследования и/или режима лечебного учреждения.

Включение пациента в исследование осуществлялось в полном соответствии с критериями включения/исключения.

У всех пациентов был собран подробный медицинских анамнез и демографические данные. Оценка жизненно-важных функций включала измерение температуры тела в подмышечной полости, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульса, частоты дыхания, а также полное физикальное обследование - оценку общего состояния пациента, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, исследование лимфатических узлов, щитовидной железы, органов грудной и брюшной полости.

Оценка локального статуса проводилась на каждом визите и включала определение размеров раны, степени гиперемии, отека, лимфаденита, лимфангоита, характера и объема раневого отделяемого, некроза, эпителизации и грануляции. Проводилось фотодокументирование раны.

Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ); биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, общий и прямой билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза), клинический анализ мочи (удельный вес, рН, белок, глюкоза, кетоновые тела, микроскопия мочевого остатка); микробиологическое исследование содержимого язвенного дефекта. Тест (в моче) на беременность у женщин, способных к зачатию, проводился во время скрининга.

Каждый анализ интерпретировался, подписывался и датировался врачом-исследователем.

**Общий план проведения исследования:**

Процедуры исследования	Визиты			
	1	2	3	4
	1-й день	3-й день	5-й день	10-й день
Подписание информированного согласия	+	-	-	-
Соответствие пациента критериям включения/исключения	+	+	+	-
Демографические данные	+	-	-	-
Рандомизация	+	-	-	-
Сбор медицинского анамнеза	+	-	-	-
Врачебный осмотр	+	-	-	+
Оценка жизненно-важных функций	+	+	+	+
Локальный статус	+	+	+	+
Фотодокументирование	+	-	+	+
Клинический анализ крови	+	-	+	+
Биохимический анализ крови	+	-	+	+
Клинический анализ мочи	+	-	+	+
Микробиологическое исследование	+	-	+	+
Цитограмма раневого отпечатка	+	-	+	+
Тест на беременность для женщины	+	-	-	-
Выдача исследуемого препарата или препарата сравнения	+	+	+	-
Регистрация НЯ	+	+	+	+
Оценка безопасности лечения	-	-	-	+
Оценка эффективности лечения	-	-	-	+

**Исследуемый препарат** – 3% мазь Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ для наружного применения поставлялась в алюминиевой тубе (по 20 г) с запаянным отверстием и пластиковым колпачком. Серии: № 010906, 020906, 030906, 040906 годные до 09.2008 г.

В 1 г мази содержится 30 мг активного вещества – 1,3 диэтилбензимидазолия трийодида и вспомогательные вещества: поливинилпирролидон медицинский низкомолекулярный; димексид; полиэтиленоксид 1500; полиэтиленоксид 400.

**Препарат сравнения** - Бетадин<sup>®</sup> (Повидон-йод) тубы по 20 г.

Производитель – ф/з «Эгис Ф.О.» (Венгрия)

1 г мази содержит 100 мг активного вещества – повидон-йода и вспомогательные вещества: бикарбонат натрия, макрогол 400, 4000, 1000 и 1500, вода очищенная.

Серия: № 10780607 годен до 06.2010 г.

Мази наносились тонким слоем около 1,5-2 мм непосредственно на раневую поверхность, после чего накладывали стерильную марлевую повязку или препарат наносили на перевязочный материал, а затем на рану. Тампонами, пропитанными мазью, рыхло заполняли полости гнойных ран после их хирургической обработки, а марлевые турунды с препаратов вводились в свищевые ходы.

Кратность применения мазей Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ – 1 или 2 раза в день

Бетадин 2 раза в день.

Все препараты, для лечения основного заболевания и сопутствующих заболеваний регистрировались в ИРК. Дозы, разрешенных для постоянного применения, медикаментозных средств были максимально постоянными.

На протяжении всего исследования запрещались к использованию стимуляторы регенерации тканей, антигистаминные, противовоспалительные и антибактериальные препараты, кроме Бетадина в контрольной группе.

Эффективность исследуемого препарата оценивалась динамикой клинических параметров, динамикой показателей клинического и биохимического показателей крови и мочи, динамикой типа и показателей цитограммы, динамикой микробиологического анализа.

Оценка безопасности включала регистрацию серьезных нежелательных явления (СНЯ) и/или любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании. Информация о нежелательном явлении могла быть получена из беседы с пациентом и на основании данных, полученных при физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании. Все пациенты были проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили по методике с определением средних арифметических значений (M) изучаемых показателей, ошибки средней арифметической (m) и степени достоверности полученных результатов с вычислением t – критерия Стьюдента–Фишера. Различия между двумя средними величинами считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

### Число и характеристика участников исследования

В исследовании было рандомизировано 90 пациентов (40 женщин и 50 мужчин) в трех клинических центрах с верифицированными диагнозами. Формирование групп проводилось в соответствии с критериями включения/исключения Протокола клинического исследования. В каждом клиническом центре было рандомизировано по 30 пациентов. 1-й центр: Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва; 2-й центр: городская клиническая больница № 13, г. Москва; 3-й центр: городская клиническая больница № 23 им. «Медсантруд», г. Москва.

Все пациенты, включенные в исследование, были распределены в основную и контрольную группы. В зависимости от кратности назначения исследуемого препарата основная группа была разделена на I и II подгруппы. В основной группе в качестве местной терапии применялась 3% мазь Стелланин®-ПЭГ с кратностью назначения в I подгруппе 1 раз в день (утром), во II подгруппе 2 раза в день (утром и вечером), а в контрольной группе – мазь Бетадин® с кратностью назначения 2 раза в день (утром и вечером). Распределение пациентов по полу и возрасту в трех клинических центрах представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

**Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту**

Показатель		Основная группа n = 60	Контрольная группа n = 30	
1-й центр	Пол	Жен	10	2
		Муж	10	8
	Средний возраст	44,3	51,4	
2-й центр	Пол	Жен	9	5
		Муж	11	5
	Средний возраст	44,9	50,9	
3-й центр	Пол	Жен	9	5
		Муж	11	5
	Средний возраст	40,4	46,1	

Верифицированные диагнозы у пациентов трех клинических центров представлены в таблицах 2-4.

