

L'utilizzo dell'acido acetico nelle lesioni croniche infette da *Pseudomonas aeruginosa*

Use of acetic acid in chronic *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds

Alessandra Sartori, *Terapia Intensiva - ASST Melegnano-Martesana*
Simone Toscano, *Ambulatorio di Vulnologia - Istituti Clinici di Monza*
Francesca Turrini, *Ambulatorio di Vulnologia - Istituti Clinici di Monza*

Riassunto

Le lesioni croniche sono spesso caratterizzate da complicanze come infezioni, guarigione ritardata e selezione di germi multi-resistenti e tra le specie batteriche che contaminano il letto di ferita troviamo il patogeno opportunisto *Pseudomonas aeruginosa*. A causa della difficile penetrazione degli antibiotici locali e delle scarse possibilità di utilizzo di quelli sistemici, in presenza di germi multi-resistenti, la detersione e l'antisepsi locale risultano essenziali. È stato, quindi, indagato in letteratura l'utilizzo dell'acido acetico a basse concentrazioni come agente antisettico su lesioni croniche infette da *Pseudomonas aeruginosa*, con revisione narrativa della letteratura. Utilizzando l'accesso alle biblioteche digitali è stata condotta una ricerca bibliografica attraverso la consultazione online di banche dati come PubMed e ricerca libera sul motore Google Scholar. Dalla letteratura si evince che l'acido acetico a basse concentrazioni (1%-5%) ha dimostrato di poter essere un'arma a basso costo efficace contro un'ampia gamma di funghi e batteri, in particolare contro Gram negativi multi-resistenti come lo *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Chronic wounds are often characterised by complications such as infection, delayed healing and selection of multi-resistant germs, and among the bacterial species contaminating the wound bed is the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. Because local antibiotics are difficult to penetrate and systemic antibiotics cannot be used, in the presence of multi-resistant germs, local cleansing and antisepsis are essential. The use of acetic acid at low concentrations as an antiseptic agent on chronic lesions infected with *Pseudomonas aeruginosa* has therefore been investigated in the literature, with a narrative review. Using access to digital libraries, a literature search was conducted through online databases such as PubMed and free search on the Google Scholar engine. The literature shows that acetic acid at low concentrations (1%-5%) has proven to be a low-cost weapon effective against a wide range of fungi and bacteria, particularly against multi-resistant Gram negatives such as *Pseudomonas aeruginosa*.

Introduzione e Background

Le ferite, in particolare quelle croniche, rappresentano un problema globale e hanno contribuito in modo determinante all'aumento del carico sanitario sia dal punto di vista economico che come impiego di risorse che sociale. In aggiunta a questi aspetti è importante non dimenticare l'impatto delle ulcere ed il danno recato, non sono fisicamente, ma anche il coinvolgimento dell'aspetto professionale, finanziario, psicologico/emotivo e sociale del paziente che ne è portatore (1). Le cause di insorgenza delle lesioni croniche possono essere di diversa natura, tra le più comuni troviamo quelle vascolari che possono essere venose, arteriose o miste, linfatiche, quelle definite "da pressione" in corrispondenza di una prominente ossea, post-chirurgiche, post-traumatiche e da ustione. L'insorgenza può anche essere determinata da patologie concomitanti come ad esempio autoimmunitarie, neoplastiche o infettive. Ancora oggi le lesioni croniche sono caratterizzate da complicanze come infezioni, guarigione ritardata e diffusione di germi multi-resistenti (2). Tali condizioni implicano una continua sfida per il controllo antimicrobico delle ferite richiedendo nuove soluzioni contro i patogeni ed il biofilm (aggregazione di microrganismi che aiuta la comunità batterica a proteggersi dagli stress ambientali - variazioni di temperatura e disidratazione, e favorisce il trattenimento dei nutrienti e crea una comunicazione tra i batteri). L'utilizzo dell'antibiotico locale spesso è controproducente in quanto può innescare la formazione di resistenze da parte dei patogeni, inoltre, a causa della presenza di biofilm, esso difficilmente riesce a penetrare nel letto di ferita. Per quanto concerne l'utilizzo delle terapie antibiotiche sistemiche, in presenza di varie specie di germi multi-resistenti, risulta di difficile gestione e va affidata ad uno specialista infettivologo tenendo presente le comorbilità dei pazienti che spesso ne precludono l'utilizzo. Tuttavia, gli antisettici da soli potrebbero non essere sufficienti per la corretta gestione dell'ulcera; è necessario, quindi, prendere in considerazione altri fattori riguardanti la salute globale del paziente (2). Tra le specie batteriche più comuni osservate nelle ferite croniche che possono innescare un processo di contaminazione criti-

