

Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich

Prof. dr hab. med. **Waleria Hryniewicz**

Prof. dr hab. med. **Jan Kulig**

Dr med. **Tomasz Ozorowski**

Mgr **Anna Mól**

Dr med. **Piotr Kulig**

Dr med. **Dariusz Wąchol**



Ministerstwo Zdrowia

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015".

Stosowanie antybiotyków
w wybranych zakażeniach skóry
i tkanek miękkich

Copyright © 2012 by:

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Prof. dr hab. med. Jan Kulig

Dr med. Tomasz Ozorowski

Mgr Anna Mól

Dr med. Piotr Kulig

Dr med. Dariusz Wąchol

Warszawa 2012

All rights reserved

Wszystkie prawa zastrzeżone

Uwaga!

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.

Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronie www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie pierwsze

Wydawca:

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

Projekt okładki, łamanie:

Magdalena Borek

ISBN 978-83-932196-9-8

Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich

Rekomendacje zalecane przez:
Konsultanta krajowego ds. mikrobiologii lekarskiej
Konsultanta krajowego ds. chirurgii ogólnej

Zespół autorów:

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Prof. dr hab. med. Jan Kulig

Dr med. Tomasz Ozorowski

Mgr Anna Mól

Dr med. Piotr Kulig

Dr med. Dariusz Wąchol

Warszawa, 2012

Zakres zagadnień:

- Zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej)
- Zakażenia stopy cukrzycowej
- Zakażenia przewlekłych zmian skórnych: odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych

Niniejsze opracowanie oparte jest na przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego diagnostyki zakażeń i ich leczenia przy zastosowaniu preparatów antybakteryjnych oraz przedstawia zalecenia postępowania w tym zakresie. Inne metody terapeutyczne, stanowiące często podstawę leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich, w tym leczenie chirurgiczne, nie zostały uwzględnione lub omówiono je jedynie w zarysie.

Zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej)

Do zakażenia rany pooperacyjnej dochodzi u ok. 1-5% chorych poddanych tzw. zabiegom operacyjnym czystym a w przypadku tzw. zabiegów brudnych częstość sięga nawet 30%. [1].

Etiologia zakażeń po zabiegach czystych jest z reguły monobakteryjna, natomiast infekcje ran pooperacyjnych po zabiegach na jelicie grubym i narządach rodnych mają częściej charakter mieszany [2].

Zasady stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń miejsca operowanego, obejmujących tkanki miękkie oraz skórę, były dotąd przedmiotem bardzo niewielu opracowań. Zalecenia IDSA (Infectious Diseases Society of America) z 2005 roku jako jedne z nielicznych określają wskazania do podania antybiotyku i czas terapii zakażenia rany pooperacyjnej [3]:

- antybiotyk nie jest konieczny, gdy występuje minimalny, nieprzekraczający 5 cm naciek zapalny dookoła rany i brak objawów ogólnych zakażenia, określonych jako gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oraz tętno > 100 uderzeń/min,
- antybiotyk jest zalecany, gdy występuje naciek zapalny > 5 cm lub są obecne objawy ogólne zakażenia, tj. gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lub tętno > 100 uderzeń/min; w tej sytuacji czas antybiotykoterapii powinien wynosić 24-48 godz. od otwarcia rany.

W wyborze antybiotyku pierwszego rzutu należy brać pod uwagę lokalną sytuację epidemiologiczną oraz opierać się na wynikach barwienia metodą Grama wymazu z rany [4]:

- w przypadku podejrzenia zakażenia gronkowcowego można zastosować: kloksacylinę, cefazolinę lub cefuroksym; w odziałach o częstym występowaniu MRSA, w terapii empirycznej, uzasadnione jest stosowanie glikopeptydu lub linezolidu,
- w przypadku podejrzenia zakażeń o etiologii bakteriami Gram-ujemnymi antybiotykiem pierwszego rzutu może być cefalosporyna II lub III generacji albo fluorochinolon.
- w przypadku zakażenia miejsca operowanego, do którego dochodzi w ciągu 48 godz. od zabiegu, należy podejrzewać etiologię *Streptococcus pyogenes* lub *Clostridium* spp. i w takiej sytuacji można zastosować penicylinę z klindamycyną; w tym przypadku wybór antybiotyku powinien być również wsparty wynikiem barwienia metodą Grama [3].
- w przypadku zakażeń związanych z raną, która nie jest następstwem zabiegu w obrębie przewodu pokarmowego, dróg moczowych oraz narządów rodnych, antybiotyk powinien pokrywać swym zakresem działania gronkowce złociste .
- w przypadku zakażeń związanych z brudną raną, obejmującą przewód pokarmowy, żeńskie narządy rodne oraz okolice odbytu, etiologia jest często mieszana, z udziałem bakterii beztlenowych. W takich sytuacjach należy zastosować antybiotyk o szerszym zakresie działania, obejmującym florę beztlenową.
- w przypadku zakażeń związanych z zabiegiem na błonach śluzowych jamy ustnej, antybiotyk lub skojarzenie antybiotyków powinno być skuteczne wobec paciorkowców, gronkowców oraz beztlenowców.

Podanie antybiotyku nie jest konieczne w przypadku nacięcia ropnia u pacjenta, u którego zakażenie przebiega bez gorączki i innych objawów ogólnych zakażenia [5, 6].

Wskazaniem do diagnostyki mikrobiologicznej zakażenia rany pooperacyjnej, są następujące sytuacje [3, 4]:

- gdy zachodzi konieczność leczenia antybiotykiem: w szczególności należy wykonać barwienie metodą Grama, którego wynik ma wpływ na wybór terapii pierwszego rzutu,
- w zakażeniach o cięższym przebiegu

- w przypadku uczulenia na antybiotyki pierwszego rzutu
- gdy istnieje podejrzenie zakażenia drobnoustrojem lekoopornym: dotyczy to np. pacjentów często hospitalizowanych lub przebywających w oddziale o wysokim endemicznym poziomie zakażeń o etiologii wielolekoopornych drobnoustrojów.

Zakażenia stopy cukrzycowej

1. Dane ogólne

- Owrzodzenia stopy cukrzycowej występują u ok. 12-25% chorych na cukrzycę [7, 8]
- Zakażenia stopy cukrzycowej są stwierdzane u ok. 10% chorych na cukrzycę [9]
- W jednym z badań obejmującym grupę 1229 chorych na cukrzycę z 10 krajów europejskich, u których po raz pierwszy rozpoznano stopę cukrzycową, obecność zakażenia stwierdzono w 58% przypadków [10]
- W próbie 119 chorych z zakażeniem stopy cukrzycowej w zdecydowanej większości przypadków dotyczyło ono tkanek miękkich, a w 20% przypadków stwierdzono również zakażenie kości [9]; do głównych czynników ryzyka zakażenia kości należały: penetracja rany do kości (iloraz szans OR = 6,7), rana > 30 dni (OR = 4,7), rana nawracająca (OR = 2,4), rana urazowa (OR = 2,4) oraz obecność schorzeń naczyń obwodowych (OR = 1,9)

2. Etiologia zakażeń stopy cukrzycowej

- Zakażenie u osób, u których do powstania owrzodzenia doszło po raz pierwszy stosunkowo niedawno lub gdy zakażenie przebiega bez przerwania ciągłości powłok skórnych, najczęstszą etiologię stanowią *S. aureus* lub paciorkowce beta-hemolizujące [11, 12, 13]
- Zakażenia umiarkowane lub ciężkie u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w ponad 80% przypadków mają charakter mieszany; blisko połowę stanowią przypadki z udziałem beztlenowców. W jednym z badań, w prawidłowo pobranym materiale identyfikowano średnio 3 szczepy bakterii tlenowych i 2 szczepy bakterii beztlenowych [14]
- Badania oceniające etiologię zakażeń stopy cukrzycowej, identyfikowaną poprzez pobranie materiału tak aby zapobiec jego kontaminacji wskazują, że przyczyną zakażenia mogą być również gronkowce koagulazoujemne, postrzegane często jako flora zanieczyszczająca [14]; celowane leczenie w kierunku gronkowców koagulazoujemnych jest wskazane, gdy drobnoustroje te są izolowane z kości jako monokultura, a w badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy zapalenia [15,16]
- *Corynebacterium* sp. mogą powodować zakażenia stopy cukrzycowej w wyjątkowych sytuacjach, m. innymi u pacjentów z niedoborami odporności i obecnością ciała obcego [17]
- W jednym z nielicznych badań dotyczących zakażeń grzybiczych tkanek miękkich u pacjentów z cukrzycą, *Candida* spp. była izolowana w materiale głębokim u 27% (141 na 518) pacjentów, jednakże jej znaczenie jako rzeczywistej etiologii zakażenia nie było jak dotąd badane [18]
- Ryzyko zakażenia drobnoustrojami lekoopornymi wzrasta wraz z czasem trwania i liczbą kuracji antybiotykowych oraz częstością hospitalizacji [19, 20]

3. Diagnostyka zakażenia stopy cukrzycowej

Diagnostyka kliniczna

- Obraz kliniczny jest kluczowym elementem diagnozy zakażenia, jednakże czułość i specyficzność poszczególnych objawów miejscowych została słabo udokumentowana [21]; w tradycyjnym ujęciu zakażenie jest rozpoznawane, gdy obecne są co najmniej dwa z następujących objawów: zaczerwienienie, wzrost ciepłoty, obrzęk, stwardnienie, ból, tkliwość [22,23]
- Kryteria rozpoznania klinicznego zakażenia stopy cukrzycowej wg Delphi [24]:
 - objawy wysoce specyficzne, umożliwiające postawienie diagnozy zakażenia: cellulitis (zmiany skórne charakteryzujące się następującymi objawami: ostry przebieg i progresja, zaczerwienienie, bolesność, wzmożona ciepłota, obrzęk i tkliwość), zapalenie naczyń chłonnych, ropowica, ropny wyciek, ropa lub ropień
 - kryteria o mniejszej specyficzności, mogące wskazywać na obecność zakażenia: zaczerwienienie, trzeszczenia w obrębie stawu, chęłbotanie, wzrost ilości wydzieliny, stwardnienie, zlokalizowany ból, cuchnący zapach, nowy ból lub tkliwość, dodatni test „probe to bone” (patrz dalej)
- Ocena stopnia ciężkości zakażenia:
 - zakażenie łagodne charakteryzuje obecność cellulitis w obszarze nie większym niż 2 cm dookoła rany, bez cech zajęcia tkanek podskórnych, bez objawów ogólnych zakażenia;
 - zakażenie umiarkowane jest rozpoznawane, gdy obejmuje powięź lub układ kostno-stawowy i mięśniowy;
 - zakażenie ciężkie występuje wtedy, gdy obecne są objawy sepsy [23]

Objawy ogólne: u ok. 50% pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej, zagrażającym utracie kończyny nie występują ogólne objawy zakażenia [25]

Badania analityczne określające uogólnioną odpowiedź zapalną są nieprzydatne w identyfikacji zakażenia stopy cukrzycowej, gdyż u połowy chorych z tym zakażeniem nie występuje leukocytoza, a CRP jest niespecyficznie podwyższone [26, 27]