**Таблица 2**

**Распределение пациентов по этиологическому фактору в институте хирургии им. А.В.Вишневского**

Диагноз основного заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
Острые гнойные заболевания кожи и мягких тканей	1	3,3
Посттравматические гнойные раны мягких тканей (с повреждением костей)	3	10,0
Хронические гнойные раны кожи и мягких тканей (венозные трофические язвы)	17	56,7
Послеоперационные гнойные раны мягких тканей	9	30,0
Всего	30	100

**Таблица 3**

**Распределение пациентов по этиологическому фактору в городской клинической больнице № 13**

Диагноз основного заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
Абсцесс	2	6,7
Флегмона	2	6,7
Нагноившаяся гематома	2	6,7
Осложненная трофическая язва	11	36,6
Посттравматическая гнойная рана	1	3,3
Фурункул	12	40,0
Всего	30	100

**Таблица 4****Распределение пациентов по этиологическому фактору в городской клинической больнице № 23**

Диагноз основного заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
Абсцесс	5	16,7
Флегмона	5	16,7
Нагноившаяся гематома	1	3,3
Осложненная трофическая язва	1	3,3
Посттравматическая гнойная рана	4	13,3
Карбункул	1	3,3
Мастит	4	13,3
Нагноившаяся киста копчика	1	3,3
Гнойный бурсит	3	10
Гнойный гидроаденит	2	6,7
Нагноившаяся атерома	3	10
Всего	30	100

У большинства пациентов, включенных в исследование, в ходе микробиологического исследования биоптатов тканей получен рост аэробной микрофлоры с уровнем бактериальной обсемененности  $10^3 - 10^8$  микробных тел в 1 г ткани (таблицы 5, 6).

**Таблица 5****Микробиологическая характеристика раневых дефектов**

Микроорганизмы		Количество пациентов	
		абс.	%
1-й центр	S. aureus	9	32,1
	P. aeruginosa	3	10,7
	Kl. pneumoniae	1	3,6
	Ассоциация	13	46,4
	Нет роста	2	7,1
2-й центр	S. aureus	19	63,3
	Ассоциация	11	36,7
3-й центр	S. aureus	13	43,3
	St. epidermidis	5	16,7
	S.pyogenes	2	6,7
	Ассоциация	5	16,7
	Нет роста	5	16,7

**Таблица 6****Обобщенная таблица бактериальной обсемененности ран до начала лечения**

Степень бактериальной обсемененности	Группы		
	Контрольная (Бетадин)	Основная I подгруппа (Стелланин <sup>®</sup> -ПЭГ)	Основная II подгруппа (Стелланин <sup>®</sup> -ПЭГ)
$10^8-10^9$	27,6%	10,3%	25,0%
$10^7-10^8$	3,4%	10,3%	15,0%
$10^6-10^7$	10,3%	23,1%	10,0%
$10^5-10^6$	20,7%	20,5%	35,0%
$10^4-10^5$	10,3%	10,3%	5,0%
$10^3-10^4$	10,3%	15,4%	5,0%
$10^2-10^3$	3,4%	2,6%	5,0%
Нет роста	14,0%	7,8%	0,0%

Как видно из таблиц 1-6 исследуемые популяции по основным параметрам были сопоставимыми друг с другом для разных клинических центров.

## Оценка эффективности

Клиническую эффективность исследуемого препарата оценивали по изменению параметров, отражающих течение раневого процесса: боли в ране, температура тела, наличие отека, гиперемии, лимфангоита, лимфаденита, размеров раны и количества гноя, степени очищения, а так же посредством бактериологического и цитологического исследований.

Размеры раны измеряли до начала и в течении терапии следующим образом: выполнялась фотосъемка раны с использованием цифрового фотоаппарата, затем полученное изображение обрабатывалось специально программой, в которой объект описывался ломаной кривой, с последующим программным вычислением площади язвы. Все данные о пациенте с фотографиями сохраняются в базе данных для дальнейшей обработки объективной оценки эффективности лечения. Обобщенные данные по динамике размеров ран в зависимости от сроков лечения у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 7 и на рис 1.

