

Europejska Organizacja Leczenia Ran
(European Wound Management Organisation,
EWMA) Dokument:
Środki przeciwdrobnoustrojowe a niegojące
się rany

dowody, kwestie sporne i propozycje

Dokument EWMA



F. Gottrup,¹ (Redaktor) MD, DMSci, Profesor Chirurgii, Przewodniczący grupy autorów dokumentu o środkach przeciwdrobnoustrojowych;

J. Apelqvist,² (Współredaktor) MD, PhD, Starszy Konsultant, Profesor Nadzwyczajny;

T. Bjansholt,³ MSc, PhD, Profesor Nadzwyczajny;

R. Cooper,⁴ BSc, PhD, PGCE, CBIOL, MSB, FRSA, Profesor Mikrobiologii;

Z. Moore,⁵ PhD, MSc, FFNMRCSI, PG Dip, Dip Management, RGN, Wykładowca w tematyce gojenia ran i naprawy tkanki;

E.J.G. Peters,⁶ M.D., PhD, Internista - Specjalista ds. chorób zakaźnych;

S. Probst,⁷ DClinPrac, RN, Wykładowca;

1 Szpital Uniwersytecki Bispebjerg, Kopenhaga, Dania; 2 Skåne Szpital Uniwersytecki, Malmö, Szwecja;

3 Uniwersytet Kopenhaski i Kopenhaski Szpital Uniwersytecki, Kopenhaga, Dania; 4 Uniwersytet Metropolitalny Cardiff, Cardiff, Walia, Wielka Brytania;

5 Królewska Akademia Chirurgii w Irlandii, Dublin, Irlandia;

6 Uniwersyteckie Centrum Medyczne VU, Amsterdam, Holandia;

7 Uniwersytet Nauk Stosowanych w Zurychu, Winterthur, Szwajcaria.

Wsparcie redakcyjne i koordynacja: Sekretariat EWMA E-mail
fgottrup@post4.tele.dk Web:www.Ewma.org

Niniejszy dokument powstał przy wsparciu bezwarunkowym grantem ze strony następujących instytucji: B. Braun Medical, BSN Medical, ConvaTec, PolyMem, Flen Pharma, Lohmann & Rauscher, Mölnlycke Health Care, Schülke & Mayr, Smith & Nephew i sorbion.

Grupa Sektora Zaawansowanego Leczenia Ran Eucomed (Eucomed Advanced Wound Care Sector Group) zapewniła wstępne finansowanie d dokumentu.

Artykuł nie przeszedł podwójnej ślepej recenzji.

Niniejszy artykuł należy cytować w następujący sposób: *Gottrup, F., Apelqvist, J., Bjansholt, T. et al. Dokument EWMA: Środki przeciwdrobnoustrojowe a niegojące się rany - dowody, kwestie sporne i propozycje. J Wound Care. 2013; 22 (5 Suppl.): S1-S92.*

© EWMA 2013

Wszelkie prawa zastrzeżone. Wszelkiego rodzaju powielanie, przekazywanie i kopiowanie bez zezwolenia jest zabronione. Części tej publikacji wolno powielać, przechowywać w systemie udostępniania danych lub przekazywać w jakiegokolwiek formie lub za pomocą jakichkolwiek środków, mechanicznych, elektronicznych, kopiujących, zapisujących i innych wyłącznie za uprzednią pisemną zgodą Europejskiej Organizacji Leczenia Ran (European Wound Management Organisation, EWMA) lub na podstawie stosownych przepisów odnośnie prawa autorskiego.

Redaktor, MA Healthcare Ltd. oraz EWMA dołożyły wszelkich starań, by zapewnić dokładność informacji zawartych w tej publikacji, jednak ani MA Healthcare Ltd., ani EWMA nie ponoszą odpowiedzialności za ewentualne zawarte w niej błędy polegające na nieścisłościach lub brakach.

Opublikowano w imieniu EWMA przez MA Healthcare Ltd.

Wydawca: Anthony Kerr

Redaktor: Daniel Shanahan

Projekt: Alison Cutler

Opublikowano przez: MA Healthcare Ltd, St Jude's Church, Dulwich Road, London, SE24 0PB, UK

Tel: +44 (0)20 7738 5454 Email: anthony.kerr@markallengroup.com Web: www.markallengroup.com

Spis treści

Wstęp	4		
Cel	5		
Zadania	5		
Struktura i treść dokumentu	5		
Metodyka i terminologia	8		
Zasadnicza rola	10		
obciążenia biologicznego w ranach			
Gdzie obecnie jesteśmy	10		
Interakcje między gospodarzem i patogenem a wyniki gojenia się ran	11		
Mikrobiologia	12		
Błona biologiczna	13		
Oporność i tolerancja	13		
na interwencje przeciwdrobnoustrojowe			
Kwestie sporne	14		
Interakcje między gospodarzem i patogenem a wyniki gojenia się ran	14		
Mikrobiologia	15		
Błona biologiczna	19		
Oporność i tolerancja	21		
na interwencje przeciwdrobnoustrojowe			
Leczenie	27		
Gdzie obecnie jesteśmy	27		
Aktywna/pasywna kontrola	27		
Cechy różnych kategorii	28		
środków przeciwdrobnoustrojowych			
Antybiotyki stosowane miejscowo	28		
Antyseptyki	30		
Wskazania do leczenia	30		
Zapobieganie infekcjom	30		
Wyleczenie infekcji	32		
Zalety i ograniczenia	32		
obecnej bazy dowodowej			
Kwestie sporne	35		
Nawrót infekcji	35		
Jakiego rodzaju dowodów należy szukać?	35		
Infekcja jako punkt końcowy	37		
Zalety i ograniczenia	38		
obecnej bazy dowodowej			
Z perspektywy pacjenta	41		
Gdzie obecnie jesteśmy	41		
Kliniczne potrzeby pacjentów	41		
Bezpieczeństwo pacjenta	41		
Zbędne leczenie	42		
		Wpływ infekcji rany na jakość życia	42
		Kwestie sporne	43
		Bezpieczeństwo pacjenta	43
		Niewystarczające leczenie	44
		Zbędne leczenie	45
		Rola pacjenta	45
		Organizacja	47
		Gdzie obecnie jesteśmy	47
		Dostęp do leczenia	47
		Edukacja	48
		Którego modelu używać w organizacji i edukacji o środkach przeciwdrobnoustrojowych?	48
		Modele używane obecnie	49
		Ogólne leczenie ran	49
		Pacjenci z owrzodzeniem stopy cukrzycowej	49
		Kwestie sporne	50
		Organizacja w leczeniu ran	50
		Dostęp do leczenia	52
		Kompetencje	53
		Inne wpływy	54
		Ekonomia	55
		Gdzie obecnie jesteśmy	55
		Ryzyko dla pacjentów a podwyższone obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej	55
		Owrzodzenia stopy cukrzycowej	55
		Odleżyny	56
		Owrzodzenia nóg	57
		Wykorzystanie ekonomiki zdrowia w celu lepszego leczenia niegojących się owrzodzeń	57
		Ekonomia zdrowia	
		i organizacja opieki	58
		a czynniki związane z leczeniem niegojących się ran	58
		w porównywaniu interwencji medycznych	59
		i leczenie niegojących się owrzodzeń a finansowanie	59
		Podsumowanie	61
		Kwestie sporne	61
		Perspektywy na przyszłość	64
		Potencjalne konsekwencje bierności	64
		Obciążenie biologiczne w niegojących się ranach	65
		Leczenie niegojących się ran	66
		Strona pacjenta	67
		Organizacja	67
		Ekonomia	68
		Źródła	69

Wstęp

Niegojące się rany to poważny problem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. w zindustrializowanym świecie, każdorazowo blisko 1-1,5% populacji doświadcza problemów z raną. Ponadto leczenie ran to kosztowna procedura; w Europie średni koszt przypadku to €6650 dla owrzodzeń na nogach i €10 000 dla owrzodzeń na stopach. Koszty leczenia ran to 2-4% budżetów przeznaczonych na opiekę zdrowotną. Przewiduje się wzrost tych liczb wraz z rosnącą populacją osób starszych i chorych na cukrzycę.¹⁴

Infekcje to jedno z najczęstszych powikłań niegojących się ran. Mogą zakłócić postępy w kierunku gojenia, wydłużyć czas leczenia i zwiększyć nakłady. w najgorszych przypadkach mogą skutkować poważną amputacją lub zagrożeniem życia. Rany są narażone na infekcje, ponieważ tkanka podskórna obnażona po przerwaniu ciągłości skóry stanowi wilgotne i ciepłe środowisko bogate w składniki odżywcze, sprzyjające kolonizacji i rozmnażaniu się drobnoustrojów. Dlatego w leczeniu ran ważne jest stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych.

Niewłaściwe stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych (zwłaszcza antybiotyków) stwarza środowisko sprzyjające selekcji szczepów opornych na dostępne obecnie środki przeciwdrobnoustrojowe, co w konsekwencji może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia pacjenta. Możliwość rozwoju tak zwanych „supermikrobów” jest przedmiotem zwiększonego zaangażowania politycznego.^{5,7}

W 2009 r. państwa członkowskie UE przyjęły wnioski rady w zakresie innowacyjnych zachęt dotyczących skutecznych antybiotyków. w kwestii oporności na antybiotyki jest to jedno z najbardziej zdecydowanych i jednolitych stanowisk politycznych w historii. Uznano, że wzrost oporności na antybiotyki to poważne zagrożenie bezpieczeństwa zdrowotnego na całym świecie, wymagające działania na wszystkich szczeblach. Dlatego zaleca się państwom członkowskim opracowanie i wdrożenie strategii podnoszących świadomość wśród ludności i specjalistów zdrowotnych na temat zagrożenia wzrostem oporności na antybiotyki, jak i możliwych środków pozwalających przeciwdziałać temu problemowi.

Następnie zorganizowano kilka ogólnoeuropejskich inicjatyw, takich jak konferencja pt. „Walka z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe – czas podjąć wspólne działanie” (Combating Antimicrobial Resistance – Time for Joint Action), która odbyła się w marcu 2012 r.⁷ z udziałem Europejskiej Organizacji Leczenia Ran (European Wound Management Organisation, EWMA). Na konferencji stwierdzono, że istnieją poważne luki w wiedzy na ten temat.

Komisja Europejska wydała później raport dotyczący wdrażania zaleceń rady w zakresie bezpieczeństwa pacjentów, w którym pisze, że „choć państwa członkowskie podjęły szereg działań, wciąż pozostaje wiele do zrobienia”.^{8,9}

Oporność na antybiotyki skutkuje znacznym ograniczeniem możliwości skutecznego leczenia infekcji oraz zwiększa ryzyko komplikacji i śmierci.¹⁰ Szacuje się, że w samej Unii Europejskiej (UE) każdego roku 2 miliony pacjentów



choruje na zakażenia szpitalne¹¹, z których ponad połowa opiera się leczeniu farmakologicznemu.¹² Infekcje spowodowane przez oporne bakterie są odpowiedzialne za dwukrotnie wyższą śmiertelność w porównaniu z infekcjami drobnoustrojami wrażliwymi.¹³

Ponadto biorąc pod uwagę, że inwestycje w rozwój nowych kuracji antybiotykowych są niewystarczające, temat bakterii opornych na środki farmakologiczne staje się poważnym problemem publicznej opieki zdrowotnej. w 2007 r. Europejski System Badania Oporności na Środki Przeciwdrobnoustrojowe (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) poinformował, że *Staphylococcus aureus* stał się oporny na antybiotyk metycylinę, zaznaczając, że antybiotyki beta-laktamowe nie nadają się do leczenia empirycznego zainfekowanych w ran w Europie.¹⁴

Na chwilę obecną nie ma zbioru danych na temat oporności bakterii w ranach.

Mimo olbrzymiej ilości literatury na temat skutków i zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych, a także rozwoju oporności w okolicy rany, brakuje spójnej i odtwarzalnej metody definiowania, oceny i pomiaru właściwego oraz adekwatnego zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych lokalnie/miejscowo w leczeniu ran, z punktu widzenia klinicznego i przemysłowego.

Niedobór informacji najlepiej ilustruje fakt, że mimo szerokiego zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych na ranach, ich użycie w leczeniu ran pozostaje kontrowersyjne. Takie kwestie sporne nigdy nie zostały szczegółowo omówione i ocenione, przez co infekcje ran pozostają jedną z najważniejszych przyczyn powstawania niegojących się ran.

Ten dokument opisuje kwestie sporne wokół stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran, a jego celem jest rozbudzenie zainteresowania poszukiwaniem rozwiązań dla tych problemów w związku z wykorzystaniem środków przeciwdrobnoustrojowych w przyszłości.



Ten dokument opisuje takie kwestie sporne, a jego celem jest rozbudzenie zainteresowania poszukiwaniem rozwiązań dla tych problemów w związku z wykorzystaniem środków przeciwdrobnoustrojowych w przyszłości. Dlatego EWMA powołała grupę, która go przygotowała.

Przedstawiamy tu dyskusje i wyjaśnienia, mając jednocześnie nadzieję, że w sposób skuteczny i efektywny kosztowo przyczynimy się do zmniejszenia obciążenia związanego z leczeniem.

Teza

Dostępnych jest wiele przeciwdrobnoustrojowych produktów do leczenia ran, musimy być jednak lepiej przygotowani, aby we właściwym czasie dobrać odpowiedni produkt dla danego pacjenta i określonej rany. Wśród decydentów politycznych, pacjentów, lekarzy i badaczy nie ma jednolitego stanowiska w sprawie kwestii spornych dotyczących stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych na rany. Większość dyskusji i zaleceń nie wprowadza rozróżnienia wśród rodzajów środków przeciwdrobnoustrojowych, zwłaszcza względem antybiotyków i antyseptyków.⁵

Cel

Celem niniejszego dokumentu jest zwrócenie uwagi na odpowiedzialne tworzenie i stosowanie strategii przeciwdrobnoustrojowych na ranach niezdolnych przejść regularną sekwencję gojenia we właściwym czasie. w tym dokumencie taki rodzaj ran nazywamy „niegojącymi się ranami”.¹⁵ Nie skupiamy się na określonym rodzaju niegojących się ran, ale pragniemy przedstawić ogólne zalecenia w tym temacie.

Niniejszy dokument nie obejmuje modeli komórkowych i zwierzęcych, ostrych ran (rany pooperacyjne i pourazowe) oraz oparzeń. Infekcje ogólnoustrojowe, opracowanie chirurgiczne rany jako kontrola obciążenia biologicznego oraz inne rodzaje strategii leczenia ran nie będą omawiane szczegółowo.

Struktura dokumentu jest wzorowana na różnych elementach uwzględnionych zwykle w ramach oceny technologii medycznych (health technology assessment, HTA).

Celem niniejszego dokumentu jest zwrócenie uwagi na odpowiedzialne tworzenie i stosowanie strategii przeciwdrobnoustrojowych na ranach niezdolnych przejść regularną sekwencję gojenia we właściwym czasie.

Nie jest to tradycyjny dokument opiniodawczy, który omawia różne strategie leczenia, wskazuje, kiedy stosować jaki produkt oraz ocenia dany produkt względem innego.

Ogólnym celem tej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych, zwłaszcza na niegojących się ranach, omówienie bieżących kwestii spornych oraz udzielenie wskazówek co do przyszłych działań.

Zadania

Cele te zostaną osiągnięte poprzez realizację następujących zadań:

- 1 Przygotowanie aktualizacji dla każdego z wymienionych tematów, w tym wskazanie, które elementy są oparte na materiale dowodowym najwyższego stopnia.
- 2 Przedstawienie kwestii spornych i problemów dotyczących zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran; opis możliwych rozwiązań wraz ich zaletami i wadami.
- 3 Podsumowanie zaprezentowanych informacji oraz przedstawienie perspektyw dalszej pracy.

W tym dokumencie pragniemy przedstawić platformę poglądów, która będzie bazą do przygotowania informacji dla różnych zainteresowanych stron, w tym pacjentów, specjalistów zdrowotnych, decydentów politycznych, polityków, osób na stanowiskach kierowniczych w szpitalach i w branży.

Struktura i treść dokumentu Dokument opisuje różne aspekty perspektyw opieki zdrowotnej wokół centralnego tematu, jakim jest zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych na rany. Każdy rozdział zaczyna się wstępem przedstawiającym obecny stan wiedzy i status danego tematu; tę część nazwaliśmy „gdzie obecnie jesteśmy”. Ta sekcja zawiera ponadto ocenę aktualnej literatury oraz dowody na potwierdzenie aktualnego konsensusu.

Metoda oceny dowodów czerpie z wcześniejszej pracy EWMA w zakresie wyników¹⁵ i

stanowi podstawę zaleceń przedstawionych w niniejszym dokumencie.

Druga sekcja w każdym rozdziale będzie dotyczyła kwestii spornych w danym temacie. Każda z kwestii spornych posiada własny podtytuł umieszczony poniżej tezy grupy autorów. Po przedstawieniu tezy, omawiane są kwestie sporne i zamieszczone są krótkie wnioski.

Niniejszy dokument pragnie ukazać kwestie sporne dotyczące zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran, ze szczególnym uwzględnieniem niegojących się ran. Większość badań na temat infekcji i gojenia się ran dotyczy ran ostrych, niewielka część zwraca uwagę na niegojące się rany. w razie potrzeby będziemy odwoływać się do dowodów związanych z ranami ostrymi.

Dokument skupia się na lokalnym (miejscowym) leczeniu środkami przeciwdrobnoustrojowymi, takimi jak antybiotyki i antyseptyki. Leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi

jest poza zakresem niniejszego dokumentu, dopuszczamy jednak posługiwanie się wynikami w przypadku, gdy brak dowodów dotyczących leczenia miejscowego. Dokument będzie traktował częstotliwość występowania infekcji jako kontinuum (stosowaną w dokumencie definicję infekcji formułuje Tabela 2-1). Przedstawimy ogólne strategie leczenia, nie będziemy jednak porównywać takich strategii (ani produktów) albo oceniać, która jest lepsza niż inne. Dlatego nie umieścimy tu omówienia praktycznych metod leczenia albo opisu wytycznych klinicznych; zbadamy jednak organizacyjne aspekty leczenia. Ponieważ autorzy zamieszkują na terenie Europy, a EWMA jest stowarzyszeniem europejskim, dokument będzie uwzględniał jedynie pacjentów i systemy z tego obszaru.

Opinie zawarte w tym dokumencie zostały ustalone na drodze uzgodnień wśród zaangażowanych autorów, z uwzględnieniem ich opinii zawodowych opartych na indywidualnych badaniach oraz na badaniach innych specjalistów, a także wynikających z własnego doświadczenia klinicznego.

Metodyka i terminologia

Historia przeglądu materiałów i przygotowanie dokumentu

Każdy rozdział dokumentu został podzielony między autorów i redaktora, a współredaktor przedstawił uwagi w opracowywanej wersji roboczej. Tę procedurę powtórzono kilkakrotnie; grupa redagowała ostateczną wersję dokumentu, a wszyscy autorzy doszli do porozumienia w sprawie kwestii spornych, jak również dyskusji. Ostateczna wersja robocza została przesłana do analizy, podczas której specjaliści, członkowie Rady EWMA oraz osoby udzielające wsparcia zostały poproszone o komentarz na temat tej wersji w wewnętrznym procesie weryfikacji.

Oprócz wstępnego przeglądu literatury, przeprowadzono szczegółowy przegląd pod kątem projektu badania, punktów końcowych oraz wyników w porównawczych/randomizowanych badaniach kontrolowanych (randomised controlled trials, RCT) w zakresie leczenia ran środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Przeprowadzono również przegląd systematyczny, aby uzupełnić wcześniejszą analizę literatury z 2009 r.

Definicje

Pełna lista definicji stosowanych w dokumencie znajduje się w Tabeli 2-1.

Tabela 2-1. Definicje stosowane w dokumencie

termin	Definicja
Antybiotyki	Substancja chemiczna, która zabija mikroorganizmy takie jak bakterie, grzyby lub pierwotniaki albo hamuje ich wzrost. Antybiotyki pochodzą głównie z trzech źródeł: (i) substancje wyizolowane naturalnie, (ii) substancje syntezowane chemicznie, lub (iii) substancje otrzymywane półsyntetycznie. Można je klasyfikować według ich oddziaływania na bakterie – antybiotyki zabijające bakterie to środki bakteriobójcze, zaś te, które hamują ich wzrost to środki bakteriostatyczne. Antybiotyki dzieli się ze względu na mechanizm działania i identyfikacji mikroorganizmów – antybiotyki o szerokim spektrum są skuteczne przeciwko szerokiej grupie mikroorganizmów; antybiotyki o wąskim spektrum oddziałują na określony rodzaj mikroorganizmów, zakłócając właściwy dla nich proces metaboliczny. ⁵
Środki przeciwdrobnoustrojowe	Wszelkie substancje o działaniu hamującym wzrost mikroorganizmów, co oznacza, że definicja ta obejmuje zarówno antybiotyki, jak i antyseptyki, bez względu na to, czy są w formie opatrunku, roztworu, żelu czy leku.
Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe	Zdolność mikroorganizmu do przeżycia, a nawet do rozmnażania się w trakcie cyklu leczenia określonym antybiotykiem lub antyseptykiem. Może powstać w wyniku transferu genów i/lub mutacji. Niepowodzenie w zwalczaniu infekcji pierwszą serią antybiotyków lub antyseptyków może oznaczać, że infekcja się rozprzestrzeniła lub ulega zaostrzeniu. Oporność pierwotna Bakterie nigdy nie były wrażliwe Oporność nabyta Początkowo wrażliwe bakterie zyskały oporność w wyniku adaptacji poprzez zmiany genetyczne Oporność wielolekowa Oznacza oporność bakterii na wiele antybiotyków. ⁶
Tolerancja na środki przeciwdrobnoustrojowe	Zdolność mikroorganizmu do przeżycia, a nawet do rozmnażania się w trakcie cyklu leczenia określonym antybiotykiem lub antyseptykiem. Tolerancja różni się od oporności, ponieważ oporność jest spowodowana nabyciem determinantów, które regulują aktywne mechanizmy bezpośrednio ograniczające działanie środka przeciwdrobnoustrojowego i pozwalające na podziały komórkowe oraz wzrost drobnoustrojów, natomiast tolerancja pozwala komórkom błony biologicznej wytrzymać długotrwale narażenie na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych bez zmian genetycznych lub utraty zdolności do życia. Tolerancja na środki przeciwdrobnoustrojowe nie wynika z trwałych zmian genetycznych. ¹⁰

Tabela 2-1. Definicje stosowane w dokumencie – cd.

termin	Definicja
Antyseptyki	Środki hamujące wzrost i rozwój mikroorganizmów. Antyseptyk to nieswoisty środek chemiczny o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, który można stosować na skórę, rany i błony śluzowe. ¹⁷
Bakterie	Prokarioty można podzielić na dwie grupy na podstawie kilku kryteriów. Jeden ze sposobów klasyfikacji bakterii polega na barwieniu, które pozwala przyporządkować większość bakterii do jednej z dwóch grup (Gram-dodatnie, Gram-ujemne), zależnie od właściwości ściany komórkowej. ⁶
Obciążenie biologiczne	Obciążenie biologiczne to populacja zdolnych do życia mikroorganizmów w/na produkcie lub na powierzchni. ¹⁷
Błona biologiczna	Spójny kompleks komórek bakteryjnych w biopolimerowej matrycy, który – w porównaniu do komórek planktonicznych – wykazuje podwyższoną tolerancję na środki przeciwdrobnoustrojowe i opiera się właściwościami przeciwdrobnoustrojowym mechanizmów obronnych gospodarza. ¹⁶
Kolonizacja	Namnażanie się drobnoustrojów na lub w ranie bez wyraźnej reakcji immunologicznej ze strony gospodarza. ¹⁶
Zanieczyszczenie	Włógnięcie drobnoustrojów do rany bez ich wzrostu i podziałów. ¹⁷
Antybiotyko-terapia empiryczna	Antybiotykoterapia skierowana przeciw najbardziej prawdopodobnemu lub najważniejszemu mikroorganizmowi o najbardziej prawdopodobnym wzorze oporności. ¹⁷
Punkty końcowe	Wystąpienie choroby, objawu, oznaki lub nieprawidłowości laboratoryjnej, które stanowi jedno z docelowych wyników badania klinicznego. ¹⁸
Mechanizm obronny gospodarza	Zdolność organizmu lub tkanki, aby oprzeć się skutkom działania szkodliwego czynnika środowiskowego. ¹⁶
Infekcja	Inwazja i namnażanie się mikroorganizmów w tkankach organizmu wywołująca reakcję zapalną (ogólnoustrojową lub miejscową), oraz powodująca miejscowe oznaki zapalenia, zniszczenie tkanki i podwyższoną temperaturę. Należy tutaj być może zaznaczyć, że istnieją różne definicje infekcji ran, ¹⁹ lecz diagnoza stawiana jest w oparciu o oznaki i objawy kliniczne. ¹⁸
Wynik	Dokumentacja skuteczności świadczeń zdrowotnych oraz końcowe efekty leczenia pacjenta. ¹⁵
Nawrót infekcji	Ponowne wystąpienie tej samej choroby, z której osoba została uprzednio wyleczona. ¹⁷
Redukcja obciążenia biologicznego	Redukcja rozmiaru i różnorodności populacji drobnoustrojów. ¹⁷
Wykorzystanie zasobów	Całkowita ilość zasobów faktycznie wykorzystanych, w porównaniu do zasobów przeznaczonych planowo do wykorzystania w określonym procesie. ⁸
Oczyszczanie rany	Usuwanie szkodliwych substancji (na przykład mikroorganizmów, szczątków komórkowych oraz zabrudzeń) z rany, aby proces gojenia przebiegał bez przeszkód/opóźnień, oraz aby zmniejszyć ryzyko infekcji. ¹⁷

Zasadnicza rola obciążenia biologicznego w ranach

Ten rozdział opisze kwestie sporne dotyczące znaczenia obciążenia biologicznego w ranach z naukowego punktu widzenia:

Interakcje między gospodarzem i patogenem a wyniki gojenia się ran

- P Czy infekcje zakłócają gojenie się ran?
- P Czy bakterie zakłócają gojenie się ran w niezainfekowanej niegojącej się ranie?

Mikrobiologia

- P Czy ilość określonego rodzaju bakterii na gram/cm³ tkanki jest adekwatnym wyznacznikiem infekcji we wszystkich rodzajach ran?
- P Czy zawsze należy usuwać drobnoustroje z rany?
- P Czy nasza wiedza jest wystarczająca, aby zalecić miejscową interwencję przeciwdrobnoustrojową z mikrobiologicznego punktu widzenia?
- P Czy ważny jest rodzaj wirulencji bakterii?
- P Co to jest krytyczna kolonizacja?
- P Czy usunięcie mikroorganizmów z ran jest wystarczającym punktem końcowym dla skuteczności stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych na rany?

Błona biologiczna

- P Czy obecność samej błony biologicznej wpływa na gojenie się ran?
- P Czy obecność błony biologicznej w ranie jest zawsze niepożądana?
- P w jaki sposób można usunąć z ran bakterie w błonach biologicznych?

Oporność i tolerancja na interwencje przeciwdrobnoustrojowe

- P Czy istnieje jakikolwiek środek przeciwdrobnoustrojowy, który prawdopodobnie nie będzie powodował oporności lub tolerancji bakterii w ranie?

Gdzie obecnie jesteśmy?

Tło historyczne

Teoria zakaźna chorób sformułowana przez Kocha w 1876 r. wykazała rolę czynników zakaźnych w powstawaniu infekcji; w tej sytuacji stało się jasne znaczenie środków przeciwdrobnoustrojowych w zapobieganiu infekcjom i w ich leczeniu. Zastosowanie interwencji przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran ma długą historię, i wiadomo, że nawet starożytne cywilizacje stworzyły prymitywne przeciwdrobnoustrojowe medykamenty do stosowania miejscowo na rany z lokalnie dostępnych materiałów, takich jak winorośl, ocet, miód, wyciągi z roślin i minerały. Wraz z rozwojem



Teoria zakaźna chorób sformułowana przez Kocha w 1876 r. wykazała rolę czynników zakaźnych w powstawaniu infekcji; w tej sytuacji stało się jasne znaczenie środków przeciwdrobnoustrojowych w zapobieganiu infekcjom i w ich leczeniu

przemysłu chemicznego w XIX w. pojawiły się antyseptyki jako środki do leczenia ran. Obawiano się zabiegów chirurgicznych, ponieważ często skutkowały groźnymi dla życia infekcjami, znanymi jako gangrena szpitalna, a śmiertelność wynosiła 70–80%.²⁰ Potrzebę mycia rąk jako pierwszy wskazał Ignaz Semmelweis, a pod koniec

XIX w. Joseph Lister opracował koncepcję aseptycznej chirurgii, w której stosowano fenol, by zmniejszyć kontaminację drobnoustrojami narzędzi chirurgicznych, środowiska sali operacyjnej, miejsc nacięcia i okolic.

Pionierem zastosowania środków chemicznych ogólnoustrojowo jako „magicznych pocisków” leczących infekcje był Paul Ehrlich na początku XX w. Później odkrycie antybiotyków (Alexander Fleming) przyniosło wiele naturalnych i półsyntetycznych środków przeciwdrobnoustrojowych, które potrafiły ograniczyć wzrost określonych czynników zakaźnych, celując w dany wewnątrzkomórkowy szlak lub miejsce. Lekarze zaczęli stosować antybiotyki zamiast antyseptyków w zapobieganiu i leczeniu ogólnoustrojowych oraz miejscowych infekcji ran ze względu na ich szybkość działania i skuteczność. Ponadto raporty cytotoksyczności uzyskane dzięki modelom zwierzęcym^{21,22} zniechęcały do korzystania z antyseptyków w leczeniu ran.

Antybiotyki znalazły szerokie zastosowanie w medycynie i rolnictwie. w latach 50. XX w. po raz pierwszy doniesiono o bakteriach opornych na antybiotyki; później

stwierdzono również bakterie oporne na antyseptyki. Nieustanna ewolucja drobnoustrojów oraz rozprzestrzenianie się

opornych szczepów doprowadziły do pojawienia się i coraz częstszego występowania szczepów o oporności wielolekowej. To spowodowało obniżenie skuteczności środków przeciwdrobnoustrojowych we współczesnej praktyce. w związku z tym należy dokładnie rozważyć sposoby skutecznego leczenia infekcji ran w przyszłości. Choć istnieje wiele produktów przeciwdrobnoustrojowych do leczenia ran, niewiele z nich jest wolnych od ograniczeń (Tabela 3-1 i Tabela 3-2).

Interakcje między gospodarzem i patogenem oraz wyniki gojenia się ran

Przerwanie ciągłości skóry stwarza możliwość wtargnięcia komórek drobnoustrojowych, a obecność mikroorganizmów w ranach nie jest zjawiskiem rzadkim. Skutki skomplikowanych interakcji między



ludzkim gospodarzem a obciążeniem biologicznym w ranie bywają trudne do przewidzenia, istnieją jednak trzy zasady:

- 1 Jeśli warunki wewnątrz rany nie sprzyjają namnażaniu się któregokolwiek z obecnych drobnoustrojów zanieczyszczających, ich obecność jest krótkoterminowa i gojenie się rany przebiega bez zakłóceń (zanieczyszczenie)¹⁷
- 2 Kolonizacja ma miejsce w przypadku osiągnięcia stabilnej równowagi przez drobnoustroje, którym udało się ominąć mechanizmy obronne gospodarza i wzrastać bez wzbudzenia ogólnoustrojowej reakcji immunologicznej lub wyraźnych objawów klinicznych.²³ Istnieją dowody, że kolonizacja nie zakłóca gojenia się ran w owrzodzeniach żyłakowych na nogach.²⁴
- 3 W przypadku zakłócenia równowagi ze względu na obniżenie wydolności immunologicznej gospodarza i/lub występowania cech wirulencji u drobnoustrojów, pojawia wyraźna infekcja rany, a inwazja drobnoustrojów w tkankach gospodarza prowadzi do uszkodzenia komórek, reakcji immunologicznej oraz powstania objawów i oznak klinicznych.²⁵

Czynniki, które wpływają na wynik interakcji między gospodarzem i patogenem nie są do końca zrozumiane,^{26,27} a wpływ komórek drobnoustrojowych i ich produktów na gojenie się nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Ponadto przyczyny przekształcania rany ostrej w przewlekłą są dziś znane tylko częściowo.

Mikrobiologia

Różnorodność bakterii w niegojących się ranach jest wysoka.^{28,29} Podczas badań flory bakteryjnej w konwencjonalnej hodowli zaobserwowano w przewlekłych owrzodzeniach żyłakowych na nogach obecność *S. aureus* (w 93.5% badanych owrzodzeń), *Enterococcus faecalis* (71.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (52.2%), koagulazoujemnych gronkowców (45.7%), *Proteus* spp. (41.3%) oraz bakterii beztlenowych (39.1%).³⁰ Inne badanie przewlekłych owrzodzeń żyłakowych na nogach wykazało, że najliczniejszą bakterią był *S. aureus* (65%), *Enterococcus* (62%)

i *Pseudomonas* (35%).³¹ Wszystkie badania opisujące florę drobnoustrojów w niegojących się ranach są zgodne co do powszechnej obecności *S. aureus*.³¹⁻³⁴ Ponadto w większości badań stwierdzono obecność *P. aeruginosa* w około połowie uwzględnionych owrzodzeń żyłakowych na nogach oraz wykazano, że głębokie tkanki skórne wszystkich niegojących się ran zawierają wiele gatunków bakterii.^{30,33,35} Dwa badania oceniały organizację i rozmieszczenie dwóch gatunków bakterii w łożysku rany przewlekłej.^{35,36} w obu badaniach użyto swoistych sond zbudowanych z kwasu peptydonukleinowego (peptide nucleic acid, PNA) do fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (fluorescent in situ hybridisation, FISH), po jednej dla *S. aureus* i dla *P. aeruginosa*, w połączeniu z uniwersalną sondą bakteryjną. Obserwacje wykazały, że oba gatunki bakterii mogą przebywać w tej samej ranie, lecz w odrębnych lokalizacjach, oraz że bardzo nieliczne bakterie innych gatunków przebywały w bezpośredniej bliskości względem siebie.³¹

W ranach stopy cukrzycowej stwierdzono Gram-dodatnie tlenowe ziarniaki w 59% hodowli (z czego 24% to *S. aureus*), oraz Gram-ujemne tlenowce w 35% hodowli (23% *Enterobacteriaceae*, z czego 29% to *Escherichia coli* a 28% to *Proteus mirabilis*). *P. aeruginosa* był obecny w 8% wszystkich izolatów, zaś beztlenowce stanowiły mniej niż 5% wszystkich izolatów.³⁷ Aby ustalić mikrobiotę w niegojących się ranach, inne grupy stosowały techniki molekularne, takie jak sekwencjonowanie 16S i elektroforeza w żelu z gradientem denaturującym (denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)^{23,38-40} i w wielu ranach stwierdziły bardziej zróżnicowane społeczności drobnoustrojów, w tym bakterie beztlenowe. w przypadku owrzodzeń stopy cukrzycowej, De Sotto i współpracownicy³⁷ stwierdzili, że w przeciwieństwie do powierzchniowych wymazów z ran, po pobraniu kultur z głębokich tkanek znajdowano znacznie mniejszą ilość wyhodowanych gatunków, organizmów o oporności wielolekowej oraz organizmów uważanych jedynie za kolonizatorów. Stąd można wysnuć wnioski, że istnieją poważne dowody na obecność znacznych ilości bakterii we wszystkich rodzajach niegojących się ran.

Tradycyjne techniki hodowli bakterii zwykle stosuje się w celu uzyskania informacji jakościowych na temat obecności potencjalnych patogenów i ich wrażliwości na antybiotyki. Jednakże interwencje przeciwdrobnoustrojowe wybiera się na podstawie kryteriów empirycznych, gdy u pacjenta występuje rozszerzająca się infekcja rany. Szybka molekularna charakterystyka flory drobnoustrojowej rany nie jest wykonywana rutynowo, i jeszcze nie dostarcza rzetelnych informacji na temat wrażliwości drobnoustrojów.

Błony biologiczne

Jeszcze 40 lat temu naukowcy medyczni uważali, że bakterie funkcjonują wyłącznie jako wolno żyjące organizmy, i w związku z tym badano je w eksperymentach laboratoryjnych w hodowlach wstrząsanych. Ta forma jest dziś nazywana fenotypem planktonicznym. Pod koniec lat 70. XX w. odkryto, że bakterie mogą występować w skupiskach zarówno w naturze, jak i w przewlekłych infekcjach.^{41,42} Taki proces formowania skupisk nazwano później fenotypem tworzącym błonę biologiczną.⁴³ Fenotyp planktoniczny i tworzący błonę biologiczną różnią się nie tylko pod tym względem, że bakterie w błonie biologicznej są stacjonarne, lecz także tym, że wykazują one niezwykłą oporność/tolerancję na antybiotyki i wiele innych konwencjonalnych środków przeciwdrobnoustrojowych, charakteryzując się przy tym wyjątkową zdolnością omijania mechanizmów obronnych gospodarza.^{33,34,44-46}

Błona biologiczna w ranach

Błonę biologiczną początkowo kojarzono z zagojonymi ranami, gdy znajdowano ją na szwach i klamrach usuwanych z miejsc nacięć chirurgicznych.⁴⁷ Wykorzystano modele myszy do badania zdolności gronkowców do tworzenia błony biologicznej w ostrych ranach⁴⁸⁻⁵⁰ i opóźniania gojenia.⁵¹ Pierwsze bezpośrednie dowody istnienia błony biologicznej w niegojących się ranach uzyskano dzięki obserwacji mikroskopowej skupisk bakterii.⁵²⁻⁵⁴ Fenotyp tworzący błonę biologiczną chroni bakterie przed antybiotykami i innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi, takimi jak srebro, oraz przez mechanizmami obronnymi gospodarza (takimi jak układ immunologiczny). Fenotyp definiuje się w następujący sposób:

*„Spójny kompleks komórek bakteryjnych zlokalizowany w matrycy, które wykazują wyższą tolerancję na większość środków przeciwdrobnoustrojowych i mechanizmy obronne gospodarza niż komórki bakterii planktonicznych”.*⁵⁵

To sugeruje, że jeśli bakteriom uda się stworzyć błonę biologiczną w łożysku rany, będzie bardzo ciężko je usunąć w sposób inny niż chirurgiczne lub mechaniczne oczyszczanie rany. Błona biologiczna składa się w zasadzie z wielowarstwowego skupiska bakterii. Nie wiadomo jednak, ile warstw bakterii potrzeba, aby skupisko osiągnęło fenotyp o tolerancji błony biologicznej. Nasza wiedza w większości pochodzi z badań *in vitro*, gdzie tolerancyjne bakterie są uśpione i bardzo przypominają stacjonarny rozrost bakterii planktonicznych. Uważa się, że takie uśpienie ma związek z rosnącymi gradientami składników odżywczych i tlenu wraz z przybywaniem warstw bakterii.⁵⁶

Matryca błony biologicznej również odgrywa pewną rolę. Nie jest to kuloodporna fizyczna osłona otaczająca bakterie; zamiast tego, składniki matrycy chelatują i/lub neutralizują różne środki przeciwdrobnoustrojowe, podczas gdy inne substancje mogą swobodnie przenikać. Kolejną właściwością wielu skupisk bakterii jest zdolność do „porozumiewania się”, zwana także „quorum sensing”, która pozwala inicjować czynniki wirulencyjne oraz zwiększać tolerancję na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz mechanizmy gospodarza.

Oporność i tolerancja na interwencje przeciwdrobnoustrojowe

Oporność na środek przeciwdrobnoustrojowy może powstać w wyniku mutacji i/lub transferu genów.

Zmniejszona wrażliwość błony biologicznej na środki przeciwdrobnoustrojowe i mechanizm obronny gospodarza jest związana z rozwojem skupiska bakterii i określa się ją mianem tolerancji. Tolerancja różni się od oporności, ponieważ oporność jest spowodowana nabyciem determinantów, które regulują aktywne mechanizmy bezpośrednio ograniczające działanie środka przeciwdrobnoustrojowego i pozwalające na podziały komórkowe oraz

wzrost drobnoustrojów, natomiast tolerancja pozwala komórkom błony biologicznej wytrzymać długotrwałe narażenie na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych bez utraty zdolności do życia.