Diagnostyka mikrobiologiczna

Etiologia zakażeń tkanek miękkich u pacjentów ze stopą cukrzycową jest mieszana, zmienna i trudna do przewidzenia, dlatego właściwe pobranie materiału do badania mikrobiologicznego ma kluczowe znaczenie dla dobrania optymalnej antybiotykoterapii. Diagnostyka mikrobiologiczna powinna opierać się na następujących założeniach:

- dodatni wynik badania mikrobiologicznego nie stanowi kryterium rozpoznania zakażenia, lecz jedynie określa jego etiologię, [22,28]
- rezygnacja z pobrania materiału do badania mikrobiologicznego może dotyczyć wyłącznie sytuacji pierwszego epizodu zakażenia, gdy zmiana skórna jest krótkotrwała, a pacjent nie był jeszcze leczony antybiotykami z powodu powstania zmian skórnych stopy,
- im dłużej trwa zmiana skórna, tym większe znaczenie ma właściwe pobranie materiału do badania w celu rozpoznania flory bakteryjnej powodującej zakażenie, a nie kolonizującej ranę, [29]
- materiał do diagnostyki mikrobiologicznej zakażeń tkanki miękkiej stopy cukrzycowej może obejmować: wymaz powierzchniowy, biopsję tkanki, aspirację oraz łyżeczkowanie tkanki głębokiej w trakcie oczyszczania, [30]

- badaniem mikrobiologicznym z wyboru powinna być biopsja lub łyżeczkowanie tkanki [21]; pobranie wymazu powierzchniowego ma zbyt małą wartość diagnostyczną aby na jego podstawie wybierać antybiotyk do terapii zakażenia stopy cukrzycowej, [31]
- jeżeli nie jest możliwe pobranie materiału drogą biopsji, to wymaz z dna rany, pobrany po jej oczyszczeniu, może skutecznie identyfikować florę patogenną. Wymaz ten ma zastosowanie jedynie w przypadku zakażeń powierzchniowych i niedochodzących do kości [32, 33]; wymaz powierzchniowy w większości przypadków identyfikuje etiologię zakażenia lecz w badaniu tym stwierdzane są również drobnoustroje kolonizujące ranę, co może utrudniać dobór skutecznego antybiotyku, [14, 32]
- brak jest badań wskazujących przydatność mikrobiologicznych badań ilościowych w zakażeniu stopy cukrzycowej, wykonywanych w celu różnicowania między drobnoustrojami powodującymi zakażenie i jedynie kolonizację.

Diagnostyka osteomyelitis

- Potwierdzenie lub wykluczenie zakażenia kości ma znaczenie prognostyczne i służy ocenie ryzyka amputacji kończyny, wyboru sposobu leczenia, w tym konieczności leczenia operacyjnego oraz wyboru i długości antybiotykoterapii [34, 35]
- Złotym standardem diagnostyki jest badanie histopatologiczne i mikrobiologiczne kości [36, 37]; materiał do badania powinien być pobrany od pacjenta, który nie otrzymuje antybiotyku, bez przechodzenia przez zmianę skórną, aby ograniczyć kontaminację próbki
- W dwóch metaanalizach oceniono pozostałe metody diagnostyki osteomyelitis wskazujące na obecność zakażenia kości [38, 39]:
 - kość jest widoczna w badaniu bezpośrednim lub zostaje odsłonięta w trakcie badania przedmiotowego przy użyciu odpowiedniego narzędzia: badanie oceniono jako wysoko specyficzne (do 100%), gdy powyższe odchylenia są stwierdzane oraz niewystarczająco czułe, aby wykluczyć zakażenie kości, gdy nie stwierdzono powyższych odchyień (czułość 32%)
 - owrzodzenie na stopie ma większą powierzchnię niż 2 cm²: obecność zakażenia kości jest zdecydowanie bardziej prawdopodobna; wygląd owrzodzenia nie ma natomiast znaczenia różnicującego
 - dodatni test „probe to bone”, tj. sterylna sonda wprowadzona do owrzodzenia dotyka kości: czułość 87%, specyficzność 91%; dodatni wynik testu, silnie wskazując na obecność zakażenia kości, ma większe znaczenie diagnostyczne niż wynik ujemny, który nie wyklucza obecności zakażenia; w jednym z badań wykazano bardzo wysoką czułość i specyficzność wystąpienia równocześnie odchyień w teście „probe to bone” oraz w badaniu radiologicznym (czułość 97% i specyficzność 92%) [40]
 - wynik badania mikrobiologicznego z wymazu nie ma znaczenia różnicującego
- Badania obrazowe:
 - badanie radiologiczne kości: czułość badania radiologicznego waha się w przedziale 22-75% i jest bardzo niska we wczesnych etapach zakażenia kości, gdyż wykazuje nieprawidłowości dopiero gdy demineralizacja dotyczy ok. 50% kości, co trwa dłużej niż 2 tygodnie; ponadto gdy wykazywane są odchylenia, konieczne jest różnicowanie z neurogeną osteoartropatią, tzw. stopą Charcota [41]; specyficzność badania radiologicznego dla ostrego zapalenia kości wynosi ok. 80% [42]
 - badanie rezonansu magnetycznego: badanie NMR charakteryzuje wysoka czułość (90%) i specyficzność (83%) dla wykrywania osteomyelitis [43]
 - badania scyntygraficzne: mniejsza efektywność diagnostyczna niż NMR [32]; wykonywanie tego badania nie jest zalecane, gdyż wyniki nie są specyficzne a odchylenia mogą być powodowane przez zmiany inne niż infekcyjne [44]
 - wytyczne American College of Radiology do diagnostyki obrazowej zakażenia kości stopy cukrzycowej są następujące [45]:

- jeżeli stwierdzone jest owrzodzenie dochodzące do kości, obecność osteomyelitis jest prawdopodobna. W tej sytuacji NMR jest najlepszym badaniem w celu potwierdzenia obecności zakażenia kości i oceny jego rozległości.
- jeżeli nie jest obecne owrzodzenie dochodzące do kości a mimo to istnieje kliniczne podejrzenie obecności zapalenia kości: badanie rezonansu magnetycznego jest badaniem z wyboru
- badanie radiologiczne powinno być wykonywane równocześnie w obu powyższych sytuacjach jako wstępne badanie przesiewowe
- w sytuacjach nieokreślonych zalecane jest wykonanie biopsji kości
- jeżeli obecny jest obrzęk tkanki bez wcześniejszej lub aktualnej obecności owrzodzenia: ryzyko zakażenia kości jest bardzo małe. Celem badań obrazowych jest różnicowanie między neuroartropatią a zakażeniem tkanek miękkich. W pierwszej kolejności należy wykonać badanie radiologiczne a w przypadku braku odchyień należy rozważyć wykonanie kolejnych badań, głównie rezonansu magnetycznego

- Biopsja kości:

- biopsja kości jest badaniem zalecanym w następujących sytuacjach: gdy po wykonaniu badań obrazowych pozostają wątpliwości co do diagnozy, jeżeli antybiotykoterapia nie przyniosła efektów, jeżeli możliwe jest zakażenie wieloopornym drobnoustrojem, gdy planowe jest wszczepienie ciała obcego [41]
- biopsja kości wykonywana jest przezskórnie przez nieuszkodzoną skórę lub śródoperacyjnie
- antybiotyk powinien zostać odstawiony na okres > 48 godz. przez biopsją
- porównanie diagnostyki mikrobiologicznej wymazu z owrzodzenia z wynikiem biopsji kości: na próbie 69 pacjentów zgodne wyniki uzyskano u 12 (tj. 17%), najwyższą zgodność zanotowano dla *S. aureus* (48%) [46]
- punkcja igłowa kości w porównaniu z biopsją przezskórną jest zdecydowanie mniej wiarygodna w identyfikacji drobnoustrojów powodujących zapalenie kości [47]

4. Antybiotykoterapia

- Metaanaliza 23 badań porównujących skuteczność antybiotykoterapii zawiera zbyt mało dowodów wskazujących przewagę niektórych antybiotyków nad innymi, nie określono optymalnego czasu terapii i możliwości leczenia przy zastosowaniu form doustnych [48]
- Nie należy stosować antybiotyków, terapeutycznie lub profilaktycznie, jeżeli nie jest stwierdzone zakażenie stopy cukrzycowej [49, 50]
- Wybór antybiotykoterapii empirycznej zależy od stopnia ciężkości zakażenia i od wywiadu, w którym oceniana jest możliwość zakażenia lekoopornymi drobnoustrojami oraz dokonywana jest analiza niedawnych badań mikrobiologicznych [22]
- W łagodnych zakażeniach, bez wcześniejszej antybiotykoterapii, antybiotyk powinien obejmować swym zakresem działania ziarenkowce Gram-dodatnie [19,51,52]; mogą to być następujące antybiotyki:
 - cefaleksyna 4 x 500 mg po
 - amoksylicyna z kwasem klawulanowym 2 x 875/125 mg po
 - klindamycyna 3 x 300 mg po

- lewofloksacyna 1 x 750 mg po
- W ciężkich zakażeniach, w tym zagrażających życiu, w terapii empirycznej należy stosować jeden z następujących antybiotyków lub ich kombinację [23]:
 - piperacylina z tazobaktamem 4 x 4,5 g iv
 - imipenem 4 x 500 mg iv
 - lewofloksacyna (1 x 750 mg iv) lub ciprofloksacyna (2 x 400 mg iv) z klindamycyną (3 x 600 mg iv)
 - ceftazydym (3 x 2,0 g iv) z metronidazolem (3 x 500 mg iv)

Należy rozważyć dodanie wankomycyny do każdej z wymienionych opcji.

- Antybiotyki, które mogą być stosowane w umiarkowanych zakażeniach: ampicylina z sulbaktamem iv, ceftriakson, linezolid, daptomycyna, ertapenem, tykarcylina z kwasem klawulanowym
- Antybiotyki, dla których nie przeprowadzono badań klinicznych potwierdzających skuteczność w leczeniu zakażenia stopy cukrzycowej to: meropenem, cefuroksym, amoksycylina z kwasem klawulanowym w postaci dożylniej [23,52]
- U pacjentów uprzednio leczonych antybiotykami lub hospitalizowanych z powodu zakażenia stopy cukrzycowej oraz u pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia, konieczne jest zastosowanie antybiotyku o szerszym zakresie działania, obejmującym ziarenkowce Gram-dodatnie, beztlenowce i bakterie Gram-ujemne – w tym *Enterobacteriaceae*; wybór glikopeptydu lub linezolidu może wynikać z retrospektywnej analizy etiologii zakażeń u danego pacjenta, podobnie jak konieczność zastosowania antybiotyku aktywnego wobec *Pseudomonas aeruginosa* [53]
- Wybór terapii dożylniej zależy od stopnia ciężkości zakażenia oraz stopnia niedokrwienia kończyny; terapia doustna może być kontynuowana przy zastosowaniu antybiotyków z wysoką biodostępnością, do których należą: klindamycyna, metronidazol, fluorochinolony, cefaleksyna, amoksycylina z k. klawulanowym [53]
- W leczeniu osteomyelitis konieczne jest dobranie antybiotyku o udowodnionej skuteczności w leczeniu tego zakażenia
- Leczenie zakażeń stopy cukrzycowej o etiologii MRSA: terapia empiryczna jest zależna od ciężkości zakażenia, wcześniejszej izolacji tego drobnoustroju oraz regionalnej częstości jego występowania; w ciężkich zakażeniach antybiotyk skuteczny wobec MRSA powinien być wdrażany jeżeli lokalna częstość występowania przekracza 10% izolacji gronkowców złocistych i odstawiany w zależności od wyników badań mikrobiologicznych [22]. W ciężkich, powikłanych zakażeniach tkanek miękkich należy stosować wankomycynę, linezolid, daptomycynę, telawancynę lub klindamycynę [54]. W zakażeniach kości: wankomycynę, daptomycynę, kotrimoksazol w połączeniu z rifampicyną, linezolid lub klindamycynę [54]
- Czas leczenia [23]:
 - umiarkowane zakażenie: 1-2 tygodnie
 - ciężkie zakażenie: 3-4 tygodnie
 - zakażenia kości i stawów:
 - po amputacji, bez resztkowego zakażenia: do 5 dni
 - zakażenie kości bez resztkowych martwaków: 4-6 tygodni
 - zakażenie kości z pozostałością martwaków po leczeniu operacyjnym: >3 miesięcy