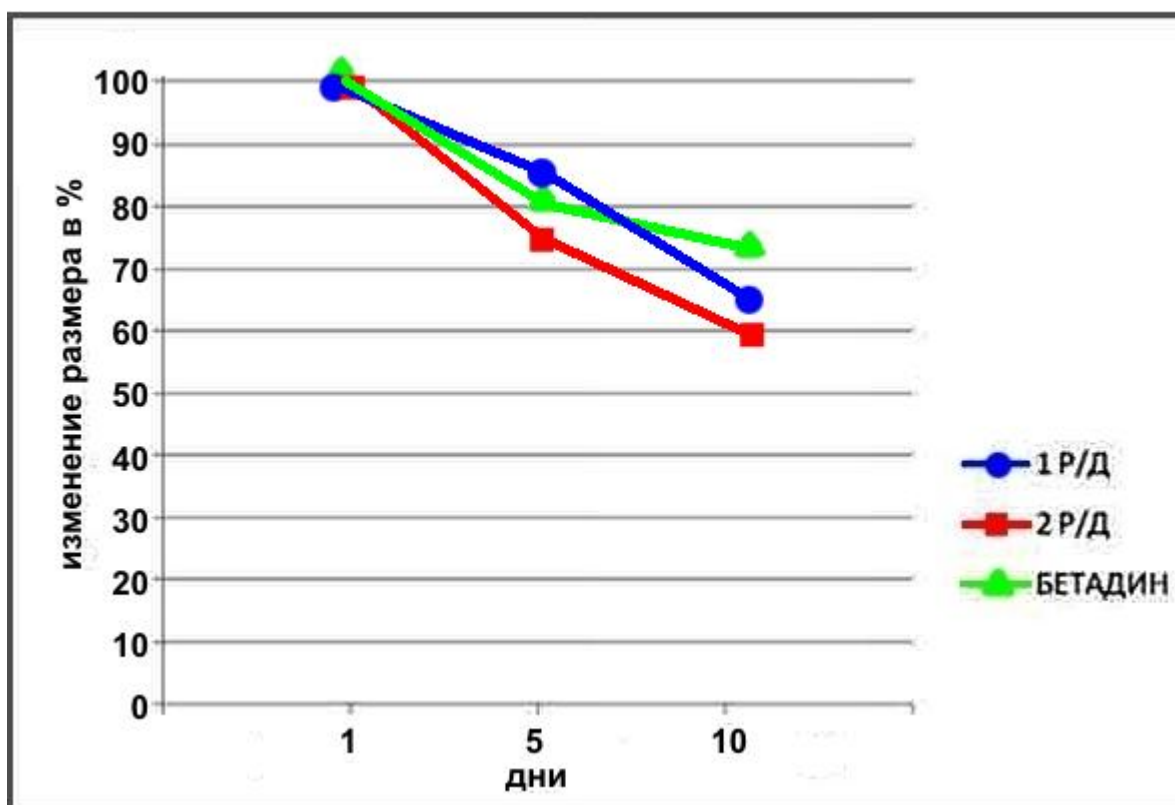


Рис. 1. Динамика размеров ран у больных основной и контрольной групп (обобщенные данные).



Таблица 7

**Размеры ран у больных основной и контрольной групп  
в % к исходным значениям (обобщенные данные)**

День лечения	Основная группа (Стелланин®-ПЭГ)		Контрольная группа (Бетадин)
	Подгруппа I	Подгруппа II	
Начало	100,0	100,0	100,0
5 день	86,7	76,8	83,2
10 день	65,7	60,0	76,3

Как видно из представленных обобщенных данных, к 10 дню лечения размеры ран уменьшились у пациентов I подгруппы основной группы до 65,7%, у пациентов II подгруппы основной группы до 60,0%, а у пациентов контрольной группы только до 76,3%. Динамика изменения размеров ран была схожей для всех клинических центров.

Помимо этого в каждой подгруппе рассчитывали величину уменьшения площади раневой поверхности в %, что характеризовало степень эпителизации ран. По полученным данным лучшая динамика сокращения площади ран отмечена при использовании исследуемого препарата Стелланина®-ПЭГ в режиме двукратного суточного применения. Так к 5-му дню лечения процент эпителизации ран во II-ой подгруппе основной группы составил 23,2%. Это было в 1,74 раза больше, чем в I-ой подгруппе (13,3%) и в 1,38 раза, чем в контрольной группе (16,8%). К 10-му дню терапии процент эпителизации во II-ой подгруппе также был наибольшим – 40,0% и в 1,69 раза достоверно превышал аналогичный показатель в контрольной группе (23,7%). В I подгруппе к концу лечения данный показатель соответствовал 34,3%.

Кроме того, было отмечено, что процесс эпителизации происходил у всех пациентов (100%), применявших препарат Стелланина®-ПЭГ дважды в сутки. В тоже время, в контрольной группе (Бетадин) у двух больных (6,9%), несмотря на двух кратную перевязку ран в сутки в ранах сохранялись гной, отек и гиперемия тканей. На дне ран присутствовали некротические ткани. Отсутствовал процесс активного роста грануляций и краевого эпителия. В I-ой подгруппе основной группы отсутствие положительной динамики раневого процесса выявлена была только в одном случае (3,3%): в ране сохранялось гнойное отделяемое, на дне раны - скопление некротических тканей.

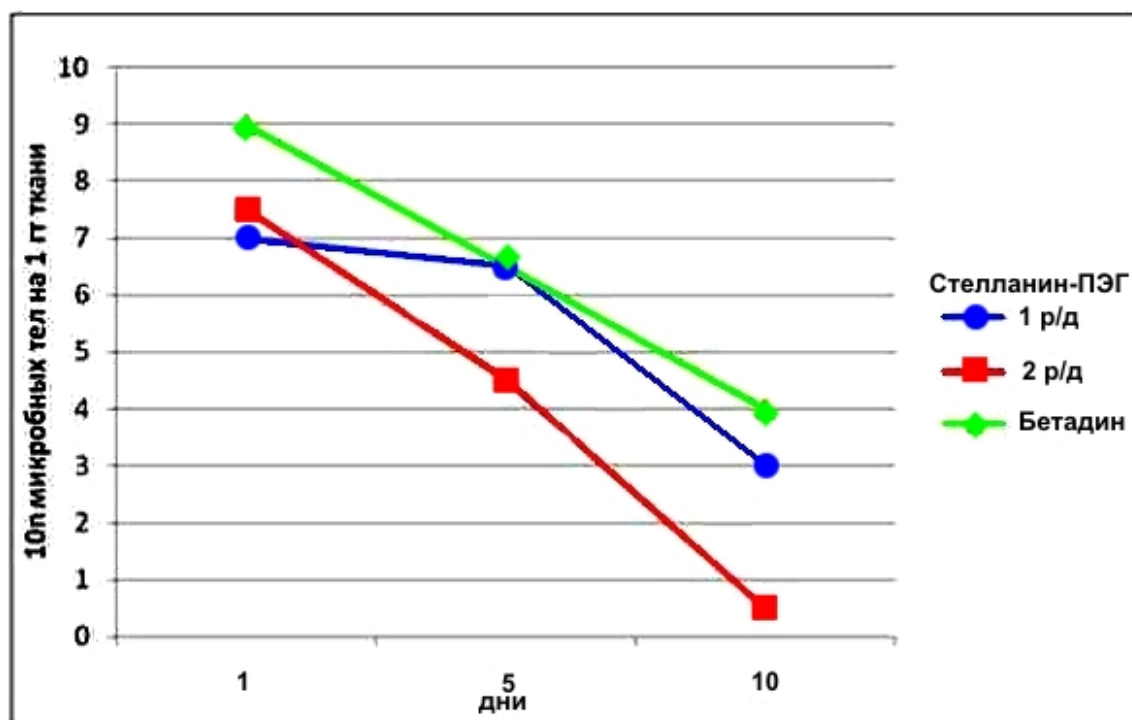
Характер течения раневого процесса оценивался также посредством бактериологического исследований, проводимых в момент включения пациентов в исследование, на 5 и 10 дни лечения. При бактериологическом исследовании производилось оценка степени бактериальной контаминации путем определения количества микробных тел на 1 г ткани (таблица 8).