ca e poi infezione troviamo lo *Pseudomonas aeruginosa*, patogeno opportunisto Gram-negativo (3). Durante la mia esperienza di tirocinio del master in "Wound Care" presso il Centro di Vulnologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza ho potuto osservare la presenza di un numero importante di lesioni croniche infette da *Pseudomonas aeruginosa* e l'utilizzo, su alcune di queste, dell'acido acetico come antisettico topico, utilizzato ad impacco previa detersione e pulizia meccanica del letto di lesione. Pertanto, la ricerca vuole identificare le migliori evidenze disponibili in letteratura riguardanti l'utilizzo dell'acido acetico come agente antisettico nel trattamento delle lesioni di difficile guarigione risultate infette da *Pseudomonas aeruginosa*. Viene, inoltre, riportato e descritto un caso clinico seguito presso gli Istituti Clinici Zucchi di Monza ove è stata osservata l'applicazione precedentemente citata nella pratica clinica.

Caso clinico

Durante il periodo di tirocinio svolto presso l'ambulatorio di Vulnologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza è stato seguito il caso clinico di un paziente la cui anamnesi remota mostra arteriopatia non trattata precocemente e diabete mellito di tipo I. Il giorno 12 giugno 2023, durante la mia prima visione dell'ulcera con sede in zona talare del piede sinistro si denotano letto di lesione facilmente sanguinate e fragile, bordi superiore e laterali a "scalino" e bordo inferiore scollato. L'essudato si manifestava maleodorante, viscoso e color verde-azzurro e si manifesta cute perilesionale macerata.



Lo stesso giorno, successivamente a detersione con fisiologica e garze sterili, viene effettuato un esame colturale tramite tampone della ferita utilizzando la tecnica di Levine che risulta positivo per il batterio Gram negativo *Pseudomonas aeruginosa*.

A seguito del referto pervenuto si inizia una gestione della lesione, successivamente alla detersione del fondo della ferita con soluzione fisiologica, con impacchi mediante garze imbevute di acido acetico con concentrazione al 3% per una media di 20 minuti, tre volte a settimana.

A seguire, viene confezionata una medicazione con garze e bendaggio a "8" ad elevato stiffness multistrato multicomponente.

A distanza di una settimana il letto della lesione si presenta con bordo inferiore scollato ridotto e cute perilesionale meno macerata rispetto alla valutazione effettuata precedentemente.

Ancora presente l'essudato viscoso di color verde-azzurro ma in quantità ridotta.



Dopo circa due settimane dall'inizio del trattamento con acido acetico è osservabile lo stimolo alla ripresa dei processi riparativi, il fondo di lesione appare meno fragile, le dimensioni della lesione ridotte, il bordo inferiore scollato presenta una profondità minore e l'essudato risulta assente conseguente riduzione della macerazione perilesionale.



Inoltre, viene effettuato un tampone utilizzando la "tecnica di Levine" dopo detersione con fisiologica, datato 29 giugno 2023 che risulta negativo.

Pseudomonas aeruginosa

Tra le specie batteriche osservate nelle ferite croniche che possono innescare un processo di infezione troviamo il patogeno opportunisto Gram-negativo *Pseudomonas aeruginosa*. Questa specie batterica è comune nelle infezioni nosocomiali, in particolare, nelle ferite croniche e da ustione (4). L'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* avviene in diverse fasi: Attacco del patogeno; Colonizzazione; Infezione locale; Possibile passaggio nel torrente ematico e relativa infezione sistemica. Lo *Pseudomonas aeruginosa* risulta essere l'agente patogeno più isolato in

