

POUŽITÍ MEDU PŘI LÉČBĚ INFIKOVANÝCH RAN

MUDr. Lukáš Bittner¹, Ing. Dalibor Titěra, CSc.², doc. MUDr. Michael Urban^{1,3}, MUDr. Robert Grill¹,
MUDr. Jiří Heráček^{1,3}, MUDr. Tomáš Novotný¹, MUDr. Zdeněk Otava¹

¹Urologická klinika 3. LF UK a FN KV Praha

²Výzkumný ústav včelařský Dol

³Androgeos Praha

Med je při hojení ran používán již od starověku. Studie prokazují jeho antimikrobiální působení vůči širokému spektru bakterií i hub a objasňují mechanismy jeho účinku. Nízký výskyt alergií a dobré klinické výsledky při hojení ran za použití medu dávají možnost jeho širšího využití.

Klíčová slova: infekce, med, hojení, Fournierova gangréna, MRSA.

USE OF HONEY FOR THE TREATMENT OF INFECTED WOUNDS

Honey is an ancient remedy for the treatment of infected wounds. In laboratory studies, it has been shown to have antimicrobial activity against a broad spectrum of bacteria and fungi. Wound healing properties of honey are being evaluated with successful results providing an opportunity for its broader use.

Key words: infection, honey, healing, Fournier's gangrene, MRSA.

Urolog. pro Praxi, 2006; 6: 274–275

První zmínky o apiterapii – léčbě včelími produkty, můžeme nalézt již na sumerských hliněných deskách a v egyptských papyrech. Med používal Hippokrates při léčbě kožních onemocnění a Římané k hojení ran.

Antibakteriální účinky medu jsou známy více než sto let. V poslední době byl prokázán jeho baktericidní a bakteriostatický efekt pro více jak 60 druhů aerobních i anaerobních bakterií (zahrnující *Pseudomonas aeruginosa* a další původce ranných infekcí i běžné dermatofyty) (3). Současně byly prokázány jeho antimykotické účinky (8). Za pozornost stojí citlivost multirezistentních bakterií vůči medu (13). Byl popsán kompletní inhibiční účinek medu na kmeny meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) a na vancomycin-rezistentní enterokoky (VRE) (1).

Mechanismy antimikrobiálního účinku medu

Osmotický efekt

Med je přesycený roztok cukrů. Sušina, kterou tvoří převážně fruktóza a glukóza, představuje asi 84 % objemu. V medu jsou přítomny i další cukry, a to mono-, di-, tri- i oligosacharidy. Množství vody ve zralém medu se v našich podmínkách pohybuje v rozmezí 14–19 % jeho hmotnosti. Silné interakce mezi molekulami cukrů a vody ponechávají pro mikroorganizmy jen velmi malé množství vody (20). Množství této volné vody je označováno jako „water activity“ (aw). Hodnoty aw pro med se pohybují od 0,54 do 0,63, což je hodnota, která zabraňuje růstu takřka všech mikroorganizmů. Plísňe jsou schopny růst při aw kolem 0,7, kvasinky při hodnotách aw 0,8.

Na druhou stranu je nutné podotknout, že některé druhy bakterií rostou dobře již při aw 0,99, z čehož

vyplývá, že osmotický antimikrobiální efekt medu závisí na druhu patogenu a na jeho koncentraci (10).

Kyselé pH

Pro med je charakteristické kyselé pH, které se pohybuje v rozmezí 3,2–4,5, což je dostatečně nízká hodnota pro inhibici růstu většiny lidských patogenů, jejichž optimum je mezi pH 7,2–7,4. Ke změně pH dochází, pokud je med zředěn zejména tělními tekutinami, které obsahují velké množství pufrů. Poté již pH tak velkou roli v inhibici růstu patogenů nehraje (10).

Peroxidázová aktivita

Za nejdůležitější antimikrobiální efekt medu je považována enzymatická produkce peroxidu vodíku. Glukosooxidáza je enzym produkovaný hypofaryngeální žlázou včel, který katalyzuje přeměnu glukózy, vody a kyslíku na glukuronovou kyselinu a peroxid vodíku. Produkovaný peroxid vodíku působí jako inhibiční látka při zrání medu.

Peroxidu vodíku je v koncentrovaném medu velmi málo vzhledem k jeho rychlé přeměně na vodu a kyslík za pomoci vitamínu C a přítomných iontů kovů.

Také aktivita glukosooxidázy v neředěném medu je malá, protože nízké pH ji inhibuje. Při ředění medu dochází k nárůstu aktivity tohoto enzymu, a tím ke zvýšení produkce peroxidu vodíku.

Nejvyšší koncentrace peroxidu vodíku byly prokázány při naředění medu na koncentrace 30–50 %. Maximální koncentrace peroxidu v takto zředěném medu dosahuje 1–2 mmol/l (9), což je asi 1 000krát méně než při použití 3 % peroxidu v běžné praxi. I tato nízká koncentrace postačuje k inhibici růstu bakterií a snižuje možnost poškození tkání volnými

radikály, stejně jako v medu přítomné antioxidační faktory (2).