Eksperymenty polegające na przerwaniu i rozproszeniu błony biologicznej sugerują, że tolerancja jest zjawiskiem łatwo odwracalnym, podczas gdy w przypadku oporności wynikającej z mutacji tak nie jest.⁵⁷ Liczne warstwy komórek wchodzące w skład błony biologicznej uruchamiają gradienty aktywności metabolicznej, które wpływają na zmniejszenie tempa wzrostu wewnętrznej części błony biologicznej, i zmniejszają dostęp do składników odżywczych i tlenu. Matryca błony biologicznej również wpływa na tolerancję, ponieważ wiadomo, że niektóre składniki matrycy, takie jak DNA pozakomórkowe i kwas alginowy mogą chelatować antybiotyki.⁵⁸ Wiele antybiotyków wykazuje wysoki poziom aktywności przeciwdrobnoustrojowej tylko wobec bakterii aktywnych metabolicznie.

Kwestie sporne

Interakcje między gospodarzem i patogenem a wyniki gojenia się ran

P Czy infekcje zakłócają gojenie się ran?

Teza

Infekcja rany może zakłócić proces gojenia się.

Dyskusja

Gojenie się ran zwykle przebiega w określonych ramach czasowych,⁵⁹ może jednak ulec przedłużeniu z przyczyn wewnętrznych lub zewnętrznych. Obecnie dysponujemy niewystarczającą wiedzą na temat wpływu ostrej lub przewlekłej infekcji na gojenie się.

Wniosek

Zaleca się prowadzenie dalszych badań wpływu komórek drobnoustrojowych i ich produktów na komórki i elementy biorące udział w gojeniu się rany.

(Dalszą dyskusję przedstawiamy w poniższej sekcji na temat wpływu bakterii na gojenie się rany).

P Czy bakterie zakłócają gojenie się ran w niezainfekowanej niegojącej się ranie?

Teza

Niektóre bakterie potrafią zakłócić proces gojenia się ran bez wystąpienia infekcji, nie ma jednak wystarczających dowodów klinicznych. Istnieją jednak dane *in vitro*, które pokazują, że niektóre bakterie mogą zakłócić proces gojenia się ran.

Dyskusja

Choć w chwili obecnej nie można wyciągnąć konkretnych wniosków, badanie, które przeprowadził James et al.⁶⁴ wykazało podwyższoną ilość skupisk drobnoustrojów w niegojących się ranach w porównaniu z ranami ostrymi w obrazie skaningowego mikroskopu elektronowego (scanning electron microscopy, SEM). Ponadto zgłaszano, że rany zainfekowane przez *P. aeruginosa* wydają się znacznie większe niż rany wolne od *P. aeruginosa*.⁶⁰⁻⁶²

W procesie zapalnym niegojących się ran bierze udział zarówno odpowiedź komórkowa, jak i humoralna.

Niektóre bakterie potrafią zakłócić proces gojenia się ran bez wystąpienia infekcji, nie ma jednak wystarczających dowodów klinicznych

Podobnie jak w przypadku każdej innej infekcji, w niegojących się ranach stwierdza się podwyższoną obecność leukocytów polimorfojądrowych (polymorphonuclear leucocytes, PMNs; stanowią większość białych krwinek). Dotyczy to zwłaszcza ran zainfekowanych

P. aeruginosa.⁶³ Lecz jaką rolę może odgrywać *P. aeruginosa*? Jensen et al.⁶⁴ wykazali, że błony komórkowe *P. aeruginosa* wydzielają ramnolipidy, które mogą eliminować ludzkie neutrofile. Bjarnsholt et al.⁶⁵ zasugerowali,

że ten proces ma miejsce również w zainfekowanych ranach. W efekcie powstaje przewlekły stan zapalny, któremu towarzyszy nieustanny napływ neutrofilów oraz wypływ wewnątrzkomórkowych enzymów degradacji z martwych neutrofilów, takich jak reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species, ROS) oraz metaloproteinazy matrycy (matrix metalloproteinases, MMP).

P. aeruginosa wydaje się również odgrywać rolę w przeszczepach skóry pośredniej grubości, co potwierdza negatywny wpływ bakterii na gojenie się ran.⁶⁶

W niedawno przeprowadzonym badaniu⁶⁶ sprawdzono obciążenie biologiczne w 52 niegojących się, neuropatycznych, niezwiązanych z niedokrwieniem, owrzodzeń stopy cukrzycowej, bez klinicznych oznak infekcji. Stwierdzono, że wymazy poddane obróbce według tradycyjnych metod hodowli bakterii znacznie zaniżyły wielkość obciążenia mikrobiologicznego, jego różnorodność oraz obecność potencjalnych patogenów, w porównaniu z wyróżnianiem DNA metodą sekwencjonowania rybosomów bakterii. Głębokość owrzodzeń była skorelowana pozytywnie z ilością beztlenowców i negatywnie z ilością *Staphylococcus*. Trwałość owrzodzeń była pozytywnie skorelowana z różnorodnością bakterii oraz ilością bakterii Gram-ujemnych, z wyłączeniem *Staphylococcus*. Owrzodzenia u pacjentów ze słabą kontrolą glikemiczną zawierały większe ilości *Staphylococcus* i *Streptococcus*.

Wniosek

W badaniach laboratoryjnych wykazano, że niektóre bakterie potrafią zakłócić proces gojenia się ran bez wystąpienia infekcji, nie ma jednak wystarczających dowodów klinicznych, żeby wyciągnąć ostateczne wnioski. Pilnie potrzebne są dalsze badania wyjaśniające dokładną rolę bakterii.

Mikrobiologia

P Czy ilość określonego rodzaju bakterii na gram/cm³ tkanki jest adekwatnym wyznacznikiem infekcji we wszystkich rodzajach ran?

Teza

Uważamy, że definicja infekcji ran ostrych ($\geq 10^5$ bakterii/cm³ tkanki⁶⁷) może być nieadekwatna do niegojących się ran.

Dyskusja

Liedburg, Reiss i Artz wykazali związek między przeżywalnością przeszczepów skóry w ranach u zwierząt a obecnością bakterii,⁶⁸ co potwierdzili u ludzi Krizek, Robson i Kho.⁶⁷ Krizek et al.⁶⁷ wykazali, że przeżyło średnio 94% przeszczepów przy $\leq 10^5$ cfu/g bakterii w biopsjach, przy jedynie 19%, gdy ilość ta przekroczyła 10^6 cfu/g. Przeprowadzono ilościowe badanie bakteriologiczne na ranach z opóźnionym zamknięciem. Te, gdzie stwierdzono $\leq 10^5$ cfu/g bakterii w chwili zamknięcia goiły się bez przeszkód, w przeciwieństwie do tych, gdzie stwierdzono $> 10^6$ cfu/g bakterii.⁶⁹ Podobnie, wykazano wpływ ilości bakterii na infekcje⁷⁰ i pomyślne zamykanie w przypadku uszypułowanych płatów.⁷¹

W 1969 r. opracowano szybki sposób oceny ilości bakterii, z wykorzystaniem barwienia na szkiełku materiału bezpośrednio pobranego w biopsji.⁷² Od tego czasu próg 10^5 cfu/g stał się ogólnie przyjętą definicją infekcji.^{73,74} Jednakże wielokrotne pobieranie próbek z siedmiu owrzodzeń odleżynowych i dwie próbki pooperacyjne wykazały ograniczoną wartość pojedynczej próbki tkanki,⁷⁵ ponadto szacowanie ilości bakterii w tkankach pobranych od pacjentów z oparzeniami nie wykazało różnicy między przypadkami kolonizacji i infekcji.⁷⁶ Jest to podstawa do kwestionowania znaczenia oceny wielkości obciążenia biologicznego w niegojących się ranach oraz progu 10^5 .⁷⁷

Procedury laboratoryjne rutynowej obróbki wymazów z rany zwykle mają na celu wyizolowanie i identyfikację organizmów potencjalnie patogenicznych. Normalnie

nie obejmują oceny ilościowej komórek bakteryjnych, podczas gdy w przypadku biopsji może tak być. Jednak w diagnozowaniu infekcji rzadko stosuje się biopsję. Metody stosowane w oznaczaniu ilości bakterii zwykle są zaprojektowane tak, aby ocenić całkowitą faktyczną ilość bakterii tlenowych, choć żadna metoda nie zapewnia odpowiednich warunków laboratoryjnych do hodowli wszystkich bakterii tlenowych. Można dokładnie i odpowiednio ocenić ilość bakterii danego gatunku, lecz to nie zawsze odzwierciedla całkowitą ilość wszystkich zdolnych do życia bakterii. Ponadto, w porównaniu do ilościowej techniki molekularnej, konwencjonalne liczenie bakterii podawało zaniżone wartości szacunkowe o około $2.34 \log$, przy maksymalnej różnicy wynoszącej ponad $6 \log$.⁶⁶ Należy pamiętać, że wymazy pobierają bakterie z powierzchni rany, podczas gdy biopsja dociera do głębszych tkanek. Ze względu na to, że poszczególne laboratoria mogły korzystać z różnych procedur, porównywanie ilości bakterii podanych w różnych opracowaniach jest nieuzasadnione. Ponadto metody wykrywania błony biologicznej podczas rutynowej obróbki egzemplarzy klinicznych pochodzących z ran nie są jeszcze dostępne.

W niegojących się ranach zidentyfikowano wiele różnych gatunków bakterii i grzybów. Ilości w obrębie każdego gatunku mogą być różne, i nie wiadomo, czy niewielka ilość jednej bakterii może wpłynąć na rozrost jednego z najważniejszych mieszkańców rany. Jeśli chodzi o badania mikroskopowe, wiemy, że bakterie w niegojących się ranach znajdują się głównie w niewielkich, lokalnych i bardzo różnorodnie rozłożonych skupiskach błony biologicznej,⁷⁸⁻⁸⁰ jednakże niektóre z takich małych skupisk wywołują masywną infiltrację neutrofilową oraz opóźnienia w gojeniu się, podczas gdy w innych przypadkach tak nie jest. To wskazuje, że ilość bakterii na cm^3 tkanki może nie mieć znaczenia, podczas gdy ich gatunek może takie znaczenie mieć.

Wniosek

Konieczne jest zbadanie związku pomiędzy rozmiarem populacji drobnoustrojów w niegojących się ranach oraz klinicznych wskaźników infekcji.

Q-i Czy zawsze należy usuwać drobnoustroje z rany?

Teza

Związek przyczynowy między obecnością mikroorganizmów w ranie a postępowaniem gojenia się nie został jeszcze całkowicie poznany, uważamy jednak, że nie trzeba usuwać z rany wszystkich drobnoustrojów.

Q-ii Czy nasza wiedza jest wystarczająca, aby zgodzić się na zalecenie miejscowej interwencji przeciwdrobnoustrojowej z mikrobiologicznego punktu widzenia?

Teza

W odróżnieniu od wskazań do zastosowania ogólnoustrojowej antybiotykoterapii w przypadku infekcji rany, wskazania włączenia miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych nie są ściśle określone. Uważamy, że prawdopodobnie wskazania do stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo są równe.

Dyskusja

Ludzki organizm nie jest wolny od drobnoustrojów. Jest zasiedlany przez zróżnicowaną naturalną florę gatunków drobnoustrojów, które nie są szkodliwe. Niektóre dowody wykazują, że sterylne rany goją się wolniej niż niesterylne. Do badania wpływu bakterii na szybkość gojenia się użyto modeli zwierzęcych. Szybsze gojenie się ran po zaszczepieniu gronkowców w porównaniu do podobnych ran chronionych opatrunkami przed zanieczyszczeniem środowiskowym opisał Carrel w 1921 r.,⁸¹ zaś rany po zaszczepieniu *S. aureus* lub *Bacillus subtilis* szybciej wykazały odporność na rozciąganie.⁸²

Przyspieszone gojenie się zgłaszano również w przypadku ran zainfekowanych bakteriami Gram-ujemnymi, gdzie obecność bakterii *Proteus* lub *E. coli*, lub obydwu, wywołały większą reakcję zapalną i poprawiły odporność rany ze względu na wyższą zawartość kolagenu.⁸³ Niektóre dowody sugerują, że ten efekt był związany z rozmiarem inokulum. Rany,

które otrzymały co najmniej 10^7 cfu *E. coli* wykazały oznaki infekcji w wyglądzie i wyższą odporność na rozciąganie, zaś te, które otrzymały 10^2 – 10^6 cfu *E. coli* wykazały wysoką odporność na rozciąganie, lecz niejednolite oznaki infekcji, natomiast te, które otrzymały 10^5 cfu *E. coli* były słabsze niż rany kontrolne i bez infekcji.⁵⁴

Wpływ różnych gatunków drobnoustrojów na opóźnione gojenie się był szeroko badany; istnieją jednak sprzeczne dowody co do związku obciążenia biologicznego z procesem gojenia się. Choć *S. aureus* jest powszechnie izolowany z ran, nie zawsze był kojarzony z infekcją.⁵⁵ *P. aeruginosa* wiązano z powiększonymi owrzodzeniami⁶¹ i odleżynami,⁶⁶ nie uważano jednak, że opóźnia gojenie się. Ten patogen produkuje szereg determinantów wirulencji, których przejawy zależą od ilości bakterii w związku z sygnałami chemicznymi lub "quorum sensing". Na przykład, ramnolipidy z *P. aeruginosa* zakłócają funkcje neutrofilów i wpływają na gojenie się.⁵⁷ Stwierdzono związek między występowaniem beztlenowców i przewlekłych infekcji ran,⁵⁸ a związki synergiczne między beztlenowcami a organizmami colipodobnymi ułatwiają rozwój infekcji przy niskim zagęszczeniu populacji.⁵⁷ Dlatego w przyszłości określanie ilości danych bakterii może być bardziej przydatne niż określanie całkowitej ilości bakterii.

Strategia porównań podłużnych wykazała, że obecność zróżnicowanej flory ma bliższy związek z występowaniem uporeczywych ran niż określony gatunek.^{58,59} Ponieważ występowanie flory drobnoustrojów w ranach wydaje się jeszcze nie do końca wyjaśnione, trudno przewidzieć, w jaki sposób interwencje mikrobiologiczne wpłyną na szybkość gojenia się. Należy jednak pamiętać, by nie lekceważyć współistnienia pewnych bakterii wykrytych w ranie, takich jak bakterie colipodobne i beztlenowce, ponieważ mogą działać w synergii i ułatwiać rozwój infekcji.

Korelację pomiędzy malejącym mianem bakterii a szybkością gojenia się rany wykazał Lyman et al. w 1970 r.,⁴⁵; wykazano również konieczność

redukcji populacji drobnoustrojów do poniżej 10^6 cfu/ml płynu wysiękowego z rany, aby znieść opóźnione gojenie się w odleżynach.⁴⁶

W przeprowadzonym niedawno retrospektywnym badaniu kohortowym⁶⁰ wykazano, że zindywidualizowane leczenie miejscowe, w tym miejscowa antybiotykoterapia skierowana przeciwko określonemu gatunkowi bakterii rozpoznanemu w diagnostyce molekularnej, przyniosła znacznie lepsze wyniki w gojeniu się, w porównaniu zarówno ze standardowym leczeniem, jak i zastosowaniem antybiotyków ogólnoustrojowych wskazanych w diagnostyce molekularnej.

Molekularna charakterystyka szczepów *S. aureus* wyizolowanych z owrzodzeń stopy cukrzycowej sugerowała, że szczepy wyizolowane z niezainfekowanych owrzodzeń, które goiły się lub miały korzystne wyniki, różniły się od tych pozyskanych z zainfekowanych owrzodzeń.⁶¹

Wniosek

Obecnie istnieje ograniczona ilość dowodów pokazujących, że kontrolowanie obciążenia biologicznego w ranach poprawia wyniki gojenia się. Istnieje potrzeba ustalenia wpływu poszczególnych gatunków oraz kombinacji gatunków na wyniki gojenia się.

P Czy ważny jest rodzaj wirulencji bakterii?

Teza

W wywoływaniu infekcji ran niektóre bakterie są bardziej agresywne niż inne.

Dyskusja

Identyfikacja poważnych patogenów, takich jak beta-hemolityczny (grupa A i G) *Streptococcus* w przypadku niegojących się ran zawsze ma znaczenie kliniczne. Jednakże badania wiążące określone gatunki bakterii z gojeniem się ran wskazują, że obecność *P. aeruginosa* odgrywa istotną rolę w gojeniu się ran oraz powodzeniu przeszczepów skóry.⁶⁵ Donoszono ponadto, że rany zainfekowane *P. aeruginosa* wydają się znacznie większe pod względem powierzchni niż rany, które nie zawierają *P. aeruginosa*.^{60,62}

Przejawy determinantów wirulencji u bakterii często zależą od ilości sztuk obecnych w populacji gatunku. To zjawisko znane jako "quorum sensing" wyjaśnia, dlaczego bakterie obecne w dużych ilościach mogą wykazywać wirulencję, podczas gdy te same organizmy w małych ilościach nie wykazują takich cech. To oznacza także, że określanie ilości bakterii danego rodzaju zamiast całych społeczności może dawać lepsze podstawy do rozpoczęcia interwencji przeciwdrobnoustrojowych.

Wniosek

Grupa A i G beta-hemolitycznych paciorkowców ma znaczenie kliniczne przy ranach. Według niektórych badań i w przypadku pewnych ran *P. aeruginosa* wydaje się odgrywać istotną rolę.

P Co to jest krytyczna kolonizacja?

Teza

Krytyczna kolonizacja to termin używany, by opisać ranę, która nie może się goić bez inwazji w tkankę lub wyraźnej reakcji immunologicznej ze strony gospodarza ze względu na rozmnażanie drobnoustrojów.

Dyskusja

Termin krytyczna kolonizacja został po raz pierwszy użyty w 1996 r., aby wyjaśnić opóźnione gojenie się rany, które zostało poprawione dzięki zastosowaniu miejscowej terapii przeciwdrobnoustrojowej.^{92,93} Stanowił modyfikację konwencjonalnego modelu infekcji rany (gdzie zanieczyszczenie, kolonizacja i infekcje były wyraźnymi objawami), aby przedstawić szeroki zakres warunków od sterylności rany po infekcję. Ten model stał się później znany jako kontinuum infekcji rany, gdzie rosnące obciążenie biologiczne związane było z okolicznościami klinicznymi, a krytyczna kolonizacja była stanem pośrednim między kolonizacją a infekcją.⁹⁴ Dlatego krytyczną kolonizację można uznać za synonim miejscowej infekcji, lub infekcji utajonej.

Tradycyjnie za wyznaczniki infekcji rany uważało się obrzęk, zaczerwienienie, ból,

podwyższoną temperaturę i utratę sprawności.

Zidentyfikowano dodatkowe wyznaczniki,^{95,96} lecz ich znaczenie zależy od rodzaju rany. Niekiedy krytyczną kolonizację definiuje się jako $\geq 10^5$ lub $\geq 10^6$ organizmów na gram tkanki.⁹⁷⁻⁹⁹ Zaproponowano mnemoniczne terminy do oceny klinicznych oznak i objawów odróżniających krytyczną kolonizację od infekcji;¹⁰⁰ wyznaczniki krytycznej kolonizacji obejmowały występowanie niegojącej się rany, wzmóżony wysięk, zaczerwienioną, pękającą tkankę, zanieczyszczenia i nieprzyjemny zapach. Wyznaczniki infekcji to powiększanie się rany i wzrost temperatury, zdolność dotarcia do kości, nowe ogniska, obrzęk, zaczerwienienie, wzmóżony wysięk i nieprzyjemny zapach. w badaniu oceniającym możliwość wskazania różnic między krytyczną kolonizacją a infekcją za pomocą tych oznak, w odniesieniu do obciążenia bakteryjnego według hodowli z wymazu metodą półilościową, połączenie trzech wybranych oznak dało czułość i specyficzność na poziomie odpowiednio 73.3% i 80.5% dla krytycznej kolonizacji oraz 90% i 69.4% dla infekcji.¹⁰¹ Stwierdzono, w przypadku ran z zanieczyszczeniami, pękającą tkanką i zwiększoną ilością wysięku (krytyczna kolonizacja) istniało pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia znikomego lub niewielkiego wzrostu bakterii, zaś w przypadku ran z podwyższoną temperaturą (infekcja) istniało ośmiokrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia umiarkowanego lub dużego wzrostu. Zatem niektóre wyznaczniki mają większą wagę niż inne.¹⁰¹

Kryteria przyjęcia pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żyłakowymi na nogach z oznakami krytycznej kolonizacji do badania klinicznego wymagały obecności tylko jednej z czterech oznak klinicznych,¹⁰² co sugeruje, że istnieją różne sposoby definiowania krytycznej kolonizacji. Do niedawna uważano, że wielkość krytycznej kolonizacji w ranach wojennych miała związek z reakcją zapalną.¹⁰³ Jednym z ważnych argumentów przeciwko stosowaniu terminu krytycznej kolonizacji i jej znaczeniu w gojeniu się ran jest to, że dowody nie przemawiają za stosowaniem ogólnoustrojowej antybiotykoterapii w

leczeniu klinicznie niezainfekowanych ran zarówno w celu wspierania procesu gojenia się, jak i do celów profilaktyki klinicznie wyraźnej infekcji.^{34,36} Jak wspomnieliśmy wcześniej, związek między wysokim obciążeniem bakteriologicznym, a klinicznym wynikiem nie jest jednoznaczny.

Z uwagi na ten fakt, nie wydaje się uzasadnione przyjmowanie miana bakterii, krytycznej kolonizacji lub obciążenia biologicznego jako wyników w badaniach nad miejscowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dopóki dalsze badania nie wyjaśnią, jak należy definiować takie wyniki.

Wniosek

Obecnie nie ma zgodności co do definicji i identyfikacji krytycznej kolonizacji. Uważamy, że termin jest nie jasny i wymaga dokładniejszej definicji, zanim będzie go można używać w praktyce klinicznej jako punktu końcowego w badaniach. Potrzebne są dalsze badania związku między obciążeniem biologicznym, reakcją zapalną i wynikami w praktyce klinicznej. Nie wydaje się uzasadnione przyjmowanie miana bakterii, krytycznej kolonizacji lub obciążenia biologicznego jako wyników w badaniach nad miejscowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi.

P Czy usunięcie mikroorganizmów z ran jest wystarczającym punktem końcowym dla wykazania skuteczności stosowania miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych na rany?

Teza

Usunięcie mikroorganizmów nie jest wystarczającym punktem końcowym przy określaniu skuteczności miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych. Nie jest to najlepszy parametr zastępczy do wykazania klinicznie istotnej skuteczności produktu przeciwdrobnoustrojowego.

Dyskusja

Skuteczność ogólnoustrojowych oraz miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych tradycyjnie ocenia się na podstawie testów *in vitro*, modeli *in vivo* i badań klinicznych. Istnieje niewiele jest badań klinicznych, które monitorowały reakcję ran



Usunięcie mikroorganizmów nie jest wystarczającym punktem końcowym przy określaniu skuteczności miejscowych

środków przeciwdrobnoustrojowych



pod kątem usuwania mikroorganizmów. Badania kliniczne zaprojektowane do oceny zewnętrznych środków przeciwdrobnoustrojowych często przyjmują jako punkty końcowe infekcję lub okres gojenia się, zamiast usunięcie gatunków drobnoustrojów z ran. Jak zostało już wcześniej wspomniane, w niegojących się ranach stwierdzono obecność wielu różnych gatunków drobnoustrojów. Ilości w obrębie każdego gatunku mogą być różne, i nie wiadomo, czy niewielka ilość jednej bakterii może wpłynąć na rozrost jednego z najważniejszych mieszkańców rany. Badania mikroskopowe wykazały, że w niegojących się ranach bakterie znajdują się głównie w niewielkich skupiskach błony biologicznej;⁷⁸⁻⁸⁰ jednakże niektóre z takich małych skupisk wywołują masywną infiltrację neutrofilową oraz spowolnione gojenie, podczas gdy w innych przypadkach tak nie jest.^{65,104} To wskazuje, że ilość bakterii może mieć mniejsze znaczenie niż to, jakie gatunki są obecne.

Wniosek

Jeśli środek przeciwdrobnoustrojowy ma usunąć określony organizm z rany, wówczas monitorowanie obecności tego organizmu podczas badania klinicznego jest uzasadnione. w innym wypadku, do chwili wyjaśnienia wpływu danego gatunku lub mieszanej społeczności gatunków na gojenie się rany, monitorowanie obciążenia biologicznego może nie przynieść istotnych informacji.

Błona biologiczna

P Czy obecność samej błony biologicznej wpływa na gojenie się ran?

Teza

Błona biologiczna może być obecna w niegojących się ranach, ale jej wpływ na gojenie się ran w warunkach klinicznych nie jest jasny. Poważny problem stanowi brak definicji klinicznej.

Dyskusja

Pierwszy bezpośredni dowód istnienia błony biologicznej opierał się na stwierdzeniu obecności skupisk bakterii.⁵²⁻⁵⁴ Te trzy publikacje były poprzedzone raportami sugerującymi obecność błon biologicznych w ranach, później zaś pojawiły się artykuły bardziej szczegółowo opisujące obserwacje błony biologicznej w niegojących się ranach.^{105,106}

We wcześniejszym badaniu,⁸⁰ Kirketerp-Møller et al. pobrali i przebadali próbki z przewlekłych ran u 22 różnych pacjentów, przy czym u wszystkich podejrzewano infekcję *P. aeruginosa*. Klasyczne metody hodowli wykazały obecność *S. aureus* w większości ran, zaś występowanie *P. aeruginosa* obserwowano rzadziej, natomiast po zastosowaniu metody PNA FISH autorzy stwierdzili obecność *P. aeruginosa* w znacznej części ran, w skupiskach formujących mikrokolonie zawarte w błonie biologicznej. Te mikrokolonie wykryto w łożysku rany, podczas gdy *S. aureus*, jeśli był obecny, został wykryty na powierzchni rany. Potwierdzają to inne obserwacje,⁵³ które wykazały, że *S. aureus* formuje mikrokolonie zamknięte w matrycy pozakomórkowej na powierzchni łożyska rany.

W pewnym badaniu⁴¹ przy użyciu SEM stwierdzono statystycznie istotny związek między obecnością skupisk drobnoustrojów w niegojących się ranach w porównaniu do ran ostrych. Jednak nie wszystkie niegojące się rany zawierają błonę biologiczną; zatem sama obecność błony biologicznej w niegojących się ranach nie tłumaczy ich niemożności gojenia się.

Wniosek

Wykazano, że błona biologiczna jest obecna w niegojących się ranach i wydaje się wchodzić w interakcję z łożyskiem rany. Jednakże kliniczny wpływ błony biologicznej na gojenie się rany nie jest jeszcze do końca wyjaśniony. Istnieją dowody na to, że błona biologiczna przyczynia się do powstawania przewlekłych stanów zapalnych w ranie, lecz wciąż pozostaje niejasne, jaki ma to wpływ na proces gojenia.

P Czy obecność błony biologicznej w ranie jest zawsze niepożądana?

Teza

Obecność błony biologicznej w ranie nie zawsze prowadzi do niepowodzenia leczenia i/lub opóźnionego gojenia się.

Dyskusja

Choć przewlekłe rany kojarzą się z obecnością błony biologicznej,⁵⁴ nie wszystkie niegojące się rany ją zawierają. Na przykład, odkrycie błony biologicznej na wewnątrzskórnych powierzchniach zamknięcia zagojonych ran⁴⁷ świadczy o tym, że obecność błony biologicznej nie zawsze ma niekorzystne skutki w ranach pooperacyjnych.

Wniosek

Obecnie nie wiadomo, czy obecność błony biologicznej w ranie zawsze prowadzi do wystąpienia problemów. Nie ma szczególnych wskazań co do leczenia błony biologicznej w niegojących się ranach, a określone działania mogą przynieść odmienne skutki w różnych okolicznościach. To obszar badań, który znajduje się nadal w fazie rozwoju.

P w jaki sposób można usunąć z ran bakterie w błonach biologicznych?

Teza

Bakterie w błonach biologicznych mogą być trudne do usunięcia w sposób inny niż mechaniczny lub chirurgiczny.

Dyskusja

Na podstawie badań *in vitro*, *in vivo* i badań pacjentów wiadomo,

że bakterie rozwijające się w błonach biologicznych są niemal niemożliwe do usunięcia przy pomocy antybiotyków.¹⁰⁷ z drugiej strony, bakterie w ostrych infekcjach, które nie bytują w formie błony biologicznej, wciąż wykazują wrażliwość przy stosowaniu odpowiednich antybiotyków. Zaproponowano podejście w stosunku do błony biologicznej w nieogojących się ranach polegające na szybkim oczyszczeniu poprzez jej fizyczne usunięcie, po którym stosuje się strategię przeciwdrobnoustrojową przeciwko bakteriom planktonicznym, aby zapobiec jej odtworzeniu.^{54,108}

Leczenie nieogojących się ran z błoną biologiczną samymi antybiotykami ma niewielkie szanse na zniszczenie bakterii, może natomiast doprowadzić do selekcji bakterii opornych na ten antybiotyk. Fakt omijania mechanizmów obronnych potwierdzają obserwacje, że błony biologiczne z *P. aeruginosa* są otoczone neutrofilami, nie są jednak spenetrowane.^{52,63} Jest to bardzo podobne zjawisko do tego zaobserwowanego przy *in vitro* na błonach biologicznych obłożonych świeżo wyizolowanymi ludzkimi leukocytami polimorfojądrowymi.⁵⁶ Wydaje się, że istnieją podobieństwa między pacjentami z mukowiscydozą (cystic fibrosis, CF) a tymi z przewlekłą raną. Obie grupy pacjentów cierpią z powodu niewydolności pierwszej linii obrony. U pacjentów z CF występuje gromadzenie się śluzu, które utrudnia mechaniczny proces usuwania bakterii. Nieogojące się rany składają się głównie z ziarniny zawierającej sieć włókien kolagenowych, nowe naczynia włosowate, oraz pozakomórkową matrycę z leukocytami polimorfojądrowymi, makrofagami i fibroplastami. w tym środowisku znajduje się błona biologiczna, która nie jest jednak usuwana przez leukocyty polimorfojądrowe. Błona biologiczna wydaje się tłumić aktywność komórkowego systemu obronnego, co może tłumaczyć brak gojenia się rany przy obecności błony biologicznej lub odwrotnie.

Wykazano, że niektóre środki przeciw drobnoustrojowe hamują błonę biologiczną *in vitro* (Tabela 3-1). w pewnym modelu wykazano,¹⁰⁹ że jodyna jest bardziej skuteczna w niszczeniu mieszanej błony biologicznej złożonej z *Pseudomonas* i *Staphylococcus* niż antybiotyki lub opatrunki zawierające srebro.

Oporność lub tolerancja na antybiotyki i antyseptyki oraz omijanie układu immunologicznego gospodarza sugeruje, że jeśli bakteriom uda się wykształcić błonę biologiczną w łożysku rany, będzie bardzo trudno je usunąć w sposób inny niż chirurgiczne lub mechaniczne oczyszczenie rany. Odnowienie błony biologicznej początkowo odbywa się dzięki bakteriom planktonicznym, które mogą być wrażliwe na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych; dlatego w przyszłości strategię leczenia może stanowić usuwanie błony biologicznej w połączeniu z metodami zapobiegającymi formowaniu się nowej błony.

Wniosek

Bakterie w błonie biologicznej wykazują tolerancję na antybiotyki, niektóre antyseptyki i obronne mechanizmy immunologiczne; wydaje się, że najlepszy sposób ich usuwania to interwencja mechaniczna lub chirurgiczna. Odnowienie błony biologicznej początkowo odbywa się dzięki bakteriom planktonicznym, które mogą być wrażliwe na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych; dlatego w przyszłości strategię leczenia może stanowić usuwanie błony biologicznej w połączeniu z metodami zapobiegającymi formowaniu się nowej błony. Należy również znaleźć innowacyjne środki przeciw błonom biologicznym.

Oporność i tolerancja na interwencje przeciwdrobnoustrojowe

P Czy istnieje jakikolwiek środek przeciwdrobnoustrojowy, który prawdopodobnie nie będzie powodował oporności lub tolerancji bakterii w ranie?

Teza

Istnieje prawdopodobieństwo, że po jakimś czasie pojawi się oporność na każdy miejscowo podawany środek przeciwdrobnoustrojowy. w doświadczeniach wykazano, że bakterie poddane działaniu miodu, jodopowidonu, octenidyny, poliheksanidu i chlorheksydy *in vitro* nie rozwinęły oporności. Oporność na srebro została opisana; jednak jej konsekwencje i skutki kliniczne są kontrowersyjne lub nieznanne.

Dyskusja

Wraz z częstotliwością stosowania danego środka wzrastają możliwości selekcji opornych mutantów

i przeniesienia na wrażliwe jednostki. Oporność na środek przeciwdrobnoustrojowy może powstać w drodze spontanicznej mutacji lub mutacji indukowanej chemicznie lub fizycznie, albo poprzez transfer genów.

Transfer genów między gatunkami bakterii następuje w wyniku trzech odrębnych procesów: transformacji, transdukcji i koniugacji. Determinanty oporności podlegają transferowi między szczepami za pośrednictwem plazmidów, integronów i transpozonów. Obecność determinanta oporności może być niezauważona do chwili pojawienia się presji selekcyjnej. w obecności inhibitora, takiego jak antybiotyk lub antyseptyk, wrażliwe komórki drobnoustrojowe zostają wyeliminowane, pozostawiając szczepy odporne, które mogą rozwijać się bez konkurencji.

Oporność na antybiotyki jest dobrze udokumentowana.¹⁰⁰ Zgłaszano oporność na niektóre środki miejscowe stosowane w leczeniu ran (Tabela 3-1 i Tabela 3-2), znane są również przypadki oporności zarówno na antybiotyki, jaki antyseptyki.¹¹¹ Obecnie większość informacji uzyskano na podstawie danych *in vitro*, i pozostają one poza zakresem tematycznym tego dokumentu. Oporność w przypadku bakterii można jednak badać wyłącznie *in vitro*.

Nie da się przewidzieć czasu pojawienia się opornych szczepów od momentu podania środka przeciwdrobnoustrojowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia szczepów opornych można ocenić w wyniku powtarzanych doświadczeń, gdzie kultury wielokrotnie poddaje się hodowli w niskich stężeniach inhibitora. Do chwili obecnej, jodopowidon, octenidyna i poliheksanid (PHMB) nie spowodowały wytworzenia organizmów opornych tą metodą (Table 3-3). Należy jednak zaznaczyć, że te substancje nie zostały jeszcze tak dobrze przebadane jak inne produkty, takie jak chlorheksydyna albo srebro. Oporność na srebro została opisana; jednak jej konsekwencje i skutki kliniczne są kontrowersyjne lub nieznanne. Dalsze badania

nad opornością zwiększają szansę stwierdzenia oporności na daną substancję.

Doświadczenia polegające na przerwaniu i rozproszeniu błony biologicznej sugerują, że tolerancja jest zjawiskiem łatwo odwracalnym, podczas gdy w przypadku oporności wynikającej z mutacji tak nie jest.⁷⁷ Tolerancja ma związek ze skupiskami bakterii. Liczne warstwy komórek wchodzące w skład błony biologicznej uruchamiają gradienty aktywności metabolicznej. To wpływa na ograniczenie tempa wzrostu wewnętrznej części błony biologicznej, i zmniejsza dostęp do składników odżywczych i tlenu. Wiele antybiotyków wykazuje wysoki poziom właściwości przeciwdrobnoustrojowych tylko wobec bakterii aktywnych metabolicznie lub rozmnażających się. Matryca błony biologicznej wpływa również na tolerancję, ponieważ wiadomo, że niektóre składniki matrycy, takie jak DNA pozakomórkowe i kwas alginowy mogą chelatować antybiotyki.⁴⁹

Ponieważ przewlekłe infekcje z definicji trwają dłużej, rozwój oporności genetycznej i wywołanej także odgrywa istotną rolę przy niepowodzeniu leczenia. Kontakt kultur drobnoustrojowych ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi zwiększa presję selekcyjną u opornych odmian, które rozwijają się i mnożą.

Wniosek

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe wydaje się możliwa względem większości środków przeciwdrobnoustrojowych, choć bakterie w kontakcie z miodem, jodopowidomem, octenidyną i poliheksanidem w badaniach *in vitro* do chwili obecnej nie wytworzyły oporności. Wraz z częstotliwością stosowania danego środka wzrastają możliwości selekcji opornych mutantów i transmisji na wrażliwe jednostki. Należy pamiętać, że oporności patogenów w ranie na szeroki zakres środków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran nie sprawdza się rutynowo ze względu na brak dostępnych technologii lub środków. Możliwe, że w pewnej chwili stanie się to koniecznością, i trzeba będzie wprowadzić odpowiednie metody.