5. Stosowanie miejscowe środków przeciwbakteryjnych w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej

- Brak badań, przeprowadzonych z randomizacją, wykazujących skuteczność stosowania opatrunków lub środków zawierających sole srebra [55]
- Brak dowodów wskazujących na skuteczność leczenia przy zastosowaniu środków jodowych [56]
- Brak dowodów potwierdzających skuteczność miejscowo stosowanych antybiotyków [48]
- Brak badań oceniających skuteczność innych środków antyseptycznych

6. Leczenie chirurgiczne – zarys zagadnienia

- W leczeniu zakażeń powierzchownych niezagrażających utracie kończyny, celem chirurgicznego oczyszczania rany jest: usunięcie tkanki martwiczej i drenaż wydzieliny ropnej, stymulacja gojenia rany, ocena rozległości zakażenia oraz właściwe pobranie materiału do badania mikrobiologicznego [57]; brak badań potwierdzających przewagę wczesnego leczenia chirurgicznego w zakażeniach powierzchownych nad leczeniem zachowawczym z opóźnioną interwencją chirurgiczną (w przypadku braku efektu leczenia zachowawczego) [23]; w metaanalizie Edwards J i wsp oraz badaniu Piagessi A nie wykazano przewagi chirurgicznego oczyszczania rany nad leczeniem zachowawczym [58, 59]
- Leczenie chirurgiczne zakażeń głębokich w ciężkich zakażeniach stopy cukrzycowej: leczenie chirurgiczne ma kluczowe znaczenie i odbywa się w kilku etapach: w pierwszym etapie kontroluje się zakażenie poprzez rozległe i radykalne zabiegi oczyszczające, w następnym etapie ocenia się stan układu naczyniowego, z możliwością wykonania zabiegów naczyniowych i następnie próbuje się odtworzyć tkanki miękkie, skórę i układ kostny [60]

Rekomendacje

- I. *Diagnoza zakażenia tkanek miękkich stopy cukrzycowej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego [BII]*
- II. *Diagnoza zakażenia kości stopy cukrzycowej stawiana jest na podstawie badania rezonansu magnetycznego lub badania histopatologicznego kości [AII]*
- III. *Badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z tkanek miękkich i skóry nie powinno stanowić kryterium rozpoznania zakażenia [EII]*
- IV. *Materiał do badania mikrobiologicznego pobierany jest w celu identyfikacji czynników etiologicznych zakażenia, w przypadku zakażenia tkanek miękkich i skóry oraz zakażenia kości stopy cukrzycowej [AII]; odstąpienie od wykonania badania mikrobiologicznego jest dopuszczalne jedynie w łagodnych zakażeniach bez obecności owrzodzenia lub z krótkotrwałym owrzodzeniem*
- V. *Materiał do badania mikrobiologicznego pobierany jest w sposób umożliwiający identyfikację bakterii powodujących zakażenie a nie jedynie kolonizację [AII]*
- VI. *Nie jest zalecane stosowanie ogólnoustrojowe antybiotyków oraz środków działających miejscowo jako profilaktyka zakażenia stopy cukrzycowej [EIII]*
- VII. *Nie jest zalecane stosowanie ogólnoustrojowe antybiotyków oraz środków działających miejscowo po stwierdzeniu bakteryjnej kolonizacji rany bez cech klinicznych zakażenia lub odchyień w badaniach obrazowych wskazujących na zakażenie kości [DIII]*
- VIII. *W leczeniu zakażenia stopy cukrzycowej jest zalecane szybkie wdrażanie antybiotykoterapii ogólnoustrojowo [AI]*

- IX. Wybór antybiotyku jest zależny od ciężkości zakażenia czasu trwania owrzodzenia, ryzyka zakażenia drobnoustrojami lekoopornymi oraz wyników badań klinicznych potwierdzających skuteczność w leczeniu tego zakażenia [BII]**
- X. Nie jest zalecane stosowanie miejscowe antybiotyków oraz środków antyseptycznych w leczeniu zakażenia stopy cukrzycowej [EII]**

Uwaga: kategorie zaleceń są opisane w załączniku nr 2

Zakażenia przewlekłych zmian skórnych: odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych

1. Dane ogólne

- Ok. 2/3 pacjentów z przewlekłymi zmianami skórnymi otrzymuje antybiotyki, średnio 2,3 kursu terapeutycznego w ciągu roku [61]; w szwedzkim badaniu wykazano, że 60% tych pacjentów otrzymywało antybiotyk w ciągu ostatnich 6 miesięcy [62]
- Brak dowodów potwierdzających, że rutynowe, ogólnoustrojowe stosowanie antybiotyków wpływa na przyspieszenie gojenia przewlekłej rany [63, 64]
- Mimo powszechnego stosowania, występują liczne kontrowersje dotyczące skuteczności, objawów ubocznych i wskazań do miejscowego stosowania środków o działaniu antybakteryjnym [65, 66]
- Ze względu na kolonizację bakteryjną przewlekłych zmian skórnych oraz bardzo częstą ekspozycję na antybiotyki, przewlekłe zmiany skórne są rezerwuarem lekoopornych drobnoustrojów; pierwsze izolaty wankomycynoopornych gronkowców w USA zostały wyhodowane z przewlekłych zmian skórnych [67, 68, 69]

2. Rozpoznanie kliniczne zakażenia

- Tradycyjne kryteria kliniczne rozpoznania zakażenia odleżyny, określone dla zawansowanych wiekiem rezydentów domów opieki są następujące: obecność ropnej wydzieliny oraz co najmniej cztery z następujących objawów: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), pogorszenie stanu psychicznego pacjenta, wzmożona ciepłota, zaczerwienienie, obrzęk, zlokalizowany ból lub tkliwość, drenaż surowiczy [70]
- Jediną oznaką zakażenia odleżyny może być opóźnione gojenie [71]
- Zakażenie może przebiegać bez wzrostu leukocytozy i CRP [71]
- Zakażenie przewlekłej rany skórnej należy podejrzewać, gdy stwierdzany jest: brak gojenia rany przez okres > 2 tygodni od jej właściwego oczyszczenia, słabe ziarninowanie, zmiana zabarwienia ziarninującej tkanki, cuchnący zapach, nasilenie dolegliwości bólowych, wzrost ucieplenia tkanek dookoła rany, wzmożony drenaż wydzieliny, narastanie obszarów martwicy [72]; do najbardziej specyficznych objawów zakażenia odleżyny należą: nasilenie dolegliwości bólowych oraz pojawienie się pęknięć w obrębie ziarniny (tab. 1) [73]

Tabela 1. Efektywność diagnostyczna objawów klinicznych w rozpoznawaniu miejscowego zakażenia przewlekłej rany [73]

Objawy	Czułość	Specyficzność	Pozytywna wartość przewidywalna
Nasilenie dolegliwości bólowych	0,36	1,00	1,00
Rumień: obecność zaczerwienienia skóry tuż przy brzegach rany	0,55	0,68	0,43
Obrzęk: dotyczy obszaru ok. 4 cm od brzegów rany	0,64	0,72	0,50
Wzrost ucieplenia: wyczuwalny wzrost ucieplenia skóry w obszarze 4 cm od brzegów rany - w porównaniu z bardziej odległym obszarem	0,18	0,84	0,33
Ropny wyciek: obecność kremowego, zielonego, żółtego, gęstego płynu na opatrunku z gazy usuniętym po 1 godzinie kontaktu z wcześniej oczyszczoną raną	0,18	0,64	0,18
Wysięk surowiczy: obecność rzadkiego, wodnistej płynu na opatrunku z gazy usuniętym po 1 godzinie kontaktu z wcześniej oczyszczoną raną	0,55	0,72	0,46
Zmiana zabarwienia w obrębie ziarniny: kolor ziarniny jest błydy, przyćmiony, przyblakły	0,64	0,56	0,39
Słabe ziarninowanie: w trakcie delikatnego dotykania ziarninowanej tkanki pojawia się krwawienie	0,82	0,76	0,60
Spowolnione gojenie	0,81	0,64	0,50
Cuchnący zapach	0,36	0,88	0,57
Pęknięcia w ziarninie: małe otwarcia w obrębie nowo utworzonej tkanki naskórkowej niespowodowane przez uraz	0,46	1,00	1,00

- Kryteria diagnostyczne zakażenia przewlekłej zmiany skórnej wg Delphi, typowe dla wszystkich rodzajów ran przewlekłych: cellulitis, cuchnący zapach, ból, opóźnione gojenie, pęknięcia w ziarninie [24]

3. Diagnostyka osteomyelitis

- Odbywa się przy zastosowaniu analogicznych metod jak w przypadku stopy cukrzycowej, tj. biopsji kości z badaniem histopatologicznym i mikrobiologicznym oraz badanie rezonansu magnetycznego [74]
- Badanie kliniczne charakteryzuje bardzo mała czułość i specyficzność w identyfikacji zakażenia kości [75]
- Badanie mikrobiologiczne kości, w tym wykonywane jako posiew ilościowy, nie różnicuje między zakażeniem i kolonizacją a wynik badania mikrobiologicznego powinien być interpretowany łącznie z wynikiem badania histopatologicznego [75]
- Na niewielkiej próbie 44 chorych z IV stopniem odleżyny, u których obecność zakażenia kości była potwierdzana badaniem histopatologicznym, czułość badania radiologicznego wyniosła 88% a specyficzność jedynie 69% [76]
- Na próbie 57 chorych z porażeniem i odleżyną okolicy krzyżowej, stwierdzono, że badanie rezonansu magnetycznego w wykrywaniu zapalenia kości miednicy charakteryzuje się czułością 98% i specyficznością 89% [77]

4. Diagnostyka mikrobiologiczna

Rany przewlekłe są w sposób naturalny kolonizowane przez wiele gatunków drobnoustrojów bakteryjnych. W celu określenia, kiedy obecność bakterii może mieć niekorzystne skutki dla gojenia się rany, wprowadzono pojęcie krytycznej kolonizacji, której znaczenie praktyczne zostało zweryfikowane w badaniach klinicznych [78, 79, 80]. Próg obciążenia bakteryjnego rany, którego przekroczenie może utrudniać jej gojenie, został określony na $\geq 10^6$ jednostek tworzących kolonie (colony forming units cfu) na 1 ml pobranego z rany płynu lub w przeliczeniu na 1 g tkanki [79, 80, 81, 82]. Krytyczna kolonizacja oznacza stan, gdy utrudnione jest gojenie się rany z powodu obecności bakterii bez objawów klinicznych zakażenia [83]. Reguła $\geq 10^6$ nie jest modyfikowana rodzajem identyfikowanych drobnoustrojów, prawdopodobnie z wyjątkiem paciorkowców beta-hemolizujących, których znaczenie kliniczne jest niezależne od ilości [84]. Niemniej, niektóre badania wskazują, że identyfikacja paciorkowców beta-hemolizujących w przewlekłej ranie nie zawsze jest związana z zakażeniem [85].