pazienti ricoverati da più di una settimana e risulta resistente a differenti antibiotici grazie al genoma che codifica per una serie di geni di resistenza, tra cui pompe di efflusso multi-farmaco ed enzimi che conferiscono resistenza agli antibiotici beta-lattamici e aminoglicosidici (5). In base alle sedi anatomiche di infezione di questo patogeno opportunistico, è possibile riscontrare differenti segni e sintomi come febbre, dispnea, soffio cardiaco e, nell'eventualità di tampone positivo in sede di lesione, si manifesteranno ascessi, cellulite, fascite e ritardo o arresto nella guarigione fisiologica della ferita (6) burn wounds, immunodeficiency, chronic obstructive pulmonary disorder (COPD). L'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* può causare lievi infezioni come l'otite media o l'otite esterna in individui sani, tuttavia, può portare a complicanze come polmoniti, endocarditi, infezioni delle valvole cardiache, delle vie urinarie e infezioni a cute e tessuto sottocutaneo in pazienti con comorbidità come malattie vascolari e diabete, altresì, in presenza di difese immunitarie o barriere fisiche come pelle e mucose danneggiate e compromesse. Nelle lesioni a difficile guarigione la risposta indotta dal biofilm del batterio *Pseudomonas aeruginosa* comporta una fase infiammatoria persistente che comprende danno ossidativo continuo, la secrezione di fibroblasti e deficit della produzione dei fattori di crescita necessari per la risoluzione del nuovo tessuto (7). Nel caso in cui l'infezione di ulcere profonde dovesse arrivare a tessuti nobili è possibile il verificarsi di fistole, cellulite e osteomielite. Le ferite infette possono presentare secrezioni di color verdastro/ azzurro, riconducibile alla produzione di piocianina, pigmento blu-verdastro che provoca stress ossidativo nell'ospite. L'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* è confermata dall'analisi microbiologica successiva all'invio di campione in coltura.

Detersione e Antisepsi

Il primo passo per un'adeguata preparazione del letto di ferita (Wound Bed Preparation) e per la gestione delle lesioni cutanee acute e croniche, prima di procedere con l'eventuale sbrigliamento, riattivazione di bordi e margini della lesione ed applicazione della medicazione appropriata, risulta essere la detersione. Quest'azione può essere espletata tramite l'utilizzo di acqua, soluzioni isotoniche, soluzioni con detergenti o con antisettici, attraverso diverse metodiche come irrigazione, immersione, tamponamento o impacco. Detergere il letto di ferita possiede come finalità la rimozione di detriti tissutali, la diluizione di parti corpuscolate di cellule, batteri, proteine e polveri ed eventuali residui di medicazioni precedenti (8). Risulta importante ricordare che per eliminare ulteriori fonti di contaminazione è necessario detergere anche la cute perilesionale. In presenza di segni/sintomi di infezione, in aggiunta alla detersione, è consigliato procedere con l'ap-

plicazione di un antisettico, agente chimico non selettivo, applicato topicamente al fine di arrestare o prevenire la crescita di microrganismi presenti sui tessuti viventi e inibirne la moltiplicazione. Pertanto, tramite questa azione si procede alla gestione della carica batterica presente sul letto di lesione per riattivare il fisiologico processo di riparazione tissutale. I test di efficacia in laboratorio prevedono un tempo minimo di contatto sul letto di ferita differente in base all'antisettico utilizzato. Non tutte le schede tecniche, però, riportano il tempo minimo di contatto consigliato. In alcuni prontuari o linee di indirizzo vengono suggeriti tempi di applicazione che variano dai 30 secondi ai 3 minuti (9).