Tabela 3-1. Aktywna kontrola obciążenia biologicznego: Właściwości antybiotyków

Zastosowanie kliniczne	Antybiotyk	Cel/ oddziaływanie	Wyizolowane bakterie odporne wraz z referencjami	Działanie na błonę biologiczną	Miejscowa cytotoksyczna ość	Ogólnoustrojowe działanie toksyczne	Działanie alergizujące
1948	Bacytracyna	Zakłóca syntezę ścian komórkowych bakterii	<i>S. aureus</i> ¹¹² Paciorkowce beta-hemolityczne (2) ¹¹³	nd.	—	+	+++
1948	Mafenid	Hamuje biosyntezę kwasu foliowego	nd.	+	+	++	++
lata 50. XX w.	Polimyksyna E (kolistyna)	Niszczy błonę komórkową bakterii, wiążąc fosfolipidy	<i>P. aeruginosa</i> ¹¹⁴ <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella</i> spp.	+	+	++	+
lata 60. XX w.	Neomycyna	Hamuje syntezę białek u bakterii	<i>S. aureus</i> ¹¹⁵ <i>E. coli</i> ¹¹⁶ <i>P. aeruginosa</i> ¹¹⁷	nd.	++	++	+++
1967	Sól srebrowa sulfadiazyny	Blokuje biosyntezę kwasu foliowego	Bakterie Gram-ujemne ¹¹⁸	nd.	++	+	+++
1971	Gentamycyna	Zakłóca syntezę białka u bakterii, wiążąc się z podjednostką 30S rybosomu	Bakterie Gram-ujemne ¹¹⁹ <i>S. aureus</i> ¹¹⁵ Wysoka oporność u enterokoków ¹¹⁹	+	+	+++	+
1985	Mupirocyna	Hamuje syntezę RNA i białek u bakterii	<i>S. aureus</i> ¹¹⁹	+	+	—	+
1987	Amfoterycyna	Niszczy błonę komórkową	<i>Candida albicans</i> ¹²⁰	nd.	++	+++	+

— Nie wykryto + Słaba ++ Umiarkowana +++ Znaczna

Tabela 3-2. Aktywna kontrola obciążenia biologicznego: Właściwości środków antyseptycznych stosowanych w przeciwdrobnoustrojowych

Zastosowanie kliniczne	Miejscowy środek przeciwdrobnoustrojowy	Cel/ oddziaływanie	Pierwsze wyizolowane oporne bakterie	Przykłady działania na błonę biologiczną	Przykłady cytotoksyczności (badania <i>in vitro</i>)	Przykłady toksyczności ogólnoustrojowej i działania alergizującego
Starożytność	Srebro	Reaguje z grupami tiolowymi w enzymach błony i wiąże się z DNA, powodując rozpad nici	<i>E. coli</i> ¹²³ <i>Enterobacter cloacae</i> ¹²² <i>P. aeruginosa</i> ¹²³ <i>A. baumannii</i> ¹²⁴	<i>P. aeruginosa</i> ¹²⁵ 10 bakterii o oporności wielolekowej ¹²⁶ <i>P. aeruginosa</i> i <i>S. aureus</i> ¹⁰⁹	Keratynocyty ludzkie ¹²⁷ Monowarstwy, eksplantaty i model myszy ¹²⁸ Ludzkie fibroblasty w cukrzycy ¹²⁹ Fibroblasty myszy ¹³⁰	Argyria i srebrzyca ¹³¹
Starożytność	Miód	Blokuje podziały komórkowe u gronkowców i niszczy błony zewnętrzne u <i>Pseudomonas</i>	—	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³² MRSA ¹³³	—	—
1827	Podchloryn sodu (znany również jako Eau de Javel, EUSOL, plyn Dakina i wybielacz)	Środek zawierający rodniki ponadatlenkowe— hamowanie utleniania glukozy i replikacji DNA, redukcja nukleotydów adeninowych, denaturacja białka	—	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁴ MRSA ¹³⁵ <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁶ <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁷	Komora ucha królika ²¹ Ludzkie fibroblasty ²²	Może uszkadzać skórę w zależności od stężenia (HPA)
1839	Jod	Utlenianie grup tiolowych, grup aminowych, wiązanie z DNA i redukcja kwasów tłuszczowych w błonach	—	—	—	Zaburzenia nerek i tarczycy ¹³⁸
1887	Nadtlenek wodoru	Tworzy wolne rodniki, które utleniają grupy tiolowe w białkach i uszkadzają nici DNA	—	<i>S. epidermidis</i> ¹³⁹ <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁶ <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁷	Ludzkie fibroblasty ²²	Zatrzymanie akcji serca spowodowane zatorem ¹⁴⁰
1933	Czwartorzędowe związki amoniowe (cetrymid, chlorek benzalkoniowy)	Niszczenie błony wewnętrznej bakterii	<i>E. coli</i> ¹⁴¹ <i>Serratias marcescens</i> ¹⁴² <i>P. aeruginosa</i> ¹⁴³	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁴	Fibroblasty myszy ¹⁴⁴ Fibroblasty myszy ¹³⁰	Możliwa nadwrażliwość ¹⁴⁵

Tabela 3-2. Aktywna kontrola obciążenia biologicznego: Właściwości środków antyseptycznych stosowanych w przeciwdrobnoustrojowych

Zastosowanie kliniczne	Miejscowy środek przeciwdrobnoustrojowy	Cel/ oddziaływanie	Pierwsze wyizolowane odporne bakterie	Przykłady działania na błonę biologiczną	Przykłady cytotoksyczności (badania <i>in vitro</i>)	Przykłady toksyczności ogólnoustrojowej i działania alergizującego
1954	Chlorheksydyna	Niszczenie błony wewnętrznej bakterii oraz koagulacja elementów cytoplazmy	<i>Proteus mirabilis</i> ¹⁴⁶ <i>Pseudomonas</i> sp. ¹⁴⁷ <i>S. aureus</i> ^{148,149}	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁴ <i>P. aeruginosa</i> ¹⁵⁰ <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁷	Fibroblasty myszy ¹⁴⁴ Fibroblasty myszy ¹³⁰	Ryzyko reakcji anafilaktycznej w przypadku alergii na chlorheksydynę ¹⁵¹
1956	Jodopowidon	Utlenianie grup tiolowych, wiązanie z DNA i redukcja kwasów tłuszczowych w błonach	—	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹⁰⁰ <i>S. epidermidis</i> ¹³⁹	Ludzkie fibroblasty ²² Fibroblasty myszy ¹³⁰	Zaburzenia nerek i tarczycy ¹³⁸ Reakcje alergiczne ⁵²
1981	Kadeksomer jodu	Utlenianie grup tiolowych, wiązanie z DNA i redukcja kwasów tłuszczowych w błonach	—	<i>S. aureus</i> ¹⁵³	Ludzkie fibroblasty ¹⁵⁴	Zaburzenia nerek i tarczycy ¹³⁸
1984	Octenidyna	Niszczenie błony bakterii	—	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ¹⁵⁵	Fibroblasty myszy ¹⁴⁴ Fibroblasty myszy ¹³⁰ Przewlekłe owrzodzenia żyłakowe na nogach ¹⁵⁶	—
1994	Poliheksanid (poliheksametylen biguanidu [PHMB])	Niszczy strukturę błony bakterii, wiążąc fosfolipidy	—	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ¹³⁴ <i>P. aeruginosa</i> ¹⁵⁰	Fibroblasty myszy ¹⁴⁴ Fibroblasty myszy ¹³⁰	Nadwrażliwość występuje rzadko, jest jednak możliwa ¹⁵⁷
2005	Produkty stopniowo uwalniające nadtlenek wodoru (na bazie oksydazy glukozowej i laktoperoksydazy)	Tworzy wolne rodniki, które utleniają grupy tiolowe w białkach i uszkadzają nici DNA	—	<i>P. aeruginosa</i> , MRSA ¹⁵⁸	—	—

Tabela 3-3. Aktywna kontrola obciążenia biologicznego: Środki przeciwdrobnoustrojowe, które nie powodują selekcji opornych mutantów (w kolejności alfabetycznej)

Środki przeciwdrobnoustrojowe	Przebadane organizmy	Ilość hodowli
Chlorheksydyna	<i>S. aureus</i> ¹⁵⁹	100
Miód manuka (Leptospermum)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> ¹⁶⁰ <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , MRSA ¹⁶¹	Nie wskazano
Octenidyna	MRSA ¹⁶² <i>S. aureus</i> ¹⁵⁹	> 13 100
Poliheksanid (polihexametylen biguanidu [PHMB])	<i>S. aureus</i> ¹⁵⁹	100
Jodopowidon	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> ¹⁶³ <i>S. aureus</i> ¹⁵⁹	20 100
Srebro	<i>S. aureus</i> ¹⁶⁴	42

Leczenie

Ten rozdział będzie dotyczył kwestii spornych widzianych z perspektywy dostawców opieki zdrowotnej:

Nawrót infekcji

P Czy dysponujemy danymi klinicznymi, które dowodzą, że stosowanie miejscowej terapii przeciwdrobnoustrojowej zapobiega/leczy infekcje w ranach i/lub zmniejsza/zwiększa tempo gojenia się?

P Czy stosowanie miejscowej terapii przeciwdrobnoustrojowej w ranach zmniejsza częstotliwość nawrotów?

Jakiego rodzaju dowodów należy szukać?

P Czy opatrunki na rany i środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być testowane tylko względem bakterii planktonicznych?

P Jakie punkty końcowe są potrzebne, by uzasadnić zastosowanie miejscowego i lokalnego leczenia w przypadku niegojących się ran?

Infekcja jako punkt końcowy

P Czy infekcja może być wykorzystana jako punkt końcowy w badaniach nad gojeniem się ran?

Mocne strony i ograniczenia obecnej bazy dowodowej

P Jakie są kwestie sporne?

P Czego oczekujemy od tych produktów i czy RCT to odpowiedni sposób ich oceny?

Gdzie obecnie jesteśmy

Decyzje dotyczące przeciwdrobnoustrojowego leczenia ran są podejmowane w oparciu o dowody kliniczne, dostępność odpowiednich interwencji przeciwdrobnoustrojowych, potrzeby pacjenta i wiedzę lekarza. Wybór między leczeniem ogólnoustrojowym a lokalnym zależy od zaobserwowanych oznak i objawów infekcji oraz wcześniejszego leczenia. w przypadku postępującej infekcji, zwykle wybiera się antybiotyki ogólnoustrojowe na podstawach empirycznych. w innym wypadku wybiera się strategię lokalnego leczenia ran i/lub wprowadza się środki profilaktyczne.

Opinie ekspertów i osobiste preferencje mają wpływ na wybór leczenia, jednak decyzje podejmuje się przede wszystkim na podstawie dostępnych dowodów. Opublikowanych dowodów dotyczących leczenia ran jest wiele, są one jednak sprzeczne, a przy tym ilość dowodów wysokiego stopnia uzyskanych dzięki metaanalizie i RCT jest ograniczona. Przeprowadzona niedawno analiza 149 przeglądów systematycznych Cochrane oceniała dowody przedstawione w 44 opracowaniach i wykazała, że niewiele interwencji w zakresie lokalnego i systematycznego leczenia ran przyniosło uzasadnione wnioski dotyczące skuteczności.¹⁶⁵

Aktywna/pasywna kontrola

Strategie kontroli obciążenia biologicznego w ranach można podzielić na procesy aktywne i pasywne. Te

interwencje przeciwdrobnoustrojowe, które hamują wzrost i podział komórek drobnoustrojowych powiązanych z tkanką rany stanowią kontrolę aktywną, zaś te, które ułatwiają usuwanie materiału z rany, niekoniecznie opierając się na zahamowaniu rozwoju flory drobnoustrojów, uznaje się za kontrolę pasywną.

Aktywną kontrolę obciążenia biologicznego uzyskuje się poprzez stosowanie miejscowych antybiotyków i antyseptyków (Tabela 3-1 i Tabela 3-2). Wielu z nich używa się w oczyszczaniu ran skolonizowanych przez szczepy odporne na antybiotyki. Antyseptyki wykorzystywane w dezynfekcji skóry lub w czyszczeniu ran są przedstawione w Tabeli 3-2. Inhibitory przyjęte jako środki przeciwdrobnoustrojowe obejmują kadeksomer jodu i jodopowidon, miód, systemy wytwarzające nadtlenek wodoru, podchloryn sodu, PHMB, octenidynę i srebro. Opatrunki przeciwdrobnoustrojowe zwykle działają jako bariera, która ma zapobiec dostaniu się drobnoustrojów do rany lub ich wydostaniu się z rany i powstaniu infekcji krzyżowych. w przypadku niektórych opatrunków aktywny komponent przeciwbakteryjny migruje dołożyska rany, natomiast w innych pozostaje w opatrunku. Istnieje ograniczona ilość dowodów na to, że można uzyskać skuteczne stężenia substancji aktywnych w ranie.

Pasywna kontrola obciążenia biologicznego ma miejsce wtedy, gdy komórki drobnoustrojów przylegają do opatrunku i są usuwane z rany przy jego zmianie. Może się tak dziać zarówno w przypadku opatrunków zawierających składniki przeciwdrobnoustrojowe, jak również tych, które nie mają aktywnych inhibitorów. w drugim ze wspomnianych przypadków, za pomocą przyrządu można wykorzystać ładunek ujemny na powierzchni komórek drobnoustrojów lub oddziaływanie hydrofobowe/hydrofilne, aby stworzyć nieodwracalne połączenie między obciążeniem biologicznym a opatrunkiem. Obecnie ilość takich środków usuwających bakterie jest ograniczona. Technologia hydratacji oraz chlorek dialkylkarbamidowy (DACC) potrafią związać bakterie i zatrzymać ich wzrost, przy czym nie opisano przypadku oporności.¹⁶⁶

Cechy różnych kategorii środków przeciwdrobnoustrojowych

Środki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w leczeniu ran można ogólnie podzielić na antybiotyki, antyseptyki i środki dezynfekujące. Ponieważ środków dezynfekujących nie stosuje się na żywą tkankę, a co za tym idzie, nie są podawane ludziom, poniżej omówimy tylko antybiotyki i antyseptyki. Definicje antybiotyków i antyseptyków przedstawia Tabela 2-1. Antybiotyki podaje się pacjentom enteralnie oraz parenteralnie, i mogą one być przenoszone przez krew lub układ limfatyczny do innych części ciała, natomiast antyseptyki (i niektóre antybiotyki podawane lokalnie) są przeznaczone do stosowania miejscowego. Ten dokument nie obejmuje kwestii ogólnoustrojowego stosowania antybiotyków.

Najlepiej jeśli preparaty przeciwdrobnoustrojowe przeznaczone do leczenia ran wykazują szerokie spektrum skuteczności przeciwdrobnoustrojowej, działają szybko, są stabilne i nie powodują selekcji szczepów opornych. Ponadto takie środki nie powinny działać cytotoksycznie na tkankę gospodarza, wywoływać skutków ubocznych, wykazywać mutageniczności ani właściwości rakotwórczych, wydłużać czasu gojenia się rany, ani być drogimi. Dla środków mutagennych i rakotwórczych nie ma miejsca w leczeniu ran, jednak wyważenie skuteczności przeciwdrobnoustrojowej i skuteczności jest trudne.

Skuteczność przeciwdrobnoustrojową ocenia się *in vitro*. Dla roztworów antyseptycznych stosuje się standaryzowane badania w celu ustalenia minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) oraz minimalnego stężenia bakterioobójczego (minimum bactericidal concentration, MBC) w testach zawiesiny,¹⁶⁷ a dla maści dostępne są testy prowokacji, natomiast nie określono jeszcze standaryzowanych metod oceny opatrunków ran lub błony biologicznej. Opracowano jednak indeks biokompatybilności pozwalający ocenić skuteczność antyseptyczną działania na bakterie planktoniczne względem cytotoksyczności, który dzieli stężenie, przy jakim 50% roztwór fibroblastów myszy ulega uszkodzeniu, przez stężenie wymagane do uzyskania 3-log redukcji badanych bakterii w ciągu 30 minut przy 37°C. Idealnym miejscowym środkiem przeciwdrobnoustrojowym

byłby taki, który hamuje szeroki zakres potencjalnych patogenów, nie wykazując przy tym cytotoksyczności.¹⁵⁰

Antybiotyki stosowane miejscowo

Opracowano wytyczne stosowania antybiotyków zarówno terapeutycznie, jak i profilaktycznie,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ jest jednak jasne, że ich stosowanie pozostawia wiele do życzenia,¹⁷¹ a jakość dowodów wykorzystanych do sformułowania takich wytycznych może wydawać się słaba.¹⁷² w brytyjskim szpitalu wybrano różne schematy leczenia dla infekcji ran,¹⁷³ co dowodzi trudności związanych z przestrzeganiem zasad. Ponadto,

uważa się, że ponad 50% leków jest niewłaściwie przepisywanych, wydawanych lub sprzedawanych, a połowa wszystkich pacjentów przyjmuje je w nieodpowiedni sposób¹⁷⁴

Oporność na środek przeciwdrobnoustrojowy może być cechą wrodzoną organizmu; może być też nabyta w drodze mutacji lub transferu genów. Ponieważ organizmy wytwarzające antybiotyki występują powszechnie w naturze, nie dziwi fakt, że determinanty oporności na antybiotyki znaleziono w DNA pobranego z liczących sobie 30000 lat próbek zmarzliny z Jukonu (Kanada).¹⁷⁵ Stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych usuwa wrażliwe szczepy i pozwala szczepom opornym zwiększyć liczebność. Dobrym przykładem jest mupirocyna. w 100 różnych krajach, gdzie była dostępna, stwierdzono szczepy na nią odporne; jednak w Norwegii, gdzie mupirocyna nie uzyskiwała licencji, nie wykryto opornego na nią *S. aureus*.¹⁷⁶ Stwierdzono, że w Brazylii występowanie opornego na mupirocynę MRSA wzrosło w ciągu 5 lat, lecz zmalało w ciągu kolejnych 5, gdy zakazano stosowania mupirocyny.^{159,176,177}

Analiza genetyczna determinantów oporności na antybiotyki sugeruje bardzo różne źródła w przypadku organizmów opornych na leki (drug-resistant organisms, MDRO), takich jak MRSA,¹⁷⁸ i organizmy wytwarzające beta-laktamazę o rozszerzonym spektrum (extended spectrum beta-lactamase-producing organisms, ESBLs).¹⁷⁹ Niedawno stwierdzono również występowanie szczepów opornych na antybiotyki z opornością na antyseptyki,^{180,181}



Uważa się, że ponad 50% leków jest niewłaściwie przepisywanych, wydawanych lub sprzedawanych, a połowa wszystkich pacjentów przyjmuje je w nieodpowiedni sposób



i potwierdzono selekcję MDRO przez biocydy, takie jak środki antyseptyczne.^{182,183}

Nieustanne pojawianie się szczepów opornych na antybiotyki oraz ograniczone inwestycje firm farmaceutycznych w nowe antybiotyki wpłynęły na spadek skuteczności antybiotyków.^{184,185} Mimo rosnącej świadomości na temat oporności na antybiotyki, wykazano, że możliwość zaostżenia problemu takiej oporności nie wpływa na podejście lekarzy do przepisywania leków,¹⁸⁶ ponieważ potrzeby pacjenta przedkłada się ponad szersze problemy zdrowia publicznego. Choć to badanie analizowało leczenie hipotetycznego pacjenta zakażonego pozaszpitalnie zapaleniem płuc, taki konflikt będzie pojawiał się w przypadku wielu innych infekcji.

Ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, takich jak alergia i oporność na antybiotyki sprawiło, że w niektórych krajach, takich jak Dania, wydano zalecenia, by nie stosować antybiotyków miejscowych w leczeniu niegojących się ran.¹⁸⁷

Antyseptyki

Antyseptyki stosuje się powszechnie w ramach opieki zdrowotnej na tkance ludzkiej, podczas gdy środki dezynfekujące są zastrzeżone do oczyszczania powierzchni w otoczeniu i wyposażenia medycznego. Jednak korzyści z ich stosowania nie są niekwestionowane. W 1915 r. pojawiły się obawy o ich wpływ na tkankę rany,¹⁸⁸ i temat ten jest poruszany do dziś. Przez lata testy cytotoksyczności były prowadzone w oparciu o modele zwierzęce lub hodowle *in vitro* keratynocytów, fibroblastów, limfocytów i neutrofilów. Dwa ważne badania przedkliniczne odradzały stosowanie antyseptyków w leczeniu ran.²¹⁻²² Stwierdzono cytotoksyczność w przypadku niektórych środków stosowanych zewnętrznie na rany (Tabela 3-1 i Tabela 3-2). Innym ograniczeniem w stosowaniu niektórych antyseptyków i antybiotyków jest uwrażliwienie u pacjentów (Tabela 3-1 i Tabela 3-2). Uwrażliwienie lub reakcje alergiczne mogą dotyczyć każdego składnika i w najgorszych przypadkach mogą prowadzić do reakcji anafilaktycznej.^{189,190}

Pojawienie się drobnoustrojów o ograniczonej wrażliwości na antyseptyki po raz pierwszy stwierdzono w latach 50. XX w.,¹⁹¹ i problem ten pozostaje aktualny do dziś.^{149,192,193} O ile adaptacje drobnoustrojów zapewniające oporność na antybiotyki są dobrze scharakteryzowane,¹⁹⁴ są one zrozumiałe w mniejszym stopniu w przypadku antyseptyków i ogólnie polegają na ograniczaniu dostępu do wnętrza komórki lub aktywnym usuwaniu ich na zewnątrz.^{193,195-197} Liczba organizmów o oporności krzyżowej na antybiotyki i antyseptyki jest obecnie niewielka; jednak, aby zminimalizować ryzyko ich pojawienia się, należy monitorować stosowanie antyseptyków w środowisku opieki zdrowotnej.^{193,198,199}

Wskazania do leczenia

Zapobieganie infekcjom

Wytyczne na temat infekcji stopy cukrzycowej opublikowane niedawno przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Stopy Cukrzycowej (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) oraz Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America, IDSA) opisują, jak i kiedy leczyć takie infekcje.²⁰⁰⁻²⁰⁴ Ograniczona ilość dostępnych dowodów nie uzasadnia

użycia antybiotyków ogólnoustrojowych do leczenia klinicznie niezainfekowanych ran w stopie cukrzycowej w celu wspierania gojenia się lub zapobiegania infekcji klinicznej.^{36,205}

Obecnie niewiele jest dowodów na poparcie zdania niektórych specjalistów, że rany stopy cukrzycowej bez klinicznych oznak infekcji mogą być zainfekowane "subklinicznie". W takich subklinicznych infekcjach rany zawierają duże obciążenie biologiczne bakteriami (zwykle określane jako $\geq 10^5$ organizmów na gram tkanki), którego skutkiem jest niegojąca się rana^{34,35} (patrz Rozdział 3). W niektórych przypadkach, gdy trudno zdecydować, czy rana przewlekła jest zainfekowana klinicznie (tak jak w przypadku niedokrwienia), warto poszukać drugorzędnych oznak infekcji, takich jak zmiana koloru, nieprzyjemny zapach, pękająca ziarnina, osłabione brzożki rany, nieoczekiwany ból rany lub wrażliwość, albo brak postępów w gojeniu się mimo właściwego leczenia.²⁰⁶ W takich wyjątkowych przypadkach można zastosować krótkie cykle leczenia celowanym antybiotykiem ogólnoustrojowym. Jednak w najściślejszym sensie antybiotykoterapia w przypadku takich ran powinna dotyczyć ostrej infekcji, i nie należy jej stosować profilaktycznie lub zapobiegawczo. Ponadto w przeglądzie systematycznym większość pacjentów przyjmowała antybiotyki ogólnoustrojowe.²⁰⁴

W innym przeglądzie systematycznym leczenia ran stopy cukrzycowej, opisano zastosowanie płatków z aminoglikozydem na ranę jako antybiotyku miejscowego w czasie amputacji przodostopia.²⁰⁵ W randomizowanym badaniu kohortowym wykazano, że leczenie miało słaby, ale znaczący wpływ na konieczność ponownej interwencji chirurgicznej. To badanie niewiele jednak wyjaśnia, ponieważ opisany skutek mógł mieć niejednoznaczne przyczyny.²⁰⁷

Na chwilę obecną istnieje kilka badań dotyczących antyseptyków, produktów opatrunkowych i leczenia ran. Wspomniany powyżej przegląd systematyczny na temat zastosowania tych produktów w owrzodzeniach stopy cukrzycowej został opublikowany na początku 2012 r.²⁰⁸ W jego zakresie

znalazło się dobrej jakości RCT zaślepienie względem obserwatora, które stwierdzało brak różnic między trzema produktami z miejscowym działaniem antyseptycznym lub bez, przyjmując gojenie się w ciągu 24 tygodni, a także między różnymi wtórnymi czynnikami, w tym występowanie infekcji wtórnych.²⁰⁹ Inne duże niezaślepienie RCT wykazało brak różnic między opatrunkami alginianowymi i zawierającymi srebro w występowaniu i szybkości gojenia się, bez istotnych różnic w występowaniu infekcji wśród grup.²¹⁰ Wyniki tych dużych, dobrze zaprojektowanych badań są sprzeczne z wynikami małego, wcześniejszego badania, które wykazało pewne korzyści ze stosowania opatrunku ze srebrem. w umieszczonym w bazie danych Cochrane przeglądzie systemowym na temat zapobiegania infekcji ran stwierdzono, że istnieją niewystarczające dowody, by rozstrzygnąć, czy opatrunki zawierające srebro lub środki działające miejscowo wspomagają gojenie się rany, czy zapobiegają infekcji.²¹¹

Jednak niewielkie badanie na temat stosowania wyciągu z kory dębu w porównaniu z sulfadiazyną srebra przez 6 tygodni wykazało w przypadku użycia kory dębu znaczną poprawę w gojeniu. Ze względu na brak szczegółowych informacji trudno jest natomiast ocenić wpływ na bakterie w ranie oraz jakość badania.²¹²

Zostało wykonane tylko jedno kontrolowane badanie kliniczne oceniające działanie miodu na cukrzycowe owrzodzenia stopy.²¹³ To małe, niezaślepienie, słabo zaprojektowane badanie wykazało brak różnic w okresie gojenia się przy zastosowaniu miodu i jodopowidonu; cechy przeciwdrobnoustrojowe miodu nie zostały w tym badaniu specjalnie ocenione.²¹³

Podsumowując, istnieje niewiele dowodów na poparcie stosowania antybiotyków lub antyseptyków miejscowo w celu zapobiegania infekcjom rany, zwłaszcza w przypadku owrzodzeń stopy cukrzycowej. Ponadto w tym przeglądzie systematycznym niewiele dowodów potwierdza wyższość jednego opatrunku lub środka na ranę nad innymi we wspomaganie leczenia przewlekłych owrzodzeń na stopach u pacjentów z cukrzycą.²⁰⁸

Inny przegląd systematyczny dotyczący leczenia ran dotyczył środków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych na niegojące się rany.²¹⁴ Oceniono trzydzieści badań, z których dziewięć dotyczyło użycia antybiotyków ogólnoustrojowych, a 21 środków stosowanych miejscowo. Nie znaleziono dowodów na poparcie użycia antybiotyków ogólnoustrojowych w przypadku owrzodzeń żyłakowych na nogach, ran o mieszanej etiologii, odleżyn, torbieli pilonidalnych lub owrzodzeń stopy cukrzycowej. Zgłaszano sprzeczne dowody odnośnie produktów opartych na srebrze w przypadku owrzodzeń żyłakowych na nogach, żaden ze środków miejscowych nie zapobiegał infekcji odleżyn, a dowody dla innych środków miejscowych były niejednoznaczne. Potwierdziły to przeglądy systemowe z bazy danych Cochrane.^{211,215,216}

W RCT porównującym miód manuka z hydrożelem wykazano, że miód manuka usuwa MRSA z 70% przewlekłych owrzodzeń żyłakowych na nogach w ciągu 4 tygodni w porównaniu z 16% w przypadku ran leczonych hydrożelem.²¹⁷ Uznano, że wraz z usuwaniem MRSA wzrastał potencjał zapobiegania infekcjom.

Istnieje także niewiele dowodów klinicznych na poparcie miejscowych interwencji przeciwdrobnoustrojowych w celu zapobiegania infekcji w owrzodzeniach odleżynowych na nogach. Pewien przegląd systematyczny dotyczący miejscowego stosowania srebra²¹¹ wskazał 26 RCT (2066 pacjentów), w których oceniano opatrunki zawierające srebro oraz miejscowe środki ze srebrem względem niezawierających srebra komparatorów na niezainfekowanych ranach. Autorzy stwierdzili, że dowody są niewystarczające do stwierdzenia, że zawierające srebro opatrunki lub środki miejscowe zapobiegają infekcji ran lub wpływają korzystnie na ich gojenie się. Niektóre słabe dowody wykazały, że opatrunki uwalniające srebro mogą zmniejszać ryzyko infekcji w przypadku przewlekłych odleżyn, jednak wielkości próby były zbyt małe do analizy statystycznej lub formułowania wniosków.²¹⁸

Zastosowanie bandaży pokrytych miodem i srebrem poprawiło wyniki w przypadku ran nowotworowych.²¹⁹

Nie stwierdzono różnic między tymi dwoma rozwiązaniami, i oba rodzaje opatrunków są zalecane u pacjentów z ranami nowotworowymi zawierającymi zanieczyszczenia nowotworowe i dotkniętymi martwicą.²¹⁹

Wyleczenie infekcji

Istnieje pewna ilość badań porównawczych przyjmujących wyleczenie infekcji jako punkt końcowy, zwłaszcza dla stopy cukrzycowej. (Więcej szczegółów znajduje się w Tabeli 4-1; dalsza analiza została przedstawiona w Załączniku 1). We wspomnianym powyżej przeglądzie systematycznym wzięto pod uwagę 33 badania obejmujące badania kontrolowane (ogólnoustrojowych) infekcji stopy cukrzycowej;²⁰² jedna z publikacji na temat miejscowego zastosowania peptydu przeciwbakteryjnego w połączeniu z antybiotykami doustnymi przy łagodnie zainfekowanych owrzodzeniach stopy cukrzycowej wykazała porównywalne wyniki przy mniejszych skutkach ubocznych.²⁰⁹ Dwa małe jednoosobkowe RCT porównywały lokalne leczenie wodą zawierającą rodniki nadtlenkowe z innymi miejscowymi antyseptykami w owrzodzeniach stopy cukrzycowej. Wpływ na zmniejszenie intensywności zapachu, zapalenia tkanki łącznej i ziarninę

był znacznie lepszy w grupie pacjentów leczonych wodą zawierającą rodniki nadtlenkowe niż w grupach kontrolnych leczonych innym miejscowym środkiem dezynfekującym.²²¹ w przedmiotowej grupie wykazano zmniejszenie zapalenia tkanki łącznej wokół rany o 81%, w porównaniu do 44% w grupie kontrolnej. w przypadku pacjentów z pooperacyjnie zainfekowaną raną stopy cukrzycowej, stan pacjentów leczonych wodą zawierającą rodniki nadtlenkowe wydawał się lepszy niż tych, których leczono jodem, choć szczegóły interwencji i wyniki były suboptymalne, a badania nie dotyczyły przewlekłych owrzodzeń, lecz ran pooperacyjnych.²²² Inne badanie dotyczące miejscowych środków dezynfekujących wykazało, że zastosowanie jodoforu znacznie zmniejszyło ilość bakterii w ranie w porównaniu z grupą kontrolną i akrinolem. Nie zgłoszono wyników dotyczących gojenia się rany, występowania infekcji lub ich wyleczenia.²²³

W 2007 r. przegląd Cochrane dotyczący dowodów klinicznych skuteczności srebra w leczeniu zanieczyszczonych i zainfekowanych ran wskazał trzy RCT (877 pacjentów).²²⁴ Nie zaobserwowano poprawy w gojeniu się i stwierdzono brak wystarczających dowodów popierających stosowanie zawierających srebro opatrunków lub środków miejscowych w leczeniu zanieczyszczonych lub zainfekowanych ran. Inny przegląd systematyczny literatury obejmował RCT i nierandomizowane badania, wskazując 14 przedmiotowych badań (1285 pacjentów).²²⁵ Stwierdzono tutaj pewne dowody, że uwalniające srebro opatrunki miały pozytywny wpływ na zainfekowane rany, podkreślano jednak potrzebę przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań. Niedawno wykazano, że opatrunek zawierający PHMB zmniejszył bakteryjne obciążenie biologiczne w zainfekowanych ranach w ciągu 4 tygodni, w porównaniu z grupą kontrolną leczoną komparatorem pianowym.²²⁶

Mocne strony i ograniczenia obecnej bazy dowodowej

Istotą praktyki opartej na dowodach jest przełożenie dowodów pochodzących z wysokiej jakości badań na podejmowanie decyzji klinicznych. Takie dowody wykorzystuje się w połączeniu z oceną kliniczną i doświadczeniem, aby zaplanować najbardziej właściwe leczenie pacjenta.²²⁷ Słabe badania przyniosą

Istnieje niewiele dowodów na poparcie stosowania antybiotyków lub antyseptyków miejscowo w celu zapobiegania infekcjom rany, zwłaszcza w przypadku owrzodzeń stopy cukrzycowej.

słabe wyniki, dla których nie ma miejsca w obszarze klinicznym.^{228,229} Badania laboratoryjne - za wyjątkiem badań oporności drobnoustrojów - mogą jedynie próbować odtworzyć warunki kliniczne, a praktyka kliniczna nie zawsze je potwierdza. Dlatego dowody kliniczne mają większą wartość niż dane zebrane *in vitro*. Dane *in vitro* stanowią jednak część naukowej układanki, która pomaga zrozumieć choroby i opracować strategię ich leczenia.

Wybrane wyniki powinny mieć znaczenie kliniczne i - na ile to możliwe - należy je mierzyć w sposób obiektywny. Jeśli nie można uzyskać obiektywności, potrzebna jest pewna kontrola nad oceną subiektywną. Na przykład, zaślepianie oceniających na przydział leczenia to potężne narzędzie pozwalające zmniejszyć błąd pomiaru. Badania interwencyjne nieogajających się ran skórnych w dużej mierze opierają się na danych obserwacyjnych i wykorzystują wyniki o różnych stopniach odtwarzalności, które zwykle koncentrują się na kondycji rany.

Opracowanie testów i technik pozwalających poprawić pobieranie i analizę próbek tkanki, technologii obrazowania i procesów naukowych w biologii komórkowej i molekularnej pozwoliło stworzyć bardziej "obiektywne" parametry wyników dotyczących ran (parametry zastępcze wyników), które uwzględniają zarówno ocenę kondycji rany, jak i interwencję leczniczą (na przykład, wysięk, ból, tempo formowania ziarniny, wyleczenie martwicy lub infekcji).

Jednak badania uwzględniające zmiany fizjologiczne i biologia molekularna wciąż nie są szeroko wykorzystywane do oceny gojenia się ran w otoczeniu klinicznym.

Zwłaszcza w odniesieniu do nieogajających się ran, trudność polega na tym, że ciężko jest znaleźć i zachować subiektywne punkty końcowe. Gdyby jedynym złotym standardem było całkowite zamknięcie się rany, żadnej terapii nie można byłoby uznać za skuteczną. Dla kontrastu, jeśli zostanie wybrany niespecyficzny punkt końcowy, ewentualny pozytywny wynik może nie przełożyć się na jednoznacznie kliniczną korzyść przy łóżku pacjenta.

Dlatego główne kryteria oceny wyników wybrane przy każdym badaniu dotyczącym ran powinny odpowiadać zamierzonym celom interwencji. z tego powodu ważne jest, aby protokół z badania jasno określał główny cel interwencji/leczenia rany i zawierał uzasadnienie kryteriów oceny wyników wybranych dla tego celu.

Aby określić, w jaki sposób parametry wyników dotyczące leczenia przeciwdrobnoustrojowego i ran są wykorzystywane, definiowane i oceniane, przeprowadzono przegląd literatury na temat przewlekłych/problematycznych ran/owrzodzeń, którego celem jest sprawdzenie i odnotowanie stosowania punktów końcowych, jakości zawartych w nich definicji punktów końcowych oraz solidności zastosowanej metodyki z punktu widzenia dokumentu EWMA, "Grupa wyników u pacjentów" (Patient Outcomes Group, POG). Kryteria wyszukiwania były dodatkowo ograniczone: uwzględniono badania porównawcze i RCT opublikowane od 2003 r. do września 2009 r. Głównym zadaniem analizy było ustalenie parametrów wyników przyjmowanych jako pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, oraz sprawdzenie, w jaki sposób je definiowano.

Przegląd został następnie uzupełniony dodatkowym przeglądem badań opublikowanych w latach 2009–2011. Wskazano także dodatkowe artykuły z bazy Cochrane i przeglądy systematyczne z lat 2008–2012 na temat RCT dotyczących ran leczonych środkami przeciwdrobnoustrojowymi lub w celu zapobiegania infekcjom w ranach, ze szczególnym uwzględnieniem nieogajających się owrzodzeń. Artykuły te wybrano do analizy na podstawie oceny abstraktów.

Wszystkie artykuły sprawdzano przede wszystkim pod kątem tego, których wyników użyto jako pierwszorzędowych lub drugorzędowych punktów końcowych badania.

Analiza wskazała 66 badań (24 na temat owrzodzeń na nogach, 18 - owrzodzeń stopy cukrzycowej, cztery - oparzeń, pozostałe - różnych owrzodzeń i innych ran), z których jako punkty końcowe pięć przyjmowało ogólnoustrojową antybiotykoterapię, a cztery skupiały się na zapobieganiu infekcji.

Pozostałe badania to RCT z miejscowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi (n=47) z zaprezentowanymi punktami końcowymi w liczbie 89. Pierwszorzędowy punkt końcowy był predefiniowany w 17 z tych badań.

Punkty końcowe podzielono na kategorie i wskazano ilość badań. Jak pokazuje Tabela Table 4-1, najczęściej stosowane punkty końcowe to zmiana kondycji rany, tempo redukcji i zamknięcie rany. Znaczna część punktów końcowych nie była predefiniowana lub była zdefiniowana w niewystarczający sposób. Siedemnaście badań jako punkt końcowy przyjmowało "wyleczenie infekcji" (n=11) lub "zapobieganie infekcji" (n=6), bez podania szczegółowych operacyjnych definicji infekcji. Spośród badań z użyciem środków przeciwdrobnoustrojowych,

gdzie punkt końcowy można uznać za predefiniowany, tylko cztery uwzględniły infekcję, wyleczenie infekcji lub kontrolę infekcji.

Poważnym problemem w zakresie klinicznej oceny stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran jest brak porozumienia co do klasyfikacji infekcji, definicji rany z infekcją oraz wyleczenia infekcji. Najczęstszą definicją wyleczenia infekcji w tych badaniach były słowa: "według uznania lekarza" .

Dla infekcji klinicznych proponowano różne systemy klasyfikacji, odnoszące się głównie do ostrej

Tabela 4-1. Punkty końcowe w porównawczych badaniach klinicznych na temat środków przeciwdrobnoustrojowych w niegojących się ranach (dalsze szczegóły zawiera Załącznik I)

Punkty końcowe	Całkowita ilość badań	Owrzodzenia nóg	Owrzodzenia stopy cukrzycowej	Rany nowotworowe	Odleżyny	Oparzenia	Różne owrzodzenia	Inne
Tempo redukcji	15	5	2	1	1	—	4	2
Oznaki infekcji	15	2	8	—	2	—	3	—
Okres gojenia się	11	4	4	—	1	2	—	—
Biomarkery i bakteriologia	9	3	1	—	—	1	4	—
Wpływ opatrunku	4	3	—	—	—	1	—	—
Zamknięcie rany	4	3	1	—	—	—	—	—
Objawy, oznaki	3	2	1	—	—	—	—	—
Zmiana kondycji rany	2	1	—	—	—	—	1	—
Koszty i wykorzystane zasoby	2	1	1	—	—	—	—	—

infekcji skóry, ostrej infekcji operacyjnej i przewlekłych infekcji stopy cukrzycowej. Do niedawna nie było szeroko przyjętej metody klasyfikacji zaawansowania infekcji; obecnie jednak opracowano dwie klasyfikacje pozwalające ocenić zaawansowanie infekcji owrzodzeń stopy cukrzycowej. Zostały one opracowane przez IWGDF i IDSA oraz poddane ocenie. Sugerowano, że są one użytecznym narzędziem przy ustalaniu stopnia infekcji stopy oraz przewidywaniu wyników klinicznych.

Istnieje wiele kwestii spornych co do tego, w jaki sposób należy mierzyć infekcję — poprzez badanie objawów klinicznych, metody mikrobiologiczne, parametry laboratoryjne wskazujące stan zapalny, czy też na podstawie kombinacji tych parametrów? Infekcja w kontekście leczenia ran może być oceniana na różne sposoby, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości prewencji, jej wyleczenia i/lub czasu potrzebnego na wyleczenie. Sugerowano, że niektóre złożone metody pomiaru mogą poradzić sobie z niespójnością, która pojawia się, gdy zaangażowani są różni lekarze. w przedmiotowej analizie, infekcja (wyleczenie infekcji lub epizodów infekcji) stanowiło punkt końcowy w 19% (n=17) z punktów końcowych badań porównawczych. Pięć z tych badań dotyczyło pacjentów z ostrymi infekcjami powierzchownymi skóry leczonych antybiotykami ogólnoustrojowymi, cztery dotyczyły pacjentów z oparzeniami, i znaczna część została przeprowadzona na pacjentach z tak zwanymi owrzodzeniami mieszanymi. Należy pamiętać, że większość dostępnych danych na temat infekcji dotyczy ostrej infekcji skóry; zastosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych i wyniki zwykle nie są predefiniowane. Głównym wnioskiem jest to, że istnieje ograniczona ilość badań porównawczych na temat środków przeciwdrobnoustrojowych w niegojących się ranach, oraz że w tych badaniach istnieje brak odpowiednio predefiniowanych i ocenionych punktów końcowych, również odnośnie infekcji.

Ograniczenia odpowiednio predefiniowanych punktów końcowych w tych badaniach stanowią poważną barierę utrudniającą ocenę skuteczności różnych strategii, takich jak zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych. Najważniejszymi punktami końcowymi powinno być zapobieganie infekcjom, wyleczenie

infekcji, zagojenie rany, czas zagojenia rany lub wyleczenia infekcji. Aby móc odpowiednio ocenić wartość środków przeciwdrobnoustrojowych w ranach, potrzebujemy nowego zestawu narzędzi i punktów końcowych dla takich badań oraz jasnego zilustrowania poprzez ocenę punktów końcowych załączoną do zaprezentowanych badań. Lepszy pomiar infekcji mógłby mieć znaczny wpływ na uczestników badania pod względem narażenia na bardziej inwazyjne procedury i rany, na przykład w związku z biopsją. Korzyści/ryzyka powinny zostać uważnie rozważone.

Kwestie sporne

Nawrót infekcji

P Czy dysponujemy danymi klinicznymi, które dowodzą, że stosowanie miejscowej terapii przeciwdrobnoustrojowej zapobiega reinfekcji w niegojących się ranach?

Teza

Nie ma danych klinicznych potwierdzających, że stosowanie miejscowego leczenia antybiotykiem lub antyseptykiem może zapobiec nawrotowi infekcji.

Dyskusja

Wedle naszej wiedzy, nie ma danych klinicznych potwierdzających, że stosowanie miejscowego leczenia antyseptykiem może zapobiec nawrotowi infekcji. Nieliczne badania dotyczące zapobiegania nawrotowi, które wykonano, dotyczyły antybiotyków ogólnoustrojowych. Punkty końcowe, których można użyć w badaniach nad zapobieganiem nawrotom są identyczne jak te wykorzystane przy zapobieganiu.

Wniosek

Nie ma danych klinicznych potwierdzających, że stosowanie miejscowego leczenia antybiotykiem lub antyseptykiem może zapobiec nawrotowi infekcji.

Jakiego rodzaju dowodów należy szukać?

P Czy opatrunki na rany i środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być testowane tylko względem bakterii planktonicznych?

Teza

Uważamy, że skoro błona biologiczna wpływa na gojenie się ran, metody leczenia przeciwdrobnoustrojowego należy badać względem błony biologicznej.

Dyskusja

Można argumentować, że tak wiele opatrunków i środków przeciwdrobnoustrojowych nie będzie w stanie usunąć bakterii z niegojących się ran ani w przypadku innych przewlekłych infekcji, ponieważ zostały zaprojektowane dla bakterii planktonicznych.