Studie, ve kterých byla *Escherichia coli* vystavena neustálému působení peroxidu vodíku prokázaly, že koncentrace peroxidu vodíku 0,02–0,05 mmol/l postačuje k inhibici růstu tohoto patogenu a nepoškozuje při tom fibroblastické buňky kůže (5).

Fytochemické faktory

Při pokusech s medem, jehož peroxidázová aktivita byla zničena katalázou, byla prokázána antimikrobiální aktivita vůči některým druhům bakterií. Za látky, které způsobují neperoxidázovou antimikrobiální aktivitu, jsou považovány: pinocebrim, terpeny, benzol, 3,5-dimetoxy-4-hydroxybenzoová kyselina a další. Ty se však v medu vyskytují v malém množství (9).

Zvýšená aktivita lymfocytů a fagocytů

Tkáňové kultury B a T lymfocytů z periferní krve jsou aktivovány v přítomnosti medu již při koncentraci 0,1 %. Med při koncentraci 1 % také stimuluje monocytů k tvorbě cytokinů jako TNF-alfa, IL-1, IL-6, které aktivují imunitní odpověď (18, 19).

Vysoká osmotická aktivita cukrů a nízké pH napomáhají makrofágům ničit bakterie.

Použití medu při hojení ran

Med vytváří vhodné prostředí pro hojení ran. Svými antimikrobiálními účinky zabraňuje růstu patogenů a jeho viskozita působí jako bariéra pro další infekci. Široké spektrum aminokyselin, vitamínů a stopových látek napomáhá k regeneraci tkání. Osmotický efekt medu přispívá k odstraňování buněčného detritu z rány. Med je nelepivý, což umožňuje bezbolestnou výměnu krytí ran.

Med je možno použít na všechny typy ran, jako jsou dekubity, popáleniny, bércové vředy, abscesy, infikované operační rány, Fournierova gangréna a další. Jeho viskozita a možnost šetrného odstranění umožňují využívat med i při léčbě dutinových zánětlivých procesů (7, 12).

Pozitivní přínos medu při hojení ran potvrzuje 17 randomizovaných srovnávacích studií, kterých se účastnilo 1965 pacientů (10).

Akcelerace hojení ran byla prokázána i na zvířecích modelech v 16 studiích. Histologické vyšetření ran po aplikaci medu prokazuje méně edému, nižší počet polymorfonukleárů a mononukleárů, méně nekróz, zlepšenou epitelizaci během 2. až 7. dne aplikace a lepší organizaci a vyzrávání tkáně během 14. a 21. dne aplikace (15).

Aplikace medu na ránu

Množství aplikovaného medu a frekvence jeho výměny závisí na množství exsudátu, který rána produkuje, tedy na rychlosti jeho ředění. Pokud rána nesečernuje, stačí provádět převaz 2x týdně. Vzhledem k tomu, že tekutost medu se po ohřevu na teplotu těla zvyšuje, je vhodné med nejprve aplikovat na sterilní savé krytí a až poté přiložit na ránu. Vrstvou medu pokrýváme celou ránu i její okraje. Při léčbě dutinových zánětů je možné med aplikovat stříkačkou a při výměně vyplachovat fyziologickým roztokem (7).

Použití medu při léčbě Fournierovy gangrény

Užití medu jako antimikrobiálního agens a látky podporující hojení tkání je možné i u takto závažných infekcí. S příznivými výsledky na toto téma bylo dosud publikováno několik studií.

Nejobsáhlejší je zpráva o 33 případech Fournierovy gangrény, léčených od roku 1988 do roku 2003 na urologickém oddělení Gulhane military medical academy v Ankaře, Turecko (17). První skupině 21 nemocných byla podávána trojkombinace širokospektrých antibiotik v kombinaci s pravidelným debridementem rány. K lepšímu překrytí defektů byly aplikovány kožní štěpy.

Druhé skupině 12 pacientů byla podávána trojkombinace širokospektrých antibiotik a denně aplikováno 20–50 ml medu na ránu. Rána byla pouze vymývána fyziologickým roztokem. V této skupině nebylo nutné použít štěpy kůže a defekty na penisu i šourku se pokryly vlastní novotvořenou kůží.

Při hodnocení klinických a kosmetických hledisek bylo shledáno lepší a rychlejší hojení pacientů druhé skupiny, kteří byli léčeni medem. Z první skupiny dva pacienti zemřeli na následky sepse, v druhé skupině nezemřel nikdo.

Rizika při použití medu

Alergické reakce na med jsou velmi vzácné. Ve více než 500 publikovaných případech, kdy byl med aplikován do otevřených ran, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky (7).