Acido Acetico

A causa della multi-resistenza dello *Pseudomonas aeruginosa* a molti antibiotici e a diversi antisettici, si è rivelata utile l'applicazione, successivamente all'azione di detersione, dell'acido acetico su lesioni croniche infette, la cui efficacia antibatterica clinica richiede una concentrazione di almeno lo 0,5%. L'acido acetico è un composto chimico organico, liquido ed incolore ed è definito "acido debole" per la sua limitata capacità di dissociarsi in soluzioni acquose ed il trattamento topico ottimale risulta essere un equilibrio tra attività microbica e tollerabilità. Già nel 460 a.C. Ippocrate lo consigliava come tonico e per la cura delle lesioni e circa cento anni fa è stato descritto per il trattamento delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* delle ferite riportate durante la guerra (10). Studi segnalano come l'uso topico dell'acido acetico sia efficace nella gestione e nel trattamento delle lesioni infette da *Pseudomonas aeruginosa* poiché risulta essere ben tollerato in vivo e poiché sembra condurre a risultati considerevoli in termini di inibizione della crescita di agenti patogeni anche in concentrazioni molto diluite. L'attività in vitro di questo agente, in concentrazioni tra lo 0,1% ed il 10%, è stata studiata da vari ricercatori nel 1993 strofinandone tamponi imbevuti sulla superficie di piastre di agar contenenti *Pseudomonas aeruginosa* e incubate per 18 ore a 37°C. In questi studi l'acido acetico con concentrazione del 2% è risultato altamente efficace. Inoltre, hanno eliminato con successo la presenza del Gram negativo entro due settimane dal trattamento nel 87,5% dei casi (11).

Metodi

È stata redatta una revisione narrativa della letteratura avente lo scopo di identificare le migliori evidenze disponibili in letteratura riguardanti l'utilizzo dell'acido acetico come agente antisettico nel trattamento delle lesioni croniche risultate infette da *Pseudomonas aeruginosa* con il seguente PIO:

- P: Lesioni infette da *Pseudomonas aeruginosa*;
- I: utilizzo dell'acido acetico;

- O: miglioramento dell'infezione e del processo di guarigione della lesione:

Utilizzando l'accesso alle biblioteche digitali è stata condotta una ricerca bibliografica attraverso la consultazione online di banche dati come PubMed e ricerca libera sul motore Google Scholar.

Successivamente l'inserimento delle diverse stringe di ricerca con l'applicazione di filtri riferiti alla "Species: Humans" e "Title/abstract" nella query box, sono stati estrapolati 518 record totali.

Inizialmente sono stati eliminati 2 articoli poiché stati trovati in duplice copia da due ricerche differenti, e, selezionando per pertinenza secondo titolo, abstract e dopo lettura del full text, ne sono stati utilizzati 26 per la stesura dell'elaborato. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono: "Acetic acid", "Antibiotic resistance", "Bacterial resistance", "Biopsy", "Chronic wounds", "Cleansing", "Critical colonization", "Infection", "Levine technique", "Pseudomonas aeruginosa", "Wound swabs", "Wound therapy", "Wound antiseptics" collegate tramite l'operatore booleano "AND". Dall'inserimento delle diverse stringe di ricerca sono stati estrapolati diversi record, che sono stati successivamente selezionati per pertinenza secondo titolo, abstract e dopo lettura del full text.

Risultati

I risultati estratti dalla letteratura mostrano come le lesioni definite "di difficile guarigione" siano caratterizzate da complicanze come infezioni, guarigione ritardata e diffusione di germi multi-resistenti e, causa della difficile penetrazione nel biofilm della ferita da parte degli antibiotici sistemici e da quelli applicati localmente, che facilitano la sensibilizzazione, l'antisepsi risulta il metodo di scelta migliore per trattare i germi presenti sul letto di lesione. Al fine di permettere l'individuazione e l'identificazione di un microrganismo presente sul letto di una lesione viene utilizzato l'esame colturale tramite campione prelevato mediante tampone quantitativo secondo "tecnica di Levine" a cura del professionista infermiere che, risulta essere un metodo diagnostico valido ed affidabile quanto la biopsia per dimostrare l'infezione di una lesione cronica, con il vantaggio di non essere invasivo. Tra le specie batteriche più comuni osservate nelle ferite croniche che possono innescare un processo di infezione troviamo il patogeno opportunisto Gram-negativo *Pseudomonas aeruginosa*. Successivamente, la ricerca si è focalizzata sull'utilizzo dell'acido acetico come antisettico topico ed è emerso quanto sia utile sfruttare la capacità di acidificare il letto di lesione di questa sostanza, che, abbassando il pH, inibisce la crescita dei microrganismi che possono ritardare la guarigione della ferita.