Wiedząc, że bakterie mogą być obecne w błonie biologicznej w niegojących się ranach, należy badać opatrunki i środki przeciwdrobnoustrojowe pod kątem skuteczności przeciwko błonie biologicznej, przy użyciu odpowiednich modeli testowych. Najważniejszą rzeczą jest hodowanie bakterii w błonie biologicznej. w ciągu ostatnich dekad stworzono kilka modeli *in vitro*, zarówno do badań przesiewowych o wysokiej przepustowości, jak i do szczegółowych analiz. w przypadku badań przesiewowych o wysokiej przepustowości najczęściej używa się statycznych testów na płytkach mikrotitracyjnych,²³⁰ lub urządzenia do badania błony biologicznej Calgary Biofilm Device,²³¹ posiadającego 96 (lub więcej) studzienek. Testy te można wykorzystywać do badania akumulacji biomasy, barwiąc ją za pomocą fioletu krystalicznego. Barwienie fioletem krystalicznym nie daje jednak rozróżnienia na bakterie żywe i martwe. Aby sprawdzić w tych badaniach, czy bakterie są zabijane, trzeba poddać je hodowli i stwierdzić ilość żywych komórek.

Do bardziej szczegółowych analiz można używać cytometrii przepływowej,²³² kolonii błony biologicznej,²³³ reaktorów przepływowych,²³⁴ lub reaktorów z obrotowymi dyskami²³⁵. Niestety modeli tych używa się tylko w laboratoriach doświadczalnych. Obecnie w mikrobiologii klinicznej nie są dostępne żadne metody badania wrażliwości błony biologicznej. Niewiele antybiotyków skutecznie zabija bakterie w błonach biologicznych, co sprawia, że badanie wrażliwości nie jest obecnie zalecaną opcją. w przyszłości, wraz z rozwojem nowych leków, stanie się to jednak ważne.

Należy podkreślić, że w przypadku wszystkich metod bakterie muszą przejść w fenotyp błony biologicznej. w przypadku bakterii tlenowych, potrzeba około 12 godzin, by powstała młoda błona o częściowej tolerancji, zaś na powstanie w pełni dojrzałej i tolerancyjnej błony potrzeba 24-36 godzin.

W przypadku leków konieczne są dalsze testy na odpowiednich zwierzęcych modelach z błoną biologiczną.²³⁶

Wniosek

Z logicznego punktu widzenia wskazane jest badanie działania przeciwdrobnoustrojowego na komórki błony biologicznej, jak również na komórki w fazie planktonicznej. Istnieje kilka metod badania wrażliwości bakterii o fenotypie błony komórkowej. Jednak obecnie niewiele antybiotyków i środków dezynfekujących skutecznie zabija bakterie w dojrzałych błonach biologicznych, a testy wrażliwości błony biologicznej nie są jeszcze dostępne do celów klinicznych.

P Jakie punkty końcowe są potrzebne, by uzasadnić zastosowanie miejscowego i lokalnego leczenia w przypadku niegojących się ran?

Teza

Uważamy, że aby uzasadnić użycie miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego na niegojących się ranach, punktami końcowymi powinny być przede wszystkim zapobieganie infekcji lub wyleczenie infekcji. Można także przyjmować przyspieszone tempo gojenia się oraz krótszy czas gojenia się jako główne punkty końcowe, jednak należy wówczas odpowiednio zaprojektować badanie, w sposób pozwalający znaleźć korelację między interwencją przeciwdrobnoustrojową a wynikiem.

Dyskusja

Aby uzasadnić użycie miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego na niegojących się ranach, punktami końcowymi powinny być przede wszystkim zapobieganie infekcji lub wyleczenie infekcji. Ponieważ infekcja powinna być definiowana klinicznie, a ilość bakterii w ranach nie przekłada się jednoznacznie na infekcję (Rozdział 3), przyjęcie kwantyfikacji bakterii (takiej jak "redukcja obciążenia biologicznego") lub sterylności

Nie ma danych klinicznych potwierdzających, że stosowanie miejscowego leczenia antybiotykiem lub antyseptykiem może zapobiec nawrotowi infekcji.

jako definicji wyleczenia infekcji nie jest zalecane.

Można także przyjmować przyspieszone tempo gojenia się oraz krótszy czas gojenia się jako główne punkty końcowe, jednak należy wówczas odpowiednio zaprojektować badanie, w sposób pozwalający znaleźć korelację między interwencją przeciwdrobnoustrojową a wynikiem.

Wielu autorów omawia schemat zwany hierarchią (lub piramidą) dowodów.²³⁷ Przeglądy systematyczne i metaanalizy znajdują się na jej szczycie, ponieważ dobre jakościowo zebrane badania prowadzone przy użyciu podobnych metod, na podobnych kohortach pacjentów, dają lepsze dowody przemawiające za interwencją lub przeciw niej, w porównaniu do interpretacji wyników poszczególnych badań oddzielnie. Jednak, jeśli jest niewiele badań dotyczących określonego aspektu leczenia klinicznego, badania RCT o jednoznacznych wynikach są drugie w kolejności na piramidzie,²³⁷ a zaraz potem znajdują się badania RCT o niejednoznacznych wynikach, badania kohortowe i dokumentacja obserwacji klinicznej.²³⁷ Aby umieścić dowody uzyskane w próbach na właściwym szczeblu drabiny hierarchii, trzeba je ocenić pod kątem względnej wartości otrzymanych wyników. w zasadzie oznacza to, że osoby przeprowadzające ocenę krytyczną rozważają, czy wyniki badania są wiarygodne.²³⁸

Preferowany poziom dowodów to 1A, lecz przy ich braku będziemy korzystać z dowodów na innych poziomach.

Wniosek

Aby uzasadnić użycie miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego na niegojących się ranach, punktami końcowymi powinny być przede wszystkim zapobieganie lub kliniczne wyleczenie infekcji. Można także przyjmować przyspieszone tempo gojenia się oraz krótszy czas gojenia się jako główne punkty końcowe, jednak należy wówczas odpowiednio zaprojektować badanie, w sposób pozwalający znaleźć korelację między interwencją przeciwdrobnoustrojową a wynikiem.

Infekcja jako punkt końcowy

P Czy wyleczenie infekcji może być wykorzystane jako punkt końcowy w badaniach nad gojeniem się ran?

Teza

Uważamy, że infekcja rany jest dobrym punktem końcowym w badaniu gojenia się ran oraz że w definiowaniu infekcji rany należy używać parametrów klinicznych.

Dyskusja

Infekcja kliniczna rany skutkuje powstaniem niegojącej się rany, wydłużonym czasem leczenia, wyższymi kosztami, większym cierpieniem i ryzykiem poważnych komplikacji. Dlatego infekcja to ważny klinicznie czynnik w kontekście gojenia się i mogłaby stanowić wartościowy punkt końcowy w badaniu RCT. Jak wspomnieliśmy powyżej, powszechnie używane punkty końcowe, takie jak zamknięcie rany, tempo gojenia się, epitelializacja, jakość życia oraz otoczenie rany są w pewnym stopniu zależne od wystąpienia infekcji.

Kwestią krytyczną jest sposób oceny infekcji. Czy obecność infekcji należy ustalać na podstawie oznak klinicznych, miana bakterii lub parametrów laboratoryjnych (na przykład leukocytoza, obecność białka C-reaktywnego [CRP] lub wskaźnik opadania erytrocytów) ?

Opublikowano niewiele prac przyjmujących infekcję jako punkt końcowy. Wyleczenie infekcji zostało użyte jako punkt końcowy w badaniach porównawczych

na podstawie opinii lekarza, niekiedy przy wsparciu systemu oceny. Badania, w których infekcję przyjęto jako punkt końcowy, nie zawsze definiowały ją w odpowiedni sposób (lub nie robiły tego wcale), i często jej ustalenie odbywało się "według uznania lekarza".

Kilka badań wykorzystało system oceny punktowej. Ponieważ infekcja to diagnoza kliniczna, w celu jej zdefiniowania uzasadnione byłoby zastosowanie klinicznego systemu oceny. w przeszłości używano kilku takich systemów. Do przykładowych klasyfikacji należą systemy Meggit-Wagner, PEDIS i IDSA, SAD/SAD oraz SINBAD, a także UT. Wszystkie były początkowo klasyfikacjami owrzodzeń stopy cukrzycowej. Uwzględniają zatem typowe wskaźniki wyników dla tego rodzaju owrzodzeń, na przykład neuropatię i chorobę naczyń. Opracowano też inne schematy specjalnie dla ran. Jako przykłady można podać USC,²³⁸ DUSS i MAID, oraz DFI.²³⁹⁻²⁴² Najbardziej do opisywania infekcji nadaje się system klasyfikacji IWGDF i IDSA. Można ich także używać do prowadzenia terapii. Klasyfikacje Meggit-Wagner i SINBAD nie są przydatne przy opisywaniu infekcji, ponieważ dają opis dychotomiczny, bez dalszych definicji infekcji. Klasyfikacja UT przyjmuje dychotomiczny opis infekcji, infekcja jest jednak lepiej zdefiniowana pod względem etapów, a przy tym istnieją dowody, że system ten trafnie przewiduje wyniki. PEDIS, IDSA, oraz S(AD)/ SAD posiadają półilościową, czteropunktową skalę do opisywania infekcji i mogą lepiej przewidywać wyniki dla infekcji stopy cukrzycowej. Wskaźnik Zaawansowania Owrzodzenia (Ulcer Severity Index) jest narzędziem złożonym. Nie ma dostępnych danych na temat jego możliwości przewidywania rozwoju infekcji. DUSS i DFI są mniej złożone i dostarczają ocen ran sprawdzonych pomyślnie w dużych badaniach klinicznych. Nie ma dowodów, że dana klasyfikacja lub system oceny ran jest lepsza niż inne.

Decyzje co do leczenia lokalnego lub ogólnoustrojowego, albo ich połączenia, należy podejmować po zdiagnozowaniu infekcji. w badaniach klinicznych preferuje się ocenę zaślepioną zewnątrz, aby wyeliminować błąd związany z osobą badającą.

Wniosek

Infekcja rany to dobry pierwszorzędowy punkt końcowy, najczęściej przyjmowany jako drugorzędowy. Należy ją oceniać na podstawie oznak klinicznych, przy ewentualnym poparci parametrami laboratoryjnymi. Decyzje co do leczenia lokalnego lub ogólnoustrojowego, albo ich połączenia, należy podejmować po zdiagnozowaniu infekcji. w badaniach klinicznych preferuje się ocenę zaślepioną zewnątrz, aby wyeliminować błąd związany z osobą badającą.

Mocne strony i ograniczenia obecnej bazy dowodowej

P Jakie są kwestie sporne dotyczące metodyki prowadzenia badań dostarczających dowodów dla miejscowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego?

Teza

Wśród lekarzy klinicznych nie ma porozumienia w sprawie prowadzenia badań na temat leczenia ran. Proces budowy solidnej bazy dowodowej jest najeżony trudnościami związanymi z metodyką.

Dyskusja

Zarówno w opublikowanej literaturze, jak i w mediach toczy się ożywiona dyskusja na temat stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran. w jej centrum znajdują się kwestie związane ze skutecznością, efektywnością oraz wyważeniem kosztów.²⁴³ Innymi słowy, czy produkty spełniają swoje zadanie, i czy są przy tym bezpieczne i efektywne kosztowo?

Praktykujący lekarze kliniczni są nieustannie stawiani przed wyzwaniem, jakim jest zapewnienie wysokiej jakości opieki przy ograniczonych zasobach.

Jednak możliwości zaspokojenia coraz większych oczekiwań wobec służby zdrowia w dużej mierze zależą od dostępnych środków.²⁴⁴ Nie należy spodziewać się, że przychody kiedykolwiek będą wystarczająco wysokie, by pozwoliły sprostać wszystkim wyzwaniom opieki zdrowotnej; dlatego zapobieganie niepotrzebnym komplikacjom zdrowotnym jest niezwykle ważne.²⁴⁵ Ten cel pociąga za sobą konieczność przyjęcia przez lekarzy w codziennym działaniu koncepcji praktyki opartej na dowodach.²⁴⁶

Na drodze procesu tworzenia nowych dowodów dotyczących gojenia się ran i naprawy tkanki pojawia się wiele

trudności. Badania RCT uważa się za złoty standard w przeprowadzaniu badań klinicznych, i są one obecnie jednym z najpotężniejszych narzędzi służących do celów badawczych.²⁴⁷ Panuje przekonanie, że sposób, w jaki generuje się dowody w leczeniu ran pozostaje trudny ze względu na problemy z uzyskaniem wszystkich markerów jakościowych RCT.²⁴⁸ Kwestie takie jak niewłaściwy rozmiar próbki, niezasłепiona ocena wyników, niewłaściwie prowadzona dalsza obserwacja oraz brak jasnych opisów interwencji sprawiają, że badania na temat ran często przynoszą efekty poniżej oczekiwań.²⁴⁹ Dlatego Gottrup²⁴⁸ argumentuje, że źródłem problemu jest brak porozumienia co do sposobu prowadzenia badań na temat leczenia ran. Gottrup²⁴⁸ twierdzi ponadto, że nadszedł czas, by uzgodnić, które parametry/wyniki powinny być głównym przedmiotem badań, aby uzyskać akceptowalne dowody.

Coraz częstsze występowanie przewlekłych, niegojących się ran w połączeniu z obawami o oporność na antybiotyki²⁹ oznacza, że lekarze nieustannie poszukują alternatywnych metod leczenia tych ran.^{243,250} Jednak wśród takich działań pojawia się niepewność co do bazy dowodowej pozwalającej przyjąć lub odrzucić zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych do leczenia infekcji i kontroli obciążenia bakteryjnego.^{215,224,251-253} To sprawia, że finansowanie i późniejsza dostępność różnych opcji leczenia może być dla lekarzy problemem.²⁵⁴ Organizacja Cochrane Collaboration jasno określa rodzaj dowodów, które nadają się, by je włączyć do jej przeglądu interwencji.²⁵⁵ Badania RCT są na pierwszym miejscu, choć często włączane są również kontrolowane badania kliniczne i badania klastrowe.²⁵⁵ Osoby wykonujące przeglądy Cochrane nie twierdzą, że tworzą podsumowanie wszystkich dostępnych dowodów, lecz skupiają się na ich określonym rodzaju.²⁵⁵ Wybór rodzaju uwzględnianego dowodu wynika z chęci zmniejszenia marginesu błędu, co pozwala podnieść wiarygodność wyników.²⁵⁵ Jak wspomnieliśmy powyżej, poważnym ograniczeniem jest brak dowodów na efektywność, ponieważ dostępna jest ograniczona

ilość badań.²⁵⁶ Należy zaznaczyć, że brak dowodów na efektywność nie jest tożsamy z istnieniem dowodów na nieefektywność, a osoby interpretujące taki stan rzeczy w ten sposób są w błędzie.

Wniosek

Lekarze napotykać trudności wynikające z braku jednoznacznych dowodów uzasadniających zastosowanie wielu miejscowych produktów przeciwbakteryjnych wykorzystywanych w praktyce klinicznej. Brak dowodów na efektywność nie jest tożsamy z istnieniem dowodów na nieefektywność, a źródłem problemu często jest brak porozumienia w sprawie sposobów prowadzenia badań na temat leczenia ran. Nadszedł czas, by uzgodnić, które parametry należy głównie badać, aby uzyskać akceptowalną bazę dowodową do stosowania w praktyce.

P Czego oczekujemy od tych produktów i czy RCT to odpowiedni sposób oceny?

Teza

Uważamy, że w pewnych procedurach zatwierdzania badanie RCT jest odpowiednią metodą porównywania produktów. Jednak ponieważ lekarze kliniczni muszą wiedzieć, jak te produkty będą oddziaływać na ich kohortę pacjentów, inne rodzaje badań również mogą być użyteczne. Ze względu na błąd selekcji zdrowotnej we wszystkich badaniach RCT, pojawia się dodatkowa potrzeba szerszych badań kohortowych lub analiz zbiorów danych, aby zrozumieć, jak zachowuje się produkt, albo pracy na nieselekcjonowanej populacji. Dlatego pilnie potrzebne są szersze badania kohortowe, na podstawie których będzie można ustalić i ocenić naturalne wyniki, a także kryteria dla przyszłych parametrów punktów końcowych.

Dyskusja

Rozpoznając ograniczenia bazy dowodowej, Jadad i Haynes²⁵⁷ wskazali konieczność rozważenia szerszego zakresu praktyki opartej na dowodach. Twierdzą, że w ostatnich dekadach wiele postępów w zakresie wiedzy o opiece zdrowotnej nastąpiło nie w wyniku szeroko zakrojonych badań interwencyjnych,

lecz dzięki akumulacji wielu badań prowadzonych na mniejszą skalę.²⁵⁷ w dużej mierze odpowiada to argumentom EWMA, która zawsze podkreślała znaczenie badań kontrolowanych, badań kohortowych oraz dokumentacji obserwacji klinicznych dla naszego zrozumienia wpływu interwencji na wyniki kliniczne.¹⁵

Dla praktykujących lekarzy klinicznych wszystkie te informacje są oczywiście ważne, ponieważ dokładniej odpowiadają kohortie pacjentów, z którymi mają kontakt każdego dnia.²⁵⁸ Dlatego zewnętrzna przydatność tych badań jest coraz większa.²⁵⁹ Ponadto Gottrup et al.¹⁵ twierdzą, że najważniejszą rzeczą jest opracowanie spójnych i powtarzalnych sposobów definiowania, oceny i pomiaru odpowiednich wyników w badaniach RCT, a także w innych badaniach klinicznych, takich jak badania kohortowe, badania porównawcze metod leczenia oraz rejestrowanych danych i badań praktycznych. Furthermore, the recommendation is that the particular properties (such as substance, total content of substance release kinetics etc, and how that matters for the wound bioburden) of a wound dressing and its reasons for use should guide the outcome measure of choice for evaluation purposes, as well as the development and certification/reimbursement process.¹⁵ It is clear from these recommendations that this is the direction needed for the further development of our understanding of the role of antimicrobial agents in wound management.



Nadszedł czas, by uzgodnić, które parametry należy głównie badać, aby uzyskać akceptowalną bazę dowodową do stosowania w praktyce.



Wniosek

Generując bazę dowodową na temat produktów przeciwdrobnoustrojowych, należy rozważyć zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną przydatność projektu badań. Najważniejszą rzeczą jest opracowanie spójnych i powtarzalnych sposobów definiowania, oceny i pomiaru odpowiednich wyników, użytecznych z klinicznego punktu widzenia. To pozwoli położyć większy nacisk na praktykę opartą na dowodach.

Strona pacjenta

Ten rozdział opisuje kwestie sporne widziane ze strony pacjenta. Poniżej przedstawiamy listę omawianych tu kwestii spornych.

Kliniczne potrzeby pacjentów

P Czy brak odpowiedniego nacisku na kliniczne potrzeby pacjenta może wpływać na wzrost ryzyka związanego z obciążeniem biologicznym?

Bezpieczeństwo pacjenta a leczenie ran

P Czy związek między niewłaściwym leczeniem poszczególnych osób a bezpieczeństwem pacjenta jest wystarczająco zauważany?

P w jaki sposób dbamy o bezpieczeństwo pacjenta?

Rola pacjenta

P w jaki sposób pacjent bierze udział w leczeniu?

Gdzie obecnie jesteśmy

Kliniczne potrzeby pacjentów

Komitet ONZ Praw Ekonomicznych, Socjalnych i Kulturalnych twierdzi, że prawo do zdrowia składa się z czterech elementów: dostępności, osiągalności, akceptowalności i jakości.²⁶⁰ Dla osób z niegojącymi się ranami prawo do zdrowia oznacza, że

powinni mieć dostęp do leczenia zapewnianego w odpowiednim czasie, w odpowiedni sposób, skoncentrowanego na pacjencie i o najwyższej jakości. Raport UE na temat rosnącego zagrożenia związanego z opornością na antybiotyki podkreśla, że aby utrzymać ich skuteczność, należy stosować je tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne; jeśli zatem chodzi o leczenie ran, coraz większe znaczenie ma dostępność terapii alternatywnych.^{7,261} To oznacza, że w przypadku ran z problematycznym obciążeniem biologicznym niezwykle ważne jest prowadzenie dokładnej, bieżącej oceny, aby zadbać o właściwą identyfikację potrzeb klinicznych pacjenta i zastosować odpowiednie interwencje. Ponadto planowanie leczenia powinno odbywać się ze świadomością etycznych i kulturalnych zasad etyki, a co za tym idzie - włączanie pacjenta w proces podejmowania decyzji w możliwie najszerszym zakresie to klucz do sukcesu.

Bezpieczeństwo pacjenta

Bezpieczeństwo pacjenta a leczenie ran w ostatnich latach zmiany w tradycyjnej roli specjalistów zdrowotnych, rozszerzenie uprawnień pacjentów, podwyższone wymogi bezpieczeństwa w dostarczaniu wysokiej jakości opieki zdrowotnej oraz większa świadomość występowania niekorzystnych skutków klinicznych wpłynęły na wzrost zainteresowania bezpieczeństwem pacjenta.²⁶² Dlatego koncepcja bezpieczeństwa pacjenta stała się obecnie motywem centralnym w dostarczaniu opieki zdrowotnej.²⁶³ w głównej mierze bezpieczeństwo pacjenta polega na zapobieganiu błędom i skutkom ubocznym u pacjentów korzystających z opieki zdrowotnej.²⁶⁴ WHO²⁶⁵ argumentuje ponadto, że

problemy związane z zapewnieniem pacjentowi bezpiecznej opieki niekoniecznie dotyczą poszczególnych lekarzy i wynikają raczej z zawodności procedur i słabości systemów. Dlatego podkreśla się istotne znaczenie edukacji i szkolenia, integracji standardów opieki, komunikacji i pracy zespołowej w celu stworzenia solidnej kultury bezpieczeństwa pacjenta w obrębie usług opieki zdrowotnej.²⁶⁵

Wzrastająca ilość i występowanie ran szpitalnych jest blisko związana z jakością leczenia, dlatego też takie rosnące liczby ograniczają wiarę społeczeństwa w zdolność służby zdrowia do zapewnienia skutecznej opieki w odpowiednim czasie i we właściwy sposób.²⁶⁶

Projekt Wskaźników Jakości Opieki Zdrowotnej OECD (Health Care Quality Indicators, HCQI)²⁶⁷ przyjmuje ilość nabytych w szpitalu odleżyn i infekcji pooperacyjnych jako główne wyznaczniki jakości w międzynarodowej analizie porównawczej opieki zdrowotnej na poziomie systemu opieki zdrowotnej. z perspektywy opieki zdrowotnej, 25–50% łóżek szpitalnych przeznaczonych na stany ostre jest zajętych przez pacjentów z ranami, przy czym nawet 60% z nich to przypadki niegojących się ran (zainfekowane rany pooperacyjne, odleżyny, owrzodzenia nogi/stopy).⁴ Uważa się, że infekcje pooperacyjne (surgical site infections, SSIs) to 17% wszystkich infekcji szpitalnych.²⁶⁸ Ponadto liczby w Europie sugerują, że średni czas przedłużonego pobytu w szpitalu ze względu na SSI to 9.8 dni, z których każdy kosztuje średnio €325.²⁶⁹

Zbędne leczenie

Wraz z rozwojem się szczepów bakterii opornych na antybiotyki, wzrasta kliniczne zapotrzebowanie na środki przeciwdrobnoustrojowe, które potrafią skutecznie kontrolować infekcje rany. Mając na uwadze zasady bezpieczeństwa pacjenta, zastosowanie produktów przeciwdrobnoustrojowych powinno opierać się na wyraźnym zrozumieniu, jak działają takie produkty, w tym związane z nimi wskazania i przeciwwskazania. Jeśli zabraknie takiego zrozumienia, może ucierpieć zdrowie pacjenta. Systematyczna ocena pacjenta i stanu rany są niezwykle ważne, ponieważ dają informacje potrzebne, by zaplanować efektywne strategie leczenia; właśnie tu jednak jest problem. O ile

rozpoznanie wyraźnej infekcji rany jest względnie proste, niektóre rany nie zawsze wykazują jednoznaczne cechy, co utrudnia ocenę. To samo w sobie stanowi problem dla praktykującego lekarza klinicznego, który próbuje odnaleźć równowagę pomiędzy chęcią wyboru odpowiedniego miejscowego leczenia rany a ryzykiem niepotrzebnego zastosowania produktu przeciwdrobnoustrojowego. Fletcher²⁷⁰ twierdzi, że lekarze kliniczni mogą nadużywać środków drobnoustrojowych, chcąc kontrolować obciążenie biologiczne; w trakcie tych działań jednak nie mogą wiedzieć dokładnie, czy rana miała problematyczne obciążenie biologiczne, czy też nie. Inni autorzy sugerowali także, że lekarze kliniczni powinni obecnie stosować miejscowe antyseptyki tylko selektywnie przez krótki okres czasu, ponieważ niewiele jest informacji na temat absorpcji środków antyseptycznych przez skórę, dowody efektywności klinicznej są znikome, i potrzebujemy więcej informacji o rozwoju oporności.²⁴³

Wpływ infekcji rany na jakość życia

Przyjmuje się, że infekcja rany przynosi ból,²⁷¹ nieprzyjemny zapach²⁷²⁻²⁷⁴ i wysięk.²⁷⁵ Takie objawy związane z raną mają duży wpływ na pacjentów i ich rodziny. w większości przypadków ich życie zaczyna się toczyć wokół rany. Muszą dostosować i rozdysonować swoje codzienne czynności według potrzeb rany. Ze względu na infekcję rany, niektórzy pacjenci zgłaszają brak ruchu i wzrost zależności od innych.

Ból ma wyniszczający wpływ na życie i jako złożone zjawisko ma znaczenie dla jakości życia pacjentów.²⁷⁶ Literatura powszechnie uznaje, że infekcja rany sprawia ból. Potwierdza również, że istnieje związek między bólem a stresem. Taki stres może zaburzać proces gojenia się. w badaniu delfickim z udziałem 21 specjalistów zajmujących się ranami, Cutting i współpracownicy sprawdzali, czy istnieje związek przyczynowy między infekcją rany a pojawieniem się bólu lub jego charakterem.²⁷⁷ Autorzy twierdzą, że pacjenci z infekcją rany ogólnie doświadczają więcej bólu niż ci z niezainfekowanymi ranami.²⁷⁷

Wysięk z rany spowodowany infekcją to kolejny objaw, który ma wpływ na jakość życia pacjentów i ich rodzin. Według doniesień również pacjenci zgłaszają zaniepokojenie płynem wyciekającym z rany i martwią się, że może to być widoczne dla innych, zwłaszcza jeśli wysięk przebija przed ubranie.²⁷⁵ Większość pacjentów wyraża obawy i niepewność co do właściwego założenia opatrunku ze względu na nieustanny wysięk.

To oznacza stresującą konieczność częstego prania odzieży, co może doprowadzić do potrzeby odcięcia się pacjentów od społeczeństwa. Leczenie rany z wysiękiem wymaga częstego zmieniania opatrunku, przy czym istnieje wzmożone ryzyko maceracji i nieprzyjemnego zapachu, którego nie da się skutecznie wyeliminować.^{272,278,279}

Zapach z rany jest wskazywany w większości badań jako jeden z objawów, który sprawia największą problem pacjentom, rodzinom i specjalistom zdrowotnym. Zapach związany z infekcją rany jest jednym z objawów, które najtrudniej wyleczyć.²⁰⁸ Literatura odnotowuje, że zapach jest bardzo problematycznym czynnikiem w leczeniu ran, ponieważ większość pacjentów doświadcza cierpienia psychicznego.²⁸¹ Jest to subiektywna sprawa, która zależy od wielu zmiennych, takich jak wrażliwość pacjenta na zapachy.²⁷⁴ Problem z zapachem rany polega na tym, że trudno go ukryć, ponieważ możliwości jego kontroli są ograniczone.²⁷⁵

Gethin et al.²¹⁷ w swoim badaniu wykazali, że środki przeciwdrobnoustrojowe nie były najczęściej używanym rodzajem opatrunku w kontroli zapachu ran. Wyniki jednak pokazują, że specjaliści najwyżej oceniają przy zwalczaniu zapachu efektywność środków przeciwdrobnoustrojowych. Według wyników, w praktyce klinicznej zachodzi ciekawa rozbieżność między tym, czego się używa, a tym co się uważa za skuteczne. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest niewielka ilość literatury na temat bezpieczeństwa pacjenta i środków przeciwdrobnoustrojowych. Dostępna



W praktyce klinicznej zachodzi ciekawa rozbieżność między tym, czego się używa, a tym co się uważa za skuteczne.



literatura ma w większości charakter jakościowy i omawia doświadczenia pacjentów z perspektywy lekarzy klinicznych.

Podsumowując, dowody nie są mocnym obszarem i potrzebnych jest więcej badań, aby wesprzeć proces podejmowania decyzji przez lekarzy klinicznych na temat tego, kiedy i w jaki sposób należy używać środków przeciwdrobnoustrojowych w kontekście bezpieczeństwa pacjenta.

Kwestie sporne Bezpieczeństwo pacjenta

Bezpieczeństwo pacjenta a leczenie ran

P Czy związek między niewłaściwym leczeniem poszczególnych osób a bezpieczeństwem pacjenta jest wystarczająco zauważany?

Teza

Często związek między infekcją rany a bezpieczeństwem pacjenta nie jest jednoznacznie zauważany; jednakże z punktu widzenia UE, skuteczne zapobieganie infekcjom ran i ich leczenie ma ścisły związek z bezpieczeństwem pacjenta.

Dyskusja

Wzrastająca ilość i występowanie ran szpitalnych są ściśle związane z jakością opieki, a co za tym idzie, te rosnące

liczby ograniczają wiarę społeczeństwa w zdolność służby zdrowia do zapewnienia skutecznej opieki w odpowiednim czasie i we właściwy sposób.²⁶⁶ Infekcje te związane są z dużą zachorowalnością, umiarkowaną i podwyższonymi kosztami opieki zdrowotnej.²⁶² w odpowiedzi, Projekt OECD HCQI Project²⁶⁷ wskazuje infekcje szpitalne, a zwłaszcza SSI, jako główne wyznaczniki jakości w międzynarodowej analizie porównawczej opieki zdrowotnej na poziomie systemu opieki zdrowotnej. Tak więc, skuteczne zapobieganie infekcjom ran i ich leczenie ma ścisły związek z jakością opieki, przy czym racjonalne zastosowanie antybiotyków i ukierunkowane użycie środków przeciwdrobnoustrojowych może w znacznym stopniu wpłynąć pozytywnie na wyniki kliniczne.

Unikanie niepotrzebnych skutków ubocznych zastosowanego leczenia, takich jak anafilaksja i cytotoksyczność, również jest ważną kwestią.²⁶³ Ogólnie, nieprzykładanie wagi do rozsądnego stosowania leczenia przeciwdrobnoustrojowego przyspiesza pojawianie się organizmów opornych na leki, głównie w wyniku niewłaściwego używania takich środków, z których wszystkie mają znaczny wpływ na możliwość zapewnienia pacjentowi bezpiecznej i efektywnej opieki.²⁶¹

Wniosek

Zapobieganie infekcjom ran i ich leczenie jest ściśle związane z jakością opieki i bezpieczeństwem pacjenta.

Ukierunkowane stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych to ważna kwestia, która wpływa na poprawę wyników klinicznych.

Niewystarczające leczenie

P Czy niedostateczne stosowanie ustalonych standardów opieki w przypadku infekcji niegójących się ran wpływa na wyniki leczenia pacjentów?

Teza

Nieprzestrzeżenie ustalonych standardów opieki w zapobieganiu infekcjom i ich leczeniu wpływa negatywnie na wyniki kliniczne i realizację inicjatyw związanych z bezpieczeństwem pacjenta.

Dyskusja

Decyzja o zastosowaniu miejscowego środka przeciwdrobnoustrojowego powinna opierać się na potrzebach klinicznych pacjenta.²⁶⁴ To właśnie w tym miejscu pojęcia zdrowia i korzyści społecznych nabierają znaczenia, ponieważ w gruncie rzeczy wszystkie decyzje kliniczne mają wpływ na daną osobę, służbę zdrowia, a w dalszej perspektywie - na społeczeństwo jako całość.²⁶² Należy jednak zaznaczyć, że nieudane leczenie określonych objawów, jakich doświadcza osoba z zainfekowaną raną, może sprawić, że będą one wymykać się strategiom leczenia, pogarszając tym samym wyniki kliniczne i podnosząc ryzyko dalszych komplikacji związanych z infekcją.²⁶⁶

Literatura wskazuje na to, że występowanie infekcji zarówno w ranach pooperacyjnych, jak i w ranach ogólnie jest ściśle związane z jakością opieki i bezpieczeństwem pacjenta.²⁶⁷ Bardziej niepokojący jednak jest wpływ SSI na jednostkę. Osoby z SSI rzeczywiście wykazują znacznie niższe wyniki w badaniu dla Medical Outcomes Study kwestionariuszem 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) po operacji ($p=0.004$).²⁶⁸ Mają także znacznie wyższe koszty alternatywne pod względem wizyt ambulatoryjnych, wizyt na pogotowiu, ponownych przyjęć oraz opieki w domu niż ich odpowiednicy.²⁶⁸ Choć dane te dotyczą ostrych ran, a niniejszy dokument skupia się przede wszystkim na niegójących się ranach, należy uwzględnić SSI, ponieważ każda zainfekowana rana może potencjalnie stać się raną przewlekłą, jeśli infekcja nie będzie odpowiednio leczona.

Dlatego właściwa ocena i leczenie ran oraz kontrola związanych z nimi problemów ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia standardów, które dadzą dobre wyniki kliniczne w połączeniu z dbałością o bezpieczeństwo pacjenta.²⁶⁸ Ten cel wymaga odpowiedniego używania produktów przeciwdrobnoustrojowych i rozsądnego stosowania antybiotykoterapii.²⁶³ Niedostateczne leczenie naraża zdrowie i dobrostan osoby, podwyższając zachorowalność i

śmiertelność. Ponadto słabe strategie leczenia mogą zakłócić skuteczność coraz bardziej ograniczonej ilości istniejących środków przeciwdrobnoustrojowych.²⁶¹

Wniosek

Dokładna, bieżąca ocena zainfekowanych ran to kluczowy czynnik w identyfikacji i wyborze właściwej ścieżki leczenia. Nieumiejętność zapewnienia odpowiednich ścieżek leczenia osobom z zainfekowaną raną obciąża zarówno jednostkę, jak i całe społeczeństwo.

Zbędne leczenie

P Czy ryzyko zbędnego leczenia i jego potencjalnego wpływu na rozwój oporności jest wyraźnie zauważane?

Teza

Nadużywanie środków przeciwdrobnoustrojowych ma negatywny wpływ na zdrowie i korzyści społeczne, oraz na dostępność efektywnego leczenia w przyszłości.

Dyskusja

Wybór produktu przeciwdrobnoustrojowego opiera się na wiedzy, że taki plan leczenia będzie korzystny dla pacjenta. Jeśli decyzja o zastosowaniu środków przeciwdrobnoustrojowych wynika ze zgadywania, nie zaś obiektywnych kryteriów, nigdy nie osiągniemy równowagi między skutecznością a efektywnością.²⁸⁹ Nie tylko jest to klinicznie bezużyteczne, lecz także wpływa na rosnące obciążenie ekonomiczne leczeniem ran, co w dalszej perspektywie obniży dostępność produktów.²⁹⁰ w obecnych czasach rzeczywiście bardzo ważne jest zachowanie kruchej równowagi między przychodami a wydatkami.²⁹¹

Mimo rosnącej świadomości o znaczeniu rozsądnego stosowania antybiotykoterapii, Gurgun²⁹² wykazał, że w jednej z placówek podstawowej opieki zdrowotnej 57% wszystkich pacjentów z ranami dostało antybiotyki, a 13% otrzymało więcej niż jeden cykl leczenia. Niestety, Gurgun stwierdza, że takie interwencje wydają się niezwiązane z kondycją rany

i wnioskuje, że w pewnych warunkach klinicznych nadużywa się antybiotykoterapii. Nie są to odosobnione przypadki; rzeczywiście, Komitet ds. Ochrony Środowiska Naturalnego, Zdrowia Publicznego i Bezpieczeństwa Żywności jasno określił, że niewłaściwe przepisywanie środków przeciwdrobnoustrojowych przez lekarzy to poważne źródło ich nadużywania, co z kolei wpływa na coraz częstsze pojawianie się oporności.²⁶¹ Ponadto nie bez znaczenia pozostaje presja na lekarzy ze strony pacjentów, proszących o przepisanie środków przeciwdrobnoustrojowych, zwłaszcza antybiotyków. Jest to dodatkowy niekorzystny czynnik, którym należy się zająć.²⁶¹ Tak więc znaczenie edukacji zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy klinicznych w zakresie prawidłowego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych jest niezwykle ważne w zwalczaniu nadużywania takich terapii. Takie strategie są bardzo istotne przy uświadamianiu ludziom związku między nadużywaniem antybiotyków a ryzykiem powstania oporności, co stanowi prawdziwe, rosnące zagrożenie dla zdrowia publicznego.^{93,261}

Wniosek

Niewłaściwe przepisywanie antybiotyków (zwłaszcza środków przeciwdrobnoustrojowych) przez lekarzy to poważne źródło ich nadużywania i wpływa na coraz częstsze powstawanie oporności. Edukacja zarówno pacjentów, jak i specjalistów zdrowotnych jest niezwykle istotna dla wprowadzenia zmian, w wyniku których właściwe stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych to klucz do pomyślnych wyników.

Rola pacjenta

P Czy pacjentów uważa się za równorzędnych partnerów w planowaniu interwencji w zakresie leczenia ran?

Teza

Pacjent pozostaje w centrum podejmowania decyzji klinicznych. Ma to podwójny skutek - jest najlepsze dla pacjenta i opiera się na wiedzy.

Dyskusja

Potrzeby pacjenta w leczeniu przewlekłych ran często utrzymują się miesiącami, latami, a nawet przez całe życie. Dlatego planowanie leczenia ran wymaga

mocnej pozycji pacjentów i ich rodzin oraz ich udziału w procesie podejmowania decyzji, a także dbałości o to, by byli zadowoleni z otrzymywanej opieki. Probst i współpracownicy²⁷⁵ wykazali, że pacjenci i ich rodziny otrzymują od specjalistów zdrowotnych niewiele wsparcia i informacji praktycznych. w innej literaturze zauważono, że specjaliści zdrowotni powinni włączać pacjentów i ich rodziny w proces świadczenia opieki, informując ich i udzielając rad na temat leczenia ran, wskazując, skąd wziąć opatrunki i w jaki sposób wybierać właściwy, oraz jak radzić sobie z objawami związanymi z raną.²⁷⁵

Możliwość zakupu antybiotyków bez recepty w niektórych krajach sprawia, że pacjent sam kontroluje przebieg swojego leczenia. Niekiedy pacjenci przekonują lekarza do przepisania antybiotyku. Jeśli lekarze wydają więcej antybiotyków, świadczy to o ich malejącej mocy decyzyjnej. We wcześniej pacjent po prostu prosił lekarza o poradę i się do niej stosował

Nadużywanie środków przeciwdrobnoustrojowych ma negatywny wpływ na zdrowie i korzyści społeczne, oraz na dostępność efektywnego leczenia w przyszłości

zaś obecnie konsultacja przebiega w formie wymiany informacji między równorzędnymi partnerami. To oznacza, że lekarz nie jest już jedynym "ekspertem" w swoim gabinecie, ponieważ pacjent może przyjść równie dobrze uzbrojony w szczegółowe, choć czasem połowicznie przetrzymane informacje uzyskane w internecie.

Pacjenci zwykle uważają, że potrzebują antybiotyku, jeśli są chorzy lub osłabieni, nawet jeśli infekcja ma charakter wirusowy. Mocna pozycja w formie zaangażowania i edukacji pacjentów oraz ich rodzin jako partnerów w procesie świadczenia opieki ułatwia, między innymi, proaktywne zachowania związane z poszukiwaniem pomocy medycznej.²⁹³ Mocna pozycja może oznaczać różne rzeczy dla różnych ludzi. w założeniu specjaliści zdrowotni powinni traktować pacjentów i ich rodziny jak równorzędnych partnerów, wysłuchać ich uwag oraz zachęcać ich do udziału w procesie podejmowania decyzji wedle ich możliwości. Ponadto pacjenci i ich rodziny powinni wykazywać wiarę w swoje możliwości do przyjęcia współodpowiedzialności za codzienną opiekę.

Wymaga to także, aby specjaliści zdrowotni zapewnili pacjentom dostęp do bieżącej edukacji i wsparcia w samodzielnej obsłudze w obrębie wszystkich potrzebnych dziedzin.²⁹⁴ Ten wymóg można realizować, informując o celu stosowania antybiotyków lub środków przeciwdrobnoustrojowych.