Při použití neupraveného medu k hojení ran může dojít ke vzniku botulizmu. Klostridia jsou v přírodě hojně rozšířena a med by mohl případně obsahovat spory *Clostridium botulinum* (14). V citovaných případech šlo o vzácné případy kojeneckého botulizmu, údajně ve spojitosti s konzumací medu. Nebylo však doloženo, zda se bakterie vyskytly v medu primárně ze včelstva, nebo zda došlo k jeho sekundárnímu znečištění v použitých nádobách. Studie při kontrole mikrobiální kvality medu došly k závěru, že největším zdrojem bakterií i hub je sekundární kontaminace, ke které dochází při manipulaci s medem, nejčastěji ze sít (6). Je tedy vhodné používat med získaný z kontrolovaných zdrojů a před použitím ho případně sterilizovat. Ideální metodou je sterilizace gama zářením, které v dávce 25 kGy spolehlivě zničí i spory, avšak antimikrobiální aktivitu medu ponechá beze změny (11, 16).

Trvanlivost a skladování medu

Med se doporučuje uchovávat v temném a chladném prostředí, kde jeho stabilita zůstává velmi vyso-

ká. Poločas snížení enzymatické aktivity medu během skladování při 20 °C je 4 roky. V případě krystalizace je možné med přivést do tekutého stavu ve vodní lázni ohřáté na 60 °C. Při dlouhodobém vystavení vysokým teplotám či světlu, med rychle ztrácí svou enzymatickou aktivitu a další citlivé látky. Kontrolu kvality medu pro výše popsané účely je vhodné zaměřit na obsah vody (maximálně 19%). Nežádoucí délku skladování, případně přehřátí medu je možno prokázat pomocí zvýšené hladiny hydroxymethylfurfuralu, jehož obsah by neměl překročit 30 mg/kg (4).

Závěr

Díky průkaznosti a pochopení mechanismů antibakteriálního účinku medu v době zvyšující se rezistence vůči antibiotikům se med jeví jako bezpečná a účinná alternativa či doplněk klasické léčby infikovaných ran.

Práce na využití medu pro farmacii jsou součástí projektu NAZV 1G46032 za finanční podpory MZe ČR.

MUDr. Lukáš Bittner

Urologická klinika 3. LF UK a FN KV Praha
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: bittner@fnkv.cz
www.beedol.cz

Literatura

- Allen KL, Hutchinson G, Molan PC. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. 2000.
- Bang LM, Bunting C, Molan P. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J Altern Complement Med* 2003; 9 (2): 267–73.
- Brady NF, Molan PC, Harfoot CG. The sensitivity of dermatophytes to the antimicrobial activity of manuka and other honey. *Pharm Sci* 1997; 2: 1–3.
- Bogdanov S, Martin P, Lüllmann C. Harmonised methods of Europea Honey Commission. *Apidologie* 1997: 1–57.
- Hyslop PA, Hinshaw DB, Scraufstatter IU, Cochrane CG, Kunz S, Vosbeck K. Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Radic Biol Med* 1995; 19 (1): 31–7.
- Kamler F, Veselý V, Titěra D. Produkce kvalitního medu. *Dol: VÚVČ* 2006.
- Molan PC. Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds. *World Wide Wounds* 2001.
- Molan PC. The antibacterial activity of honey. *Bee World* 1992; 73 (1): 5–28.
- Molan PC. The antibacteria activity of honey. *Bee World* 1992; 73: 15–28.
- Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5 (1): 40–54.
- Molan PC, Allen KL. The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48 (11): 1206–9.
- Moore OA, Smith LA, Campbell F, Seers K, McQuay HJ, Moore RA. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement Altern Med* 2001; 1: 2.
- Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *J Dermatolog Treat* 2001; 12 (1): 33–6.
- Nevas M, Hielm S, Lindstrom M, Horn H, Koivulehto K, Korkeala H. High prevalence of *Clostridium botulinum* types A and B in honey samples detected by polymerase chain reaction. *Int J Food Microbiol* 2002; 72 (1–2): 45–52.
- Oryan A, Zaker SR. Effects of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998;45 (3): 181–8.
- Postmes T, van den Bogaard AE, Hazen M. The sterilization of honey with cobalt 60 gamma radiation: a study of honey spiked with spores of *Clostridium botulinum* and *Bacillus subtilis*. *Experientia* 1995; 51 (9–10): 986–9.
- Tahmaz L, Erdemir F, Kibar Y, Cosar A, Yalcyn O. Fournier's gangrene: report of thirty-three cases and a review of the literature. *Int J Urol* 2006; 13 (7): 960–7.
- Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003; 21 (5): 242–7.
- Tonks A, Cooper RA, Price AJ, Molan PC, Jones KP. Stimulation of TNF-alpha release in monocytes by honey. *Cytokine* 2001;14 (4): 240–2.
- Tovey FI. Honey and healing. *JR Soc Med* 1991; 84 (7): 447.