Таблица 8

**Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов ран  
(обобщенные данные)**

Степень бактериальной обсемененности	Группы					
	Контрольная (Бетадин)		Основная I подгруппа (Стелланин®-ПЭГ)		Основная II подгруппа (Стелланин®-ПЭГ)	
	Начало лечения	Окончание лечения	Начало лечения	Окончание лечения	Начало лечения	Окончание лечения
$10^8-10^9$	27,6%	-	10,3%	-	25,0%	-
$10^7-10^8$	3,4%	-	10,3%	-	15,0%	-
$10^6-10^7$	10,3%	10,3%	23,1%	-	10,0%	-
$10^5-10^6$	20,7%	3,4%	20,5%	7,7%	35,0%	-
$10^4-10^5$	10,3%	10,3%	10,3%	10,3%	5,0%	10,0%
$10^3-10^4$	10,3%	6,9%	15,4%	5,1%	5,0%	-
$10^2-10^3$	3,4%	10,3%	2,6%	7,7%	5,0%	-
$10-10^2$	-	13,8%	-	23,1%	-	-
Нет роста	14,0%	44,8%	7,8%	46,2%	-	90,0%

Согласно полученным результатам, существенного различия в микробиологическом пейзаже основной и контрольной групп до начала исследования получено не было. В процессе лечения у пациентов основной группы (Стелланин®-ПЭГ) отмечено более выраженное снижение частоты выделения микрофлоры из биоптатов тканей в сравнении с контрольной группой (Бетадин). При этом наиболее существенное уменьшение высеваемости микрофлоры отмечено у пациентов II подгруппы основной группы (рис. 2). Выявленная закономерность была характерная для всех трех клинических центров.



**Рис. 2. Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов ран (усредненные обобщенные данные)**

Для обоснования полученных данных, свидетельствующих о высокой антимикробной активности препарата Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ мазь 3% были проведены дополнительные исследования.

Определение антимикробной активности мазей проводили согласно Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (Москва, 1989).

В качестве плотной питательной среды использовали агар Мюллера-Хинтона, который применяется в международной практике для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали клинические штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от больных отделения гнойной хирургии Института хирургии им.А.В.Вишневского. Микробная взвесь суточных культур микробов готовилась по стандарту мутности и соответствовала  $10^5$  КОЕ в 1 мл взвеси.

Проводилось сравнительное изучение антимикробной активности 2 мазей: Бетадина и Стелланина<sup>®</sup>-ПЭГ.

Активность этих мазей была изучена по отношению к наиболее часто выделяемым возбудителям гнойно-воспалительных процессов у хирургических больных. Среди грамположительных микроорганизмов это были: *S.aureus*, включая MRSA, *S.epidermidis*, *Enterococcus spp*, грамотрицательная флора была представлена следующими видами бактерий: семейство Entero-

bacteriaceae – E.coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Citrobacter spp., Proteus spp., из группы неферментирующих бактерий – P.aeruginosa, Acinetobacter spp. Общее число штаммов 100, по 10 штаммов в каждой группе.

Оценка антимикробной активности проводилась по следующим критериям:

- зона задержки роста диаметром до 10 мм или ее отсутствие указывает на то, что микроорганизмы не чувствительны к внесенному в лунку препарату,
- зона задержки роста диаметром 11-15 мм указывает на малую чувствительность культуры.
- зона задержки роста диаметром 15-25 мм рассматривается как показатель чувствительности микроорганизмов
- зона задержки роста диаметром выше 25 мм свидетельствует о высокой чувствительности микробов.

Полученные результаты исследований представлены в таблице 1.

Анализируя полученные результаты по отношению к грамположительным коккам, можно отметить, что мазь Стелланин®-ПЭГ обладает высокой антимикробной активностью ко всем видам тестируемых микробов. Активность Стелланина®-ПЭГ выше, чем у Бетадина. Следует учесть и то, что в эту группу входили и метициллин-резистентные стафилококки (MRSA), устойчивость которых к антибактериальным препаратам хорошо известна.

**Таблица 9**

**Антимикробная активность мазей на ПЭГ основе  
(метод стандартных лунок)**

Микроорганизмы	Зона задержки роста микроорганизмов, в мм.	
	Бетадин	Стелланин®-ПЭГ
S. epidermidis n=10	36,5 ± 0,16	41,8 ± 0,29
S. aureus n=10	34,8 ± 0,87	41,5 ± 0,56
Enterococcus spp. n=10	25,9 ± 0,31	25,9 ± 0,23
E.coli n=10	21,2 ± 0,29	35,8 ± 1,5
P. aeruginosa n=10	17,1 ± 0,43	21,2 ± 0,97
Acinetobacter spp. n=10	19,3 ± 1,06	22,7 ± 0,97
Citrobacter spp. n=10	23,5 ± 0,73	25,2 ± 0,51
Proteus spp. n=10	17,9 ± 2,3	21,3 ± 2,64
Enterobacter spp. n=10	20,2 ± 1,05	22,7 ± 0,42
Klebsiella spp. n=10	20,8 ± 0,42	25,4 ± 0,42

В группу *Enterococcus* входили и *E.feacalis* и *E.feacium*, также хорошо известные своей чрезвычайно высокой устойчивостью к современным антимикробным препаратам широкого спектра действия.

Антимикробная активность мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ по отношению к грамотрицательной флоре по критериям оценки, чувствительность микробных культур к препарату достаточно высокая. Изучаемая мазь имеет одинаковую активность с мазью Бетадин по группе кишечных бактерий. Следует отметить, что среди культур *E.coli* и *Klebsiella spp.* 30% штаммов составляли культуры с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра.