Wniosek

Ograniczenie stosowania antybiotyków/środków przeciwdrobnoustrojowych wymaga zaangażowania pacjentów i ich rodzin. Pacjenci i ich rodziny muszą mieć mocną pozycję. Środkiem do osiągnięcia tego celu może być multidyscyplinarny zespół leczenia ran. Pielęgniarki i lekarze powinni mieć wystarczające umiejętności, aby dać pacjentom mocną pozycję, a także przeznaczyć odpowiednią ilość czasu na ocenę sytuacji pacjenta.

Organizacja

Ten rozdział opisuje kwestie sporne widziane z perspektywy administratorów służby zdrowia.

Ogólna organizacja w leczeniu ran

P Czy organizacja ma wpływ na leczenie pacjentów z niegojącymi się ranami?

P Czy organizacja w zakresie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych ma wpływ na rozwój oporności na takie środki w leczeniu ran?

Dostęp do leczenia

P Czy pacjenci mają równy dostęp do leczenia (na przykład leczenia infekcji)?

Kompetencje

P Czy leczeniem ran w przypadku infekcji powinien zajmować się personel, czy też wyłącznie osoby przeszkolone w ocenie i leczeniu pacjentów z zainfekowanymi ranami?

P Czy edukacja ma jakikolwiek wpływ?

Inne wpływy

P Czy należy monitorować stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych w sytuacjach nieterapeutycznych?

P Czy pomogłoby monitorowanie produkcji rolnej i wykorzystania produktów przeciwdrobnoustrojowych w sektorze podstawowym i drugorzędowym?

Obecnie wyspecjalizowane leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest ważną częścią opieki zdrowotnej. Konieczność formalnej edukacji ma kluczowe znaczenie. Zorganizowany sektor leczenia ran powinien być integralną i przyżytą częścią systemu opieki zdrowotnej. w tej sekcji opiszemy i ocenimy propozycje modeli.^{2,295-297}

Gdzie obecnie jesteśmy Organizacja

Idealną koncepcją wydaje się centrum leczenia ran, zatrudniające multidyscyplinarne, dobrze wykształconych pracowników pracujących w pełnym wymiarze godzin nad problemami ran, zdolnych zapewnić opiekę pacjentom ze wszystkimi rodzajami ran przez cały cykl leczenia.^{2,295}

Pracownicy tego centrum powinni być rekrutowani z odpowiednich specjalizacji i z zespołu multidyscyplinarnego.

W ramach podstawowej opieki, takie zespoły powinny organizować plany leczenia w sektorze podstawowym i w lokalnych szpitalach. Powinny też koordynować nauczanie i edukację lokalnych specjalistów zdrowotnych.²⁹⁸ Zespół powinien także stanowić centralną organizację konsultacyjną dla pacjentów z ranami w lokalnym regionie, a w razie problemów z gojeniem się, powinien też służyć jako jednostka kierująca do wyspecjalizowanych centrów leczenia ran.

Dostęp do leczenia

Fortinsky et al.²⁹⁹ wykazali, że prawdopodobieństwo hospitalizacji jest znacznie wyższe w przypadku pacjenta objętego opieką domową, który ma ranę niż w przypadku pacjenta, który jej

nie ma. To sugeruje, że odpowiednie leczenie zainfekowanych ran jest niezwykle ważne dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta, ponieważ infekcje przyczyniają się do zwiększonej zachorowalności, śmiertelności oraz ogólnie wpływają negatywnie na zdrowie i korzyści społeczne.²⁹⁹ Leczenie niegojących się, zainfekowanych ran wymaga multidyscyplinarnych metod i pracy w zespole.²⁹⁹ Na przykład, w przypadku stopy cukrzycowej, infekcja ma niszczycielskie skutki; dlatego szybka diagnoza oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego są bardzo istotne i mogą zapobiec utracie kończyny lub zagrożeniu życia.³⁰⁰

Edukacja

Niektóre przeglądy Cochrane badały wpływ różnych strategii edukacyjnych na wyniki kliniczne, stwierdzając, że edukacja interdyscyplinarna, drukowane materiały oraz spotkania edukacyjne mogą wpłynąć pozytywnie na proces i na wyniki pacjentów.³⁰¹⁻

³⁰³ Dowody sugerują, że warto inwestować w strategię edukacyjne, skupiając się na mieszanych metodach i specjalizacjach, ponieważ takie interwencje wpływają pozytywnie na wyniki kliniczne. Wiadomo również, że opieka świadczona pacjentom z ranami zależy od wiedzy i doświadczenia danego lekarza klinicznego; dlatego edukacja i szkolenie mają kluczowe znaczenie dla uzyskania lepszych wyników klinicznych.³⁰⁴

Którego modelu należy użyć przy organizacji i edukacji o środkach przeciwdrobnoustrojowych?

Pierwsze pytanie, na które należy znaleźć odpowiedź to jaka jest rola laboratorium mikrobiologicznego w prowadzeniu antybiotykoterapii związanej z leczeniem ran?²⁹⁸

- 1 Dane mikrobiologiczne są ważne, aby potwierdzić, czy wybrany sposób leczenia jest właściwy
- 2 Mikrobiolog może odegrać ważną rolę, doradzając, czy leczyć ranę, a jeśli tak, to którym antybiotykiem

3 Większość lekarzy klinicznych przepisuje antybiotyki o szerokim spektrum zanim zajądą do raportu mikrobiologicznego i, w wielu przypadkach, leczenie może być niewłaściwe lub niepotrzebne; może mieć to poważny wpływ na budżety szpitali. Ponadto antybiotyki o szerokim spektrum mogą oddziaływać niekorzystnie na normalną florę przewodu pokarmowego, potencjalnie narażając pacjentów na zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile* i powodując selekcję opornych szczepów bakterii (np., odporny na wankomycynę *Enterococcus*)³⁰⁵

4 Rola laboratorium mikrobiologicznego polega na określaniu izolatów ważnych klinicznie, wykonywaniu testów wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe, a potem dostarczaniu wskazówek co do najbardziej odpowiedniego leczenia³⁰⁶

5 Wsparcie ze strony mikrobiologów pomoże w pomyślnym leczeniu ran oraz w kontroli stosowania antybiotyków, ograniczając w ten sposób rozprzestrzenianie się bakterii opornych na antybiotyki.

Drugie pytanie dotyczy zatem najlepszego modelu organizacyjnego i edukacyjnego, odpowiedniego dla leczenia ran, zwłaszcza w odniesieniu do profilaktyki i leczenia środkami przeciwdrobnoustrojowymi pacjentów z ranami, oraz tego, w którym miejscu tego organizacyjnego/edukacyjnego modelu należy umieścić mikrobiologa, aby zapewnić jak najlepszy, stały dialog między działem mikrobiologii a lekarzem zajmującym się raną.

Aby osiągnąć te cele, należy zadbać o to, by:

- 1 Pobierać próbki z ran tylko wtedy, gdy badanie mikrobiologiczne może przynieść korzyści (rany z klinicznymi oznakami infekcji, lub te, które nie mogą się zagoić przez infekcję)
- 2 Mikrobiolog znał kondycję kliniczną rany

3 Mikrobiolog znał metody pobierania próbek z rany i był świadomy wymagań lekarza oraz tego, jak szybko potrzebne są wyniki

4 Lekarz znał uzasadnienie dla wskazówek przekazanych przez mikrobiologa (na przykład, że mieszana hodowla bakterii tlenowych i beztlenowych może oznaczać nie tylko "brudną" ranę, lecz także wskazywać na synergicę

mikroorganizmów).²⁸ Dzięki uwzględnieniu mikrobiologii w multidyscyplinarnym modelu organizacyjnym/edukacyjnym, można uzyskać znaczne oszczędności w kosztach i czasie, czego efektem będzie szybkie i odpowiednie leczenie pacjenta.

Modele używane obecnie

Ogólne leczenie ran

Skupiając się na modelu organizacyjnym i edukacyjnym stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w obszarze ran, rzadko opisuje się funkcjonalne modele kliniczne. Jednak ten model wykorzystano w multidyscyplinarnej/multispecjalizacyjnej organizacji. Jest on integralną i przyjętą częścią systemu opieki zdrowotnej.^{2,295,297,307} w tych centrach stworzono specjalny model współpracy między pracownikami centrum a działem mikrobiologii w szpitalu.^{2,307} Oprócz bliskiej współpracy zespołowej w diagnozowaniu infekcji bakteryjnych oraz leczeniu szczególnie zainfekowanych ran, wprowadzono cotygodniowe wizyty starszego mikrobiologa (konsultanta/profesor) w centrum leczenia ran. Podczas takich wizyt omawia się przypadki wszystkich pacjentów leczonych środkami przeciwdrobnoustrojowymi, zwłaszcza antybiotykami, i tworzy się szczegółowy plan leczenia dla każdego pacjenta. Mikrobiolog uczestniczy także w obchodach klinicznych, aby lepiej zapoznać się z wyglądem ran, gdy pobiera się z nich wymazy. z punktu widzenia mikrobiologa, stanowi to lepsze tło do oceniania, omawiania i zalecania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran.



Pierwsze pytanie, na które należy znaleźć odpowiedź, jest takie: jaka jest rola laboratorium mikrobiologicznego w prowadzeniu antybiotykoterapii związanej z leczeniem ran?



Czy ogólnie istnieją wcześniejsze przykłady funkcjonowania podobnych typów organizacyjnych, albo takich związanych ze współpracą z mikrobiologiem? Choć nie na najwyższym poziomie, ogólne centralne struktury multidyscyplinarne wykazują lepszą ciągłość i standaryzację w zakresie cyklu leczenia, dając 83% pomyślnych cykli, 80% zadowolających diagnoz ran, oraz odpowiednio 90% i 73% udanych interwencji zachowawczych i chirurgicznych.³⁰⁸ Ponadto, multidyscyplinarne podejście do leczenia ran, zarówno w sektorze podstawowej opieki zdrowotnej, jak i w szpitalach, wykazało zmniejszoną ilość wizyt domowych i zakresu stosowanych produktów.^{309,310} Dzięki standaryzacji planów leczenia poprawie uległo leczenie niektórych niegojących się ran.^{307,311}

Jedną z najważniejszych części opisanego tutaj modelu organizacyjnego jest standaryzowany program edukacyjny dla wszystkich zaangażowanych pracowników.³¹² Edukacja to jedna z podstaw takiej organizacji, a celem na przyszłość powinno być uzyskanie ogólnego porozumienia w sprawie minimalnego potrzebnego programu edukacyjnego.³¹³

Pacjenci z cukrzycowym owrzodzeniem stóp

Stan pacjentów z zainfekowanym owrzodzeniem stopy cukrzycowej początkowo stanowi nie wielki problem, lecz często się pogarsza przy braku odpowiedniego leczenia.^{319,320} w zależności od tego, gdzie pacjent zgłasza się pod opiekę, placówki świadczące opiekę podstawową, lekarze kliniczni pogotowia, interniści lub szpitale często są odpowiedzialni przede wszystkim za wstępne leczenie infekcji stopy cukrzycowej. Wstępne leczenie obejmuje podjęcie decyzji, kiedy i z kim skonsultować sprawy wykraczające poza zakres praktyki lub kompetencji lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Zapewnienie optymalnej opieki zwykle wymaga zaangażowania lekarzy klinicznych z różnych specjalności, obejmujących na przykład endokrynologię, dermatologię, podiatrię, chirurgię ogólną, naczyniową i plastyczną, leczenie rany, a czasami psychologię lub pracę społeczną.

Specjaliści chorób zakaźnych lub mikrobiologii klinicznej często mają swój cenny wkład, zwłaszcza w przypadku poważnej infekcji stopy cukrzycowej, złożonej, leczonej uprzednio lub wywołanej przez patogeny odporne na antybiotyki. w związku z różnorodnością organizmów chorobotwórczych i brakiem ogólnie przyjętych, opartych na dowodach algorytmów leczenia antybiotykowego, takie konsultacje byłyby szczególnie ważne dla lekarzy klinicznych, którzy są mniej zaznajomieni ze złożoną antybiotykoterapią.

Wykazano wielokrotnie, że leczenie zapewniane przez dobrze skoordynowany, multidyscyplinarny zespół poprawiało wyniki.^{298,307,314–319} Dwa badania retrospektywne wykazały mniejszy odsetek amputacji po powołaniu zespołu multidyscyplinarnego do leczenia infekcji stopy cukrzycowej.^{320,321} Prospektywne badanie obserwacyjne także stwierdziło obniżoną ilość nawracających owrzodzeń stóp, przy udziale zespołu multidyscyplinarnego.³²²

Wariantem zespołu multidyscyplinarnego jest zespół szybkiego reagowania dla stopy cukrzycowej, który może się składać z lekarzy klinicznych zgrupowanych *ad hoc*, którzy opanowali przynajmniej niektóre z

podstawowych umiejętności leczenia infekcji stopy cukrzycowej.³²³ Umiarkowane i poważne infekcje stopy często wymagają ingerencji chirurgicznej.

Ciężkie infekcje stanowią bezpośrednie zagrożenie utraty życia lub kończyny i wymagają pilnej konsultacji chirurgicznej. Specjalizacja chirurga ma mniejsze znaczenie niż jego doświadczenie i zainteresowanie infekcjami stopy cukrzycowej oraz znajomość anatomii stopy. Po zabiegu chirurgicznym ranę należy odpowiednio opatrzyć i zabezpieczyć.

Z punktu widzenia klinicznego zalety wprowadzenia modelu organizacyjnego w leczeniu ran wydają się jasne, ale w systemie Cochrane nie ma jednak jeszcze dowodów na najwyższym poziomie. Opisany model multidyscyplinarny daje jednak wyjątkową możliwość rekrutacji odpowiedniej liczby pacjentów do badań klinicznych i podstawowych oraz do uzyskania dowodów dotyczących materiałów i procedur stosowanych w leczeniu zainfekowanych ran.

Kwestie sporne

Organizacja w leczeniu ran

P Czy organizacja ma wpływ na leczenie pacjentów z niegojącymi się ranami?

Teza

Leczenia niegojących się ran z komplikacjami takimi jak infekcja nie można rozważać w oderwaniu od pacjenta. Dlatego, aby poprawić wyniki kliniczne wymagane jest zastosowanie metod multidyscyplinarnych.

Dyskusja

Badanie sektora podstawowej opieki zdrowotnej w centrum Kopenhagi ukazuje brak odpowiedniej organizacji.³²⁴ U pacjentów z różnymi typami niegojących się ran odnotowano szereg ogólnych problemów. Ze wszystkich pacjentów z problematycznymi ranami, tylko 51% poddano stosownemu

badaniu diagnostycznym; 40% pacjentów zagrożonych owrzodzeniami żyłakowymi na nogach nie leczono kompresją; 34% pacjentów z owrzodzeniami stóp nie przebadano pod kątem cukrzycy i tylko u 50% pacjentów z odleżynami zastosowano odciążenie. Głównym problemem wydaje się być brak organizacji i opieka sprawowana przez jednostkę, a nie przez zespół, co nie zawsze leży w najlepszym interesie pacjenta.³²⁵

Potrzebny jest zespół i współpraca między wszystkimi specjalistami zdrowotnymi, aby umożliwić wysokiej jakości leczenie holistyczne³²⁶ oraz zwiększyć szanse na sukces, zwłaszcza jeśli wykorzystana zostanie talent i kreatywność wszystkich pracowników.³²⁷ Wykazano, że powołanie multidyscyplinarnych zespołów jest korzystne dla pacjentów cierpiących na skomplikowane problemy w obrębie ran, w tym infekcje. Głównym celem takiej organizacji jest poprawa profilaktyki i leczenia pacjentów ze wszystkimi rodzajami problemów dotyczących ran. Zasadniczo zostało to osiągnięte poprzez wprowadzenie multidyscyplinarnej/multispecjalizacyjnej organizacji do sektora podstawowej i drugorzędowej opieki zdrowotnej.^{2,295,297,307} Ten system składa się z centrów szpitalnych oraz mniejszych jednostek w ramach sektora podstawowej opieki zdrowotnej.

Systemy organizacji takie jak ten przyniosły pewną poprawę. Politykę skierowań uproszczono i scentralizowano. Zoptymalizowano plany leczenia, w tym diagnostykę, leczenie i profilaktykę. Wprowadzono różne rodzaje usług edukacyjnych, badań podstawowych i klinicznych oraz programów profilaktycznych. Należy także zorganizować modele współpracy w relacjach między szpitalem a sektorami społecznymi.

Wniosek

Jeśli strategia leczenia zostanie zorganizowana z wykorzystaniem funkcji zespołu multidyscyplinarnego wyniki kliniczne nieogracanych się ran z komplikacjami takimi jak infekcje ulegną poprawie pod kilkoma względami.

P Czy organizacja w zakresie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych ma wpływ na rozwój oporności bakterii w leczeniu ran?

Teza

W modelach organizacyjnych nie ustalono jeszcze dowodów dotyczących tego tematu mimo istnienia dowodów wysokiego stopnia w systemie Cochrane z zakresu strategii dotyczących właściwego stosowania antybiotyków.

Dyskusja

Według naszej wiedzy, ten rodzaj organizacji został opisany tylko w modelu centrum multidyscyplinarnego/multispecjalizacyjnego.^{2,307} Dowody kliniczne pokazują w nim, że czas na uzyskanie diagnozy mikrobiologicznej, rozpoczęcie leczenia i kontrolę leczenia przeciwdrobnoustrojowego można zredukować przy użyciu tego modelu. Dzięki jego wprowadzeniu poprawie uległy wyniki leczenia, a ryzyko rozwinięcia oporności bakterii zostało ograniczone.

Strategiami wspomagającymi wybór właściwego antybiotyku w celu ograniczenia rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe zajmują się organizacje krajowe i międzynarodowe. Ze względu na to, że oporność zwykle różni się zależnie od regionu, a czasem nawet od lokalnych stref administracyjnych, pojawia się konieczność wprowadzenia systemów organizacyjnych zarówno na poziomie krajowym, jak i lokalnym.⁶ Programy racjonalizacji stosowania antybiotyków (ABS, antibiotic stewardship) mogą uwzględniać szereg różnych interwencji, z czego niektóre obejmują edukację i wytyczne; listy leków i ograniczenia w przepisywaniu; analizy i informacje zwrotne dla dostawców; techniki komputerowe wspierające podejmowanie decyzji; oraz rotację antybiotyków.³²⁸⁻³³⁰ Odpowiedni ABS pozwala na wybór właściwego antybiotyku, optymalizację dawki i okresu przyjmowania, minimalizację toksyczności i warunków selekcji opornych patogenów.³³⁰

Strategie przyjęte by kierować odpowiednim stosowaniem antybiotyków są najczęściej oparte na interwencjach stwarzających zachęty nie oparte na kwestiach finansowych i zwykle są

klasyfikowane jako inicjatywy perswazyjne (ułatwiający zmianę postawy przy przepisywaniu leku) lub restrykcyjne (zmiana wymuszona).⁴ Te inicjatywy można podzielić dalej na następujące kategorie:

- 1 Zwykłe interwencje perswazyjne, takie jak wykorzystanie interwencji niskokosztowych (audyt, informacje zwrotne, drukowane materiały edukacyjne i szkoleniowe wizyty akademickie). Ponadto wizyty akademickie (uniwersyteckie lub niekomercyjne w celach edukacyjnych) oraz stosowanie najlepszych praktyk lub uzgodnionych wytycznych mogą stanowić pomyślną interwencję poprawiającą sposób przepisywania antybiotyków³³¹
- 2 Proste interwencje restrykcyjne wykazały statystycznie wyższe ograniczenie ilości niewłaściwie przepisywanych antybiotyków³³²
- 3 Złożone, wielokierunkowe interwencje wydają się najskuteczniejszym mechanizmem ograniczającym

Dostęp do leczenia to funkcja dostępności, odpowiednich interwencji, wiedzy i umiejętności personelu klinicznego oraz spraw finansowych

powstawanie oporności na antybiotyki i niewłaściwe stosowanie antybiotyków.^{333,334} Literatura dokumentująca efektywność kosztową takich interwencji nie jest obszerna, lecz stale się poszerza.

Wniosek

Podsumowując, nie ma dowodów na najwyższym stopniu w systemie Cochrane dotyczących tej kwestii spornej. Istnieją jednak pewne dowody, że wśród wyników leczenia pacjentów, organizacji opieki zdrowotnej i społeczeństwa zajdzie poprawa, gdy zostanie zorganizowane leczenie ran, zarówno jako ogólny obszar, jak i w konkretnej kwestii stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Dostępne są różne modele. Wykazano, że na poprawę wyników wpływają zarówno zespoły zajmujące się określonym typem rany, jak i większe wyspecjalizowane centra leczące różne rodzaje ran i stosujące różne terapie. Mimo że model centrum multidyscyplinarnego/multispecjalizacyjnego wydaje się optymalnym rozwiązaniem w przypadku leczenia ran, to jego efektywność kosztowa nie została jeszcze ustalona.

Dostęp do leczenia

P Czy pacjenci mają równy dostęp do leczenia infekcji?

Teza

Pacjenci nie zawsze mają równy dostęp do leczenia; jednak dostęp do usług związanych z leczeniem ran jest ściśle związany z możliwością uzyskania dobrych wyników klinicznych

Dyskusja

Dla osób z zainfekowaną raną istotne jest, aby ich potrzeby kliniczne zostały zaspokojone w odpowiedni sposób i we właściwym czasie. Jedną z najważniejszych rzeczy, jakich nauczyliśmy się w trakcie istnienia

EWMA jest wyraźna różnica między patofizjologicznymi procesami w ranach gojących się i niegojących się. Głównym wnioskiem jest to, że nieprzywiązywanie wagi do klinicznych objawów zainfekowanej rany znacznie ogranicza

możliwości postawienia właściwej diagnozy i zaplanowania następującego leczenia.³¹² Diagnozę należy oczywiście stawiać możliwie najwcześniej, ponieważ jej brak narazi pacjenta na ryzyko infekcji ogólnoustrojowej, a nawet śmierci.³⁰⁰ Dlatego oczywiste wydaje się to, że dostęp do odpowiedniego leczenia zainfekowanych ran jest ściśle związany z możliwością uzyskania dobrych wyników klinicznych. Co ciekawe, badanie, które przeprowadzili McCluskey i McCarthy³³⁵ wykazało, że spośród 150 pielęgniarek, które zajmują się opieką w przypadkach nagłych, większość uważała, że są przygotowane do oceny rany tylko w stopniu umiarkowanym. To sugeruje, że w praktyce panuje pewna dezorientacja, a co za tym idzie, potrzeby pacjentów z zainfekowanymi ranami nie zawsze są zaspokajane w odpowiedni sposób.

Wniosek

Na odpowiedni dostęp do leczenia wpływają między innymi dostępność odpowiednich interwencji, wiedzy i umiejętności personelu klinicznego oraz kwestii finansowych. Ważne jest, aby zaspokajać potrzeby kliniczne osób z zainfekowanymi ranami w odpowiednim czasie. w przeciwnym razie będzie to miało negatywny wpływ na możliwość osiągnięcia dobrych wyników klinicznych.

Kompetencje

P Czy leczeniem ran w przypadku infekcji powinien zajmować się personel, czy też osoby przeszkolone w zakresie oceny i leczenia pacjentów z zainfekowanymi ranami?

Teza

Pacjentami z zainfekowanymi ranami powinny zajmować się tylko osoby przeszkolone i posiadające kompetencje w leczeniu ran.

Dyskusja

Pracownicy służby zdrowia są odpowiedzialni za objęcie pacjentów z zainfekowanymi ranami bezpieczną, opartą na dowodach opieką kliniczną. Kompetencje i zdolność wykonywania praktyki w sposób bezpieczny i efektywny to podstawy pozwalające zapewnić bezpieczeństwo osobom znajdującym się pod opieką pracowników służby zdrowia.³³⁶ Ta koncepcja odpowiada

zasadom bezpieczeństwa wobec pacjentów,²⁶³ dążeniu do przejrzystości i jakości świadczenia usług zdrowotnych.²⁴⁵ Ponadto jest to zgodne z programem bezpieczeństwa pacjentów WHO.²⁶⁴

Wpływ infekcji rany na pacjenta ma poważny charakter, ponieważ wiąże się ze znacznym wzrostem zachorowalności i śmiertelności.²⁶⁹ Infekcja rany wydłuża pobyt w szpitalu, podnosi koszty opieki zdrowotnej oraz wpływa negatywnie na zdrowie i korzyści społeczne.²⁶⁹ Wczesne rozpoznanie infekcji i szybka interwencja z zastosowaniem odpowiedniego leczenia mają kluczowe znaczenie dla poprawy wyników klinicznych.³⁰⁰ Aby to osiągnąć, bardzo ważne są kompetencje z dziedziny leczenia ran.³³⁵ Nieustanny rozwój zawodowy to proces trwający całe życie, który w efekcie pozwala pracownikom służby zdrowia rozwinąć i zachować wiedzę, umiejętności, przekonania i kompetencje potrzebne do właściwego leczenia ran w praktyce.³³⁶ Znaczenie wiedzy w podejmowaniu efektywnych decyzji klinicznych w leczeniu ran jest rzeczywiście dobrze uzasadnione.³³⁷⁻³⁴¹

Wniosek

W przypadku osób z zainfekowanymi ranami, zapewnienie odpowiedniej opieki we właściwym czasie jest ściśle związane z zasadami bezpieczeństwa pacjenta. Bardzo ważne są kompetencje osób zajmującymi się pacjentami z zainfekowanymi ranami.

P Czy edukacja ma jakikolwiek wpływ?

Teza

Edukacja jest ważna dla rozwoju kompetencji z zakresu leczenia ran; ważna jest jednak także umiejętność wykorzystania wyuczonej wiedzy w praktyce.

Dyskusja

Krajowe badanie przekrojowe wykazało, że niemal wszyscy lekarze pierwszego kontaktu (98%) uważają, iż gojenie się ran w istotny sposób wpływa na pacjentów; tymczasem niewielu (16%) rozumiało podstawową

fizjologię procesu gojenia się ran.³⁴² Zwrócono również uwagę na to, że czas już zintegrować wiedzę o gojeniu się ran, naprawie tkanki, długoterminowym zabliznianiu oraz rehabilitacji.³⁴³

Spostrzegana kontrola, czyli przekonanie, że ma się bezpośredni wpływ na wyniki (na przykład w przypadku infekcji rany), to ważna zmienna w przewidywaniu zamierzonego zachowania danej osoby.³⁴⁴

Spostrzegana kontrola zależy od wielu czynników, takich jak wiedza, umiejętności, czas, możliwości, autonomia i zasoby - z których wszystkie gwarantują rozwój w planowaniu usług.³⁴⁴ Indywidualne cechy każdego lekarza klinicznego wpływają na jego umiejętności rozwiązywania problemów w kontakcie z pacjentami z zainfekowaną raną. Spośród tych cech, otrzymana edukacja jest głównym czynnikiem wpływającym na efektywne podejmowanie decyzji. Kluczowe znaczenie przy pewności, że lekarze kliniczni udzielają opieki, która jest odpowiednia dla pacjentów z zainfekowanymi ranami³⁴⁷ ma jakość uzyskanej przez nich wiedzy.

Daleko idące znaczenie w leczeniu ran mają również wewnętrzne i zewnętrzne wpływy na zachowanie. Ważną rzeczą ponadto są możliwości, które w tym przypadku oznaczają środowisko pracy, w jakim działa lekarz kliniczny, i które wpływa na podejmowane przez niego decyzje. W rzeczywistości istnieje wiele czynników organizacyjnych i środowiskowych w otoczeniu klinicznym, które wpływają na zdolność danej osoby do działania w określony sposób.³⁴⁵

Wniosek

Aby zmniejszyć ilość zainfekowanych ran, nie wystarczy tylko zapewnienie edukacji i szkolenia; ważne jest także dostarczenie odpowiednich zasobów, tak by zapewnić potrzebne możliwości praktykowania tego, co zostało

wyuczone. Kluczową rolę odgrywa kultura organizacyjna miejsc, gdzie udziela się opieki. Kierownictwo powinno to zrozumieć i dbać o środowisko, w którym najlepsze zabiegi podjęte w leczeniu ran staną się rzeczywistością w otoczeniu klinicznym. Wiedza przychodzi z czasem i wymaga informacji zwrotnej w postaci danych.

Inne wpływy

P Czy należy monitorować stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych w sytuacjach nieterapeutycznych?

Teza

Tak.

Dyskusja

Środki przeciwdrobnoustrojowe są stosowane w wielu sytuacjach nieterapeutycznych, zwłaszcza do utrzymania higieny w szpitalach, klinikach, szkołach, żłobkach, domach opieki, toaletach, centrach rozrywki, biurach, kuchniach, restauracjach, hotelach, zakładach przetwórstwa żywności, rzeźniach i gospodarstwach rolnych. Odpowiednie stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych jest konieczne, aby ograniczyć i zapobiegać rozprzestrzenianiu się chorób. Ich zastosowanie powinno być ograniczone do najpotrzebniejszych przypadków i odbywać się według zasad najlepszej praktyki, ponieważ ich niewłaściwe wykorzystanie wpływa na rozwój szczepów opornych. Należy kontrolować nierozsądne stosowanie, lecz rozmiar problemu w dużej mierze pozostaje nieznanym. W Europie istnieją systemy monitorowania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w praktyce medycznej i weterynaryjnej, nie są one jednak w pełni miarodajne. Potrzebnych jest więcej badań na temat tego, gdzie i w jaki sposób szczepy oporne na środki przeciwdrobnoustrojowe ewoluują i rozprzestrzeniają się.

Wniosek

Szersze systemy monitorowania przeciwdrobnoustrojowego dałyby więcej informacji na temat pochodzenia i rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Ekonomika

Poniżej przedstawiamy listę kwestii spornych omawianych w tym rozdziale:

- P Jakie są konsekwencje ekonomiczne wynikające z braku odpowiedniej diagnozy we właściwym czasie?
- P Jaka jest efektywność kosztowa leczenia antyseptykami względem antybiotyków (nie tylko cena, ale także koszty społeczne)?
- P Czy taniej jest amputować kończyny pacjenta z zainfekowaną raną, niż leczyć (zachowawczo) antybiotykami?
- P Czy ograniczenia stosowania produktów ze względu na ich cenę mają konsekwencje, i jakie są to konsekwencje?

Gdzie obecnie jesteśmy Ryzyko dla pacjentów a podwyższone obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej

Niegojące się rany są związane z długotrwałą terapią, z opóźnionym leczeniem lub bez niego, oraz wysokim odsetkiem komplikacji, co często skutkuje dużym obciążeniem finansowym, zarówno z punktu widzenia społeczeństwa, jak i dostawców opieki zdrowotnej.^{3,346,347} Przewlekłe owrzodzenia dotyczą około 1% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych.^{348,349} Ogólnie przyjmuje się - tam, gdzie prowadzone są odpowiednie badawcze protokoły leczenia - że około 50% owrzodzeń zagoi się w ciągu 4 miesięcy, 20% w ciągu 4 miesięcy do 1 roku, 20% nie zagoi się

przez okres 2 lat, a około 8% nie zagoi się w ogóle, nawet po 5 latach.^{349,350} Takie dane są trudne do uzyskania w wielu krajach i różnych systemach opieki medycznej, z kilku powodów:

- 1 Brak danych dotyczących populacji
- 2 Pacjenci leczeni multidyscyplinarnie i na różnych poziomach opieki (leczenie szpitalne/ambulatoryjne, podstawowa opieka medyczna, opieka domowa, pacjenci/krewni)
- 3 Pacjenci, dla których brak danych dotyczących określonego punktu końcowego
- 4 Różnice w zakresie wykorzystanych lub dostępnych zasobów
- 5 Różne strategie leczenia
- 6 Wpływ różnych systemów refundowania
- 7 Koszt/cena zastosowanego produktu lub procedury.^{4,346,347}

Koszt finansowy niegojących się owrzodzeń to aż 2–4% budżetu opieki zdrowotnej, a jest on jeszcze niedoszacowany ze względu na brak odpowiednich danych z wielu krajów oraz rosnącą populację osób starszych i chorych na cukrzycę.⁴ Obecnie istnieją ograniczone dane na temat kosztów związanych z infekcją niegojących się ran, ponieważ wydatkowanie środków jest kalkulowane jako całkowity koszt leczenia pacjentów z różnymi ranami, lub jako koszt określonych interwencji, lub jako długość pobytu w szpitalu. Podobne problemy dotyczą pacjentów z innymi rodzajami ran, takimi jak rany ostre, rany pooperacyjne, infekcje szpitalne oraz rany o innej etiologii. Należy pilnie ocenić strategie i metody leczenia w tej grupie pacjentów, aby zredukować obciążenie związane z opieką, nie tylko w zakresie wyników klinicznych, lecz także w sposób skuteczny i efektywny kosztowo.

Owrzodzenia stopy cukrzycowej

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation)³⁴⁷ szacuje, że liczba osób żyjących z cukrzycą wzrośnie z 366 milionów w 2011 r. do 552 milionów w 2030 r. Ponadto prawie 183 miliony osób z cukrzycą nie są świadome swojej choroby.³⁴⁷ U ludzi z cukrzycą prawdopodobieństwo wystąpienia owrzodzenia stopy jest 50 razy większe niż u osób bez cukrzycy,³⁵¹ na owrzodzenia stóp cierpi 3–10% cukrzyków.³⁵¹ Co 20 sekund jedna osoba traci dolną kończynę w wyniku cukrzycy. w skali globalnej, owrzodzenie stopy cukrzycowej rozwija się u około 4 milionów osób.^{346,347} Amputacje wynikające z cukrzycy aż w 85% są poprzedzone owrzodzeniem stopy.^{346,347} Ponadto cukrzyca stanowi główną przyczynę nieurazowych amputacji i reamputacji na świecie.^{352,353} Aż u 25% szacowanej 20-milionowej populacji cukrzyków w USA rozwinię się owrzodzenie stopy cukrzycowej w trakcie ich życia.^{354,355} Około 50% owrzodzeń stopy cukrzycowej ulega infekcji, i w przybliżeniu 20% z nich doprowadzi do amputacji kończyny dolnej (lower-extremity amputation, LEA).³⁵⁶ Owrzodzenia stóp są ponadto przyczyną utraty mobilności poszczególnych pacjentów, co ogranicza ich funkcjonowanie w społeczeństwie.³⁵⁷

Referencyjne koszty roczne w UE oszacowano na €4-6 miliardów; jednak jeśli chodzi o cukrzycowe owrzodzenia stóp, koszty związane z leczeniem infekcji zależą od zaawansowania choroby, występowania infekcji i choroby tętnic obwodowych.³¹⁴ Zatem roczne koszty w Europie szacuje się nawet na €10 miliardów.³¹⁴ Bezpośrednie koszty leczenia bez amputacji to według szacunków €2157–7169, w porównaniu do leczenia z amputacją na poziomie €14409–58700 według różnych badań (bez korekty na zmiany kursu i inflację).^{346,358} Cukrzyca pochłania 12–20% środków opieki zdrowotnej, z czego 20–40% w związku z przypadkami stopy cukrzycowej.^{304,346,347} Takie konsekwencje stanowią poważny problem, ponieważ według szacunków do 2025 r. zachorowalność na cukrzycę wzrośnie do ponad 7% populacji dorosłych osób.³⁴⁷

Szacowany bezpośredni koszt leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej w USA sięga US\$20 000, a koszt poważnych amputacji kończyn to około US\$70 000.^{346,359,360} Niedawno wykonane obliczenia szacunkowe sugerują, że same owrzodzenia stopy cukrzycowej i amputacje kosztują system opieki zdrowotnej w USA około US\$30 miliardów rocznie.^{359,360} w większości systemów opieki zdrowotnej, komplikacje w obrębie kończyny dolnej to 20–40% całkowitych kosztów związanych z cukrzycą.³⁴⁶

Odleżyny

Odleżyny są stanem, któremu można w dużej mierze zaradzić, jednak mimo postępów w technologii, środkach zapobiegawczych i zwiększonych nakładów finansowych, pozostają powszechnym i nadwyrażającym problemem.³⁶¹ w skali międzynarodowej ich występowanie waha się w zakresie 8.8–53.2%,^{361–363} zaś roczna zapadalność to 7–71.6%.^{364–367} Obecność odleżyn od pewnego czasu uznaje się za wskaźnik jakości opieki,³⁶⁸ i częstotliwość ich występowania ogranicza wiarę społeczeństwa w zdolność służby zdrowia do zapewnienia skutecznej opieki w odpowiednim czasie i we właściwy sposób.²⁶⁶

Część całkowitego budżetu opieki zdrowotnej przeznaczana na leczenie odleżyn to 1% w Holandii³⁶⁹ oraz aż 4% w Wielkiej Brytanii.³⁷⁰ Trudno jednak uzyskać szczegółowe dane kosztowe dotyczące niegojących się odleżyn, ponieważ większość raportów nie obejmuje stopniowania. Na całkowity koszt leczenia odleżyn ma wpływ szereg czynników,^{4,370–372} a ilość rzetelnych danych dotyczących w szczególności kosztów związanych z niegojącymi się odleżynami jest ograniczona.⁴ Bennett³⁷⁰ w swoim badaniu oszacował, że koszt wyleczenia odleżyny kategorii IV jest około 10 razy wyższy niż koszt wyleczenia odleżyny kategorii I. Oszacowano także, że w 2000 r. koszt wyleczenia niegojącej się (w tym wypadku zainfekowanej) odleżyny kategorii IV wynosił £9670, w porównaniu do £7750 w przypadku odleżyny kategorii IV, która goiła się bez komplikacji w spodziewanych ramach czasowych.

Z perspektywy opieki zdrowotnej, 25–50% łóżek szpitalnych przeznaczonych na stany ostre jest zajętych przez pacjentów z ranami, przy czym nawet 60% z nich to przypadki niegojących się

ran (zainfekowane rany pooperacyjne, odleżyny, owrzodzenia nogi/stopy).⁴ w Wielkiej Brytanii koszty leczenia odleżyn oszacowano na 4% rocznego budżetu opieki zdrowotnej,³⁷⁰ z czego 90% wszystkich kosztów to koszty opieki pielęgniarskiej lub asystenta opieki zdrowotnej.³⁷³ Ponadto wystąpienie odleżyn przedłuża pobyt o medianę wynoszącą 4.31 dni,³⁷⁴ i wpływa na podwyższenie średnich niepokrytych kosztów szpitala (US\$37 288 względem US\$13 924; $p=0.0001$)³⁷⁵ oraz zwiększa ryzyko zgonu (ryzyko względne [relative risk, RR]=1.92; przedział ufności 95% [CI]=1.52; 2.43).³⁷⁶

Owrzodzenia nóg

W Europie bezpośredni koszt leczenia odleżyny na nodze waha się od € 2500 do €10 800 (średnio €6650), co daje średni koszt w UE na poziomie €6.5 miliarda dla samych owrzodzeń żylakowych.^{4,248,371,377}

W 1991 r., koszty leczenia owrzodzeń na nogach oszacowano na US\$775 milionów do US\$1 miliarda.³⁷⁸

W wielkiej Brytanii całkowity koszt leczenia owrzodzeń żylakowych na nogach w latach 2005/2006 szacowano na £168–198 milionów.³⁷⁹ Czynniki skorelowane pozytywnie z rosnącymi kosztami to okres aktywnej terapii, rozmiar owrzodzenia oraz obecność co najmniej jednej choroby współistniejącej.^{377,380} Jednakże dane epidemiologiczne sugerują coraz częstsze występowanie owrzodzeń, których etiologia nie jest czysto żylakowa, lecz powstają one w wyniku różnego stopnia chorób tętniczych i innych czynników komplikujących. Na chwilę obecną dostępne są ograniczone dane na temat naturalnych wyników, wykorzystania zasobów i kosztów związanych z owrzodzeniami na nogach, mieszanymi i tętniczymi.¹⁵

Badania dotyczyły analizy występowania przewlekłej choroby żylniej, sugerując, że kształtuje się to na poziomie 0.18–1.9%. w 2008 r. populacja dorosłych w UE wynosiła 414 milionów, z czego 84 miliony to osoby po 65 roku życia. Prevalencja w populacji dorosłych to 0.12–0.32%, co oznacza, że 490000–1.3 milionów takich osób w UE ma owrzodzenia na nogach. Występowanie

Odleżyny są stanem, któremu można w dużej mierze zaradzić, jednak mimo postępów w technologii, środków zapobiegawczych i zwiększonych nakładów finansowych, pozostają powszechnym i nadwyrężającym problemem

owrzodzeń na nogach wzrosło wśród starszej populacji (103 na każde 10000 osób w wieku ≥ 70 lat),³⁸¹ przy występowaniu owrzodzeń żylakowych na nogach wśród populacji w wieku 65 na poziomie 1.16%, oznacza to, że każdego roku owrzodzenia na nogach pojawiają się u ³⁸² 980000 osób w UE. Herber et al. twierdzili,

że obecność owrzodzeń na nogach wpływa na pacjenta nie tylko pod względem fizycznym, lecz także społecznym i psychologicznym. w badaniu przeprowadzonym w Hamburgu (Niemcy) oceniającym zależność kosztów i choroby, roczny koszt owrzodzeń na dolnej części nogi wynosił średnio €9060/na pacjenta/na rok (€8288 kosztów bezpośrednich, €772 kosztów pośrednich). Analizy zmiennych objaśniających sugerują, że wczesne, interspecjalizacyjne leczenie choroby może obniżyć koszty terapii.³⁸³

Wykorzystanie ekonomiki zdrowia w celu lepszego leczenia nieogojących się owrzodzeń

W ostatnich latach pozytywne przykłady pokazały możliwość ograniczenia kosztów i wykorzystania

zasobów, przy jednoczesnej znaczącej poprawie jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (health-related quality of life, HRQoL) chorych pacjentów. Pomyślnie zrealizowane projekty często oparte są na szerszej perspektywie, uwzględniając nie tylko koszty opatrunków i innych materiałów, ale także koszty zatrudnienia pracowników, częstotliwość zmiany opatrunków, całkowity czas gojenia się oraz jakość warunków życia.³⁵⁸

Ekonomika zdrowia i organizacja opieki

Badania i ocena systemów oraz organizacji leczenia ran nie są powszechne, mogą jednak dostarczyć cennych i użytecznych informacji pozwalających poprawić wyniki. Należy także mieć świadomość kosztów związanych z nieoptymalnym leczeniem owrzodzeń.