Utrudnienie gojenia przewlekłej rany z powodu obecności bakterii jest tym bardziej prawdopodobne, im więcej ich gatunków zostanie stwierdzonych; prawdopodobną przyczyną braku gojenia jest nie jeden drobnoustrój, lecz raczej interakcja kilku gatunków [86]. Z tego powodu mniejsze znaczenie ma identyfikacja drobnoustrojów, które tradycyjnie są uznane za bardziej patogenne (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), niż stwierdzenie wielu gatunków w wysokim stężeniu [85].

Postawienie diagnozy, że krytyczna kolonizacja jest przyczyną utrudnienia gojenia się rany, powinno odbyć się po ocenie innych potencjalnych przyczyn, np. niedożywienia, nikotynizmu, schorzeń towarzyszących [87].

Celem diagnostyki mikrobiologicznej jest:

- identyfikacja etiologii zakażenia rany przewlekłej
- ocena obecności zakażenia; jeżeli wynik badania mikrobiologicznego ma stanowić kryterium rozpoznania zakażenia i decydować o zastosowaniu leczenia, to jakość pobranego materiału i wykonanie badania ilościowego mają kluczowe znaczenie [88]
- ocena obciążenia mikrobiologicznego przed wykonaniem przeszczepu skóry
- ocena efektu terapeutycznego i czasu leczenia przewlekłej rany przy zastosowaniu preparatów przeciwbakteryjnych działających miejscowo

Powierzchnia przewlekłej rany jest zawsze kolonizowana przez bakterie, w związku z czym badanie jakościowe przeprowadzone na materiale pobranym w drodze wymazu nie różnicuje między kolonizacją i zakażeniem, prezentuje wyniki fałszywie dodatnie i często jest niezgodne z wynikami badania materiału pobranego drogą biopsji tkanki [89].

- Ilościowe badanie biopsji tkanki pozwala na ocenę obecności zakażenia oraz identyfikację czynników etologicznych zakażenia; wykonywana jest po oczyszczeniu rany, bez stosowania środków antyseptycznych i podawania antybiotyków, które utrudniałyby wzrost bakterii; aseptycznie pobrana tkanka jest ważona, homogenizowana, seryjnie rozcieńczana i posiewana na selektywne i namnażające podłoża w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych w celu otrzymania wyników ilościowych; metoda biopsji jest uznana za złoty standard i metodę referencyjną [79, 90]; słabe strony tego badania to pracochłonność oraz możliwość pobrania próbki z miejsca, które nie będzie reprezentatywne dla zakażenia rany w innym miejscu; w jednym z badań określono, że w 25% materiałów pobranych drogą biopsji z tego właśnie powodu nie wykrywa się drobnoustroju powodującego zakażenie [91].
- Ilościowe badanie wymazu z rany wykonywane jest gdy klinicznie postawiono diagnozę zakażenia i wynik badania jedynie identyfikuje etiologię zakażenia, a nie określa, czy zakażenie jest obecne [92]. Metodyka pobrania materiału do badania ilościowego:
 - oczyszczenie rany i przygotowanie łoża rany do pobrania materiału: rana jest oczyszczana mechanicznie z martwych tkanek przy użyciu roztworu soli fizjologicznej
 - wymaz jest pobierany z miejsca najbardziej wskazującego na obecność zakażenia

- nie zaleca się przecierania większych obszarów rany metodą zyk-zak
- zaleca się pobrać wymaz metodą Levine'a [93]:
 - przewlekła zmiana skórna zostaje oczyszczona, przepłukana roztworem soli fizjologicznej i wysuszona przy użyciu jałowej gazy
 - wymaz jest pobrany z łoży rany, z miejsca, które wygląda najbardziej zdrowo – nie należy wymazywać ropy, wysięku
 - wymaz pobierany jest poprzez rolowanie końcówki wymazówki alginianowej na powierzchni 1 cm² z uciskiem, tak aby uzyskać wypływ płynu tkankowego
- wymaz metodą Levine'a może być pobrany, gdy nie jest możliwa biopsja tkanki; zgodność pobranego w ten sposób materiału z biopsją wynosi 78% [73]; najkorzystniejszy poziom odcięcia to 37 000 kolonii bakteryjnych na wymaz (z czułością 80% i specyficznością 57%) [94]
- Łyzeczkowanie w trakcie oczyszczania rany: materiał pobrany przez łyżeczkowanie głębokich obszarów rany w trakcie oczyszczania lepiej identyfikuje etiologię zakażenia niż wymaz [95].

5. Wskazania do antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo

- Ocena skuteczności antybiotykoterapii przewlekłych zakażeń tkanek miękkich nie została przeprowadzona w wystarczającej liczbie poprawnie zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, z tego powodu rekomendacje opierają się jedynie na opiniach ekspertów [96]
- Antybiotyki nie powinny być podawane jako profilaktyka zakażenia lub jako leczenie niezakażonej przewlekłej zmiany skórnej [64, 97]
- Wskazania do podania antybiotyków ogólnoustrojowo w zakażeniach rany: objawy ogólne zakażenia, cellulitis dookoła rany, zakażenie kości i szpiku, zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych [64, 97, 98, 99, 100, 101, 102]
- Terapia doustna może być prowadzona od początku jedynie w łagodnych zakażeniach, bez obecności objawów ogólnych, bez cech znacznego niedokrwienia oraz przy zastosowaniu antybiotyków o wysokiej biodostępności [99]
- Wybór antybiotyku w terapii empirycznej:
 - jeżeli rana pojawiła się w ciągu 4 tygodni i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybierać antybiotyki skuteczny wobec *S. aureus* i paciorkowców
 - jeżeli rana pojawiła się ponad 4 tygodnie temu i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybrać antybiotyk skuteczny wobec *S. aureus*, paciorkowców, beztlenowców i *Enterobacteriaceae*
 - jeżeli zakażenie ma przebieg ciężki, z objawami sepsy, antybiotyk dodatkowo powinien obejmować swym działaniem również *Pseudomonas aeruginosa*
- Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń przewlekłych zmian skórnych nie został określony, a najczęściej podawane przedziały to ok. 7 dni - gdy leczony jest cellulitis, 10-14 dni - gdy występują objawy sepsy, i 6 tygodni - 3 miesiące - w przypadku obecności osteomyelitis (analogicznie jak w przypadku stopy cukrzycowej) [99]
- W przypadku gdy nie ma objawów ogólnych zakażenia a stwierdzona została krytyczna kolonizacja utrudniająca gojenie lub gdy obszar zapalny dookoła rany nie przekracza 1 cm, nie zaleca się stosowania antybiotyków ogólnoustrojowo, ponieważ nie zmniejszają one stężenia bakterii w ziarninie; w tej sytuacji powinny być stosowane środki działające miejscowo [98, 103, 104, 105]

6. Stosowanie środków antybakteryjnych działających miejscowo

- Celem leczenia miejscowego nie jest całkowita eliminacja drobnoustrojów bakteryjnych, lecz zmniejszenie ich stężenia do poziomu, w którym organizm będzie utrzymywał nad nimi kontrolę
- Miejscowo działające środki antyseptyczne mogą być toksyczne dla nowo tworzącej się tkanki dlatego też należy rozważyć potencjalne korzyści z ich stosowania, a także negatywny wpływ na gojenie się rany [106, 107, 108]
- Wskazania do stosowania środków działających miejscowo:
 - w celu zmniejszenia obciążenia mikrobiologicznego przed przeszczepem skóry [109]; w przypadku dokonywania przeszczepów skórnych na rany, w których stwierdzono $< 10^5$ cfu na 1 g tkanki, skuteczność zabiegu wynosiła 94%, a gdy stężenie przekraczało 10^5 cfu/1 g tkanki - jedynie 19% [110]
 - środki antybakteryjne nie powinny być stosowane w przypadku oczyszczania rany; w tej sytuacji zaleca się stosowanie roztworów soli fizjologicznej [111]
 - nie zaleca się rutynowego stosowania środków antyseptycznych w leczeniu niezakażonej, przewlekłej zmiany skórnej [112, 113]
 - w przypadku wątpliwości co do obecności zakażenia: gdy obecne są jedynie mniej specyficzne, pośrednie objawy zakażenia, takie jak trudności z gojeniem, wysięk surowiczy (nieropny) i w posiewie stwierdzane jest $\geq 10^6$ cfu/1 g tkanki, można rozważyć krótkotrwałe stosowanie środków antyseptycznych [114]; w tym przypadku niektóre rekomendacje wskazują na konieczność oczyszczenia rany i pobrania materiału do badania mikrobiologicznego ilościowego; jeżeli stwierdzana jest krytyczna kolonizacja, tj. $\geq 10^6$ cfu/1 g tkanki lub jakakolwiek ilość paciorkowców beta-hemolizujących, to można zastosować krótkotrwałe miejscowo działające środki antybakteryjne do momentu zmniejszenia liczby kolonii poniżej wartości krytycznej kolonizacji [104, 105]; w tych sytuacjach można wybrać środki na bazie srebra lub jodu (patrz niżej)
 - rana zakażona, gdy obecne są klasyczne objawy progresji zakażenia (cellulitis, ból), leczenie odbywa się przy zastosowaniu antybiotyku podawanego ogólnoustrojowo; brak badań weryfikujących zasadność dodania miejscowo działającego środka antyseptycznego

7. Wskazania do stosowania miejscowego środków antybakteryjnych w zaleceniach towarzystw naukowych

Analiza obejmuje dostępne zalecenia, opracowane zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach dotyczące wskazań do stosowania środków antyseptycznych na przewlekłe zmiany skórne o charakterze odleżyny i owrzodzeń żyłakowych

- 1) **Rekomendacje Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku dotyczące leczenia przewlekłych owrzodzeń żylnych (rekomendacje nie wydzielają owrzodzeń z cechami zakażenia) [115]:**
 - brak jest wystarczających dowodów aby określić wskazania do stosowania povidone-iodine, cadexomer iodine, nadtlenku wodoru, mupirocyny w owrzodzeniach żylnych
 - nie jest zalecane rutynowe stosowanie opatrunków z miodem Manuka w leczeniu przewlekłych owrzodzeń żylnych
 - nie jest zalecane rutynowe stosowanie opatrunków ze srebrem
 - brak informacji o stosowaniu innych środków antyseptycznych
- 2) **Rekomendacje Wound, Ostomy, and Continence Nurses Society z 2010 roku, dotyczące postępowania z odleżynami III-IV stopnia [134]:**
 - przemywanie rany odbywa się przy zastosowaniu wody przy każdej zmianie opatrunku