По отношению к группе грамотрицательных неферментирующих бактерий активность мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ несколько ниже, чем по группе кишечных бактерий, при этом активность мази бетадин также снижается. Этот факт можно объяснить тем, что именно среди этой группы микробов оказалось более 50% полирезистентных штаммов микроорганизмов, т.е. устойчивых практически ко всем применяемым в клинике антибактериальным препаратам, включая карбапенемы. Учитывая этот факт, следует оценить активность мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ как высокую.

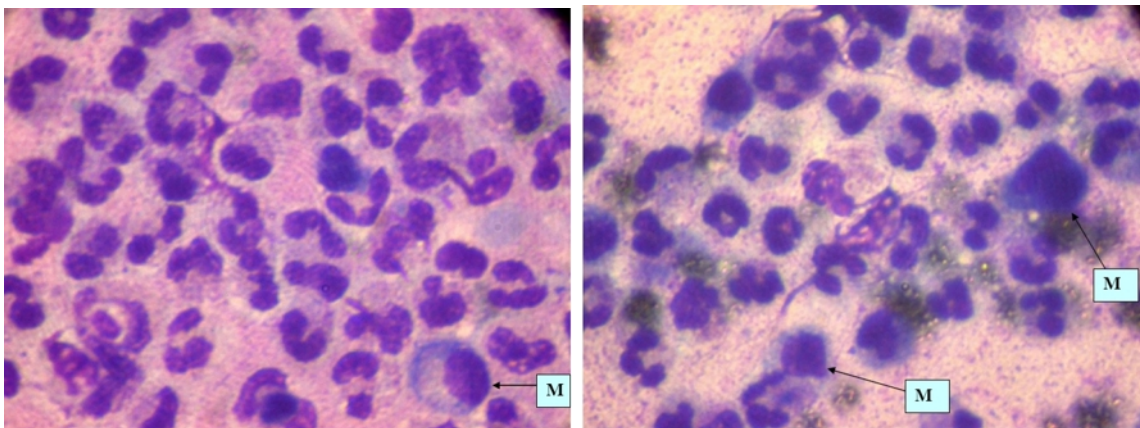
Полученные в результате сравнительного изучения результаты показывают, что представленная для апробации мазь Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ, обладает высокой антимикробной активностью в отношении как граположительных, так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

В качестве важного критерия, характеризующего течения раневого процесса оценивали также цитологическую картину мазков-отпечатков раневых дефектов в течение терапии по количеству малоизмененных полиморфно-ядерных лейкоцитов, фибробластов, макрофагов, проценту деструкции нейтрофилов, активности фагоцитоза и сроку появления фибробластов.

У больных сравниваемых групп исходным был воспалительный тип цитогрaмм (рис. 3,4). Согласно данным цитологического исследования мазков-отпечатков ран микроскопическая картина цитогрaмм характеризовалась наличием многочисленных нейтрофилов, покрывающих поле зрения. Иногда встречались в поле зрения единичные макрофаги.

В процессе лечения спектр мазков на 5 сутки начинал смещаться в сторону регенераторных типов цитологической картины (рис. 5,6). Характерным являлось снижение количества нейтрофилов. В отдельных макрофагах наблюдались фагоцитированные обломки нейтрофилов. Иногда в поле зрения наряду с макрофагами наблюдались единичные фибробласты.

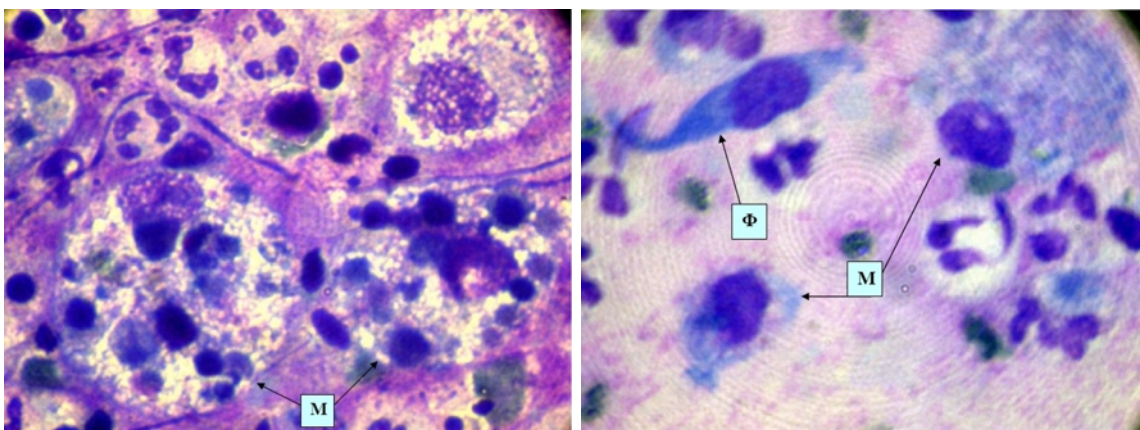
К 10 суткам терапии в цитогрaммах отпечатков ран наблюдалась картина характерная для активного процесса регенерации, о чем свидетельствовало преобладание фибробластов (рис. 7,8). Наблюдали также снижение количества клеток продуктивного воспаления в результате активного процесса эпителизации, что подтверждалось появлением молодых эпидермоцитов



**Рис. 3-4. Воспалительный тип цитограммы.**

Окраска по Папенгейму. Об. х 100.