Najważniejszym czynnikiem stwierdzonym w większości badań z zakresu ekonomiki zdrowia, zwłaszcza na polu infekcji stopy cukrzycowej, jest organizacja opieki i brak koordynacji między różnymi dyscyplinami oraz poziomami opieki.^{354-356,384-392} Badania ekonomicznych kosztów owrzodzeń stopy cukrzycowej, gdzie obserwowano pacjentów do chwili wyleczenia, niezależnie od poziomu opieki, okazały się przełomowe dla badań stopy cukrzycowej i konieczności koordynacji wiedzy i dyscyplin, aby pomóc uniknąć amputacji i umożliwić leczenie owrzodzenia.³⁴⁶ Te wnioski zostały potwierdzone na podstawie różnych systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, wskazując niebezpieczeństwa związane z fragmentaryczną opieką oraz faktem, że zbyt wielu pracowników opieki zdrowotnej leczy zbyt małą ilość pacjentów, by zyskać doświadczenie, oraz nie potrafi z tego względu rozpoznać pacjentów wysokiego ryzyka na czas.^{354-356,384-392} Leczenie i zapobieganie infekcjom stopy cukrzycowej według zasad opieki opartej na wytycznych jest efektywne kosztowo, a nawet pozwala na oszczędności w porównaniu z tzw. "standardową opieką".^{356,388,389,391} Na przykład, optymalne leczenie stopy opisane przez IWGDF²⁰⁴ dla samych owrzodzeń jest efektywne kosztowo, jeśli zostanie osiągnięta przynajmniej 25–40% redukcja występowania owrzodzeń lub amputacji.^{356,388,389,391}

W USA szacuje się, że przyjęcie powyższych rozwiązań mogłoby zapobiec

48–73% owrzodzeń stopy cukrzycowej i amputacji kończyn dolnych, przyczyniając się do oszczędności w systemie opieki zdrowotnej na poziomie US\$21.8 miliardów rocznie. Wnioski z tych badań są takie, że leczenie infekcji stopy cukrzycowej według obecnych wytycznych wpłynęłoby na poprawę przeżywalności i spadek ilości powikłań stopy cukrzycowej.²⁰⁰

Ponadto ważne jest, aby monitorować zużycie zasobów aż do osiągnięcia punktu końcowego (wyleczenie), aby móc ocenić całkowite zużycie zasobów i koszt.³⁴⁶ Wiele badań z zakresu ekonomiki zdrowia dotyczących niegojących się owrzodzeń skupiało się na skróceniu pobytu w szpitalu i leczeniu w przyszpitalnych klinikach specjalistycznych. Jednak znaczną ilość zasobów zużywana jest w placówkach opieki ambulatoryjnej w ramach opieki podstawowej i domowej. Analiza według miejsca udzielania opieki wykazała, że opieka domowa w USA pochłaniała największą część (48%) ze wszystkich kosztów leczenia owrzodzeń żyłakowych na nogach. w badaniu w Wielkiej Brytanii obliczono, że w 2000 r. średni roczny koszt na pacjenta za leczenie w klinice zajmującej się owrzodzeniami na nogach wynosił €1205 i €2135 za leczenie przez pielęgniarkę środowiskową.³⁷⁹ Stwierdzenie, że domowa opieka zdrowotna pochłania znaczną część wszystkich kosztów medycznych sugeruje, że promowanie wysokiej jakości opieki ambulatoryjnej może poprawić efektywność kosztową. Ilustruje to szwedzkie badanie w obszarze opieki podstawowej, gdzie system wczesnej diagnostyki owrzodzeń dolnej części nogi oraz wprowadzenie strategii ograniczenia częstotliwości zmian opatrunków przyniosły efekty w postaci istotnej redukcji wykorzystanych zasobów i kosztów ekonomicznych.

Wszystkie wspomniane badania wskazują na znaczenie organizacji w leczeniu ran i koordynacji strategii leczenia w celu zapewnienia optymalnej opieki zarówno pod względem wyników, jak i kosztów.

Ekonomika zdrowia a czynniki związane z leczeniem niegojących się ran

Podczas oceny infekcji rany należy rozważyć konsekwencje takiej infekcji jako integralnej części całego leczenia oraz

zużycia zasobów, zwłaszcza jeżeli chodzi o leczenie pacjenta z infekcją, do osiągnięcia wyleczenia infekcji. Często koszt wyleczenia infekcji wynika z kosztu antybiotyków i pobytu w szpitalu. Na chwilę obecną istnieje niewiele wysokiej jakości badań dotyczących leczenia ran i ekonomiki zdrowia, i nie ma porozumienia co do sposobu, w jaki należy przeprowadzać takie badania, zwłaszcza jeśli chodzi o punkty końcowe i wykorzystanie zasobów.²⁴⁸

U pacjentów z niegojącymi się owrzodzeniami stopy cukrzycowej, zwłaszcza z tymi, którzy mają głęboką infekcję stopy, średni koszt leczenia podstawowego wynosi €15 416 w porównaniu do €27 966 za leczenie z amputacją. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na wysokie koszty były kilkakrotne interwencje chirurgiczne, długość pobytu w szpitalu oraz czas potrzebny na wyleczenie.³⁸⁷ w badaniu prospektywnym, gdzie obserwacją objęto cukrzyków z owrzodzeniami stopy do chwili wyleczenia, z amputacją lub bez,^{346,384,385} najwyższe koszty były związane z opieką szpitalną i miejscowym leczeniem ran (wliczając koszty pracowników, transportu i materiałów). Koszty antybiotyków ogólnoustrojowych, wizyt ambulatoryjnych i przyrządów ortopedycznych były niskie w porównaniu do całkowitych kosztów pacjenta, z amputacją i bez.³⁸⁵ w tym samym badaniu całkowity koszt wyleczenia owrzodzenia stopy był silnie związany z zaawansowaniem zmiany oraz chorobami współistniejącymi.³⁸⁵

Niektóre raporty sugerowały efektywność kosztową w leczeniu niegojących się ran różnych nowych technologii i opatrunków. Choć wiele z tych produktów jest droższych niż używane w standardowym leczeniu, ich zastosowanie może być efektywne kosztowo, jeśli przyspieszą leczenie lub ograniczą ilość wykorzystanych zasobów.³⁸⁴ Należy jednak pamiętać, że leczenie może być efektywne kosztowo w jednej grupie pacjentów i dla jednego rodzaju rany, lecz w innym przypadku nie. Dana interwencja także może być efektywna kosztowo w określonym otoczeniu lub kraju, a w innym już nie.^{314,393,394}

Podczas oceny wykorzystania zasobów należy pamiętać, by nie skupiać się na poszczególnych elementach, takich jak opatrunki lub procedury, lecz aby przyjąć szersze spojrzenie na całkowite wykorzystanie zasobów.^{314,394} Niewiele badań w zakresie leczenia ran daje pełną analizę efektywności kosztowej. Porównanie wyników z różnych badań w zakresie ekonomiki zdrowia jest skomplikowane ze względu na różnice w projekcie badań. Są wśród nich takie cechy jak prospektywność lub retrospektywność, kryteria kwalifikacji pacjentów, rodzaj rany, badane miejsce udzielania opieki (opieka podstawowa lub drugorzędowa), praktyki lecznicze, okres badania, system finansowania oraz uwzględnione kraje.¹⁵ Większość badań skupia się wyłącznie na wynikach klinicznych i obejmuje analizę szacowanych medycznych kosztów bezpośrednich leczenia ran, nie uwzględnia jednak kosztów pośrednich związanych z utratą produktywności, kosztów indywidualnych dla pacjentów i ich rodzin oraz obniżonej jakości życia.

Ekonomika zdrowia w porównywaniu interwencji medycznych

Wiele parametrów projektu badania zależy od perspektywy analizy (czyli perspektywy odpowiedniego decydenta). w leczeniu ran do decydentów zalicza się lekarzy klinicznych, szpitale lub inne organizacje zapewniające opiekę zdrowotną oraz płatników będących osobami trzecimi, a punkt widzenia w przypadku każdej analizy decyduje o tym, które koszty i wyniki są istotne. Najlepiej, gdyby ceny użyte do wyceny zasobów odzwierciedlały ich koszty utraconych korzyści - ich wartość w przypadku najlepszego alternatywnego wykorzystania. w praktyce koszty alternatywne są zwykle zbliżone do cen rynkowych. Gdy koszt przyjmuje się jako parametr wyniku w leczeniu rany, należy zmierzyć wszystkie ilości zużytych zasobów, a następnie dodać ich wartość, zgodnie z predefiniowanym protokołem. Zaleca się wykazać zużycie zasobów i koszty oddzielnie. Osobne uwzględnianie zasobów pozwala również sprawdzić, czy różnice między kosztami programu są wrażliwe na zmiany cen jednostkowych.

Tabela 7-1. Sugerowane pozycje w zakresie zużycia zasobów w przypadku nieogających się ran, na podstawie których można oszacować koszty bezpośrednio (Pozycje są wypisane kategoriami)

1 Ocena	2 Leczenie medyczne	3 Leczenie chirurgiczne	4 Leczenie miejscowe	5 Urządzenia protetyczne	6 Pobyt w szpitalu
Badanie kliniczne (ogólne/miejscowe)	Środki sercowo-naczyniowe	Naczyniowe:	Czas potrzebny na założenie i zmianę opatrunku lub na inne leczenie miejscowe.	Buty/wkładki	Ilość dni na łóżku szpitalnym
Laboratoryjna:	Antykoagulanty	— przezskórna transluminalna angioplastyka	Zasoby przeznaczone na transport (pacjenta lub osób)	Specjalne urządzenia protetyczne	Zasoby zużyte w szpitalu
— kontrola metaboliczna cukrzycy	Środki przeciwbakteryjne (doustne/pozajelitowe)	— chirurgia rekonstrukcyjna	Dostępne kategorie personelu	Łuska pełnokontaktowa	Kategoria kliniki
— hemodynamika	Sterydy	Ortopedia:	Częstotliwość zmian	Protezy/wózek inwalidzki	
Naczyniowe:	Środki immunosupresyjne	— nacięcie/drenaż	Podstawowe materiały opatrunkowe, leki lub inne środki		
— nieinwazyjne badanie żył	Insulina - środki hipoglikemiczne	— rewizja/resekcja	Materiały dodatkowe:		
— angiografia	Środki przeciwbólowe	— mniejsza/większa amputacja	— środki czyszczące — mocowanie (np. plaster do mocowania opatrunku na skórze) — rękawiczki, itp.		
Infekcja: — RTG, scyntygrafia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny — Hodowla bakterii					
Spoleczno-ekonomiczna: — warunki życia — Dążenie do nauki każdego dnia (Attempted Daily Learning, ADL) — zgodność,					
Biomechaniczna (sposób chodzenia, dynamika stopy)					

Ekonomika zdrowia i leczenie niegojących się owrzodzeń a finansowanie

W badaniu porównującym zużycie zasobów przy infekcjach stopy cukrzycowej w trzech europejskich centrach leczenia stóp w różnych krajach wykazano rozbieżności w długości pobytów szpitalnych, stosowaniu antybiotyków i chirurgii naczyniowej.³⁹⁰ Autorzy stwierdzili, że można je w dużej mierze wyjaśnić różnicami w dostępie do placówek szpitalnych i ambulatoryjnych, błędem selekcji pacjentów, cechami pacjentów, systemami finansowania oraz systemami opieki zdrowotnej. Te wyniki potwierdziło badanie EUROEDIALE.^{314,394}

W porównaniu zmian na stopach związanych z cukrzycą wśród pacjentów w Holandii i w Kalifornii,³⁹⁵ czas pobytu w szpitalu był znacznie dłuższy w Holandii, lecz przypadków poważnej amputacji kończyny dolnej było więcej w USA. Ma to ważne znaczenie w kwestii chęci obniżenia kosztów poprzez wczesne wypisywanie pacjentów. Autorzy sugerowali, że te rozbieżności można wyjaśnić różnicami w dostępie do opieki zdrowotnej, finansowaniu opieki zdrowotnej i systemach refundacji. Choć hospitalizacja jest oczywiście bardziej kosztowna niż opieka domowa, należy zbadać długoterminową efektywność kosztową tych opcji. w przypadku niektórych pacjentów strategię leczenia ran (takie jak odciążenie) można pomyślnie stosować w otoczeniu szpitalnym, co pozwoli uniknąć kosztownych powikłań, takich jak amputacja. Ponadto w ogólnym rozrachunku może okazać się to mniej kosztowne niż przedłużony okres opieki w otoczeniu domowym, gdzie takie obciążające powikłania mogą występować częściej. w niektórych krajach finansowanie działa na korzyść amputacji ze względu na krótszy pobyt w szpitalu i skrócony czas gojenia się.^{314,394,395}

Podsumowanie

Niegojące się rany często niosą ze sobą znaczne obciążenie finansowe związane z długim okresem gojenia się i częstym występowaniem komplikacji. Podczas oceny konsekwencji infekcji rany ważne jest, by traktować je

jako integralną część ogólnego leczenia pacjenta z niegojącą się raną i wykorzystania zasobów dla niego. O ile ważna jest wczesna identyfikacja interwencji i strategii w celu uniknięcia komplikacji i ułatwienia leczenia, ma ona pewien wpływ na koszty. Lekarze kliniczni muszą mieć do dyspozycji solidne argumenty ekonomiczne oraz dane na temat wyników, które będą mogli przedstawić jednostkom finansującym. Poważnym problemem w analizie kosztów leczenia stanów choroby jest to, że analizy kosztów są porównywane wśród rozbieżności w protokołach opieki i różnic w statusie ekonomicznym poszczególnych krajów (co obejmuje różnice w wynagrodzeniu na rzecz specjalistów zdrowotnych oraz w refundowaniu). Będzie trzeba włożyć wiele wysiłku, by wskazać szereg standaryzowanych kryteriów do analiz kosztów, które będzie można wykorzystać dalej do określenia najbardziej efektywnych ekonomicznie sposobów leczenia niegojących się ran.

Kwestie sporne

P Jakie są konsekwencje ekonomiczne braku odpowiedniej diagnozy we właściwym czasie?

Teza

Brak odpowiedniej diagnozy i niewprowadzenie stosownej strategii leczenia w konsekwencji opóźni poprawne leczenie, interwencję i gojenie się, a co za tym idzie, podniesie koszty.

Dyskusja

Najważniejsze czynniki wpływające na wysokie zużycie zasobów w leczeniu niegojących się owrzodzeń to konieczność interwencji chirurgicznej, pobytu w szpitalu i czas gojenia się rany (obecność owrzodzenia). Niewłaściwa diagnoza będzie skutkować opóźnieniem odpowiedniego leczenia, a co za tym idzie, opóźnieniem gojenia się, co doprowadzi do podwyższenia kosztów. Należy pamiętać, że dane z obszaru ekonomiki zdrowia są bardzo ważne przy opisaniu zużytych zasobów w odniesieniu do jakiegokolwiek choroby, a zwłaszcza do niegojących się owrzodzeń. Leczenie pacjentów z tą przypadłością często jest multidyscyplinarne i generuje wysokie koszty. Opis

efektywniejszego spożytkowania tych zasobów, zarówno z perspektywy pacjenta, jak i opieki zdrowotnej, ma istotne znaczenie przy ocenie konsekwencji, jakie niesie infekcja rany. Leczenie infekcji rany należy rozpatrywać jako integralną część ogólnego leczenia pacjenta z niegojącą się raną i wykorzystania zasobów dla niego.

Wniosek

Najważniejsze czynniki wpływające na wysokie zużycie zasobów w leczeniu niegojących się owrzodzeń

to konieczność interwencji chirurgicznej, pobyty szpitalne i czas gojenia się rany (obecność owrzodzenia). Dlatego niewłaściwa diagnoza będzie skutkować opóźnieniem odpowiedniego leczenia, a co za tym idzie, opóźnieniem gojenia się, co doprowadzi do podwyższenia kosztów.

P Jaka jest efektywność kosztowa leczenia antyseptykami względem antybiotyków (nie tylko cena, ale także koszty społeczne)?

Teza

Według naszej wiedzy, nie ma dostępnych badań uwzględniających różnice w efektywności kosztowej leczenia antyseptykami w porównaniu do miejscowej antybiotykoterapii.

Dyskusja

W procesie leczenia rany, aby zwalczyć jej infekcję używa się zarówno antyseptyków, jak i antybiotyków miejscowych. Badając różnice w wynikach między leczeniem antyseptykami a antybiotykoterapią, należy traktować te wyniki jako integralną część całkowitego leczenia i zużycia zasobów. Całkowite zużycie zasobów obejmuje nie tylko bezpośrednie koszty leczenia infekcji, lecz także koszty ponoszone do momentu wyleczenia. Należy ponadto uwzględnić koszty społeczne, a nie tylko cenę poszczególnych artykułów.

Ilość danych porównujących efektywność kosztową różnych strategii leczenia niegojących się owrzodzeń jest bardzo ograniczona. Większość badań oceniających

Większość badań oceniających koszt ekonomiczny lub wykorzystanie zasobów opiera się na badaniach klinicznych, co ogranicza ich zewnętrzną przydatność

koszt ekonomiczny lub wykorzystanie zasobów opiera się na badaniach klinicznych, co ogranicza ich Często koszt wyleczenia infekcji wynika z kosztu antybiotyków i/lub pobytu w szpitalu. Obecnie jest niewiele badań wysokiej jakości analizujących leczenie ran i ekonomikę zdrowia, i według naszej wiedzy, nie ma badań uwzględniających różnice w efektywności kosztowej leczenia antyseptykami w porównaniu do miejscowej antybiotykoterapii.

Wniosek

Ilość danych porównujących efektywność kosztową różnych strategii leczenia niegojących się owrzodzeń jest bardzo ograniczona. Analizując zasoby przeznaczone na leczenie skomplikowanych owrzodzeń, należy uwzględnić wszystkie zasoby wykorzystane do wyleczenia, a nie tylko cenę (lub koszt) poszczególnych artykułów Według naszej wiedzy, nie są dostępne badania analizujące efektywność kosztową leczenia antyseptykami w porównaniu do miejscowej antybiotykoterapii.

P Czy taniej jest amputować kończyny pacjenta z zainfekowaną raną, niż leczyć (zachowawczo) antybiotykami?

Teza

Koszt bezpośredni związany z wykonaniem amputacji u chorych na cukrzycę z zainfekowanymi ranami (Tabela 7-1) jest wyższy niż leczenie bez amputacji, jeśli takie osoby monitoruje się do momentu wyleczenia.

Dyskusja

Należy uwzględnić wszystkie zasoby przeznaczone na leczenie pacjenta z niegojącym się zainfekowanym owrzodzeniem. w niektórych krajach podwyższone koszty leczenia zachowawczego antybiotykami oraz pobytu szpitalnego mogą prowadzić do wcześniejszej amputacji. Jest to powszechne założenie w krajach, gdzie systemy opieki zdrowotnej posiadają wyższą cenę refundacji dla antybiotyków, a pacjenci nie są monitorowani do chwili wyleczenia.^{300,346,384,395,396} Jednakże ta niewielka ilość badań, które analizują całkowite koszty bezpośrednie do chwili wyleczenia zainfekowanego owrzodzenia stopy wskazuje, że cena antybiotyków stanowi 15% kosztów całkowitych. Amputacja dolnej części nogi często wiąże się z wysokim zużyciem zasobów, ze względu na zasoby wykorzystane po amputacji. Należy rozumieć i pamiętać, że koszty są różne w zależności od perspektywy. Ważne jest, aby oceniać koszt z perspektywy społecznej, a nie tylko szpitalnej. U osób chorych na cukrzycę z głęboką infekcją stóp, całkowity koszt bezpośredni był dwa razy wyższy u pacjentów leczonych amputacją niż u osób leczonych zachowawczo. Najważniejszymi czynnikami generującymi koszty były okres obecności rany i ilość procedur chirurgicznych. Ceny antybiotyków nie można przyjmować jako jedynego wyznacznika do oceny kosztów leczenia.³⁸⁷

Wniosek

Ograniczona ilość dostępnych danych na temat pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami stopy cukrzycowej sugeruje, że koszty bezpośrednie są wyższe w przypadku leczenia z amputacją niż bez.

P Czy zalecenia, aby ograniczyć

stosowanie produktów ze względu na cenę poszczególnych artykułów mają konsekwencje, i jakie są to konsekwencje?

Teza

Cena poszczególnych artykułów w leczeniu pacjentów z niegojącymi się owrzodzeniami nigdy nie powinna być głównym czynnikiem w podejmowaniu decyzji.

Dyskusja

Należy rozważyć punkt widzenia każdego z istotnych w tej sytuacji decydentów. w leczeniu ran do decydentów zalicza się lekarzy klinicznych, szpitale lub inne organizacje zapewniające opiekę zdrowotną oraz płatników będących osobami trzecimi. Na przykład, z punktu widzenia kierownictwa szpitala, koszt antybiotyków dożylnych lub rewaskularyzacji mógłby być wysoki, głównie ze względu na przedłużony pobyt w szpitalu. Jednak ze społecznego punktu widzenia, zastosowanie antybiotyków i rewaskularyzacja to tylko ułamek wszystkich kosztów całkowitego wyleczenia rany.

Dlatego cena poszczególnych artykułów w leczeniu pacjentów z niegojącymi się owrzodzeniami nigdy nie powinna być głównym czynnikiem w podejmowaniu decyzji. Każda interwencja musi być oceniana z uwzględnieniem wszystkich zasobów wykorzystanych do osiągnięcia określonego celu, takiego jak zagojenie się rany lub wyleczenie infekcji. Gdy koszt przyjmuje się jako parametr wyniku w leczeniu rany, należy zmierzyć wszystkie zużyte zasoby, a następnie dodać ich wartość, zgodnie z predefiniowanym protokołem, aż do określonego punktu końcowego (wyniku). Zaleca się, by wykazywać osobno zużycie zasobów i koszty, ponieważ ceny produktów/leków/urządzeń są ustalone odmiennie w różnych krajach lub regionach.

Wniosek

Cena poszczególnych artykułów w leczeniu pacjentów z niegojącymi się owrzodzeniami nigdy nie powinna być głównym czynnikiem w podejmowaniu decyzji. Każda interwencja powinna być oceniana z uwzględnieniem wszystkich zasobów wykorzystanych do osiągnięcia określonego celu, takiego jak zagojenie się rany lub wyleczenie infekcji.

Perspektywy na przyszłość

Potencjalne konsekwencje bierności

Rozważne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych jest pilnie potrzebne, jeśli chcemy zachować skuteczne terapie i uniknąć powrotu chorób, które istniały przed erą antybiotyków. Nadużywanie antybiotyków wprowadziło presję selekcyjną, a jej skutkiem jest rozwój i wzrost populacji szczepów opornych (patrz Rozdział 3 i 4). Oporność na antybiotyki wpływa na wzrost zachorowalności wśród pacjentów, przedłuża pobyt w szpitalu i podnosi koszty leczenia oraz wskaźniki umieralności.^{397,398} Takie wyniki mają skutki zarówno społeczne, jak i ekonomiczne.³⁹⁷ Niewłaściwe stosowanie antybiotyków to strata czasu i zasobów. Osłabia to ponadto zaufanie pacjentów i obniża morale pracowników. Wiele procedur chirurgicznych i terapii onkologicznych wymaga antybiotyków do zapobiegania i/lub leczenia powstałych infekcji. Takie terapie nie będą możliwe bez skutecznych antybiotyków.³⁹⁸ Ponadto potencjalne zagrożenie brakiem możliwości leczenia infekcji ran będzie miało bezpośredni wpływ na sytuację w obszarach konfliktów zbrojnych lub klęsk żywiołowych.

Czynniki wpływające na niewłaściwe stosowanie antybiotyków są różne. Jako najważniejsze problemy WHO wskazało niepewność diagnostyczną, brak umiejętności i wiedzy, obawa przed sprawą w sądzie oraz nieodpowiednie stosowanie wytycznych klinicznych.³⁹⁸ Brak ograniczeń stosowania antybiotyków w wielu krajach pozaeuropejskich wpływa na nadużywanie tych środków. Ponadto niekiedy brakuje jednolitej państwowej polityki farmaceutycznej; dlatego nie ma miejsca na skoordynowane możliwości poprawy monitorowania, regulacji i edukacji. Nieetyczna promocja interwencji przeciwdrobnoustrojowych ze strony

organizacji komercyjnych potęguje problem niewłaściwego używania tych środków. Ze względu na ograniczenia czasowe, specjaliści zdrowotni o dużym obciążeniu pracą mogą mieć ograniczone możliwości aktualizacji swojej wiedzy i muszą polegać na niekompletnej diagnozie.

Wprowadzono szereg programów w celu neutralizacji problemów wynikających z oporności na antybiotyki, niewiele jest jednak konkretnych efektów (Tabela 8-1).

Jak wspomnieliśmy na wstępie, infekcje to jedno z najczęstszych powikłań niegojących się ran. W społeczeństwie istnieją obawy na temat stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych i w konsekwencji strategii leczenia przeciwdrobnoustrojowego niegojących się ran zostały zakwestionowane. Skutki takich kontrowersji wpływają zarówno na nadmierne, jak i niedostateczne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran.

Dlatego bardzo ważne jest, aby strategii leczenia były odpowiednio ukierunkowane, co pozwoli leczyć rany w odpowiedni sposób i we właściwym czasie. Rzeczywiście, systematyczne podejście do pacjenta i oceny rany pozwoli wcześniej wykrywać infekcje i inne komplikacje oraz wprowadzać odpowiednie plany leczenia.³⁹⁹ Jednak, co istotne, proces leczenia rany to nie tylko zastosowanie odpowiedniego opatunku, leku lub urządzenia. Należy dodatkowo uwzględnić szersze czynniki, które mogą hamować proces gojenia się rany.⁴⁰⁰

Ponieważ rany pozostają poważnym problemem opieki zdrowotnej,

Tabela 8-1. Debaty i inicjatywy dotyczące kontroli oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe

Rok	Kraj/Pochodzenie	Organizacja	Raport
1998	Wielka Brytania	Izba Lordów, Komitet Specjalny ds. Nauki i Technologii (Select Committee on Science and Technology of the House of Lords)	Oporność na antybiotyki i inne środki przeciwdrobnoustrojowe (Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents)
2001	Szwajcaria	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO)	Globalna strategia kontroli oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (Global strategy for containment of antimicrobial resistance)
2004	USA	Aмерыkańskie Stowarzyszenie ds. Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America, IDSA)	Mikroby się śmieją, a leków brak (Bad bugs, no drugs)
2009	USA	IDSA	Mikroby się śmieją, a leków brak: ŚLEPY ZAULEK! (Bad bugs, no drugs: no ESCAPE!)
2009	Szwecja	Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control)	Problematyczne bakterie: czas coś zrobić (The bacterial challenge: time to react)
2011	Belgia	Komisja Europejska	Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego i Rady zatytułowany "Plan działania na rzecz zwalczania rosnącego zagrożenia związanego z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe" (Communication from the European Commission to the European Parliament and the Council: Action Plan against the rising threats from antimicrobial resistance)
2011	USA/UE	Transatlantycka grupa zadaniowa ds. oporności na antybiotyki (Transatlantic taskforce on antibiotic resistance, TATFAR)	Zalecenia w sprawie przyszłej współpracy między USA i UE
2012	Szwajcaria	WHO	Rozwijające się zagrożenie oporności na antybiotyki (The evolving threat of antimicrobial resistance)

skuteczne strategie zapobiegania i leczenia powinny stanowić główny element strategicznego planowania świadczeń opieki zdrowotnej.²⁸⁸

W zakresie obciążenia biologicznego w niegojących się ranach, istnieją trzy poważne problemy

I Mikrobiologiczna definicja infekcji rany:

W niegojących się ranach zidentyfikowano wiele różnych gatunków bakterii i grzybów. Ilości w obrębie każdego gatunku mogą być różne, i nie wiadomo, czy niewielka ilość jednej bakterii może wpłynąć na rozrost jednego z najważniejszych mieszkańców rany. To sugeruje, że ilość bakterii na cm³ tkanki może nie mieć znaczenia, podczas gdy gatunek może takie znaczenie mieć. Potrzebne nam są badania, które skupiają się na tych problemach, ponieważ większość dostępnych dziś informacji uzyskano na podstawie badania ostrych ran oraz modeli zwierzęcych lub eksperymentalnych.

Konieczne jest zbadanie związku pomiędzy liczebności populacji drobnoustrojów w niegojących się ranach oraz klinicznych wskaźników infekcji.

W przyszłości będą potrzebne uściślone definicje "problematycznego miana bakterii" oraz "krytycznej kolonizacji" zanim będzie ich można używać w praktyce klinicznej lub jako punktów końcowych w badaniach.

2 Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe:

Oporność na miejscowe środki przeciwdrobnoustrojowe to dziedzina, w której wciąż wiele faktów pozostaje niepewnych. Oporność bakterii opisana w literaturze dotyczy głównie stosowania antybiotyków. Oczywiście uzasadnione jest wykonywanie dalszych przeglądów systematycznych na temat dowodów, istnieje ponadto potrzeba monitorowania wskaźników rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w praktyce.

Ze względu na rosnącą oporność na antybiotyki, pilnie potrzebne są terapie alternatywne lub wspomagające, lepsza kontrola stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych u ludzi i w weterynarii oraz spójne restrykcje i wytyczne we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Zastosowanie substancji pomocniczych może w przyszłości poprawić wyniki leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

3 Obecność i znaczenie błony biologicznej: z klinicznego punktu widzenia nie do końca rozumiemy obecność i znaczenie błony biologicznej w niegojących się ranach oraz jakie odpowiednie interwencje należy wprowadzić w przypadku jej wystąpienia.

W zakresie leczenia niegojących się ran, istnieje szereg poważnych problemów

I Brak wiedzy o oporności na antybiotyki i wartości leczenia przeciwdrobnoustrojowego wpływa na podejście lekarzy do przepisywania leków:

Lekarze potrzebują wskazówek i edukacji na temat strukturyzowanego leczenia przeciwdrobnoustrojowego niegojących się ran. Ważne, aby rozumieli, że aby leczenie przeciwdrobnoustrojowe było skuteczne, powinno być ukierunkowane na odpowiedniego pacjenta i na odpowiednią ranę. Nie ma dowodów na to, że rutynowe podawanie antybiotyków jest skuteczne w profilaktyce albo leczeniu niezainfekowanych niegojących się ran.

Ze względu na wzrost oporności na antybiotyki oraz potrzebę skutecznej strategii przeciwdrobnoustrojowej w przypadku niegojących się ran, konieczne jest stosowanie metod leczenia przeciwdrobnoustrojowego bez użycia antybiotyków. Powinny istnieć jasne reguły dotyczące czasu i miejsca stosowania każdej metody leczenia.

2 Dostępnych jest wiele środków, nie ma jednak porozumienia co do wartości miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych w niegojących się ranach.

Większość badań prowadzonych jest przez instytucje przemysłowe, nie zaś agencje rządowe. Trudno się zatem dziwić, że dostępne dowody w większości odnoszą się do konkretnych marek. Firmy wykazują znikomą motywację do prowadzenia szerzej zakrojonych badań. w efekcie niechęci rządów do finansowania potrzebnych badań klinicznych, powstała luka w dostępnych obecnie dowodach na temat wyników i

Ze względu na wzrost oporności na antybiotyki, konieczne jest stosowanie metod leczenia przeciwdrobnoustrojowego bez użycia antybiotyków.

wplywu interwencji na ogół populacji. Potrzebny jest szerszy opis obejmujący wszystkie aspekty opieki zdrowotnej i należy omówić główne problemy, takie jak dostępność dowodów, kwestie sporne lub mity.

3 Potrzebne są badania kohortowe, porównawcze i RCT na temat antybiotykoterapii w przypadku niegojących się ran, o projekcie i punktach końcowych, które skupiają się na wyleczeniu lub zapobieganiu infekcji:

Większość badań porównawczych odnośnie zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ran skupiało się na ranach ostrych lub niezainfekowanych. Podkreślano konieczność przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań; jednak ograniczenia predefiniowanych odpowiednich punktów końcowych w tych badaniach to poważna bariera utrudniająca ocenę skuteczności różnych strategii, takich jak zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych. Odnośnie leczenia antybiotykowego, najważniejszymi punktami końcowymi powinno być zapobieganie infekcjom, wyleczenie infekcji,

zagojenie rany, czas zagojenia rany lub wyleczenia infekcji. Przy każdym zaleceniu należy pamiętać, że o ile dowody uzyskane w badaniach RCT najlepiej nadają się do potwierdzenia efektywności, metody inne niż RCT także mogą być przydatne przy ustalaniu oddziaływania drobnoustrojów w praktyce.

Infekcja rany jest dobrym punktem końcowym w badaniu gojenia się ran, a w definiowaniu infekcji rany należy używać parametrów klinicznych. Aby odpowiednio ocenić wartość środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu rany, potrzebujemy nowego zestawu narzędzi oraz punktów końcowych do takich badań. Powszechnie używane punkty końcowe, takie jak zamknięcie rany, tempo gojenia się, epitelializacja, jakość życia oraz otoczenie rany są w pewnym stopniu zależne od wystąpienia infekcji. Wyleczenie infekcji zostało przyjęte jako punkt końcowy w niektórych badaniach porównawczych i było ustalane według uznania lekarza lub niekiedy wspierane oznakami klinicznymi i mianem bakterii lub parametrami laboratoryjnymi. Ponieważ infekcja to diagnoza kliniczna, przy zdefiniowaniu infekcji lub jej wyleczenia uzasadnione byłoby zastosowanie klinicznego systemu oceny.

Z punktu widzenia pacjenta - konieczne jest podejście holistyczne

- Lekarze i pracownicy opieki zdrowotnej nie są świadomi wagi nastawienia pacjentów i ich rodzin do leczenia.

W systemach opieki, gdzie leczenie odbywa się ze znacznym udziałem rodziny i bliskich w leczeniu pacjenta należy rozważyć podejście i oczekiwania jako źródło informacji. Podsumowując, musimy leczyć nie tylko ranę, lecz pacjenta z raną, uwzględniając także jego otoczenie społeczne. Ponadto według zasad bezpieczeństwa pacjenta ignorowanie potrzeb opieki zdrowotnej lub niezapewnienie odpowiedniej opieki zdrowotnej w zakresie właściwego leczenia rany to forma zaniedbania. Grupy zajmujące się bezpieczeństwem pacjenta uważają, że odpowiedzialność

za odpowiednie leczenie ran spoczywa zdecydowanie w rękach dostawców opieki zdrowotnej. Dlatego tak ważne jest, by skupiać się na systematycznej ocenie stanu pacjenta, rany i otoczenia, w jakim sprawowana jest opieka. Zwiększy to szanse wczesnego rozpoznania niekorzystnych zmian w stanie pacjenta i pozwoli na wprowadzenie odpowiedniego planu leczenia. z tego powodu pacjent i jego rodzina powinni zostać w przyszłości włączeni w leczenie niegojących się ran.

Z organizacyjnego punktu widzenia jest to poważna kwestia

- Pacjentami z zainfekowanymi ranami powinny zajmować się tylko osoby przeszkolone i posiadające kompetencje w leczeniu ran.

W większości systemów opieki zdrowotnej, decydenci polityczni oraz pracownicy opieki zdrowotnej często są nieświadomi faktu, że u większości pacjentów z niegojącą się raną, zainfekowaną lub nie, ich stan zależy od chorób współistniejących, co wymaga leczenia wielowymiarowego, którego częścią jest leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Ponad dziesięć lat temu stwierdzono, że ograniczona dostępność odpowiednio wyszkolonego personelu i wyposażenia diagnostycznego potęguje cierpienie pacjentów. Dodatkowo podnosi to koszty ponoszone przez i tak przeciążony budżet opieki zdrowotnej. Zwłaszcza w odniesieniu do obsługi chorych na cukrzycę stwierdzono, że strukturyzowane, multispecjalistyczne interwencje, takie jak współpraca interdyscyplinarna oraz edukacja pacjentów i specjalistów wpływają na lepsze wyniki pacjentów i jakość wykonywania świadczeń. Aby to osiągnąć, wszyscy członkowie zespołu multidyscyplinarnego muszą pracować razem, ponieważ żadna specjalizacja z osobna nie dysponuje wszystkimi niezbędnymi umiejętnościami.

Model multidyscyplinarny daje wyjątkową możliwość rekrutacji odpowiedniej liczby pacjentów do badań klinicznych i podstawowych oraz do uzyskania dowodów dotyczących materiałów i procedur stosowanych w leczeniu zainfekowanych ran.

Dlatego należy dopracować i dalej rozwijać model organizacyjny.

Z ekonomicznego punktu widzenia jest to poważna kwestia

- Leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi w przypadku niegojących się ran jest często opisywane z punktu widzenia ceny różnych urządzeń lub leków.

Niegojące się rany często noszą ze sobą znaczne obciążenie finansowe związane z

długim okresem leczenia i częstym występowaniem komplikacji. Cena poszczególnych artykułów w leczeniu pacjentów z niegojącymi się owrzodzeniami nigdy nie powinna być głównym czynnikiem w podejmowaniu decyzji; każda interwencja musi być oceniana z uwzględnieniem wszystkich zasobów wykorzystanych do osiągnięcia określonego celu, takiego jak zagojenie się rany lub wyleczenie infekcji.

O ile ważna jest wczesna identyfikacja interwencji i strategii w celu uniknięcia komplikacji i ułatwienia leczenia, ma ona pewien wpływ na koszty.

Leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi w przypadku niegojących się ran jest często opisywane z punktu widzenia ceny różnych urządzeń lub leków

W przyszłości będą potrzebne standaryzowane kryteria do analiz kosztów, które będzie można wykorzystać dalej do określenia najbardziej efektywnych ekonomicznie sposobów leczenia niegojących się ran. n

Źródła

- 1** Dale, J.J., Callam, M.J., Ruckley, C.V. et al. Chronic ulcers of the leg: a study of prevalence in a Scottish community. (Przewlekłe owrzodzenia nóg: badanie występowania w społeczeństwie szkockim.) *Health Bull (Edinb)*. 1983; 41: 310–314.
- 2** Gottrup, F. A specialized wound-healing center concepts: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. (Koncepcje specjalistycznego centrum leczenia ran: znaczenie multidyscyplinarnej struktury działów i placówek chirurgicznych w leczeniu przewlekłych ran.) *Am J Surg*. 2004; 187: 38–43.
- 3** Hjort, A., Gottrup, F. Cost of wound treatment to increase significantly in Denmark over the next decade. (Przewidywany znaczny wzrost kosztów leczenia ran w Danii w ciągu najbliższych dziesięciu lat.) *J Wound Care*. 2010; 19: 173–184.
- 4** Posnett, J., Gottrup, F., Lundgren, H., Saal, G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. (Wpływ zużycia zasobów w związku z leczeniem ran na dostawców opieki zdrowotnej w Europie.) *J Wound Care*. 2009; 18: 154–161.
- 5** European Commission—Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides (Ocena wpływu biocydów na wzrost oporności na antybiotyki). 2009.
- 6** Mossialos, E., Morel, C.M., Edwards, S. et al. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. (Strategie i motywacje promujące innowacje w badaniach nad antybiotykami.) World Health Organization—on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2010.
- 7** Danish Presidency of the Council of the European Union 2012. Combating Antimicrobial Resistance —Time for Joint Action, 2012. (Walka z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe — czas podjąć wspólne działania). 2012.
- 8** European Commission. Report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2009/C 151/01) on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. (Raport Komisji Europejskiej dla Rady na podstawie raportów Państw Członkowskich na temat wdrażania zaleceń Rady (2009/C 151/01) w sprawie bezpieczeństwa pacjentów, w tym profilaktyki i kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną.) European Commission, 2012.
- 9** European Union. Council conclusions of 1 December 2009 on innovative incentives for effective antibiotics (Konkluzje Rady z dnia 1 grudnia 2009 r. w sprawie innowacyjnych zachęt do opracowywania skutecznych antybiotyków) (2009/C 302/05). European Union, 2009.
- 10** ReAct—Action on Antibiotic Resistance. Cure with Care: Understanding Antibiotic Resistance. (Leczenie z rozwagą: Zrozumieć oporność na antybiotyki.) Uppsala University, 2007.
- 11** European Academies Science Advisory Council (EASAC). The Royal Society Tackling Antibiotic Resistance in Europe. EASAC, 2007.
- 12** Vicente, M. The fallacies of hope: will we discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time. (Złudna nadzieja: zdążymy na czas odkryć nowe antybiotyki zwalczające bakterie patogenne.) *FEMS Microbiol Rev*. 2006; 30: 841–852.
- 13** Cosgrove, S., Carmeli, S. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes (Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i jej wpływ na zdrowie i kwestie ekonomiczne); *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1433–1437.
- 14** European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual Report 2006. (Raport roczny EARSS.) EARSS, 2007.
- 15** Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. (Wyniki w badaniach kontrolowanych i porównawczych na temat niegojących się ran: zalecenia poprawy jakości dowodów w leczeniu ran.) *J Wound Care*. 2010; 19: 239–268.
- 16** Burmolle, M., Thomsen, T.R., Fazli, M. et al. Biofilms in chronic infections—a matter of opportunity - monospecies biofilms in multispecies infections. (Błona biologiczna w infekcjach przewlekłych - błona jednogatunkowa w infekcjach wielogatunkowych.) *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010; 59: 324–336.
- 17** Lee, B.Y. The Wound Management Manual. (Podręcznik leczenia ran.) McGraw-Hill, 2005.
- 18** Polit, D.F., Beck, C.T. Nursing research: Generating and assessing evidence for nursing practice (Badania pielęgniarskie: Generowanie i ocena dowodów w praktyce pielęgnarskiej) (9th edn). Lippincott Williams & Wilkins 2012.
- 19** Leaper, D.J. Defining infection. (Zdefiniować infekcję.) *J Wound Care*. 1998; 7: 373.
- 20** Altemeier, W. Sepsis in surgery (Presidential address). (Sepsa w chirurgii [Przemowa prezydencka].) *Arch Surg*. 1982; 117: 107–112.
- 21** Brennan, S., Leaper, D. The effect of antiseptics on the healing wound: a study using the rabbit ear chamber. (Wpływ antyseptyków na gojenie się rany: badanie z wykorzystaniem komory ucha królika.) *Br J Surg*. 1985; 72: 780–782.
- 22** Lineaweaver, W., Howard, R., Soucy, D. et al. Topical antimicrobial toxicity. (Miejscowa toksyczność środków przeciwdrobnoustrojowych.) *Arch Surg*. 1985; 120: 267–270.
- 23** Mertz, P., Ovington, L. Wound healing microbiology. (Mikrobiologia leczenia ran.) *Dermatol Clin*. 1993; 11: 739–747.
- 24** Hansson, C., Hoborn, J., Möller, A., Swanbeck, G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardised microbiological technique (Flora drobnoustrojów w żylakowych owrzodzeniach na nogach bez klinicznych oznak infekcji. Powtarzana hodowla z zastosowaniem standaryzowanej walidowanej techniki mikrobiologicznej); *Acta Dermatol Venereol*. 1995; 75: 24–30.
- 25** Robson, M. Infection in the surgical patient: an imbalance in the normal equilibrium. (Infekcja u pacjenta po zabiegu chirurgicznym: zakłócenie zwykłej równowagi.) *Clin Plast Surg*. 1979; 6: 493–503.
- 26** Heinzlmann, M., Scott, M., Lam, T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. (Czynniki predysponujące do inwazji bakterii i infekcji.) *Am J Surg*. 2002; 183: 179–190.
- 27** Cooper, R. EWMA Position Document: Understanding Wound Infection. (Dokument w sprawie stanowiska EWMA: Zrozumieć infekcję rany.) EWMA, 2005.
- 28** Bowler, P.G., Duerden, B.J., Armstrong, D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. (Mikrobiologia rany i adekwatne metody leczenia ran.) *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14: 244–269.
- 29** Howell-Jones, R.S., Wilson, M.J., Hill, K.E. et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. (Badanie mikrobiologii, stosowania antybiotyków i oporności w przewlekłych ranach skórnych.) *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 143–149.
- 30** Gilchrist, B., Reed, C. The bacteriology of chronic venous ulcers treated with occlusive hydrocolloid dressings. (Bakteriologia przewlekłych owrzodzeń żyłakowych leczonych hydrokoloidalnymi opatrunkami okluzyjnymi.) *Br J Dermatol*. 1989; 121: 337–344.
- 31** Bendy, R.H., Jnr, Nuccio, P.A., Wolfe, E. et al. Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin. (Związek między ilością bakterii obecnych w ranie a gojeniem się odleżyn: skutki miejscowego zastosowania gentaminy.) *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1964; 10: 147–155.
- 32** Pruitt, B.A. Jnr. The diagnosis and treatment of infection in the burn patient. (Diagnoza i leczenie infekcji u pacjentów z oparzeniami.) *Burns Incl Therm Inj*. 1984; 11: 2, 79–91.
- 33** Robson, M.C., Lea, C.E., Dalton, J.B., Heggers, J.P. Quantitative bacteriology and delayed wound closure. (Bakteriologia ilościowa a opóźnienie zamknięcia rany.) *Surg Forum*. 1968; 19: 501–502.
- 34** Edmonds, M., Foster, A. The use of antibiotics in the diabetic foot. (Zastosowanie antybiotyków w stropie cukrzycowej.) *Am J Surg*. 2004; 187: 5A (Suppl), 25S–28S.
- 35** Gardner, S.E., Frantz, R.A. Wound bio burden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. (Obciążenie biologiczne w ranie a komplikacje związane z infekcją w owrzodzeniach stopy cukrzycowej.) *Biol Res Nurs*. 2008; 10: 44–53.
- 36** Chantelau, E., Tanudja, T., Altenhofer, F. et al. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. (Antybiotykoterapia w nieopiekowanych neuropatycznych owrzodzeniach przodostopia w cukrzycy: badanie kontrolowane.) *Diabetes Med*. 1996; 13: 156–159.
- 37** Sotro, A., Richard, J.L., Combes, C. et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. (Korzystny wpływ wprowadzania wytycznych w zakresie mikrobiologii i kosztów związanych z zainfekowanymi owrzodzeniami stopy cukrzycowej.) *Diabetologia*. 2010; 53: 2249–2256.
- 38** Baxter, C., Mertz, P.M. Local factors that affect wound healing. (Czynniki miejscowe wpływające na gojenie się rany.) *Nurs RSA*. 1992; 7: 2, 16–23.
- 39** Gilchrist, B. Treating bacterial wound infection. (Leczenie bakteryjnych infekcji rany.) *Nurs Times*. 1994; 90: 50, 55–58.

- 40** Hutchinson, J.J., McGuckin, M. Occlusive dressings: a microbiologic and clinical review. (Opatrunki okluzyjne: przegląd mikrobiologiczny i kliniczny.) *Am J Infect Control.* 1990; 18: 257–268.
- 41** Geesey, G.G., Richardson, W.T., Yeomans, H.G. et al. Microscopic examination of natural sessile bacterial populations from an alpine stream. (Badanie mikroskopowe naturalnych stacjonarnych populacji bakteryjnych z alpejskiego strumienia.) *Can J Microbiol.* 1977; 23: 1733–1736.
- 42** Høiby, N. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of *Pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. (Infekcja *Pseudomonas aeruginosa* w mukowiscydozie. Diagnostyczne i prognostyczne znaczenie precipytyn *Pseudomonas aeruginosa* przy zastosowaniu immunoelektroforezy kryzowej.) *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1977; 262: 1–96.
- 43** McCoy, W.F., Byers, J.D., Robbins, J., Costerton, J.W. Observations of fouling biofilm formation. (Observacje zarastania błony biologicznej.) *Can J Microbiol.* 1981; 27: 910–917.
- 44** Elek, S.D. Experimental staphylococcal infections in the skin of man. (Eksperymentalne infekcje gronkowcowe na skórze człowieka.) *Ann NY Acad Sci.* 1956; 65: 3, 85–90.
- 45** Lyman, I.R., Tenery, J.H., Basson, R.P. Correlation between decrease in bacterial load and rate of wound healing. (Korelacja między spadkiem miana bakterii a tempem gojenia się rany.) *Surg Gynecol Obstet.* 1970; 130: 616–621.
- 46** Bendy, R.H., Jr., Nuccio, P.A., Wolfe, E. et al. Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin. (Związek między ilością bakterii obecnych w ranie a gojeniem się odleżyn: skutki miejscowego zastosowania gentaminy.) *Antimicrobiol Agents Chemother (Bethesda).* 1964; 10: 147–155.
- 47** Gristina, A.G., Price, J.L., Hobgood, C.D. et al. Bacterial colonization of percutaneous sutures (Kolonizacja bakteryjna szwów przezskórnych.) *Surgery.* 1985; 98: 1, 12–19.
- 48** Akiyama, H., Huh, W.K., Yamasaki, O. et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycoalyx production by *Staphylococcus aureus* in mouse skin: does *S. aureus* generally produce a biofilm on damaged skin? (Obserwacja skanującym laserowym mikroskopem konfokalnym wytwarzania glikokaliksów przez *Staphylococcus aureus* na skórze myszy: czy *S. aureus* zwykle wytwarza błonę biologiczną na uszkodzonej skórze?) *Br J Dermatol.* 2002; 147: 879–885.
- 49** Akiyama, H., Toriogo, R., Arata, J. Interaction of *Staphylococcus aureus* cells and silk threads in vitro and in mouse skin. (Interakcje komórek *Staphylococcus aureus* i nici jedwabnych in vitro na skórze myszy.) *J Dermatol Sci.* 1993; 6: 247–257.
- 50** Akiyama, H., Kanzaki, H., Abe, Y. et al. *Staphylococcus aureus* infection on experimental croton oil-inflamed skin in mice. (Infekcja *Staphylococcus aureus* na skórze myszy podrażnionej w ramach eksperymentu olejem krotonowym.) *J Dermatol Sci.* 1994; 8: 1, 1–10.
- 51** Schierle, C.F., De la Garza, M., Mustoe, T.A., Galiano, R.D. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. (Tworzone przez gronkowce błony biologiczne zakłócają gojenie się ran poprzez opóźnienie reepithelializacji w modelach ran skórných u myszy.) *Wound Repair Regen.* 2009; 17: 354–359.
- 52** Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Jensen, P.O. et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. (Dlaczego przewlekłe rany się nie goją: nowa hipoteza.) *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 2–10.
- 53** Davis, S.C., Ricotti, C., Cazzaniga, A. et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. (Mikroskopowe i fizjologiczne dowody w związku z kolonizacją rany błoną biologiczną in vivo.) *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 23–29.
- 54** James, G.A., Swogger, E., Wolcott, R. et al. Biofilms in chronic wounds. (Błona biologiczna w przewlekłych ranach.) *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 37–44.
- 55** Burmolle, M., Thomsen, T.R., Fazli, M. et al. Biofilms in chronic infections—a matter of opportunity—monospecies biofilms in multispecies infections. (Błona biologiczna w infekcjach przewlekłych - kwestia możliwości - błona jednogatunkowa w infekcjach wielogatunkowych.) *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 59: 324–336.
- 56** Bjarnsholt, T., Jensen, P.O., Burmolle, M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. (Tolerancja *Pseudomonas aeruginosa* na tobramycynę, nadtlenek wodoru i leukocyty polimorfojądrowe zależy od zjawiska "quorum-sensing".) *Microbiology.* 2005; 151: 373–383.
- 57** Alhede, M., Kragh, K.N., Qvortrup, K. et al. Phenotypes of non-attached *Pseudomonas aeruginosa* aggregates resemble surface attached biofilm. (Fenotypy niestacjonarnych skupisk *Pseudomonas aeruginosa* przypominają przytwierdzoną do powierzchni błonę biologiczną.) *PLoS One.* 2011; 6: 11, e27943.
- 58** Alipour, M., Surrent, Z.E., Omri, A. Importance of DNase and alginate lyase for enhancing free and liposome encapsulated aminoglycoside activity against *Pseudomonas aeruginosa*. (Znaczenie deoksyrybonukleazy i lizazy kwasu alginowego w poprawie działania aminoglikozydów wolnych i w połączeniu z liposomami przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*.) *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 317–325.
- 59** Overview and general considerations. (Zarys i ogólne rozważania.) In: Clark, R.A.F. (ed). *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (Biologia molekularna i komórkowa w regeneracji rany) (2nd edn). Plenum Press, 1996.
- 60** Gjdsbol, K., Christensen, J.J., Karlsmark, T. et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. (W ranach przewlekłych znajdują się różne gatunki bakterii: strategia porównań podłużnych.) *Int Wound J.* 2006; 3: 225–231.
- 61** Madsen, S.M., Westh, H., Danielsen, L., Rosdahl, V.T. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. (Kolonizacja bakterii a gojenie się owrzodzeń żyłkowych na nogach.) *APMIS.* 1996; 104: 895–899.
- 62** Halbert, A.R., Stacey, M.C., Rohr, J.B., Jopp-McKay, A. The effect of bacterial colonization on venous ulcer healing. (Wpływ kolonizacji bakterii na gojenie się owrzodzeń żyłkowych.) *Australas J Dermatol.* 1992; 33: 2, 75–80.
- 63** Fazli, M., Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K. et al. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds. (Analiza ilościowa komórkowej reakcji zapalnej przeciwko bakteriom w błonie biologicznej w ranach przewlekłych.) *Wound Repair Regen.* 2011; 19: 387–391.
- 64** Jensen, P.O., Bjarnsholt, T., Phipps, R. et al. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. (Szybkie nekrotyczne niszczenie leukocytów polimorfojądrowych jest spowodowane kontrolowaną przez "quorum sensing" produkcją rhamnolipidów przez *Pseudomonas aeruginosa*.) *Microbiology.* 2007; 153: (Pt 5), 1329–1338.
- 65** Hogsberg, T., Bjarnsholt, T., Thomsen, J.S., Kirketerp-Møller, K. Success rate of split-thickness skin grafting of chronic venous leg ulcers depends on the presence of *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective study. (Odsetek pomyślnych przeszczepów skóry pośredniej grubości zależy od obecności *Pseudomonas aeruginosa*: badanie retrospektywne.) *PLoS One.* 2011; 6: 5, e20492.
- 66** Gardner, S.E., Hillis, S.L., Heilmann, K. et al. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. (Mikrobiom w neuropatycznych owrzodzeniach stopy cukrzycowej jest związany z czynnikami klinicznymi.) *Diabetes.* 2013; 62: 923–930.
- 67** Krizek, T., Robson, M., Kho, E. Bacterial growth and skin graft survival. (Rozwój bakterii a żywotność przeszczepów skóry.) *Surg Forum.* 1967; 18: 518–519.
- 68** Liedburg, N.C.F., Reiss, E., Artz, C.P. The effects of bacteria on the take of split-thickness skin grafts in rabbits. (Wpływ bakterii na przyjmowanie się przeszczepów skóry pośredniej grubości u królików.) *Ann Surg.* 1955; 142: 92–96.
- 69** Robson, M.C., Lea, C.E., Dalton, J.B., Heggars, J.P. Quantitative bacteriology and delayed wound closure. (Bakteriologia ilościowa a opóźnienie zamknięcia rany.) *Surg Forum.* 1968; 19: 501–502.
- 70** Robson, M.C., Heggars, J.P. Bacterial quantification of open wounds. (Analiza ilościowa bakterii w otwartych ranach.) *Mil Med.* 1969; 134: 19–24.
- 71** Murphy, R.C., Robson, M.C., Heggars, J.P., Kadawaki, M. The effect of microbial contamination on musculocutaneous and random flaps. (Wpływ zanieczyszczenia drobnoustrojowego na płaty skórno-mięśniowe i płaty zaopatrywane przez spłot skórno-podskórny.) *J Surg Res.* 1968; 41, 75–80.
- 72** Heggars, J., Robson, M., Doran, E. The quantitative assessment of bacterial contamination of open wounds by a slide technique. (Ocena ilościowa zanieczyszczenia bakteryjnego otwartych ran metodą mikroskopową.) *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969; 63: 532–534.
- 73** Borside, G., Borside, B. Comparison between moist swab and tissue biopsy methods for quantification of bacteria in experimental incisional wounds. (Porównanie metody mokrych wymazów (biopsji) ikanki do celów analizy ilościowej w doświadczalnych ranach nacynianych.) *J Trauma.* 1979; 19: 103–105.
- 74** Pruitt, B. The diagnosis and treatment of infection in the burned patient. (Diagnoza i leczenie infekcji u pacjentów z oparzeniami.) *Burns.* 1984; 11: 79–81.
- 75** Schneider, M., Vildozola, C.W., Brooks, S. Quantitative assessment of bacterial invasion of chronic ulcers. (Ocena ilościowa inwazji bakteryjnej w przewlekłych owrzodzeniach.) *Am J Surg.* 1983; 145: 260–262.
- 76** Pruitt, B.A. Jr., McManus, A.T., Kim, S.H., Goodwin, C.W. Burn wound infections: current status. (Infekcje ran oparzeniowych: stan obecny.) *World J Surg.* 1998; 22: 135–145.
- 77** Bowler, P.G. The 10(5) bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. (Wytyczne na temat wzrostu bakterii: ponowna analiza ich wpływu na gojenie się ran.) *Ostomy Wound Manage.* 2003; 49: 1, 44–53.
- 78** Thomsen, T., Aasholm, M., Rudkjøbing, V. et al. The bacteriology of chronic venous leg ulcer examined by culture-independent molecular methods. (Bakteriologia przewlekłych owrzodzeń żyłkowych na nogach - badanie metodami molekularnymi nieopierającymi się na hodowli.) *Wound Repair Regen.* 2010; 18: 38–49.
- 79** Fazli, M., Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K. et al. Non-random distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. (Nieprzypadkowe rozmieszczenie *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* w ranach przewlekłych.) *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 4084–4089.
- 80** Kirketerp-Møller, K., Madsen, K., Jensen, P. et al. The distribution, organization and ecology of bacteria in chronic wounds. (Rozmieszczenie, organizacja i ekologia bakterii w ranach przewlekłych.) *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 2717–2722.
- 81** Carrel, A. Cicatrization of wounds: XII. Factors initiating regeneration. (Bliźnowacenie ran. XII. Czynniki inicjujące regenerację.) *J Exp Med.* 1921; 34: 425–434.
- 82** Botsford, T. The tensile strength of sutured skin wounds during healing. (Odporność na rozciąganie sztychów ran skórných podczas gojenia się.) *Surg Gynecol Obstet.* 1941; 72: 690–697.

- 83** Tenorio, A., Jindrak, K., Weiner, M. et al. Accelerated healing in infected wounds. (Przyspieszone gojenie się w zainfekowanych ranach.) *Surg Gynecol Obstet.* 1976; 142: 537–543.
- 84** Raju, D., Jindrak, K., Weiner, M., Enquist, I. A study of the critical bacterial inoculum to cause a stimulus to wound healing. (Badanie krytycznego bakteriologicznego inokulumu jako bodźca do gojenia się rany.) *Surg Gynecol Obstet.* 1977; 144: 347–350.
- 85** Bowler, P.G., Davies, B.J. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. (Mikrobiologia zainfekowanych i niezainfekowanych wrzodzeń na nogach.) *Int J Dermatol.* 1999; 38: 573–578.
- 86** Daltrey, D.C., Rhodes, B., Chattwood, J.G. Investigation into the microbial flora of healing and non-healing decubitus ulcers. (Badanie flory drobnoustrojów w gojących się i niegojących się wrzodzeniach odleżynowych.) *J Clin Pathol.* 1981; 34: 701–705.
- 87** Rotstein, O.D., Pruett, T.L., Simmons, R.L. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. (Mechanizmy synergii drobnoustrojów w wielodrobnoustrojowych infekcjach pooperacyjnych.) *Rev Infect Dis.* 1985; 7: 151–170.
- 88** Trengove, N.J., Stacey, M.C., McGechie, D.F., Mata, S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. (Bakteriologia jakościowa a gojenie się wrzodzeń na nogach.) *J Wound Care.* 1996; 5: 277–280.
- 89** Moore, K., Hall, V., Paull, A. et al. Surface bacteriology of venous leg ulcers and healing outcome. (Bakteriologia powierzchniowa wrzodzeń żyłkowych na nogach a wyniki leczenia.) *J Clin Pathol.* 2010; 63: 830–834.
- 90** Dowd, S.E., Wolcott, R.D., Kennedy, J. et al. Molecular diagnostics and personalised medicine in wound care: assessment of outcomes. (Diagnostyka molekularna i spersonalizowana medycyna w leczeniu ran: ocena wyników.) *J Wound Care.* 2011; 20: 232–234.
- 91** Sotto, A., Richard, J.L., Messad, N. et al. Distinguishing colonization from infection with *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers with miniaturized oligonucleotide arrays: a French multicenter study. (Rozróżnienie między kolonizacją a infekcją *Staphylococcus aureus* w wrzodzeniach stopy cukrzycowej metodą mikromacierzy oligonukleotydowych. francuskie badanie wielośrodkowe.) *Diabetes Care.* 2012; 35: 617–623.
- 92** White, R.J., Cutting, K.F. Critical colonization—the concept under scrutiny. (Krytyczna kolonizacja - pojęcie pod lupą.) *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52: 11, 50–56.
- 93** Dissemmond, J., Assadian, O., Gerber, V. et al. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. (Klasyfikacja ran wysokiego ryzyka i ich leczenie przeciwdrobnoustrojowe polihexanidem: specjalistyczne zalecenia zorientowane na praktykę.) *Skin Pharmacol Physiol.* 2011; 24: 245–255.
- 94** Kingsley, A. A proactive approach to wound infection. (Proaktywne podejście do infekcji rany.) *Nurs Stand.* 2001; 15: 30, 50–58.
- 95** Gardner, S.E., Frantz, R.A., Troia, C. et al. A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. (Narzędzie do oceny objawów i oznak klinicznych zlokalizowanej infekcji w ranach przewlekłych: rozwój i wiarygodność.) *Ostomy Wound Manage.* 2001; 47: 1, 40–47.
- 96** Cutting, K., Harding, K. Criteria for identifying wound infection. (Kryteria identyfikacji infekcji.) *J Wound Care.* 1994; 3: 198–201.
- 97** Edmonds, M., Foster, A. The use of antibiotics in the diabetic foot. (Zastosowanie antybiotyków w stopie cukrzycowej.) *Am J Surg.* 2004; 187: 25–28.
- 98** Robson, M. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. (Infekcja rany: niezdołność rany do gojenia się wywołana brakiem równowagi flory bakteryjnej.) *Surg Clin North Am.* 1997; 77: 637–650.
- 99** Gardner, S.E., Frantz, R.A. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. (Obciążenie biologiczne w ranie a komplikacje związane z infekcją w wrzodzeniach stopy cukrzycowej.) *Biol Res Nurs.* 2008; 10: 44–53.
- 100** Sibbald, R.G., Woo, K., Ayello, E.A. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES. (Podwyższone obciążenie bakteriologiczne a infekcja: metoda "NERDS and STONES".) *Adv Skin Wound Care.* 2006; 19: 447–461.
- 101** Woo, K., Sibbald, R. A cross-sectional study of using NERDS and STONES to assess bacterial burden (Badanie przekrojowe zastosowania metody "NERDS and STONES" do oceny obciążenia bakteriologicznego.) *Ostomy Wound Manage.* 2009; 55: 8, 40–48.
- 102** Jørgensen, B., Bech-Thomsen, N., Grenow, B., Gottrup, F. Effect of a new silver dressings on chronic venous leg ulcers with signs of critical colonisation. (Działanie nowych opatrunków ze srebrem na przewlekłe wrzodzenia żyłkowe na nogach z oznakami krytycznej kolonizacji.) *J Wound Care.* 2006; 15: 97–100.
- 103** Brown, T.S., Hawksworth, J.S., Sheppard, F.R. et al. Effect of a new silver dressings on chronic venous leg ulcers. (Działanie nowych opatrunków ze srebrem na przewlekłe wrzodzenia żyłkowe na nogach.) *Surg Infect (Larchmt).* 2011; 12: 351–357.
- 104** Fazli, M., Bjamsholt, T., Kirketerp-Møller, K. et al. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds (Analiza ilościowa komórkowej reakcji zapalnej przeciwko bakteriom w błonie biologicznej w ranach przewlekłych.) *Wound Repair Regen.* 2011; 19: 387–391.
- 105** Percival, S.L., Bowler, P.G. Biofilms and their potential role in wound healing. (Błona biologiczna i jej potencjalna rola w gojeniu się ran.) *Wounds.* 2004; 16: 7.
- 106** Mertz, P.M. Cutaneous biofilms: friend or foe? (Skórna błona biologiczna: wróg czy przyjaciel?) *Wounds.* 2003; 15: 5.
- 107** Stewart, P.S., Costerton, J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. (Oporność na antybiotyki u bakterii w błonach biologicznych.) *Lancet.* 2001; 358: 9276, 135–138.
- 108** Wolcott, R.D., Rumbaugh, K.P., James, G. et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. (Badania na temat dojrzałości błony biologicznej wykazują, że ostre opracowanie chirurgiczne rany otwiera terapeutyczne okno uzależnione od czasu.) *J Wound Care.* 2010; 19: 320–328.
- 109** Hill, K.E., Malic, S., McKee, R. et al. An *in vitro* model of chronic wound biofilms to test wound dressings and assess antimicrobial susceptibilities. (Model *in vitro* przewlekłych błon biologicznych w ranie do testowania opatrunków i oceny wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe.) *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1195–1206.
- 110** Grayson, L.M., Kucers, A., Crowe, S. et al. Kucers The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs (Zastosowanie antybiotyków, wydanie szóste: Przegląd kliniczny leków przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych) (6th edn). Edward Arnold, 2010.
- 111** Suller, M.T., Russell, A.D. Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococcus*. (Oporność na antybiotyki i biocydy u opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* i opornego na wankomycynę *enterococcus*.) *J Hosp. Infect.* 1999; 43: 281–291.
- 112** Stone, J.L. Induced resistance to bacitracin in cultures of *Staphylococcus aureus*. (Indukowana oporność na bacytracynę w hodowlach *Staphylococcus aureus*.) *J Infect Dis.* 1949; 85: 91–96.
- 113** Gezon, H.M., Fasan, D.M. Antigenic and enzyme systems in heat haemolytic streptococci resistant to penicillin, streptomycin, bacitracin and aureomycin. (Systemy antygenowe i enzymowe a paciorkowce oporne na penicylinę, streptomycynę bacytracynę i aureomycynę.) *J Clin Invest.* 1949; 28: 886–890.
- 114** Lockwood, W.R., Lawson, L.A. Studies on the susceptibility of 150 consecutive clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin, gentamicin, colistin, kanamycin, and five other antimicrobials. (Badanie wrażliwości 150 kolejnych izolatów klinicznych *Pseudomonas aeruginosa* na tobramycynę, gentamycynę, kolistynę, karbencylinę i pięć innych środków przeciwdrobnoustrojowych.) *Antimicrob Agents Chemother.* 1973; 4: 281–284.
- 115** Brown, R.L., Evans, J.B. Comparative physiology of antibiotic-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. (Fizjologia porównawcza szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na antybiotyki.) *J Bacteriol.* 1963; 85: 1409–1412.
- 116** Apirion, D., Schlesinger, D. Coreistance to neomycin and kanamycin by mutations in an *Escherichia coli* locus that affects ribosomes. (Jednoczesna oporność na neomycynę i kanamycynę w mutacjach locusu u *Escherichia coli*, który wpływa na rybosomy.) *J Bacteriol.* 1968; 96: 768–776.
- 117** Doi, O., Ogura, M., Tanaka, N., Umezawa, H. Inactivation of kanamycin, neomycin, and streptomycin by enzymes obtained in cells of *Pseudomonas aeruginosa*. (Dezaktywacja kanamycyny, neomycyny i streptomycyny przez enzymy uzyskane w komórkach *Pseudomonas aeruginosa*.) *Appl Microbiol.* 1968; 16: 1276–1281.
- 118** Porthouse, A., Brown, D.F., Smith, R.G., Rogers, T. Gentamicin resistance in *Staphylococcus aureus*. (Oporność na gentamycynę u *Staphylococcus aureus*.) *Lancet.* 1976; 1: 7949, 20–21.
- 119** Horodniceanu, T., Bougueleret, L., El-Solh, N. et al. High-level, plasmid-borne resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis* subspecies *zymogenes*. (Wysoka oporność plazmidowa na gentamycynę - prenyzm podgatunku *Streptococcus faecalis*.) *Antimicrob Agents Chemother.* 1979; 16: 686–689.
- 120** Dick, J.D., Merz, W.G., Saral, R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. (Występowanie opornych na polieny drożdży pozyskanych z próbek klinicznych.) *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 18: 158–163.
- 121** Jelenko, C. 3rd. Silver nitrate resistant *E. coli*: report of case. (*E. coli* oporne na azotan srebra: opis przypadku.) *Ann Surg.* 1969; 170: 296–299.
- 122** Annear, D.I., Mee, B.J., Bailey, M. Instability and linkage of silver resistance, lactose fermentation, and colony structure in *Enterobacter cloacae* from burn wounds. (Niestabilność i związek oporności na srebro, fermentacji laktozy i struktury kolonii u *Enterobacter cloacae* w ranach oparzeniowych.) *J Clin Pathol.* 1976; 29: 441–443.
- 123** Bridges, K., Kidson, A., Lowbury, E.J., Wilkins, M.D. Gentamicin- and silver-resistant *Pseudomonas* in a burns unit. (*Pseudomonas* oporne na srebro i gentamycynę w oparzeniach.) *BMJ.* 1979; 1: 6161, 446–449.
- 124** Deshpande, L.M., Chopade, B.A. Plasmid mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. (Oporność plazmidowa na srebro u *Acinetobacter baumannii*.) *Biometals.* 1994; 7: 49–56.
- 125** Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Kristiansen, S. et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. (Srebro a błona biologiczna *Pseudomonas aeruginosa*.) *APMIS.* 2007; 115: 921–928.
- 126** Bowler, P.G., Welsby, S., Towers, V. et al. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. (Organizmy o oporności wielolekowej, rany i miejscowa ochrona przeciwdrobnoustrojowa.) *Int Wound J.* 2012; 9: 387–396.
- 127** Lam, P.K., Chan, E.S., Ho, W.S., Liew, C.T. *In vitro* cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. (Testy cytotozyczności *in vitro* opatrunku zawierającego nanokrystaliczne srebro (Acticoat) na hodowli keratynocytów.) *Br J Biomed Sci.* 2004; 61: 125–127.

- 128** Burd, A., Kwok, C.H., Hung, S.C. et al. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. (Badanie porównawcze cytotoxiczności opatrunków opartych na srebrze na modelach zwierzęcych, jednowarstwowych komórkowych, eksplantatów tkanki.) *Wound Repair Regen.* 2007; 15: 94–104.
- 129** Zou, S.B., Yoon, W.Y., Han, S.K. et al. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts. (Cytotoxiczność opatrunków zawierających srebro względem fibroblastów cukrzycowych.) *Int Wound J.* 2012; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00977.x.
- 130** Muller, G., Kramer, A. Biocompatibility index of antimicrobial agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. (Wskaźnik biokompatybilności środków antyseptycznych - równoległa ocena działania przeciwdrobnoustrojowego i cytotoxiczności komórkowej.) *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 1281–1287.
- 131** Lansdown, A.B. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. (Profil farmakologiczny i toksykologiczny srebra jako środka przeciwdrobnoustrojowego w przyrządach medycznych.) *Adv Pharmacol Sci.* 2010; 2010, 910686.
- 132** Alandjani, T., Marsan, J., Ferris, W. et al. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. (Skuteczność miodu względem błon biologicznych *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*.) *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 114–118.
- 133** Merckoll, P., Jonassen, T.O., Vad, M.E. et al. Bacteria, biofilm and honey: a study of the effects of honey on planktonic and biofilm-bacteria. (Bakterie, błona biologiczna i miód: badanie wpływu miodu na bakterie "planktoniczne" i zawarte w błonie biologicznej, w ranach przewlekłych.) *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 341–347.
- 134** Ueda, S., Kuwabara, Y. Susceptibility of biofilm *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* and *Staphylococcus aureus* to detergents and sanitizers (Wrażliwość błon biologicznych *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* i *Staphylococcus aureus* na detergenty i środki dezynfekujące.) *Biocontrol Sci.* 2007; 12: 149–153.
- 135** Lee, D., Howlett, J., Pratten, J. et al. Susceptibility of MRSA biofilms to denture-cleansing agents (Wrażliwość błon biologicznych MRSA na środki do czyszczenia protez.) *FEMS Microbiol Lett.* 2009; 291: 241–246.
- 136** Tote, K., Horemans, T., Vanden Bergh, D. et al. Inhibitory effect of biocides on the viable masses and matrices of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. (Wpływ inhibicyjny biocydów na zdolne do życia masy i matryce w błonie biologicznej *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*.) *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76: 3135–3142.
- 137** Silva, R.C., Carver, R.A., Ojano-Dirain, C.P., Antonelli, P.J. Efficacy of disinfecting solutions in removing biofilms from polyvinyl chloride tracheostomy tubes. (Efektywność rozwiązań dezynfekujących w usuwaniu błon biologicznych z tub do tracheotomii z polichloru winyli.) *Laryngoscope.* 2013; 123: 259–263.
- 138** Cooper, R.A. Iodine revisited. (Ponownie o jodzie.) *Int Wound J.* 2007; 4: 124–137.
- 139** Prestieri, E., Suchomel, M., Eder, M. et al. Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. (Wpływ alkoholu, jodopowidonu i nadtlenku wodoru na błony biologiczne *Staphylococcus epidermidis*.) *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 417–420.
- 140** Morikawa, H., Mima, H., Fujita, H., Mishima, S. Oxygen embolism due to hydrogen peroxide irrigation during cervical spinal surgery. (Zator tlenowy przy irygacji nadtlenkiem wodoru podczas operacji kręgosłupa szyjnego.) *Can J Anaesth.* 1995; 42: 231–233.
- 141** Chaplin, C.E. Observations on quaternary ammonium disinfectants. (Spostrzeżenia na temat środków dezynfekujących zawierających czwartorzędowe związki amoniowe.) *Can J Botany.* 1951; 29: 373–382.
- 142** Chaplin, C.E. Bacterial resistance to quaternary ammonium disinfectants. (Oporność bakterii na czwartorzędowe związki amoniowe.) *J Bacteriol.* 1952; 63: 453–458.
- 143** Russell, A.D., Mills, A.P. Comparative sensitivity and resistance of some strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas stutzeri* to antibacterial agents. (Porównanie wrażliwości i oporności określonych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas stutzeri* na środki przeciwbakteryjne.) *J Clin Pathol.* 1974; 27: 463–466.
- 144** Muller, G., Kramer, A. Comparative study of *in vitro* cytotoxicity of povidone-iodine in solution, in ointment or in a liposomal formulation (Repihel) and selected antiseptics. (Badanie porównawcze *in vitro* cytotoxiczności jodopowidonu w roztworze, w maści i w preparacie liposomowym (Repihel) oraz wybranych antyseptyków.) *Dermatology.* 2006; 212 (Suppl. 1), 91–93.
- 145** Uter, W., Lessmann, H., Geier, J., Schnuch, A. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. (Czy podrażniający chlorek benzalkoniowy jest alergenem kontaktowym? Głos w bieżącej debacie z perspektywy klinicznej.) *Contact Dermatitis.* 2008; 58: 359–363.
- 146** Gillespie, W.A., Lennon, G.G., Linton, K.B., Phippen, G.A. Prevention of urinary infection by means of closed drainage into a sterile plastic bag. (Zapobieganie infekcjom układu moczowego dzięki zastosowaniu zamkniętego odpływu do sterylnej torebki foliowej.) *BMJ.* 1967; 3: 90–92.
- 147** Davies, A., Roberts, W. The cell wall of a chlorhexidine-resistant *Pseudomonas*. (Ściana komórkowa *Pseudomonas* opornego na chlorheksydynę.) *Biochem J.* 1969; 112: 1, 15P.
- 148** Kaatz, G.W., McAleese, F., Seo, S.M. Multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* due to overexpression of a novel multidrug and toxin extrusion (MATE) transport protein. (Oporność wielolekowa u *Staphylococcus aureus* wywołana nadekspresją nowego białka transportowego typu multidrug and toxin extrusion - MATE.) *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1857–1864.
- 149** Lepointeur, M., Royer, G., Bourrel, A.S. et al. Prevalence of resistance to antiseptics and mupirocin among invasive coagulase-negative staphylococci from very preterm neonates in NICU: the creeping threat? (Występowanie oporności na antyseptyki i mupirocynę wśród inwazyjnych koagulazujemych gronkoców w wcześniakach na oddziale neonatologicznym.) *J Hosp Infect.* 2013; 83: 333–336.
- 150** Hubner, N.O., Matthes, R., Koban, I. et al. Efficacy of chlorhexidine, polyhexanide and tissue-tolerable plasma against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown on polystyrene and silicone materials. (Skuteczność chlorheksydyny, poliheksanidu i plazmy tolerowanej przez tkankę przeciwko błonom biologicznym *Pseudomonas aeruginosa* hodowanym na materiałach silikonowych i polistyrenowych.) *Skin Pharmacol Physiol.* 2010; 23 (Suppl.), 28–34.
- 151** MHRA. Medical Device Alert, 2012; Available from: <http://bit.ly/SA7IOJ> [Accessed May 2013].
- 152** Steen, M. Review of the use of povidone-iodine (PVP-I) in the treatment of burns. (Ocena działania kadeksomeru jodu na błonę biologiczną *Staphylococcus aureus* *in vivo* oraz *in vitro* przy użyciu skanującego laserowego mikroskopu konfokalnego.) *J Dermatol.* 2004; 31: 529–534.
- 153** Akiyama, H., Oono, T., Saito, M., Iwatsuki, K. Assessment of cadexomer iodine against *Staphylococcus aureus* biofilm *in vivo* and *in vitro* using confocal laser scanning microscopy. (Ocena działania kadeksomeru jodu na błonę biologiczną *Staphylococcus aureus* *in vivo* oraz *in vitro* przy użyciu skanującego laserowego mikroskopu konfokalnego.) *J Dermatol.* 2004; 31: 529–534.
- 154** Zhou, L.H., Nahm, W.K., Badiavas, E. et al. Slow release iodine preparation and wound healing: *in vitro* effects consistent with lack of *in vivo* toxicity in human chronic wounds. (Przygotowanie uwalniające jod a gojenie się ran: wyniki *in vitro* zgodne z brakiem toksyczności *in vivo* w przypadku ludzkich ran przewlekłych.) *Br J Dermatol.* 2002; 146: 365–374.
- 155** Zumtobel, M., Assadian, O., Leonhard, M. et al. The antimicrobial effect of Octenidine-dihydrochloride coated polymer tracheotomy tubes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* colonisation. (Przeciwdrobnoustrojowe działanie pokrytych dichlorowodorkiem octenidyny polimerowych tub do tracheotomii na kolonizację *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*.) *BMC Microbiol.* 2009; 9, 150.
- 156** Vanscheidt, W., Harding, K., Teot, L., Siebert, J. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic—a randomized, double-blind controlled study. (Skuteczność i kompatybilność tkankowa 12-tygodniowego leczenia przewlekłych owrzodzeń żyłkowych na nogach antyseptykiem opartym na octenidynie - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane.) *Int Wound J.* 2012; 9: 316–323.
- 157** Kautz, O., Schumann, H., Degerbeck, F. et al. Severe anaphylaxis to the antiseptic polyhexanide. (Ostra anafilaksja w przypadku antyseptyku poliheksanidu.) *Allergy.* 2010; 65: 1068–1070.
- 158** Cooper, R. Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase, guaiacol (GLG) - the active antibacterial component in an enzyme alginate. (Inhibicja błon biologicznych przez oksydazę glukozową, laktoperoksydazę, gwajakol (GLG) - aktywny komponent przeciwbakteryjny w enzymie alginol.) *Int Wound J.* 18 press.
- 159** Wiegand, C., Abel, M., Ruth, P., Hipler, U.C. Analysis of the adaptation capacity of *Staphylococcus aureus* to commonly used antiseptics by microplate laser nephelometry. (Analiza możliwości adaptacyjnych *Staphylococcus aureus* do powszechnie używanych antyseptyków z zastosowaniem nefelometrii laserowej na mikroplytkach.) *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25: 288–297.
- 160** Blair, S.E., Cokcetin, N.N., Harry, E.J., Carter, D.A. The unusual antibacterial activity of medical-grade Leptospermum honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. (Wyjątkowe działanie przeciwbakteryjne leśnego miodu z manuki: spektrum przeciwbakteryjne, oporność i analiza transkryptomowa.) *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28: 1199–1208.
- 161** Cooper, R.A., Jenkins, L., Henriques, A.F. et al. Absence of bacterial resistance to medical-grade manuka honey. (Brak oporności bakteryjnej na lekarski miód z manuki.) *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 1237–1241.
- 162** Al-Doori, Z., Goronczy-Bermes, P., Gemmel, C.G., Morrison, D. Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance. (Niski poziom kontaktu MRSA z dichlorowodorkiem octenidyny nie powoduje selekcji szczepów opornych.) *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 1280–1281.
- 163** Houang, E.T., Gilmore, O.J., Reid, C., Shaw, E.J. Absence of bacterial resistance to povidone iodine. (Brak oporności bakterii na jodopowidon.) *J Clin Pathol.* 1976; 29: 752–755.
- 164** Randall, C.P., Oyama, L.B., Bostock, J.M. et al. The silver cation (Ag⁺) antistaphylococcal activity, mode of action and resistance studies. (Kation srebra (Ag⁺) działanie przeciwko gronkoccom, sposób oddziaływania oraz badanie oporności.) *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 131–138.
- 165** Broilmann, F.E., Ubbink, D.T., Nelson, E.A. et al. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. (Oparte na dowodach decyzje dotyczące leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego rany.) *Br J Surg.* 2012; 99: 1172–1183.
- 166** Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemund, J. et al. The EWMA document: debridement (Dokument EWMA: opracowanie chirurgiczne rany); *J Wound Care.* 2013; 22: 1 (Suppl.), S1–S52.
- 167** Kourber, T., Hubner, N.O., Braun, M. et al. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. (Standaryzowane porównanie efektywności antyseptycznej triklosanu, jodopowidonu, dichlorowodorku octenidyny, poliheksanidu i diglukonianu chlorheksydyny.) *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1712–1719.