- należy rozważyć ocenę obciążenia mikrobiologicznego rany przy zastosowaniu posiewu ilościowego
- należy rozważyć 2-tygodniowe stosowanie miejscowe środka o działaniu antybakteryjnym na czystą, niegojącą się ranę

3) **Rekomendacje European Pressure Ulcer Advisory Panel, American National Pressure Ulcer Advisory Panel Treatment of Pressure Ulcers z 2009 roku [72]:**

- stosowanie środków antyseptycznych należy rozważyć, gdy przewlekłe owrzodzenie po oczyszczeniu nie ulega wygojeniu i została stwierdzona krytyczna kolonizacja

4) **Rekomendacje Registered Nurses' Association of Ontario z 2007 roku dotyczące leczenia odleżyn [116]:**

- nie należy używać środków antyseptycznych do oczyszczania rany
- środki antyseptyczne mogą być zastosowane miejscowo, gdy czysta odleżyna nie ulega gojeniu lub utrzymuje się wysięk po 2-4 tygodniach właściwej pielęgnacji; środki antyseptyczne mogą być stosowane przez okres 2 tygodni

5) **Rekomendacje Wound Healing Society do leczenia miejscowego zakażenia przewlekłego owrzodzenia żylnego i odleżyny [104,105]:**

- tkanka martwicza jest usuwana przy zastosowaniu metod mechanicznych, biologicznych, enzymatycznych, autolitycznych; przemywanie rany dokonywane jest przy zastosowaniu wody z dodatkiem łagodnego mydła lub soli fizjologicznej; bieżąca woda może być stosowana jeżeli pochodzi z czystego ujęcia (dotyczy ryzyka kontaminacji bakteryjnej kranów w szpitalach lub poradniach)
- jeżeli podejrzewane jest zakażenie w oczyszczonym owrzodzeniu lub w ciągu 2 tygodni nie nastąpiło obkurczenie i ziarninowanie od brzegów rany, zalecane jest potwierdzenie obecności zakażenia w ilościowym badaniu mikrobiologicznym w biopsji tkanki lub odpowiednio pobranym wymazie
- jeżeli stwierdzono miano bakterii $\geq 10^6$ cfu na 1 g tkanki zalecane jest zastosowanie miejscowo działającego środka antybakteryjnego; stosowanie środka jest zalecane do momentu zmniejszenia miana bakterii $< 10^6$ lub gdy planowane jest przeprowadzenie przeszczepu tkanki $< 10^5$; nie należy stosować środka antyseptycznego dłużej z powodu przewagi działań ubocznych nad korzyściami

6) **Rekomendacje US Department of Health and Human Services [117]:**

- leczenie kolonizacji rany oraz przyspieszanie procesu gojenia odbywa się przy zastosowaniu oczyszczania i przemywania rany
- nie należy stosować miejscowo środków antyseptycznych w celu zmniejszenia liczby bakterii w ranie
- należy rozważyć stosowanie miejscowo działających środków antybakteryjnych na czystą odleżynę, która nie goi się lub utrzymuje się wysięk mimo 2-3 tygodniowej pielęgnacji rany; środki powinny być stosowane przez okres ok. 2 tygodni

8. **Wybór środka antybakteryjnego działającego miejscowo**

Antybiotyki

- antybiotyki, takie jak neomycyna i bacytracyna, nie powinny być stosowane, gdyż powodują silne reakcje uczuleniowe [118, 119, 120]
- metronidazol: stosowanie metronidazolu w postaci 1% roztworu lub 0,75-0,80% żelu jest uzasadnione w przypadku ran cuchnących, gdy zakażenie powodowane jest najprawdopodobniej przez beztlenowce [121]

- mupirocyna: nie wykazano korzystnego wpływu na przyspieszenie gojenia się rany [64]; stosowana wyjątkowo w zakażeniach o etiologii MRSA [116]
- brak badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo innych antybiotyków w miejscowym leczeniu przewlekłych zmian skórnych [113]

Środki antyseptyczne

Środki antyseptyczne o działaniu miejscowym powinny charakteryzować się działaniem obejmującym głównie drobnoustroje powodujące zakażenia rany przewlekłej, działać bakteriobójczo, nie generować oporności, nie wchłaniać się z miejsca podania oraz nie działać toksycznie na gojącą się tkankę [113]. Skuteczność tych środków powinna być potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych.

Pomimo dostępności w Polsce bardzo wielu środków antyseptycznych, tylko nieliczne z nich zostały poddane ocenie skuteczności w leczeniu zakażonej rany przewlekłej.

Środki antyseptyczne stosowane w przewlekłych zmianach skórnych zostały poddane metaanalizie Cochrane w 2010 roku w której stwierdzono, że najwięcej badań klinicznych było przeprowadzonych z użyciem cadexomer iodine i povidone-iodine [64].

Metaanaliza 3 badań randomizowanych oraz wyniki jednego nowszego badania oceniającego skuteczność związków srebra w leczeniu zakażonych przewlekłych zmian skórnych wykazały niewystarczającą siłę aby zalecać stosowanie tych środków antyseptycznych [122,123].

Miód medyczny (miód Manuka) był poddany metaanalizie Cochrane przeprowadzonej na podstawie 19 badań, z których 2 dotyczyły przewlekłych zmian skórnych o podłożu schorzeń naczyń żylnych. Wyniki nie potwierdziły wpływu miodu na przyspieszenie gojenia [124].

Ocena przydatności praktycznej wymienionych metaanaliz jest trudna ze względu na brak ujednoczonych kryteriów rozpoznawania zakażenia przewlekłej zmiany skórnej.

W rekomendacjach towarzystw naukowych oraz pracach poglądowych oceniających skuteczność środków antyseptycznych w leczeniu zakażeń przewlekłych zmian skórnych, najczęściej wymieniane są povidone-iodine, cadexomer iodine, związki srebra oraz sulfadiazyna srebra (możliwość reakcji uczuleniowych na sulfonamidy) [113,116,125]. Środki jodowe w leczeniu zakażeń ran przewlekłych stosowane są jako wodny roztwór jodowinylopirolidonu (kompleks jodu z poliwinylpirolidonem, povidone-iodine) lub jako tzw. jodosorb umożliwiający dłuższe uwalnianie jodu i równoczesne pochłanianie wydzieliny (cadexomer iodine) [126,127].

Środki antyseptyczne, które nie powinny być stosowane na przewlekłe zmiany skórne ze względu na brak aktywności, złą tolerancję, toksyczność [128]:

- chloramina T: brak wystarczającej aktywności, neurotoksyczność, alergie, działanie kancerogenne w badaniach na zwierzętach
- chlorheksydyna: niewystarczająco efektywna, inaktywacja przez krew, neurotoksyczność, anafilaksja
- etanol: 70% roztwory powodują pieczenie i swędzenie
- nadtlenek wodoru: brak dowodów potwierdzających skuteczność antyseptyczną, inaktywacja przez krew, cytotoksyczność

Inne środki antyseptyczne:

- oktenidyna:
 - niewielka liczba badań klinicznych oceniających skuteczność w leczeniu zakażeń przewlekłych owrzodzeń [129]
 - brak uwzględnienia w dostępnych, cytowanych powyżej, zaleceniach towarzystw naukowych dotyczących leczenia zakażeń przewlekłych zmian skórnych
 - bardzo zróżnicowane wyniki badań oceniających cytotoksyczność w stosunku do ludzkich fibroblastów i keratynocytów: od minimalnej do zbliżonej do roztworów povidone –iodine [130,131]
 - skuteczność działania przeciwbakteryjnego oktenidiny znacząco spada w połączeniu z opatrunkiem [132]
- polyhexamethylene biguanide (poliheksanid):
 - słabsze w porównaniu do pozostałych środków antyseptycznych działanie cytotoksyczne w stosunku do ludzkich fibroblastów i keratynocytów [130,131]
 - brak wystarczających badań w leczeniu zakażeń związanych z odleżyną i owrzodzeniem żyłakowym
 - środek nie jest uwzględniany w rekomendacjach towarzystw naukowych do leczenia tych zakażeń
 - silna inaktywacja działania antybakteryjnego w połączeniu z opatrunkiem [132]
 - stosowany głównie w leczeniu oparzeń [133]

Rekomendacje

- I. *Diagnoza zakażenia odleżyny lub przewlekłego owrzodzenia żylnego stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego [AII]***
- II. *Diagnoza zakażenia kości stawiana jest na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego lub badania histopatologicznego kości [AII]***
- III. *Badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z tkanek miękkich i skóry nie powinno stanowić kryterium rozpoznania zakażenia [EII]***
- IV. *Materiał na badanie mikrobiologiczne pobierany jest w sposób umożliwiający identyfikację bakterii powodujących zakażenie a nie jedynie kolonizację [AII]***
- V. *Diagnoza krytycznej kolonizacji rany stawiana jest, gdy po oczyszczeniu rany, w biopsji tkanki stwierdzone jest $\geq 10^6$ cfu na 1 g tkanki [BII]***
- VI. *Podanie antybiotyku ogólnoustrojowo jest zalecane, gdy zakażeniu przewlekłej zmiany skórnej towarzyszą: objawy ogólne zakażenia, cellulitis dookoła rany, zakażenie kości i szpiku, zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych [AII]***
- VII. *Nie jest zalecane miejscowe stosowanie antybiotyków [EII] z wyjątkiem metronidazolu, który może być stosowany w przypadku klinicznych objawów wskazujących na zakażenie o etiologii beztlenowcowej [BII]***
- VIII. *Nie jest zalecane stosowanie miejscowe środków antyseptycznych w trakcie oczyszczania rany [EII]***

- IX. Miejscowe stosowanie środków antyseptycznych należy rozważyć , gdy po oczyszczeniu rany w ciągu 2 tygodni nie są stwierdzane cechy gojenia rany lub gdy po jej oczyszczeniu stwierdzono krytyczną kolonizację [BII]***
- X. Wybór środka antyseptycznego obejmuje: povidone iodine, cadexomer iodine lub związki srebra [BII]***
- XI. Środki antyseptyczne nie powinny być stosowane dłużej niż przez okres 2 tygodni [CIII]***

Uwaga: kategorie zaleceń są opisane w załączniku nr 2

Załącznik nr 1. Metodyka wykonywania posiewu ilościowego bioptatu tkanki

Biopłaty, wycinki tkanek – posiew ilościowy

1. Posiew powinien nastąpić w ciągu 2 godzin od pobrania materiału
2. Należy określić ciężar próbki
 - Zważyć probówkę z pobranym materiałem oraz taką samą pustą probówkę
 - Różnica między wagą probówek = waga pobranej tkanki
3. Materiał należy zhomogenizować w jałowym móżdziejku mikrobiologicznym
4. Do homogenizatu dodać 1 ml bulionu tryptozowo-sojowego (TSB), przygotować seryjne rozcieńczenia, posiać na następujące podłoża wg schematu (ryc. 1)

- **Podłoże chromogenne, np. CPS¹⁾** – cała płytko Ø 90 mm
- **Columbia CNA agar z 5% krwią²⁾** – cała płytko Ø 90 mm
- **MacConkey agar** – cała płytko Ø 90 mm
- **Sabouraud agar** – cała płytko Ø 90 mm
- **Schaedler agar** – cała płytko Ø 90 mm