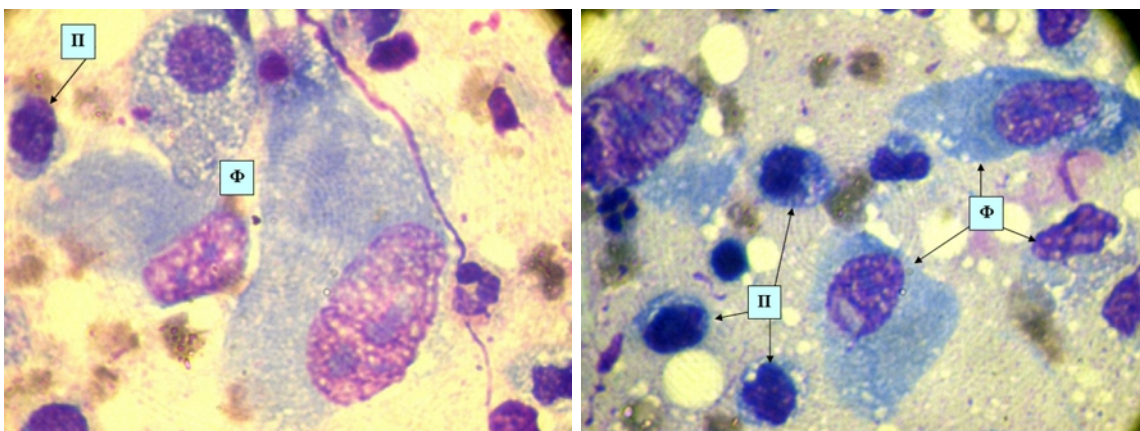
(Обилие нейтрофилов. Встречаются макрофаги - М).



**Рис. 5-6. Воспалительно–регенераторный тип цитограммы.**

Окраска по Папенгейму. Об. х 100.

(Количество нейтрофилов снижено. В поле зрения наблюдаются макрофаги - М с фагоцитированными обломками нейтрофилов, также наблюдается фибробласт – Ф).



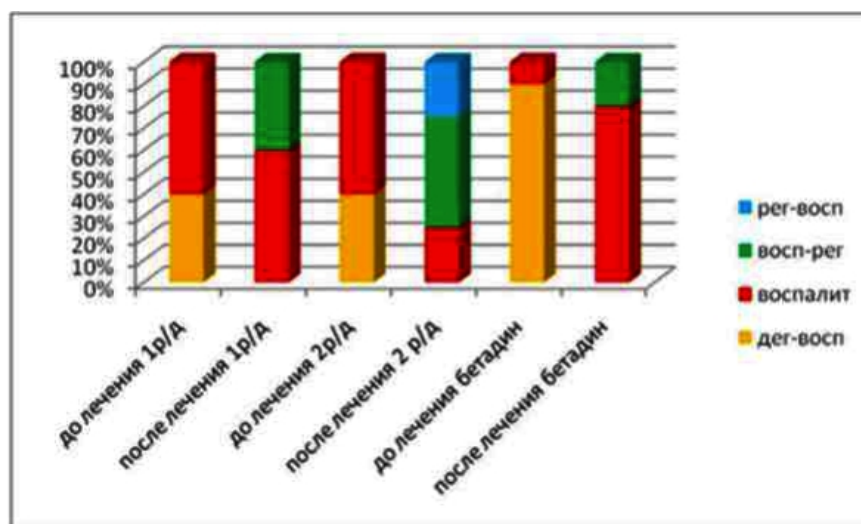
**Рис. 7-8. Регенераторный тип цитограммы.**

Окраска по Папенгейму. Об. х 100.

(Нейтрофилов мало. Преобладают фибробласты – Ф, встречаются полибласты – П).

Во всех наблюдениях фагоцитоз флоры был завершённым, с внутриклеточным содержанием поглощенных микробов, что указывало на неосложненное течение процесса заживления. Ни в одном отпечатке не было признаков развития аутоиммунной реакции на применение Стелланина®-ПЭГ.

Сравнительный анализ полученных данных свидетельствует о том что, на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика цитологической картины раневых отпечатков у пациентов как основной, так и контрольной групп. В тоже время, к 5-м и 10-м суткам лечения в группах появились определенные различия, что выявлено во всех клинических центрах. Лучшая динамика цитограмм отмечена в основной группе (и при однократном суточном, и при двукратном применении препарата Стелланин®-ПЭГ). При этом к 10-м суткам лечения достоверно по сравнению с контрольной группой (Бетадин) преобладали регенераторные типы цитограмм (рис. 9).



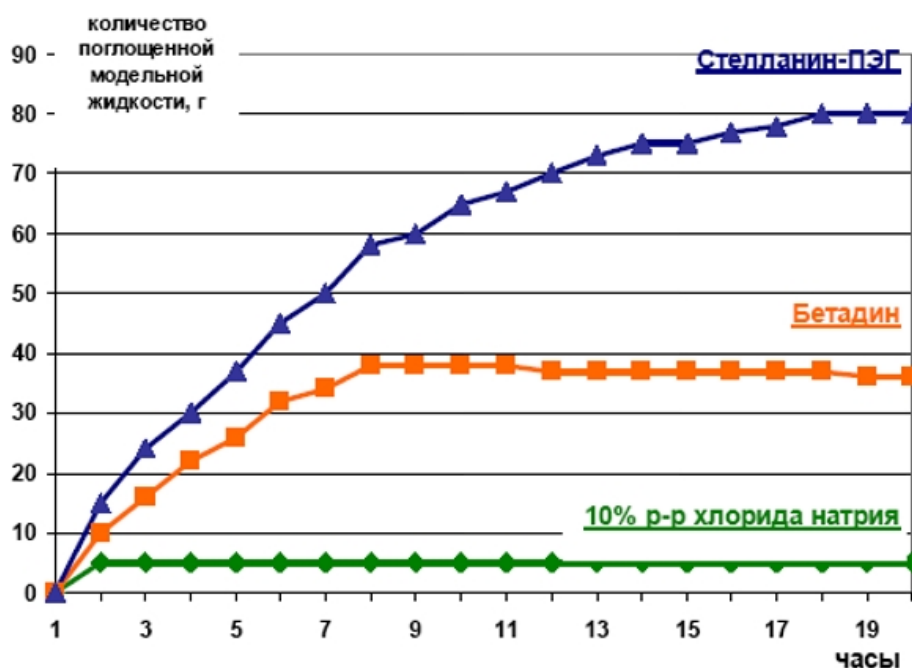
**Рис. 9. Динамика цитограмм раневых отпечатков к 10-м суткам лечения.**

Во всех исследовательских центрах отмечено также клинически положительное влияние Стелланина®-ПЭГ и Бетадина на процессы регенерации ран, что проявлялось в уменьшении болей в ране, снижение температуры тела, уменьшение отека, гиперемии, количества гноя, улучшении очищения раны. По положительному воздействию на такие показатели, как отек, гиперемия, количество гноя, очищение раны Стелланин®-ПЭГ превосходил Бетадин, особенно при его двукратном применении в сутки. Для объяснения выявленного эффекта были проведены сравнительные исследования осмотической активности изучаемых мазей.