Nello specifico, l'attività in vitro di questo agente, in con-

centrazioni tra lo 0,1% ed il 10%, è stata studiata da vari ricercatori nel 1993 strofinandone tamponi imbevuti sulla superficie di piastre di agar contenenti *Pseudomonas aeruginosa* e incubate per 18 ore a 37°C. In questi studi l'acido acetico con concentrazione del 2% è risultato altamente efficace contro il Gram negativo in questione. Inoltre, hanno eliminato con successo la presenza del Gram negativo entro due settimane dal trattamento nel 87,5% dei casi (11). Un'ulteriore ricerca pubblicata nell'anno 2003 sulla determinazione della concentrazione minima inibitoria (MIC) di questo composto è stata effettuata tramite il prelievo di 100µL di coltura di acqua peptonata che è stata miscelata con 100µL di acido acetico iterativamente per le diverse concentrazioni (dall'1% al 5%). Le subcolture sono state poi effettuate su *Pseudomonas "isolation agar"* e, successivamente, incubate a 37°C. In questo studio la concentrazione del 3% è risultata avere la miglior attività batteriostatica (12). Uno studio di confronto tra l'effetto antimicrobico in vitro dell'acido acetico rispetto ad antisettici locali come Iodopovidone 11%, Poliesanide 0,04% e Clorexidina 1,5% è stato condotto nel 2008. È stato dimostrato un ottimo effetto battericida dell'antisettico in oggetto con concentrazione pari al 3%, in particolare contro i batteri Gram negativi più resistenti come: *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (13). Nel 2017 è stato pubblicato uno studio retrospettivo effettuato su 100 pazienti aventi ferite infette da differenti microrganismi: successivamente alla rimozione della medicazione è stato eseguito un bagno di immersione con acido acetico allo 0,1% al fine di creare un ambiente acido. Le lesioni sono state poi deterse con soluzione fisiologica e, in seguito, è stato effettuato un impacco con garze imbevute di acido acetico diluito con soluzione fisiologica arrivando ad una concentrazione dell'1%. I risultati hanno mostrato che una concentrazione superiore allo 0,5% di acido acetico è sufficiente ad inibire la crescita di batteri e funghi (1). Da un sondaggio telefonico svolto a livello nazionale nel Regno Unito nell'anno 2019 si evince che anche per le ferite da ustione infette da *Pseudomonas aeruginosa* l'acido acetico risulta l'agente più comunemente utilizzato (14). Più recentemente, nel 2021, un ulteriore studio ha isolato il microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* resistente alla maggior parte degli antibiotici utilizzati nella terapia empirica e ha segnalato l'uso dell'acido acetico allo 0,625%, utilizzato in qualità di agente topico, come strategia terapeutica efficace (15). Ulteriori conferme arrivano da una revisione della letteratura svoltasi nel 2022 ove si afferma che, come descritto in precedenza, nell'utilizzo dell'acido acetico e, conseguentemente, la presenza di un ambiente acido della ferita facilitano il controllo dell'infezione, promuovono l'inibizione delle proteasi e dei metaboliti batterici ed accelerano l'epitelizzazione e l'angiogenesi. Le

concentrazioni accettate variano dall'1% fino al 5%, range in cui non sono state riscontrate complicanze se non bruciore durante l'applicazione ed è stato dimostrato che il tempo medio di eradicazione del batterio *Pseudomonas aeruginosa* è stato di sette giorni più breve rispetto al gruppo di controllo (16) evaluate and systematize the available scientific evidence of the effectiveness and safety of antiseptic preparations intended for the treatment of chronic wounds. Material and methods: We conducted a literature review using the advanced search engine in the PubMed database. We used a combination of two English keywords, i.e.: "antiseptic" and "chronic wound". We have selected only clinical, randomized controlled trials. Results: We obtained a total of 825 items (674 full-text works).

Discussione e Conclusioni

Questo microrganismo, come la maggior parte dei batteri patogeni, per proliferare richiede un valore di pH superiore a 6 e risultando resistente a numerosi antibiotici, si è rivelata utile l'applicazione, successivamente all'azione di detersione, di agenti antisettici. In questo contesto entra in gioco l'utilizzo dell'acido acetico utilizzato come antisettico topico su ferite croniche infette, poiché abbassa il pH del letto di lesione inibendo la crescita dei microrganismi e influenzando, di conseguenza, il processo di guarigione della ferita. Dalla letteratura si evince che le concentrazioni che variano dall'1% al 3% di questa sostanza hanno dimostrato di essere efficaci contro un'ampia gamma di funghi e batteri.