} lub płytko dwudzielna
CPS/Columbia CNA
+ 5% krew barania

5. Inkubacja
 - 48 godzin w temperaturze **37°C** w atmosferze **5% CO₂**, podłoże Columbia
 - 48 godzin w temperaturze **37°C** w atmosferze tlenowej, podłoża: CPS i MacConkey
 - 48 godzin w temperaturze **30°C** w atmosferze tlenowej, podłoże Sabouraud
 - 48 godzin w temperaturze **37°C** w atmosferze beztlenowej, podłoże Schaedlera

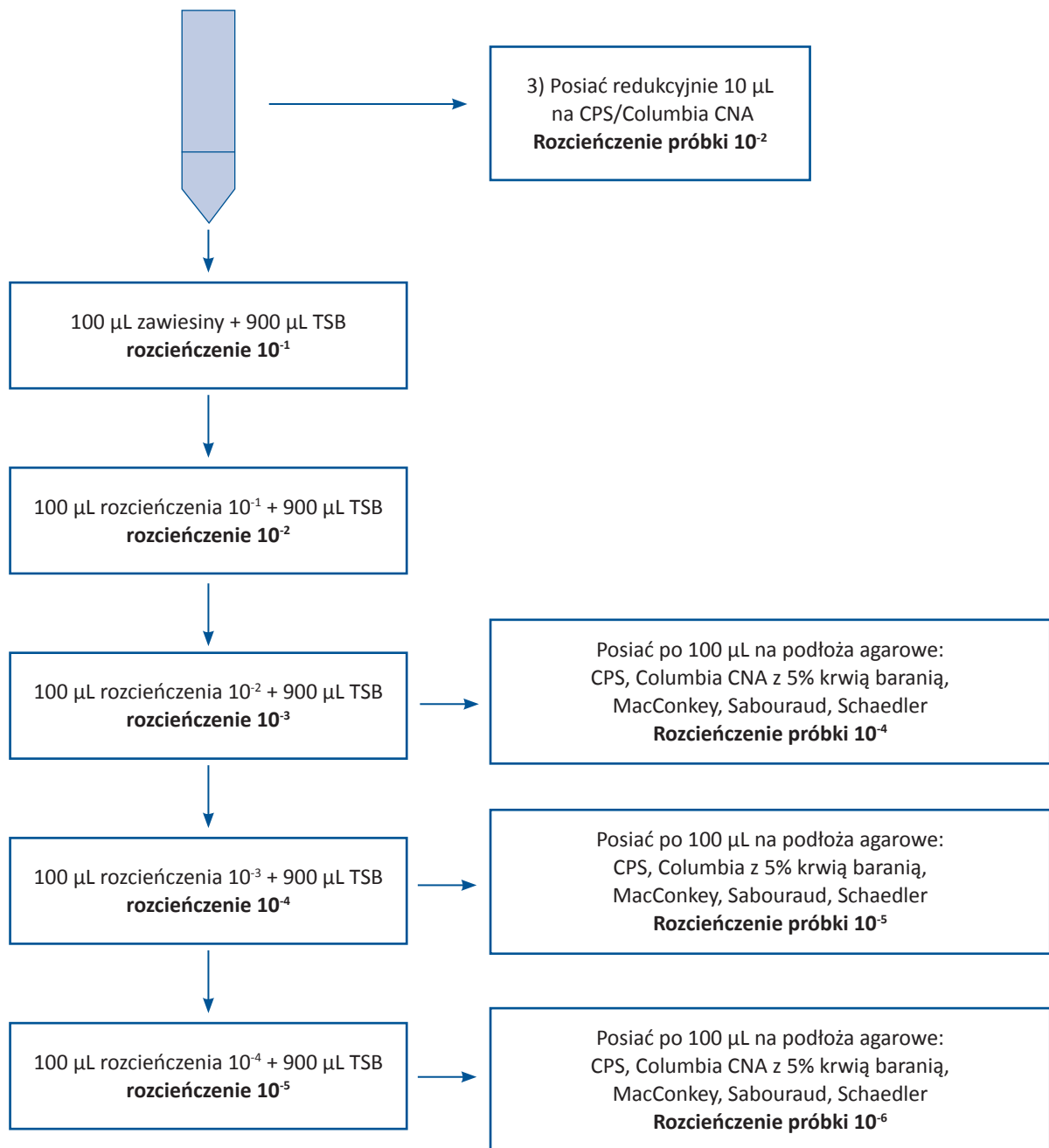
$$6. \text{ Liczba CFU w badanej próbce} = \frac{\text{liczba wyrosłych kolonii na podłożu}}{\text{rozcieńczenie próbki}}$$

$$7. \text{ Liczba CFU w 1 g badanej próbki} = \frac{\text{liczba CFU w badanej próbce}}{\text{ciężar próbki}}$$

8. Interpretacja

Całkowita liczba drobnoustrojów w **1 g tkanki** $\geq 10^6$ cfu = krytyczna kolonizacja

Ryc. 1

**Uwagi:**

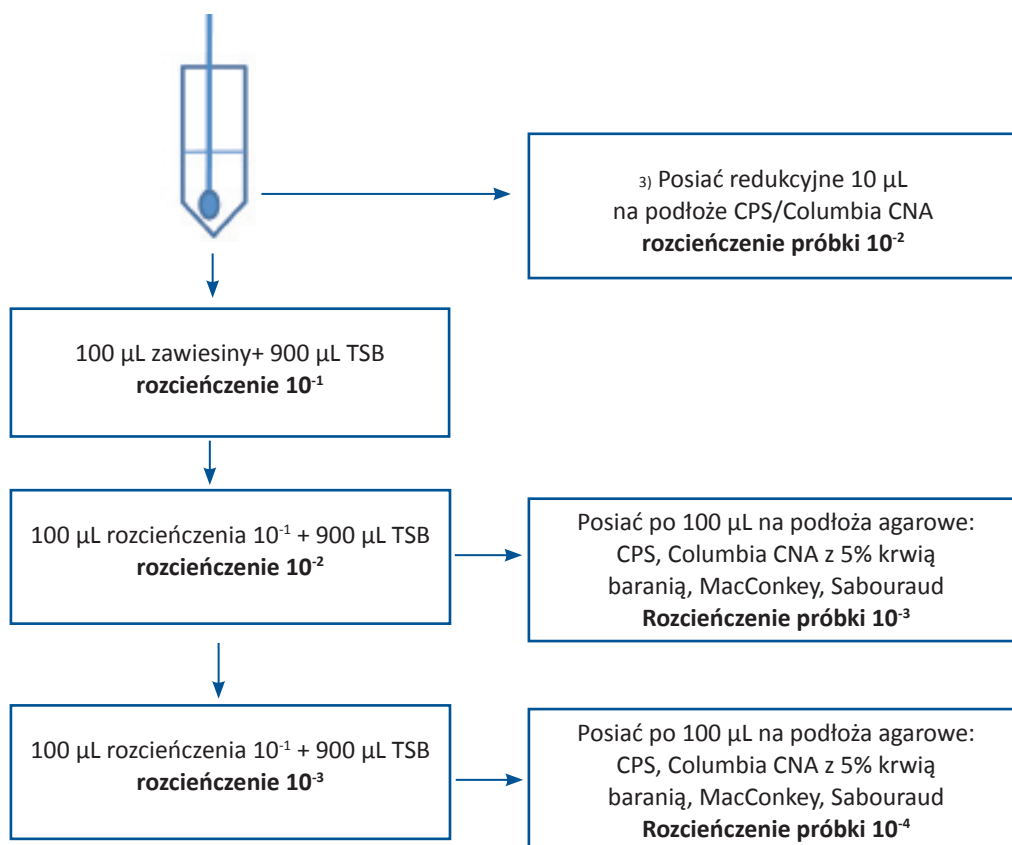
- 1) Na podłożu chromogennym np. CPS możliwa jest hodowla wszystkich tlenowych drobnoustrojów istotnych w przewlekłych zakażeniach zmian skórnych. Ponadto zahamowany jest pełzający wzrost szczepów z grupy *Proteus* (niejednokrotnie obecnych w tych zakażeniach), możliwe jest wstępne różnicowanie i ocena ilościowa obecnych w próbce drobnoustrojów.
- 2) Proponujemy zastosowanie podłoża Columbia CNA agar z 5% krwią baranią, hamującego wzrost pałeczek
- 3) Posiew nierozcieńczonego materiału na podłożu CPS / Columbia CNA ma na celu wykrycie paciorkowców β -hemolizujących, których obecność, niezależna od liczby może związana być z zakażeniem.

Metodyka wykonywania ilościowego posiewu wymazu z owrzodzenia lub odleżyny pobranego wg Levine'a

1. Materiał pobrany na wymazówkę (bez podłoża transportowego) umieścić w probówce z 1 ml roztworu jałowej soli fizjologicznej i przy pomocy worteksu energicznie wytrząsać przez 15 sekund
2. Przygotować seryjne rozcieńczenia materiału w bulionie tryptozowo-sojowym (TSB) oraz posiać na następujące podłoża mikrobiologiczne wg schematu

- **Podłoże chromogenne, np. CPS¹⁾** - cała płytką Ø 90 mm
- **Columbia CNA agar z 5% krwią baranią²⁾** – cała płytką Ø 90 mm
- **MacConkey agar** – cała płytką Ø 90 mm
- **Sabouraud agar z chloramfenikolem** – cała płytką Ø 90 mm

Ryc. 2



3. Inkubacja

- 48 godzin w temperaturze **37°C** w atmosferze **5-procentowego CO₂**, podłoże Columbia
- 48 godzin w temperaturze **37°C** w atmosferze tlenowej, podłoża: CPS, MacConkey

- 48 godzin w temperaturze **30°C** w atmosferze tlenowej, podłoże Sabouraud

4. Ocena ilościowa wyhodowanych drobnoustrojów:

Liczba CFU w jednej wymazówce pobranej metodą Levine'a:

$$\text{Liczba kolonii} = \frac{\text{liczba wyrosłych kolonii na podłożu}}{\text{rozcieńczenie próbki}}$$

5. Interpretacja:

Całkowita liczba drobnoustrojów $\geq 3,7 \times 10^4$ CFU = krytyczna kolonizacja

Uwagi:

- 1) Na podłożu chromogennym, np. CPS, możliwa jest hodowla wszystkich tlenowych drobnoustrojów istotnych w przewlekłych zakażeniach zmian skórnych. Ponadto zahamowany jest pełzający wzrost szczepów z grupy *Proteus* (niejednokrotnie obecnych w tych zakażeniach) oraz możliwe jest wstępne różnicowanie i ocena ilościowa obecnych w próbce drobnoustrojów
 - 2) Proponujemy zastosowanie podłoża Columbia CNA agar z 5-procentową krwią baranią, hamującego wzrost pałeczek
 - 3) Posiew nierozcieńczonego materiału na podłoże CPS/Columbia CNA ma na celu wykrycie paciorkowców β -hemolizujących, których obecność, niezależna od ilości, może być związana z zakażeniem.
-

Załącznik nr 2

Kategoryzacja rekomendacji: Kategoryzacja rekomendacji wg ich siły i jakości dowodów wspierających została oparta na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America) [135] i United States Public Health Service [136].