Дегидратирующую активность мазей Стелланин®-ПЭГ и Бетадин исследовали с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану в сравнении с осмотической активностью 10% раствора хлорида натрия.

В качестве мембраны использовали целлофан толщиной 45 мкм в диализаторе. В качестве модельной жидкости использовали плазму крови.

Результаты исследования осмотической активности препаратов представлены на рис. 10.



**Рис. 10. Осмотическая активность мазей Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ и Бетадин в сравнении с раствором хлорида натрия.**

Исследования показали, что мазь Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ по осмотической активности значительно выше гипертонического раствора хлорида натрия и мази Бетадин. Дегидратирующее действие мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ проявлялся в течение 16–17 часов, в то время как у 10% раствора хлорида натрия только в течение первых 2–3 часов, а у мази Бетадин только в течение 5–6 часов.

Высокая осмотическая активность мази Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ определяет наличие у препарата противоотечных свойств и способствует удалению гноя и успешному очищению раны.



## Оценка безопасности.

Оценка безопасности включала регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании. Информация о нежелательном явлении выявлялась в беседе с пациентом, при физикальном обследовании, оценке лабораторных показателей. Все пациенты были проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Для оценки безопасности препарата проводилась проверка жизненно-важных функций, физикальное обследование, а также лабораторные исследования критериев безопасности.

Терапия исследуемыми препаратами оказалась безопасна во всех исследуемых группах. В ходе исследования лишь одна больная (клинический центр на базе Института хирургии им.А.В.Вишневского) на второй день лечения отказалась от продолжения лечения раны мазью Бетадин ввиду интенсивной боли, развившейся в ране сразу после перевязки. Кроме того, у одного больного (клинический центр на базе 23 ГКБ им. «Медсантруд», г. Москва), получавшего Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ один раз в сутки, на 5 день лечения была отмечена местная аллергическая реакция в виде зуда и сыпи на окolorаневой коже. Данная реакция была без осложнений купирована назначением антигистаминных средств и отменой препарата. СНЯ в ходе исследования не выявлено.

При анализе динамики основных клинических показателей крови, установлено, что существенные и достоверные различия в уровне гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ отсутствуют (табл. 10, 11, 12, 13). Дополнительный анализ показал, что терапия Стелланином<sup>®</sup>-ПЭГ не влияет на лейкоцитарную формулу.

Наряду с оценкой показателей клинического анализа крови, был оценен и ряд стандартных показателей биохимического анализа крови (табл. 14). Как видно из представленной ниже таблицы, клинически значимого влияния препарата Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ на проанализированные биохимические показатели крови не выявлено. Основная динамика этих показателей во всех группах связана с общебиологическими закономерностями ликвидации воспалительного процесса.

**Таблица 10****Уровень гемоглобина в крови обследуемых больных  
(обобщенные данные)**

День лечения		Исследуемые подгруппы		
		Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ I подгруп- па	Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ II подгруп- па	Бетадин <sup>®</sup>
Исход	Средняя величина	137,0	128,5	123,2
	Стандартное от- клонение	12,2	9,5	7,9
10 день	Средняя величина	134,3	131,1	124,0
	Стандартное от- клонение	8,4	7,3	7,8
p		>0,05	>0,05	>0,05

**Таблица 12****Уровень эритроцитов в крови обследуемых больных  
(обобщенные данные)**

День лечения		Исследуемые подгруппы		
		Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 1 р/д	Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 2 р/д	Бетадин <sup>®</sup>
Исход	Средняя величина	4,48	4,41	4,07
	Стандартное от- клонение	0,38	0,30	0,34
10 день	Средняя величина	4,70	4,37	4,26
	Стандартное от- клонение	0,34	0,65	0,26
p		>0,05	>0,05	>0,05

**Таблица 13****Уровень лейкоцитов в крови обследуемых больных  
(обобщенные данные)**

День лечения		Исследуемые подгруппы		
		Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 1 р/д	Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 2 р/д	Бетадин <sup>®</sup>
Исход	Средняя величина	7,71	8,46	7,61
	Стандартное отклонение	0,90	1,57	1,50
10 день	Средняя величина	7,18	6,94	6,50
	Стандартное отклонение	1,09	0,72	1,08
p		>0,05	>0,05	>0,05

**Таблица 14****Уровень СОЭ в крови обследуемых больных  
(обобщенные данные)**

День лечения		Исследуемые подгруппы		
		Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 1 р/д	Стелланин <sup>®</sup> - ПЭГ 2 р/д	Бетадин <sup>®</sup>
Исход	Средняя величина	18,1	21,5	26,1
	Стандартное отклонение	9,4	6,7	6,4
10 день	Средняя величина	11,7	12,2	14,1
	Стандартное отклонение	5,4	4,0	4,3
p		>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 15