Alla luce dei risultati ottenuti, l'individuazione del patogeno responsabile del ritardo o blocco della guarigione di una lesione cronica può avvenire tramite prelievo di un campione mediante tampone quantitativo secondo "tecnica di Levine", senza ricorrere al campionamento invasivo biotico. Successivamente all'analisi del colturale in laboratorio, in sede ambulatoriale, l'applicazione dell'acido acetico in concentrazioni dell'1% fino al 5%, utilizzato come agente topico, risulta un valido strumento per il controllo e la gestione di lesioni croniche infette da *Pseudomonas aeruginosa* a cura del professionista sanitario infermiere con un tempo di eradicazione minore rispetto ad altri antisettici.

Bibliografia

1. Agrawal KS., Sarda AV., Shrotriya R., Bachhav M., Puri V., Nataraj G.; Acetic acid dressings: Finding the Holy Grail for infected wound management; *Indian Journal of Plastic Surgery*; 2019; Volume 50; Issue 3.
2. Daeschlein G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *International Wound Journal*; 2013; 10 (Suppl. 1):9–14.
3. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C.; Bacterial Antibiotic Resistance : The Most Critical Pathogens; *Pathogens*; 2021; 10; 1–14.
4. Raizman R., Little W., Smith AC.; Rapid diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* in wounds with point-of-care fluorescence imaging; *Diagnostics*; 2021; 11; 280.
5. Mulcahy LR., Isabella VM., Lewis K.; *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Disease; *Microbial Ecology*; 2014; 68(1):1–12.
6. Qin S., Xiao W., Zhou C., Pu Q., Deng X., Lan L., et al.; *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics; *Signal Transduct Target Ther*; 2022; 25;7(1).
7. Moser C., Jensen PØ., Thomsen K., Kolpen M., Rybtke M., Lauland AS., et al.; Immune Responses to *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections; *Frontiers in Immunology*; 2021; Volume 12.
8. Castiello G., Bellingeri A.; La detersione delle lesioni cutanee: quando, come e perché?; *AISLeC*; 2013.
9. Fattori A., Flamia M., Nurchis C.; Ferita, Infezione e Antimicrobici: quale scelta e modalità d'uso dell'antisettico nella gestione delle lesioni infette nella pratica clinica; *AISLeC*; 2021.
10. Bjarnsholt T., Alhede M., Jensen PØ., Nielsen AK., Johansen HK., Homøe P., et al.; Antibiofilm Properties of Acetic Acid; *Advances in Wound Care*; 2015; Volume 4; Issue 7.
11. Sloss M., Cumberland N., Milner SM.; Acetic acid used for the elimination of *Pseudomonas aeruginosa* from burn and soft tissue wounds; *Departments of Pathology and Plastic Surgery*; 1993.
12. Nagoba BS., Selkar SP., Wadher BJ., Gandhi RC., Acetic acid treatment of pseudomonas wound infections - A review; *Journal of Infection and Public Health*; 2013; 6:410–415.
13. Ryssel H., Kloeters O., Germann G., Schäfer T., Wiedemann G., Oehlbauer M.; The antimicrobial effect of acetic acid-An alternative to common local antiseptics?; *Burns*; 2009; Volume 35; Issue 5; 695–700.
14. Nour S., Reid G., Sathanantham K., Mackie I.; Acetic acid dressings used to treat pseudomonas colonised burn wounds: A UK national survey; *Burns*; 2022; Volume 48; Issue 6.
15. Tawre MS., Kamble EE., Kumkar SN., Mulani MS., Pardesi KR.; Antibiofilm and antipersister activity of acetic acid against extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* PAW1; *PLoS One*; 2021; Volume 16; Issue 2.
16. Cwajda-Białasik J., Mościcka P., Szewczyk MT.; Antiseptics and antimicrobials for the treatment and management of chronic wounds: a systematic review of clinical trials; *Advances in Dermatology and Allergology*; 2022; Volume 39; Issue 1.