Kategoria	Definicja
Siła zaleceń	
A	Mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
B	Umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
C	Słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
D	Umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
E	Silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
Jakość dowodów	
I	Dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego
II	Dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji Dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) Dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z jednoznacznymi wynikami
III	Oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub oparte tylko na opinii grup ekspertów

Piśmiennictwo

1. Nichols R.: Postoperative infections in the age of drug-resistant Gram-positive bacteria, *Am J Med* 1998; 104:115–65.
2. Bowler P., Duerden B., Armstrong D.: Wound microbiology and associated approaches to wound management, *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:244–69.
3. Stevens D., Bisno A., Chambers H. i wsp.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections, *Clin Infect Dis* 2005; 41:1373–406.
4. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection, National Collaborating Centre for Women's and Children's *Health* 2008.
5. Bobrow B., Pollack C., Gamble S. i wsp.: Incision and drainage of cutaneous abscesses is not associated with bacteremia in afebrile adults, *Ann Emerg Med* 1997; 29:404–8.
6. Paydar K., Hansen S., Charlebois E. i wsp.: Inappropriate antibiotic use in soft tissue infections, *Arch Surg* 2006; 141:850–6.
7. Singh N., Armstrong D., Lipsky B.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes, *JAMA* 2005; 293: 217–28.
8. Reiber G., Lipsky B., Gibbons G.: The burden of diabetic foot ulcers, *Am J Surg* 1988; 176:S5–S10.
9. Lavery L., Armstrong D., Wunderlich R. i wsp.: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes, *Diabetes Care* 2006; 29:1288–93.
10. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J. i wsp.: High prevalence of ischaemia, infection, and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study, *Diabetologia* 2007; 50:18–25.
11. Urbancic-Rovan V., Gubina M.: Bacteria in superficial diabetic foot ulcers, *Diabet Med* 2000; 17:814–5.
12. Sims D., Keating S., DeVincentis A.: Bacteriology of diabetic foot ulcers, *J Foot Surg* 1984; 23:149–51.
13. Jones E., Edwards R., Finch R. i wsp.: A microbiological study of diabetic foot lesions, *Diabet Med* 1985; 2:213–5.
14. Citron M., Goldstein E., Merriam C. i wsp.: Bacteriology of moderate to severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents, *J Clin Microbiol* 2007; 45:2819–28.
15. Aragon-Sanchez J., Lazaro-Martinez J., Hernandez-Herrero M. i wsp.: Clinical significance of the isolation of *Staphylococcus epidermidis* from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis, *Diabetic Foot and Ankle* 2010; 1:5418.
16. Galkowska H., Podbielska A., Olszewski W. i wsp.: Epidemiology and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in patients with diabetic foot ulcers: focus on the differences between species isolated from individuals with ischemic vs. neuropathic foot ulcers, *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84:187–93.
17. Bessman A., Geiger P., Canawati H.: Prevalence of *Corynebacteria* in diabetic foot infections, *Diabetes Care* 1992; 15: 1531–3.
18. Chelann G., Shivaprakash S., Karimassery Ramaiyar S. i wsp.: Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower limb wound in patients with type 2 diabetes, *J Clin Microbiol* 2010; 48:2097–102.
19. Dang C., Prasad Y., Boulton A. i wsp.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem, *Diabet Med* 2003; 20:159–61.

20. Varaiya A., Dogra J., Kulkarni M. i wsp.: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic foot infections, *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51:370–2.
21. O’Meara S., Nelson E., Golder S. i wsp.: Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes, *Diabet Med* 2006; 23: 341–7.
22. Joseph W., Lipsky B.: Medical therapy of diabetic foot infections, *J Vasc Surg* 2010; 52:675-715.
23. Lipsky B., Berendt A., Derry H. i wsp.: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin Infect Dis* 2004; 39:885–910.
24. European Wound Management Association. Clinical identification of wound infection: a Delphi approach. In: EWMA Position Document: Identifying criteria for wound infection, London: MEP Ltd, 2005.
25. Lipsky B.: Diagnosing and treating diabetic foot infections, *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (suppl1): S56-S64.
26. Armstrong D., Lavery L., Sariaya M. i wsp.: Leucocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus, *J Foot Ankle Surg* 1996; 35:280–3.
27. Upchurch G., Keagy B., Johnson G.: An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers, *Cardiovasc Surg* 1997; 5:32–6.
28. Berendt A., Peters E., Bakker K. i wsp.: Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment, *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl 1):S145-61.
29. Nelson S.: Management of Diabetic Foot Infections in an Era of Increasing Microbial Resistance, *Curr Infect Dis Report* 2009; 11:375-82.
30. Williams D., Hilton J., Harding K.: Diagnosis foot infection, *Clin Infect Dis* 2004;39:S83-6.
31. Chakraborti C., Yanofsky A.: Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds, *J Hosp Med* 2010; 5: 415–20.
32. Slater R., Lazarovitch T., Boldur I. i wsp.: Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wound not involving bone, *Diabetic Med* 2004; 21:705-9.
33. Pellizzer G., Strazzabosco M., Presi S. i wsp.: Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection, *Diabet Med* 2001; 18:822–7.
34. Armstrong D., Wrobel J., Robbins M.: Are diabetes related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*, 2007; 4:286–7.
35. Lipsky B.: Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis, *Clin Infect Dis* 2008; 47:528-30.
36. Lipsky B.: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients, *Clin Infect Dis* 1997; 25:1318–26.
37. Lipsky B.: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections, *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26:267–76.
38. Dinh M., Abad C., Safdar N.: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2008; 47:519–27.
39. Butalia S., Palda V., Sargeant R. i wsp.: Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008; 299:806–13.

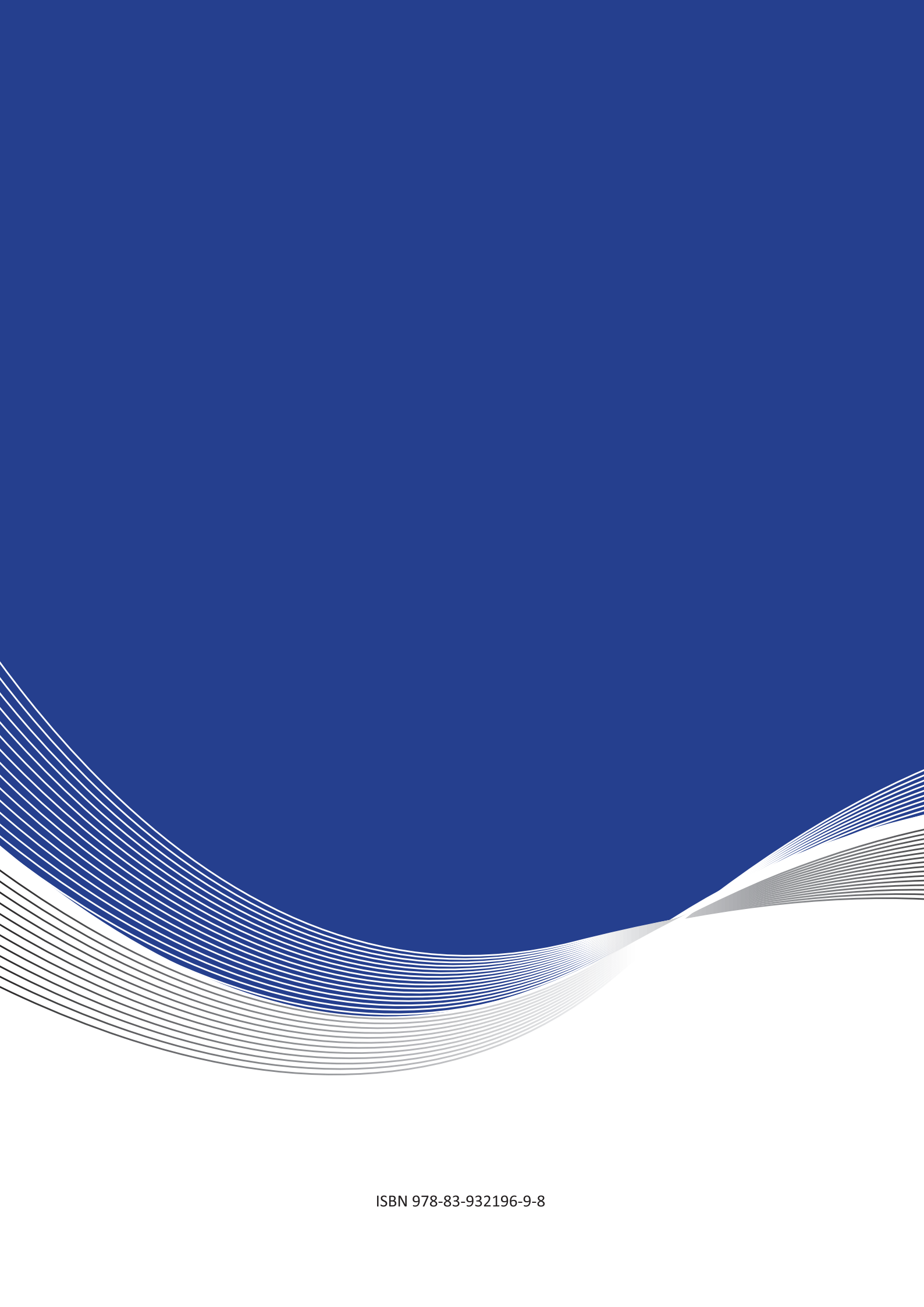
40. Aragon Sanchez J., Lipsky B., Lazaro-Martinez J.: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 2011; 28, 191–4.
41. Teh J., Berendt T., Lipsky B.: Investigating suspected bone infection in the diabetic foot, *BMJ* 2009;339: b4690.
42. Donovan A., Schweitzer M.: Current concepts in imaging of diabetic pedal osteomyelitis, *Radiol Clin North Am* 2008; 46:1105-24.
43. Kapoor A., Page S., Lavalley M. i wsp.: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis, *Arch Intern Med* 2007; 167:125-32.
44. Capriotti G., Chianelli M., Signore A.: Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis, *Nucl Med Commun* 2006; 27: 757–64.
45. Schweitzer M., Daffner R., Weissman B. i wsp.: ACR appropriateness criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus, *J Am Coll Radiol* 2008; 5:881-6.
46. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. i wsp.: Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures, *Clin Infect Dis* 2006; 42:57-62.
47. Senneville E., Morant H., Descamps D.: Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot, *Clin Infect Dis* 2009; 48:888-93.
48. Nelson E., O’Meara S., Golder S. i wsp.: Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers, *Diabet Med* 2006; 23: 348–59.
49. Berendt A., Lipsky B.: Should antibiotics be used in the treatment of the diabetic foot? *Diabetic Foot* 2003; 6: 18-28.
50. Nelson E.: A series of systematic diabetic foot ulcers, *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-238.
51. Lipsky B., Pecoraro R., Larson S. i wsp.: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients, *Arch Intern Med* 1990; 150:790–7.
52. Kosinski M., Lipsky B.: Current medical management of diabetic foot infections, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:1293-305.
53. Rao N., Lipsky B.: Optimizing Antimicrobial Therapy in Diabetic Foot Infections, *Drugs* 2007; 67:195-214.
54. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: e18-e55.
55. Bergin S., Wraight P.: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1): CD005082.
56. Flynn J.: Povidone-iodine as a topical antiseptic for treating and preventing wound infection: a literature review. *Br J Community Nurs* 2003; 8: S36–S42.
57. Van Ball J.: Surgical treatment of the infected diabetic foot, *Clin Infect Dis* 2004;39:S123-8.
58. Edwards J.: Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No .:CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556.pub2.