**Динамика основных показателей биохимического анализа крови у  
обследуемых больных (обобщенные данные)**

Анализируемый показатель		Группа					
		Стелланин® - ПЭГ I I под- группа		Стелланин® - ПЭГ II подгруп- па		Бетадин®	
		Исход	10-е сутки	Исход	10-е сутки	Исход	10-е сутки
Общий белок	Среднее значение	75,1	71,7	73,4	76,2	74,8	74,1
	Стандартное отклонение	5,7	4,9	3,2	4,5	3,9	2,7
	Р	>0,05		>0,05		>0,05	
Мочевина	Среднее значение	5,88	5,59	5,66	5,57	4,66	4,46
	Стандартное отклонение	0,89	0,93	1,09	1,04	1,06	1,17
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
Креатинин	Среднее значение	91,6	83,6	83,8	84,9	87,9	86,2
	Стандартное отклонение	1,1	7,9	10,7	8,9	11,6	10,0
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
Билирубин общий	Среднее значение	10,26	9,48	9,73	8,74	12,08	9,66
	Стандартное отклонение	3,42	2,70	2,44	1,57	1,85	1,63
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
Билирубин прямой	Среднее значение	3,84	3,31	2,44	3,00	4,13	3,29
	Стандартное отклонение	1,54	0,83	0,71	0,56	1,21	0,72
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
Глюкоза	Среднее значение	4,87	5,10	5,08	5,20	5,00	4,85
	Стандартное отклонение	0,45	0,39	0,46	0,52	0,46	0,28
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
АЛТ	Среднее значение	24,7	24,9	21,6	23,4	27,4	20,5
	Стандартное отклонение	7,0	6,9	6,0	7,2	11,5	4,5
	р	>0,05		>0,05		>0,05	
АСТ	Среднее значение	25,9	23,4	22,3	21,6	25,2	19,4
	Стандартное отклонение	10,8	7,3	6,8	7,6	13,7	5,6
	р	>0,05		>0,05		>0,05	

## **Выводы:**

- В ходе проведенного клинического исследования препарата Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ в лекарственной форме 3% мазь для наружного применения установлена его клиническая эффективность у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей.
- Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ обладает противоотечным, противовоспалительным действием, усиливает репаративные процессы, ускоряет очищение раны и переход воспалительной фазы раневого процесса в регенеративную.
- Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ мазь 3% является препаратом с широким спектром антимикробной активности и длительным осмотическим действием.
- Препарат Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ превосходит по клинической эффективности зарегистрированный и применяемый по тем же показаниям препарат Бетадин<sup>®</sup> в рекомендуемой дозе и кратности применения при данной патологии.
- Препарат Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ мазь 3% хорошо переносится и безопасен в применении, не вызывает местного или системного токсического воздействия. В исследуемых популяциях не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и отрицательного влияния препарата на основные гематологические и биохимические показатели пациентов.
- Учитывая результаты проведенного исследования, оптимальным режимом применения можно считать назначение препарата – 2 раза в сутки.

## **Заключение и рекомендации.**

По клиническим и фармакодинамическим эффектам препарат «Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ мазь для наружного применения 3%» сопоставим, а в режиме двукратного суточного применения превосходит аналогичное действие антисептического препарата «Бетадин<sup>®</sup>».

Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ является эффективным средством для лечения пациентов с острыми гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей.

Препарат может быть рекомендован к широкому применению в медицинской практике.

Внедрение «Стелланин<sup>®</sup>-ПЭГ мази для наружного применения 3%» в клиническую практику расширит ассортимент лекарственных средств для местного лечения гнойных ран различной этиологии.

---

---

## Список литературы.

1. Березняков И.Г. Принципы разумного применения антибиотиков. Клиническая антибиотикотерапия, № 1 (2004).
2. Блатун Л.А. «Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв». «Фармацевтический вестник 18-19.
3. Блатун Л.А. Современные йодофоры – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений // Consillium-medicum том №7/№1/2005.
4. Воленко А.В., Куприков С.В., Коломиец Е.В. Местная профилактика нагноений операционных ран. В сб. материалов V Российского научного форума «Хирургия» 2004
5. Гостищев В.К. «Оперативная гнойная хирургия». 1996, Москва, 416 стр.
6. Гостищев В.К., Липатов К.В., Фархат Ф.Л., Хрупкин В.И. «Роль факторов физической природы в лечении хирургической инфекции». Сб.матер. Всероссийской международной конференции: «Инфекции в хирургии мирного и военного времени», Москва, 14-16 ноябрь 2006.
7. Кузин М.И., Костюченко Б.М., Колкер И.И. и др. Анаэробная неклостридиальная инфекция в хирургии (методические рекомендации). М., 1987;
8. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. и соавт. – Профилактика и лечение инфекции в хирургии. Методические рекомендации – М.,РГМУ. – 2002. – 75с.
9. Кузнецов Н.А. и соавт. Основы клинической хирургии // Москва «Лист-Нью» 2006.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., Москва, 2002. – 381 с.
11. Рациональная антимикробная терапия. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М.: Литера, 2003. - 1008 с.
12. Светухин А.М., Амирасланов Ю.А. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы. – 50 лекций по хирургии (под ред. Акад. Савельева В.С.) – М. – Медиа Медика. – 2003. – с. 335-344.
13. Шляпников С. А., Насер Н. Хирургические инфекции мягких тканей – проблема адекватной антибиотикотерапии. //Антибиотики и химиотерапия, 2003, №7, с. 44-48.
14. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, № 3 (2003).

15. Федоров В., Светухин А., Блатун Л. Современные возможности системной и местной антимикробной терапии раневого сепсиса.//Врач, 2005, №4, с. 45-53.

16. Хирургия: пер. с англ. доп.// гл. ред. Ю.М. Лопухин, В.С. Савельев – М.: ГЭ-ОТАР МЕДИЦИНА, 1997. – 1070с.

17. Andriole V.T. The Future of the Quinolone. Drugs, 1999; 58: Suppl 2: 1-5.

18. Georgiade N. G., Harris W. A. 1973. Open and closed treatment of burns with povidone-iodine // Plastic and Reconstructive Surgery. 52. P. 640-644.

19. Hunt J.L., Sato R., Heck E. L., Baxter C. R. 1980. A critical evaluation of povidone-iodine absorption in thermally injured patients // The Journal of Trauma. 20. P. 127-129.

20. Kucers A., Growe S.M., Grayson M.L., Hoy J.F. The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs./5th ed. 1997; 1159-1163.

21. Nichols R.L., Forman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. // Clin. Infect. Dis., 2001, Vol.33, Suppl.2, p.84-93.

22. Stone D.R., Gorbach S.L. Severe skin and soft-tissue infections, infectious diseases in critical care medicine. / Bruke A. eds New York, 1998.