-
59. Piaggese A., Schipani E., Campi F. i wsp.: Conservative surgical approach versus non-operative treatment for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial, *J Endocrin Invest* 1998; 21:193-8.
 60. Zgonis T., Stapleton J., Roukis T.: A stepwise approach to the surgical management of severe diabetic foot infections, *Foot Ankle Special* 2008; 1:46-53.
 61. Howell-Jones R., Price P., Howard A. i wsp.: Antibiotic prescribing for chronic skin wounds in primary care, *Wound Rep Reg* 2006; 14:387-93.
 62. Tammelin A., Lindholm C., Hambraeus A.: Chronic ulcers and antibiotic treatment, *J Wound Care* 1998; 7: 435–7.
 63. O’Meara S.: Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 21.
 64. O’Meara S.: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.
 65. Banwell H.: What is the evidence for tissue regeneration impairment when using a formulation of PVP-I antiseptic on open wounds? *Dermatology* 2006; 212 (suppl. 1):66-76.
 66. Reddy M., Gill S., Kalkar S. i wsp.: Treatment of pressure ulcers: a systematic review, *JAMA* 2008; 300:2647-62.
 67. Colsky A., Kirsner R., Kerdel F.: Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flora in hospitalized dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface, *Arch Dermatol* 1998; 134:L1006-9.
 68. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51:565-7.
 69. Siddiqui A., Bernstein J.: Chronic wound infection: Facts and controversies, *Clin Derm* 2010; 28:519-26.
 70. High P., Bradley S., Gravenstein S. i wsp.: Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009; 48:149-71.
 71. Parish L., Witkowski J.: The infected decubitus ulcer, *Int J Dermatol* 1989; 28:643–7.
 72. European Pressure Ulcer Advisory Panel American National Pressure Ulcer Advisory Panel *Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide*, 2009.
 73. Gardner S., Frantz R., Doebbeling B.: The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection, *Wound Rep Reg* 2001; 9:178-86.
 74. Livesley N., Chow A.: Infected Pressure Ulcers in Elderly Individuals, *Clin Infect Dis* 2002; 35:1390-6.
 75. Darouiche R., Landon G., Klima M. i wsp.: Osteomyelitis associated with pressure ulcers, *Arch Intern Med* 1994; 154:753-8.
 76. Larson D., Gilstrap J., Simonelic K. I wsp.: Is there a simple, definitive, and cost-effective way to diagnose osteomyelitis in the pressure ulcer patient? *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 670-6.
 77. Huang A., Schweitzer M., Hume E. i wsp.: Osteomyelitis of the pelvis/hips in paralyzed patients: accuracy and clinical utility of MRI, *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:437–43.
-

-
78. Kingsley A.: The wound infection continuum and its application to clinical practice, *Ostomy Wound Manage* 2003; 49:S1-7.
 79. Bowler G., Duerden B., Armstrong D.: Wound microbiology and associated approaches to wound management, *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:244-69.
 80. Schultz G., Sibbald R., Falanga V. i wsp.: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management, *Wound Repair and Regeneration* 2003; 11, 1–28.
 81. Robson M.: Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria, *Surg Clin North Am* 1997; 77: 637–50.
 82. Bendy R., Nuccio P., Wolfe E. i wsp.: Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti. Effect of topical gentamicin, *Antimicrob Agents Chemother* 1964; 4:147–55.
 83. Cutting K.: Wound healing, bacteria and topical therapies, *EWMA J* 2003; 3:17–9.
 84. Robson M., Heggens J.: Surgical infection. II. The beta- hemolytic streptococcus, *J Surg Res* 1969; 9:289-92.
 85. Trengove N., Stacey M., McGeachie D. i wsp.: Qualitative bacteriology and leg ulcer healing, *J Wound Care* 1996; 5:277-80.
 86. Kingston D., Seal D.: Current hypotheses on synergistic microbial gangrene, *Br J Surg* 1990; 77:260–4.
 87. White R., Cutting K.: Critical Colonization—the concept under scrutiny, *Ostomy Wound Manage* 2006; 52:50-6.
 88. Bowler P.: Bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing, *Ostomy Wound Manage* 2003; 49:44-53.
 89. Rudensky B., Lipschits M., Isaacsohn M. i wsp.: Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification, *South Med J* 1992; 85:901–3.
 90. Robson M.: Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria, *Surg Clin North Am* 1997; 77:637-50.
 91. Woolfrey B., Fox J., Quall C.: An evaluation of burn wound quantitative microbiology, *Am Soc Clin Pathol* 1981; 75:532-7.
 92. Dow G.: Bacterial swabs and the chronic wound: when, how, and what do they mean? *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(5A Suppl):8-13.
 93. Levine N., Lindberg R., Mason A. i wsp.: The quantitative swab culture and smear: a quick, simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wounds, *J Trauma* 1976; 16: 89–94.
 94. Gardner S., Frantz R., Saltzman C. i wsp.: Diagnostic validity of three swab techniques for identifying chronic wound infection, *Wound Repair Regeneration* 2006; 14:548-57.
 95. Sapico F., Witte J., Canawati H. i wsp.: The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features, *Rev Infect Dis* 1984; 6 (supp 1):S171-S176.
 96. McClaine R., Husted T., Hebbeler-Clark R. i wsp.: Meta-analysis of trials evaluating parenteral antimicrobial therapy for skin and soft tissue infections, *Clin Infect Dis* 2010; 50:1120-6.
 97. O'Meara S.: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers, *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003557.
-

-
98. Schultz G., Sibbald R., Falanga V. i wsp.: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management, *Wound Repair Reg* 2003; 11 suppl 1:S1–S28.
 99. Hernandez R.: The use of systemic antibiotics in the treatment of chronic wounds, *Dermatol Ther* 2006; 19:326-37.
 100. Douglas S., Simpson M.: Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop, *Brit J Dermatol* 1995; 132: 446–52.
 101. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (1998). The care of patients with chronic leg ulcer. A National Clinical Guideline. No. 26. SIGN Publication, Edinburgh, UK.
 102. Douglas W., Simpson N.: Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop, *Brit J Dermatol* 1995; 132: 446–52.
 103. Robson M., Edstrom L., Krizek T.: The efficacy of systemic antibiotics in the treatment of granulating wounds, *J Surg Res* 1974; 16: 299–306.
 104. Whitney J., Philips L., Aslam R. i wsp.: Wound Healing Society: Guidelines for the treatment of pressure ulcers, *Wound Rep Reg* 2006; 14: 663-79.
 105. Robson M., Cooper D., Aslam R. i wsp.: Wound Healing Society Guidelines for the treatment of venous ulcers, *Wound Rep Reg* 2006; 14: 649–62.
 106. Brennan S., Leaper D.: The effect of antiseptics on the healing wound: a study using the rabbit ear chamber, *Br J Surg* 1985; 72: 780-2.
 107. Lineaweaver W., Howard R., Soucy D. i wsp.: Topical antimicrobial toxicity, *Arch Surg* 1985; 120: 267-70.
 108. Cochrane C., Shearwood C., Walker M. i wsp.: The application of a fibroblast gel contraction model to assess the cytotoxicity of topical antimicrobial agents, *Wounds* 2003; 15: 265-71.
 109. Gilliland E. Nathwani N., Dore C. i wsp.: Bacterial colonization of leg ulcers and its effect on the success rate of skin grafting, *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70: 105-8.
 110. Krizek T.: Bacterial growth and skin graft survival, *Surgical Forum* 1967; 18:518–9.
 111. Bergstrom N.: Clinical practice guideline number 15: treatment of pressure ulcers. AHCPH Publication 95-0652. Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD: US Department of Health Human Services; 1994.
 112. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.
 113. Lipsky B., Hoey C.: Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds, *Clin Infect Dis* 2009; 49:1541-9.
 114. Zaki I., Shall L., Dalziel K.: Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994; 31:92-4.
 115. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic venous leg ulcers . A national clinical guideline, 2010.
 116. Registered Nurses' Association of Ontario: Assessment and Management of Stage I to IV Pressure Ulcers 2007.
 117. Bergstrom N., Allman R., Alvarez O. i wsp.: Clinical practice guideline number 15: treatment of pressure ulcers. AHCPH Publication 95-0652. Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD: US Department of Health Human Services; 1994.
-

-
118. Zaki I.: Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994; 31:92-4.
 119. Goh C.: Contact sensitivity to topical antimicrobials (I). *Epidemiology in Singapore, Contact Dermatitis* 1989; 21:46-8.
 120. Siegel D.: Contact sensitivity and recalcitrant wounds, *Ostomy Wound Manage* 2000; 46:S65-74.
 121. Paul J., Pieper B.: Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature, *Ostomy Wound Manage* 2008; 54:18–27.
 122. Vermeulen H., van Hattem J., Storm-Versloot M. i wsp.: Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1; CD005486.
 123. Michaels J., Cambell W., King B. i wsp.: A prospective randomized controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial, *Health Technol Assess* 2009; 13:1-114.
 124. Jull A., Rodgers A., Walker N.: Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4; CD005083.
 125. European Wound Management Association: Management of wound infection. London: MEP Ltd, 2006.
 126. Leaper D., Durani P.: Topical antibacterial therapy of chronic wound healing by secondary intention using iodine products, *Int Wound J* 20085; 361-8.
 127. Frank C., Bayoumi I., Westendorp C.: Approach to infected skin ulcer, *Can Fam Physician* 2005; 51:1352-9.
 128. Kramer A., Daeschlein G., Kamerlander G. i wsp.: An assessment of the evidence on antiseptics: a consensus paper on their use in wound care, *J Wound Care* 2004; 13:1-7.
 129. Hubner R., Siebert J.: Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds, *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23:244–258.
 130. Hirsch T., Koerber A., Jacobsen F.: Evaluation of Toxic Side Effects of Clinically Used Skin Antiseptics In Vitro, *J Surg Res* 2010; 164, 344–350.
 131. Muller G. Kramer A.: Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity, *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1281-7.
 132. Hirsch T., Limmochi-Deli S., Lahmer A. i wsp.: Antimicrobial activity of clinically used antiseptics and wound irrigating agents in combination with wound dressings, *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:1539-45.
 133. World Union of Wound Healing Societies. Wound Infection in Clinical Practice An International Consensus, *Inter Wound J* 2008; 5;suppl 3.
 134. Wound, Ostomy, and Continence Nurses Society (WOCN). Guideline for prevention and management of pressure ulcers. Mount Laurel (NJ): Wound, Ostomy and Continence Nurses Society (WOCN); 2010.
 135. Gross P., Barrett T., Dellinger E., et al.: Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421-21.
 136. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. In: Clinical practice guidelines: directions of a new program. Field M., Lohr K. ed. Washington, DC: National Academy Press 1990
-



ISBN 978-83-932196-9-8