- 168** Gemmell, C.G., Edwards, D.I., Fraise, A.P. et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. (Wytyczne w zakresie profilaktyki i leczenia infekcji *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA) w Wielkiej Brytanii.) *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 589–608.
- 169** Eron, L.J., Lipsky, B.A., Low, D.E. et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. (Leczenie infekcji skóry i tkanek miękkich: zalecenia panelu ekspertów co do kluczowych punktów decyzyjnych.) *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52 (Suppl. 1), i3–17.
- 170** Enzler, M.J., Berbari, E., Osmon, D.R. Antimicrobial prophylaxis in adults. (Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa u dorosłych.) *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 686–701.
- 171** Diana, M., Hubner, M., Eisenring, M.C. et al. Measures to prevent surgical site infections: what surgeons (should) do. (Środki zapobiegające infekciom okołoperacyjnym: co chirurgzy robią i powinni robić.) *World J Surg.* 2011; 35: 280–288.
- 172** Lee, D.H., Vilemeyer, O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. (Analiza ogólnego poziomu dowodów, na jakich opierają się wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Chorób Zakaźnych.) *Arch Intern Med.* 2011; 171: 18–22.
- 173** Marwick, C., Broomhall, J., McCowan, C. et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. (Ocena zaawansowania infekcji skóry i tkanek miękkich: badanie kohortowe leczenia i wyników u hospitalizowanych pacjentów.) *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 387–397.
- 174** Medicines: rational use of medicines. (Leki: racjonalne stosowanie.) Fact sheet number 338. WHO, 2010.
- 175** Wright, G.D., Poinar, H. Antibiotic resistance is ancient: implications for drug discovery. (Oporność na antybiotyki ma długą historię: skutki wynalezienia leków.) *Trends Microbiol.* 2012; 20: 157–159.
- 176** Afsen, J.E., Maeland, J.A. Susceptibility of skin and soft-tissue isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* to topical antibiotics: indications of clonal spread of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*. (Wrażliwość izolatów ze skóry i tkanek miękkich zawierających *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* na antybiotyki miejscowe: oznaki klonalnego rozprzestrzeniania się *Staphylococcus aureus* opornego na kwas fusydowy.) *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 84–89.
- 177** Vivoni, A.M., Santos, K.R., de-Oliveira, M.P. et al. Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. (Mupirocyna w kontroli opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus*: lekcje z dekady stosowania w szpitalu uniwersyteckim.) *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 662–667.
- 178** Enright, M.C., Robinson, D.A., Randle, G. et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). (Ewolucyjna historia *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA).) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 7687–7692.
- 179** Massova, I., Mobashery, S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and beta-lactamases. (Podobieństwa i różnice bakteryjnych protein wiążących penicylinę i beta-laktamaz.) *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 1–17.
- 180** Suller, M.T., Russell, A.D. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. (Triklosan i oporność na antybiotyki u *Staphylococcus aureus*.) *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 11–18.
- 181** Narui, K., Takano, M., Noguchi, N., Sasatsu, M. Susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to seven biocides. (Wrażliwość izolatów opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* na siedem biocydów.) *Biol Pharm Bull.* 2007; 30: 585–587.
- 182** Russell, A.D. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. (Wprowadzenie biocydów do praktyki klinicznej a wpływ na bakterie oporne na antybiotyki.) *J Appl Microbiol.* 2002; 92 (Suppl.), 121S–135S.
- 183** Poole, K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. (Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe związana z aktywnym usuwaniem leków z komórek drobnoustrojów.) *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56: 20–51.
- 184** Hunter, P.A., Dawson, S., French, G.L. et al. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. (Patogeny oporne na środki przeciwdrobnoustrojowe u ludzi i zwierząt: przepisywanie, praktyki i strategię.) *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (Suppl. 1), i3–17.
- 185** Payne, D.J., Gwynn, M.N., Holmes, D.J., Pompliano, D.L. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. (Leki na niedobre bakterie: problemy związane z odkryciem środków przeciwbakteryjnych.) *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 1, 29–40.
- 186** Mettlay, J.P. Tensions in antibiotic prescribing. (Spory wokół przepisywania antybiotyków.) *LDI Issue Brief.* 2002; 7, 7, 1–4.
- 187** Kolmos, H. Bacteria and wound infections. (Bakterie a infekcje ran.) In: Gottrup, F., Karlsmark, T. (eds). *Wounds, Background, Diagnosis and Treatment* (Rany, charakterystyka, diagnoza i leczenie). Munksgaard, 2008.
- 188** Bond, C.J. Remarks on the application of strong antiseptics to infected and non-infected wounds. (Uwagi na temat stosowania silnych antyseptyków w przypadku ran zainfekowanych i niezainfekowanych.) *Br Med J.* 1915; 1: 2827, 405–406.
- 189** Ohtoshi, T., Yamauchi, N., Tadokoro, K. et al. IgE antibody-mediated shock reaction caused by topical application of chlorhexidine. (Przeciwciała IgE - reakcja wstrząsowa wywołana miejscowym zastosowaniem chlorheksydyny.) *Clin Allergy.* 1986; 16: 155–161.
- 190** Okano, M., Nomura, M., Hata, S. et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. (Objawy anafilaktyczne związane z zastosowaniem glukonianu chlorheksydyny.) *Arch Dermatol.* 1989; 125: 50–52.
- 191** Lowbury, E.J. Contamination of cetrimide and other fluids with *Pseudomonas pyocyanea*. (Zanieczyszczenie cetrymidu i innych płynów przez *Pseudomonas pyocyanea*.) *Br J Ind Med.* 1951; 8: 1, 22–25.
- 192** McDonnell, G., Russell, A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. (Antyseptyki i środki dezynfekujące: aktywność, działanie i oporność.) *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 147–179.
- 193** Maillard, J.Y. Antimicrobial biocides in the health care environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems. (Biocydy przeciwdrobnoustrojowe w środowisku opieki zdrowotnej: efektywność, zastosowanie, strategię i dostrzegane problemy.) *Ther Clin Risk Manag.* 2005; 1: 307–320.
- 194** Nikaido, H. Multiple antibiotic resistance and efflux. (Oporność wieloantybiotykowa a aktywne usuwanie leków z komórek drobnoustrojów.) *Curr Opin Microbiol.* 1998; 1: 516–523.
- 195** Lambert, R.J., Joyson, J., Forbes, B. The relationships and susceptibilities of some industrial, laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to some antibiotics and biocides. (Powiązania i wrażliwość niektórych przemysłowych, laboratoryjnych i klinicznych izolatów *Pseudomonas aeruginosa* na niektóre antybiotyki i biocydy.) *J Appl Microbiol.* 2001; 91: 972–984.
- 196** Fraise, A.P. Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. (Wrażliwość na biocydy opornych na antybiotyki ziarniaków.) *J Appl Microbiol.* 2002; 92 (Suppl.), 158S–162S.
- 197** Levy, S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. (Aktywne usuwanie leków z komórek drobnoustrojów - wspólny mechanizm oporności na antybiotyki i biocydy.) *Symp Ser Soc Appl Microbiol.* 2002; 31 (Suppl.), 65S–71S.
- 198** Meyer, B., Cookson, B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? (Czy oporność drobnoustrojowa lub adaptacja do biocydów są niebezpieczne w kontekście zapobiegania i kontroli infekcji?) *J Hosp Infect.* 2010; 76: 200–205.
- 199** Pagès, J.M., Maillard, J.Y., Davin-Regli, A., Springthorpe, S. Microbicides—the double-edged sword: environmental toxicity and emerging resistance. (Środki przeciwdrobnoustrojowe - broń obosieczna: toksyczność dla środowiska.) In: Fraise, A.P., Maillard, J.-Y., Sattar, A. (eds), Russell, Hugo and Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization (Zasady i praktyka dezynfekcji, zabezpieczenia i sterylizacji.) (5th edn). Wiley-Blackwell, 2013.
- 200** Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Cornia, P.B. et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. (Praktyczny poradnik kliniczny Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Chorób Zakaźnych na temat diagnozy i leczenia infekcji stopy cukrzycowej.) *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 12, e132–173.
- 201** Lipsky, B.A., Peters, E.J., Berendt, A.R. et al. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. (Szczegółowe wytyczne na temat leczenia infekcji stopy cukrzycowej 2011.) *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (Suppl. 1), 234–235.
- 202** Lipsky, B.A., Peters, E.J., Senneville, E. et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. (Opinie eksperta na temat leczenia infekcji stopy cukrzycowej.) *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (Suppl. 1), 163–178.
- 203** Peters, E.J., Lipsky, B.A., Berendt, A.R. et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. (Przegląd systematyczny skuteczności interwencji w leczeniu infekcji stopy cukrzycowej.) *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (Suppl. 1), 142–162.
- 204** J. A. K. B., WH, v.H. et al. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot.) (Międzynarodowe uzgodnienia w sprawie stopy cukrzycowej oraz praktyczne wytyczne w zakresie leczenia stopy cukrzycowej i jej zapobiegania.) International Working Group on the Diabetic Foot. 2011.
- 205** Hirschl, M., Hirschl, A.M. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. (Flora bakteryjna w wrzodach drążących stopy a leczenie przeciwdrobnoustrojowe ceftriaxonem.) *Chemotherapy.* 1992; 38: 275–280.
- 206** Gardner, S.E., Hillis, S.L., Frantz, R.A. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. (Oznaki kliniczne infekcji w owrzodzeniach stopy cukrzycowej z wysokim mianem mikrobiologicznym.) *Biol Res Nurs.* 2009; 11: 119–128.
- 207** Krause, F.G., deVries, G., Meakin, C. et al. Outcome of transmetatarsal amputations in diabetics using antibiotic beads. (Wyniki amputacji śródstopia u cukrzyki z wykorzystaniem patków antybiotykowych.) *Foot Ankle Int.* 2009; 30: 486–493.
- 208** Game, F.L., Hinchliffe, R.J., Apelqvist, J. et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. (Przegląd systematyczny interwencji poprawiających gojenie się przewlekłych owrzodzeń stóp u cukrzyki.) *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (Suppl. 1), 119–141.
- 209** Jeffcoate, W.J., Price, P.E., Phillips, C.J. et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. (Randomizowane badanie kontrolowane zastosowania trzech preparatów opatrunkowych w leczeniu owrzodzeń przewlekłych stopy u cukrzyki.) *Health Technol Assess.* 2009; 13: 54, 1–86, iii–iv.
- 210** Jude, E.B., Apelqvist, J., Spraul, M. et al. Prospective randomized controlled study of Hydrofibre dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. (Prospektywne randomizowane badanie kontrolowane opatrunku Hydrofibre zawierającego jony srebra lub opatrunku z alginianem wapnia w owrzodzeniach stopy cukrzycowej niezwiązanych z niedokrwieniem.) *Diabet Med.* 2007; 24: 280–288.

- 211** Storm-Versloot, M.N., Vos, C.G., Ubbink, D.T., Vermeulen, H. Topical silver for preventing wound infection. (Miejscowe zastosowanie srebra w zapobieganiu infekcji rany.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3: CD006478.
- 212** Jacobs, A.M., Tomczak, R. Evaluation of Bensafl HP for the treatment of diabetic foot ulcers. (Ocena Bensafl HP w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej.) *Adv Skin Wound Care.* 2008; 21: 10, 461–465.
- 213** Shukrimi, A., Sulaiman, A.R., Halim, A.Y., Azril, A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. (Badanie porównawcze miodu i jodopovidonu jako roztworu opatrunkowego w owrzodzeniach stopy cukrzycowej typu II wg Wagnera.) *Med J Malaysia.* 2008; 63: 44–46.
- 214** O'Meara, S., Cullum, N., Majid, M., Sheldon, T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds, (4) diabetic foot ulceration. (Przeglądy systematyczne sposobów leczenia ran: środki przeciwdrobnoustrojowe w ranach przewlekłych, owrzodzeniach stopy cukrzycowej.) *Health Technol Assess.* 2000; 4: 21, 1–237.
- 215** O'Meara, S., Al-Kurdi, D., Ologun, Y., Ovington, L. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1: CD003557. (Antybiotyki i antyseptyki w leczeniu owrzodzeń żyłkowych na nogach.)
- 216** Drosou, A., Falabella, A., Kirsner, R.S. Antiseptics on wounds: an area of controversy. (Stosowanie antyseptyków na rany: kwestie sporne.) *Wounds.* 2003; 15: 5, 149–166.
- 217** Gethin, G., Cowman, S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. (Zmiany bakteriologiczne w martwiczych owrzodzeniach żyłkowych na nogach leczonych miodem manuka lub hydrogelem: RCT.) *J Wound Care.* 2008; 17: 241–247.
- 218** Health Quality Ontario. Management of chronic pressure ulcers: an evidence-based analysis. (Leczenie przewlekłych odczyn: analiza oparta na dowodach.) *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009; 9: 3, 1–203.
- 219** Lund-Nielsen, B., Adamsen, L., Kolmos, H.J. et al. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds—a randomized study. (Wpływ bandażu pokrytych miodem w porównaniu do bandażu pokrytych srebrem na leczenie ran nowotworowych - badanie randomizowane.) *Wound Repair Regen.* 2011; 19: 664–670.
- 220** Lipsky, B.A., Holroyd, K.J., Zasloff, M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. (Terapia przeciwdrobnoustrojowa miejscowa a ogólnoustrojowa w leczeniu umiarkowanie zainfekowanych owrzodzeń stopy cukrzycowej: krem peksiganan w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaslepionym, wielośrodkowym badaniu.) *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1537–1545.
- 221** Martinez-De Jesus, F.R., Ramos-De la Medina, A., Remes-Troche, J.M. et al. Efficacy and safety of neutral pH superoxidized solution in severe diabetic foot infections. (Skuteczność i bezpieczeństwo roztworu zawierającego rodniki ponadtlenkowe o neutralnym pH w ciężkich infekcjach stopy cukrzycowej.) *Int Wound J.* 2007; 4: 353–362.
- 222** Piaggese, A., Goretti, C., Mazzurco, S. et al. A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot. (Randomizowane kontrolowane badanie sprawdzające skuteczność i bezpieczeństwo nowego roztworu ponadtlenkowego w leczeniu rozległych pooperacyjnych zmian w stopie cukrzycowej.) *Int J Low Extrem Wounds.* 2010; 9: 10–15.
- 223** Chen, W., Xu, K., Zhang, H. et al. A comparative study on effect of bacterial load in diabetic foot ulcers dealing with iodophor and rivanol respectively [in Chinese]. (Badanie porównawcze miana bakterii w owrzodzeniach stopy cukrzycowej w kontakcie z jodoforem i ryanolem [w języku chińskim].) *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wei Ke Za Zhi.* 2008; 22: 567–570.
- 224** Vermeulen, H., van Hattem, J., Storm-Versloot, M.N. et al. Topical silver for treating infected wounds. (Miejscowe zastosowanie srebra w leczeniu ran.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1: CD005486.
- 225** Lo, S.F., Hayter, M., Chang, C.J. et al. A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds. (Przegląd systematyczny opatrunków uwalniających srebro w leczeniu zainfekowanych przewlekłych ran.) *J Clin Nurs.* 2008; 17: 1973–1985.
- 226** Sibbald, R.G., Coutts, P., Woo, K.Y. Reduction of bacterial burden and pain in chronic wounds using a new polyhexamethylene biguanide antimicrobial foam dressing-clinical trial results. (Zmniejszenie obciążenia bakteriologicznego i bólu w ranach przewlekłych przy użyciu nowego piankowego opatrunku przeciwdrobnoustrojowego zawierającego polihexametylen biguanidu - wyniki badania klinicznego.) *Adv Skin Wound Care.* 2011; 24: 78–84.
- 227** Sackett, D.L., Rosenberg, W.M.C., Gray, J.A.M. et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. (Medycyna oparta na dowodach: czym jest i czym nie jest.) *BMJ.* 1996; 312, 71–72.
- 228** Higgins, J.P.T., Altman, D.G. Assessing risk of bias in included studies. (Ocena ryzyka błędów w uwzględnionych badaniach.) In: Higgins, J.P.T., Green, S. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* (Podręcznik Cochrane przeglądów systematycznych i interwencji.) Wiley, 2008.
- 229** Black, R. Beginning the design process. *Doing Quantitative Research in the Social Sciences.* (Rozpoczęcie procesu projektowania. Wykonywanie badań ilościowych w ramach nauk społecznych.) Sage, 1999.
- 230** O'Toole, G.A., Kolter, R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. (Inicjacja formowania błony biologicznej u *Pseudomonas fluorescens* WCS365 odbywa się poprzez liczne zbieżne ścieżki sygnałowe: analiza genetyczna.) *Mol Microbiol.* 1998; 28: 449–461.
- 231** Ceri, H., Olson, M.E., Stremick, C. et al. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. (Urządzenie do badania błony biologicznej Calgary Biofilm Device: nowa technologia szybkiego określania wrażliwości na antybiotyki w bakteriologicznej.) *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 1771–1776.
- 232** Christensen, B.B., Sternberg, C., Andersen, J.B. et al. Molecular tools for study of biofilm physiology. (Narzędzia molekularne do badania fizjologii błony biologicznej.) *Methods Enzymol.* 1999; 310: 20–42.
- 233** Anderl, J.N., Franklin, M.J., Stewart, P.S. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. (Rola ograniczonej penetracji antybiotyków w oporności błony biologicznej na ampicylinę i cyprofloksacynę.) *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 1818–1824.
- 234** Goeres, D.M., Hamilton, M.A., Beck, N.A. et al. A method for growing a biofilm under low shear at the air-liquid interface using the drip flow biofilm reactor. (Metoda hodowli błony biologicznej przy niskiej prędkości na granicy międzyfazowej powietrze-ciecz, przy użyciu reaktora przepływowego.) *Nat Protoc.* 2009; 4: 783–788.
- 235** Zelver, N., Hamilton, M., Pitts, B. et al. Measuring antimicrobial effects on biofilm bacteria: from laboratory to field. (Pomiar działania przeciwdrobnoustrojowego na bakterie w błonie biologicznej: z laboratorium w teren.) *Methods Enzymol.* 1999; 310, 608–628.
- 236** Rumbaugh, K.P., Carty, N.L. *In vivo* model of biofilm infections. (Modele in vivo infekcji z obecnością błony biologicznej.) In: Bjarnsholt, T.M., Moser, C.E., Jensen, P. Ø., Helby, N. (eds). *Biofilm Infections.* (Infekcje z obecnością błony biologicznej.) Springer, 2010.
- 237** Guyatt, G., Sackett, D., Sinclair, J. et al. Users' guides to the medical literature 9: a method for grading health-care recommendations. (Przewodnik po literaturze medycznej 9: metoda stopniowania zaleceń w zakresie opieki zdrowotnej.) *JAMA.* 1995; 274: 1800–1804.
- 238** Knighton, D.R., Ciresi, K.F., Fiegel, V.D. et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). (Klasyfikacja i leczenie przewlekłych niegojących się ran. Pomyślne leczenie autologicznymi czynnikami gojenia się pochodzenia płytkowego (PDWHF).) *Ann Surg.* 1986; 204: 322–330.
- 239** Lipsky, B.A., Armstrong, D.G., Citron, D.M. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. (Ertapenem a piperacylina/tazobaktam w przypadku infekcji stopy cukrzycowej (SIDESTEP): prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaslepienie, wielośrodkowe badanie.) *Lancet.* 2005; 366: 9498, 1695–1703.
- 240** Lipsky, B.A., Itani, K., Norden, C., Linezolid Diabetic Foot Infections Study, G. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/ampicillin-clavulanate. (Leczenie infekcji stóp u pacjentów z cukrzycą: randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie linezolidu względem ampicyliny-sulbaktamu/ampicyliny-kwasu klawulanowego.) *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 17–24.
- 241** Lipsky, B.A., Armstrong, D.G., Baker, N.R., Macdonald, I.A. Does a diabetic foot infection (DFI) wound score correlate with the clinical response to antibiotic treatment? Data from the SIDESTEP study. (Czy istnieje korelacja między oceną rany w infekcji stopy cukrzycowej (DFI) a reakcją kliniczną na leczenie antybiotykowe? Dane z badania SIDESTEP.) *Diabetologia.* 2005; 48: (Suppl. 1).
- 242** Ge, Y., MacDonald, D., Henry, M.M. et al. *In vitro* susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers. (Wrażliwość in vitro na peksiganan wśród bakterii wyizolowanych z zainfekowanych owrzodzeń stopy cukrzycowej.) *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35:1, 45–53.
- 243** Lipsky, B.A., Hoey, C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. (Miejscowa terapia przeciwdrobnoustrojowa w leczeniu przewlekłych ran.) *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1541–1549.
- 244** Doorley, P. Health status in Ireland: challenges for the future. (Sytuacja zdrowotna w Irlandii: wyzwania na przyszłość.) *Health Service Executive.* 2007; 2011:1/12/.
- 245** Health Information and Quality Authority. Safer better care corporate plan 2010–2012. (Lepszy i bezpieczniejszy korporacyjny plan opieki 2010–2012.) HIQA, 2010.
- 246** Department of Health (DH). Strategic Framework for Role Expansion of Nurses and Midwives: Promoting Quality Patient Care. (Strategiczny program ramowy rozszerzenia roli pielęgniarek i położnych: propagowanie wysokiej jakości opieki nad pacjentem.) DH, 2011.
- 247** Moore, D.S., McCabe, G.P. Producing data. (Przygotowywanie danych.) In: Moore, D.S., McCabe, G.P. (eds). *Introduction to the Practice of Statistics* (Wstęp do praktycznej statystyki.) (5th edn). Freeman and Company, 2006.
- 248** Gottrup, F. Evidence is a challenge in wound care. (Dowody stanowią problem w leczeniu ran.) *Int J Lower Extrem Wounds.* 2006; 5: 74–75.
- 249** Clark, M., Price, P. Evidence-based practice: sound in theory, weaker in practice? (Praktyka oparta na dowodach: dobrze w teorii, gorzej w praktyce?) *ETRS Bulletin.* 2005; 12: 5–6.
- 250** Maillard, J.Y., Denyer, S.P. Focus on silver. (Srebro pod lupą.) *EWMA J.* 2006; 6: 1, 5–7.
- 251** Bergin, S., Wright, P. Silver-based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. (Opatrunki na rany zawierające srebro a środki miejscowo do leczenia cukrzycowych owrzodzeń stóp.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD005082.
- 252** Dat, A., Poon, F., Pham, K., Doust, J. Aloe vera for treating acute and chronic wounds (Aloe vera a leczenie ostrej i przewlekłych ran.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD008762.
- 253** Jull, A.B., Rodgers, A., Walker, N. Honey as a topical treatment for wounds. (Miod jako miejscowy środek do leczenia ran.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD005063.

- 254** Percival, S., Woods, E., Nutekpor, M. et al. Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. (Występowanie oporności na srebro u bakterii wyizolowanych z owrzodzeń cukrzycowych stóp a skuteczność na rany opatrunków zawierających srebro.) *Ostomy Wound Manage.* 2008; 54: 3, 30–40.
- 255** Moore, Z., Cowman, S. The Cochrane Collaboration, systematic reviews and meta analysis. (Cochrane Collaboration, przeglądy systematyczne i metaanalizy.) In: Watson, R., McKenna, H., Cowman, S., Keady, J. (eds). *Nursing Research: Designs and Methods.* (Badania pielęgnarskie: projekty i metody.) Churchill, Livingstone, 2008.
- 256** Mistiaen, P., Poot, E., Hickox, S., Wagner, C. The evidence for nursing interventions in the Cochrane Database of systematic Reviews. (Dowody dotyczące interwencji pielęgnarskich w bazie danych Cochrane przeglądów systematycznych.) *Nurse Res.* 2004; 12: 2, 71–80.
- 257** Jadad, A.R., Haynes, B.R. The Cochrane Collaboration—advances and challenges in improving evidence-based decision making. (Cochrane Collaboration - postępy i wyzwania w zakresie lepszego podejmowania decyzji w oparciu o dowody.) *Med Decis Making.* 1998; 18: 1, 2–9.
- 258** Moore, Z. Implementation of knowledge and technologies into the clinical setting. (Zastosowanie wiedzy i technologii w otoczeniu klinicznym.) *Wounds UK.* 2010; 6: 4, 200–202.
- 259** Eldridge, S., Ashby, D., Bennett, C. et al. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. (Wewnętrzna i zewnętrzna przydatność klastrowych randomizowanych badań: przegląd systematyczny aktualnych badań.) *BMJ.* 2008; 336, 876–880.
- 260** World Health Organization (WHO). Right to Health. (Prawo do zdrowia.) WHO, 2012.
- 261** European Union Commission. Report on the Microbial Challenge—Rising threats from Antimicrobial Resistance. (Sprawozdanie w sprawie wyzwań związanych z drobnoustrojami – rosnące zagrożenia związane z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe.) EU Commission, 2012.
- 262** Burke, J.P. Infection control—a problem for patient safety. (Kontrola infekcji - problem bezpieczeństwa pacjenta.) *New Engl J Med.* 2003; 348: 651–656.
- 263** Department of Health (DH). Building a Culture of Patient Safety: Report of the Commission on Patient Safety and Quality Assurance. (Budowa kultury bezpieczeństwa pacjenta. Raport Komisji na temat bezpieczeństwa pacjenta i zapewnienia jakości.) DH, 2008.
- 264** World Health Organisation (WHO). Patient Safety. (Bezpieczeństwo pacjenta.) WHO, 2012.
- 265** World Health Organization (WHO). Unsafe Medical Care is a Major Source of Morbidity and Mortality Throughout the World. (Opieka medyczna bez zachowania zasad bezpieczeństwa jest poważnym źródłem zachorowalności i umieralności na całym świecie.) WHO, 2012.
- 266** Davis, C.M., Casey, N.G. Prevalence and incidence studies of pressure ulcers in two long-term care facilities in Canada. (Badanie prewalencji i występowania odleżyn w dwóch zakładach opieki długoterminowej w Kanadzie.) *Ostomy Wound Manage.* 2001; 47: 11, 28–34.
- 267** OECD. Health Care Quality Indicators Project. (Projekt Wskaźników Jakości Opieki Zdrowotnej.) OECD, 2002.
- 268** Perencovich, E.N., Sands, K.E., Cosgrove, S.E. et al. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. (Skutki zdrowotne i ekonomiczne infekcji pooperacyjnych zdiagnozowanych po wypisie ze szpitala.) *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 196–203.
- 269** Leaper, D.J., van Gooor, H., Reilly, J. et al. Surgical site infection: a European perspective of incidence and economic burden. (Infekcje pooperacyjne: europejskie perspektywy występowania i obciążenia ekonomicznego.) *Int Wound J.* 2004; 1: 247–273.
- 270** Fletcher, J. Antimicrobial dressings in wound care. (Opatrunki przeciwdrobnoustrojowe w leczeniu ran.) *Nurse Prescribing.* 2006; 4: 320–326.
- 271** Goldberg, E., Beitz, J.M. The lived experience of diverse elders with chronic wounds. (Doświadczenia praktyczne u różnych osób starszych z przewlekłymi ranami.) *Ostomy Wound Manage.* 2010; 56: 11, 36–46.
- 272** Grocott, P. Care of patients with fungating malignant wounds. (Opieka nad pacjentami z ranami nowotworowymi.) *Nurs Stand.* 2007; 21: 24, 57–62.
- 273** Probst, S., Arber, A., Faithful, S. Malignant fungating wounds: a survey of nurses' clinical practice in Switzerland. (Rany nowotworowe: badanie praktyki klinicznej pielęgniarzek w Szwajcarii.) *Eur J Oncol Nurs.* 2009; 13: 295–298.
- 274** Gethin, G., Probst, S., Grocott, P., Current practice in management of wound malodour—an international survey. (Obecna praktyka kontrolowania zapachu rany - badanie międzynarodowe.) Poster presentation EWMA Conference, 2012.
- 275** Probst, S., Arber, A., Faithful, S. Malignant fungating wounds—the meaning of living in an unbounded body. (Rany nowotworowe - znaczenie życia w ciele bez ograniczeń.) *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 1: 38–45.
- 276** Vuolo, J.C. Wound-related pain: key sources and triggers. (Ból związany z obecnością rany: główne źródła i przyczyny.) *Br J Nurs.* 2009; 18: 15 (Suppl.), S20–25.
- 277** Cutting, K., White, R., Mahoney, P. Wound infection, dressings and pain, is there a relationship in the chronic wound? (Infekcje rany, opatrunki i ból - czy w przypadku rany przewlekłej istnieje związek?) *Int Wound J.* 2013; 10: 79–86.
- 278** Naylor, W. Part 1: Symptom control in the management of fungating wounds. (Część 1: Kontrola objawów w leczeniu ran nowotworowych.) *World Wide Wounds*, 2002; Available from: <http://bit.ly/U10uA8> [Accessed May 2013].
- 279** Grocott, P. The management of fungating wounds. (Leczenie ran nowotworowych.) *J Wound Care.* 1999; 8: 232–234.
- 280** Price, E. Wound care: the stigma of smell. (Leczenie ran: piętno zapachu.) *Nurs Times.* 1996; 92: 20, 70–72.
- 281** Probst, S., Arber, A., Trojan, A., Faithful, S. Caring for a loved one with a malignant fungating wound. (Opieka nad bliskimi z raną nowotworową.) *Support Care Cancer.* 2012; 20: 3065–3070.
- 282** Collins, A.S., Preventing health care-associated infections. (Zapobieganie infekcjom szpitalnym.) In: Hughes, R.G. (ed). *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* (Bezpieczeństwo pacjenta i jakość: oparty na dowodach podręcznik dla pielęgniarzek.) Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.
- 283** McLoughlin, V., Miller, J., Matke, S. et al. Selecting indicators for patient safety at the health system level in OECD countries. (Wybór wskaźników dla bezpieczeństwa pacjenta na poziomie systemu opieki zdrowotnej w krajach OECD.) *Int J Qual Health Care.* 2006; 18: (Suppl. 1), 14–20.
- 284** Moore, Z., Romanelli, M. Topical management of infected grade 3 and 4 pressure ulcers. (Leczenie miejscowe zainfekowanych odleżyn stopnia 3 i 4.) In: EWMA Position Document: Management of Wound Infection. (Dokument w sprawie stanowiska EWMA: Leczenie infekcji rany.) EWMA, 2006.
- 285** Department of Health (DH). Quality and Fairness. A Health System for You. (Jakość i uczciwość - system opieki zdrowotnej i ty.) DH, 2001.
- 286** International consensus, Wounds International. Optimising wellbeing in people living with a wound. An expert working group review. (Optymalizacja jakości życia u osób z raną. Badanie grupy roboczej ekspertów.) *Wounds International.* 2012.
- 287** de Lissovoy, G., Fraeman, K., Hutchins, V. et al. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. (Infekcje pooperacyjne: występowanie i wpływ na szpitalne koszty materiałów i leczenia.) *Am J Infect Control.* 2003; 37: 387–397.
- 288** Masotti, P., McColl, M.A., Green, M. Adverse events experienced by homecare patients: a scoping review of the literature. (Niepożądane wydarzenia, jakich doświadczają pacjenci objęci opieką domową: badanie ewaluacyjne literatury.) *Int J Qual Health Care.* 2010; 22: 115–125.
- 289** Graves, N., Birrell, F.A., Whitby, M. Modelling the economic losses from pressure ulcers among hospitalized patients in Australia. (Modelowanie strat ekonomicznych związanych z odleżynami wśród hospitalizowanych pacjentów w Australii.) *Wound Repair Regen.* 2005; 13: 462–467.
- 290** Warren, S.J. The use of topical antimicrobials and antibiotics in wound care. (Zastosowanie miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych i antybiotyków w leczeniu ran.) *Adv Wound Care.* 2011; 2, 219–224.
- 291** Phillips, C.J. (ed). *Health Economics an Introduction for Health Professionals.* (Wprowadzenie do ekonomii zdrowia dla specjalistów zdrowotnych.) Blackwell Pub, 2005.
- 292** Gurgun, M. The overuse of antibiotics in patients with chronic wounds. (Nadużywanie antybiotyków u pacjentów z przewlekłymi ranami.) Poster presentation at 20th Annual Conference of the European Wound Management Association, 2010.
- 293** Schulz, P.J., Nakamoto, K. Health literacy and patient empowerment in health communication: the importance of separating conjoined twins. (Świadomość zdrowotna i mocna pozycja pacjenta w komunikacji na temat zdrowia: znaczenie rozdzielania zrosniętych bliźniąt.) *Patient Educ Couns.* 2013; 90: 1, 4–11.
- 294** Edwards, H., Courtney, M., Finlayson, K. et al. A randomised controlled trial of a community nursing intervention: improved quality of life and healing for clients with chronic leg ulcers. (Randomizowane kontrolowane badanie interwencji w ramach pielęgniarstwa środowiskowego: poprawa jakości życia i leczenia pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami na nogach.) *J Clin Nurs.* 2009; 18: 1541–1549.
- 295** Gottrup, F. Organization of wound healing services: the Danish experience and the importance of surgery. (Organizacja świadczeń związanych z leczeniem ran: doświadczenia w Danii i znaczenie chirurgii.) *Wound Repair Regen.* 2003; 11: 452–457.
- 296** Gottrup, F., Karlsmark, T. Current management of wound healing. (Aktualne metody leczenia ran.) *G Ital Dermatol Venereol.* 2009; 144: 217–228.
- 297** Gottrup, F.N., Nix, D.P., Bryant, R.A. The multidisciplinary approach to wound management. (Multidyscyplinarne podejście do leczenia ran.) In: Bryant, R.A., Nix, D.P. (eds). *Acute and Chronic Wounds: Current Management and Concepts.* (Rany ostre i przewlekłe: Aktualne leczenie i koncepcje.) Mosby/Elsevier, 2007.
- 298** Hirsch, A.T., Haskal, Z.J., Hertzer, N.R. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute, Society for Vascular Nursing, TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. (Wytyczne ACC/AHA w zakresie leczenia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (w obrębie kończyn dolnych, nerek, krezki i aorty brzusznej): podsumowanie; wspólny raport Amerykańskiego Związku Chirurgii Naczyniowej/Stowarzyszenia Chirurgii Naczyniowej, Stowarzyszenia Interwencji i Angiografii Sercowo-Naczyniowej, Stowarzyszenia Biologii i Medycyny Naczyniowej, Stowarzyszenia Radiologii Interwencyjnej, oraz Grupy Zadaniowej ACC/AHA ds. Wytycznych Praktycznych (Komitet Pisemny ds. Opracowania Wytycznych Leczenia Pacjentów z Chorobą Tętnic Obwodowych), przy wsparciu Amerykańskiego Związku Rehabilitacji Sercowo-Naczyniowej i Płucnej; Krajowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi; Stowarzyszenia Naczyniowej Opieki Pielęgnarskiej; Transatlantyckiego Porozumienia Stowarzyszeń; oraz Fundacji Chorób Naczyniowych.) *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1239–1312.








- 299** Fortinsky, R.H., Madigan, E.A., Sheehan, T.J. et al. Risk factors for hospitalization among Medicare home care patients. (Czynnik ryzyka hospitalizacji wśród pacjentów Medicare objętych opieką domową.) *West J Nurs Res.* 2006; 28: 902-917.
- 300** Apelqvist, J., Larsson, J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? (Jaki jest najskuteczniejszy sposób, by obniżyć ilość amputacji w przypadku stopy cukrzycowej?) *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16: 1 (Suppl.), S75-83.
- 301** Forsetlund, L., Bjørndal, A., Rashidian, A. et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. (Ustawiczne spotkania edukacyjne i warsztaty: wpływ na praktykę specjalistyczną i wyniki opieki zdrowotnej.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD003030.
- 302** Reeves, S., Perrier, L., Goldman, J. et al. Interprofessional education: effects on professional practice and healthcare outcomes (update). (Międzysekalistyczna edukacja: wpływ na praktykę specjalistyczną i wyniki opieki zdrowotnej (aktualizacja).) *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD002213.
- 303** Giguere, A., Legare, F., Grimshaw, J. et al. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. (Drukowane materiały edukacyjne: wpływ na praktykę specjalistyczną i wyniki opieki zdrowotnej.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD004398.
- 304** Dugdall, H., Watson R.. What is the relationship between nurses' attitude to evidence based practice and the selection of wound care procedures? (Jaki jest związek między podejściem pielęgniarek do praktyki opartej na dowodach a wyborem procedur leczenia ran?) *J Clin Nurs.* 2009; 18: 1442-1450.
- 305** Papanian, C.J., Krangel, P.J. The microbiology laboratory's role in life-threatening infections. (Rola laboratorium mikrobiologicznego w infekcjach zagrażających życiu.) *Crit Care Nurs Q.* 1997; 20: 3, 44-59.
- 306** Washington, J.A. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial susceptibility testing. (Rola laboratorium mikrobiologicznego w badaniu wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe.) *Infect Med.* 1999; 1: 531-532.
- 307** Gottrup, F., Holstein, P., Jorgensen, B. et al. A new concept of a multidisciplinary wound healing centre and national expert function of wound healing. (Nowa koncepcja multidyscyplinarnego centrum leczenia ran oraz krajowej funkcjonalności specjalistycznej w leczeniu ran.) *Arch Surg.* 2001; 136: 765-772.
- 308** Gottrup, F., Jorgensen, B., Karlsmark, T. News in wound healing and management. (Wiadomości na temat postępowania z ranami i ich leczenia.) *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3: 300-304.
- 309** Davey, L., Solomon, J.M., Freeborn, S.F. A multidisciplinary approach to wound care. (Multidyscyplinarne podejście do leczenia ran.) *J Wound Care.* 1994; 3: 249-252.
- 310** Eagle, M. Education for nurses by nurses. Proceedings from the 3rd. European Conference on Advances in Wound Management (Edukacja - pielęgniarstwa pielęgniarkom. Materiały z 3. Europejskiej Konferencji na temat postępów w leczeniu ran). McMillan, 1994.
- 311** Knighton, D.R., Ciresi, K., Fiegel, V.D. et al. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. (Stymulacja naprawy w przewlekłych, niegojących się owrzodzeniach skórnych przy zastosowaniu formuły leczenia ran pochodzenia płytkowego.) *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 170: 1, 56-60.
- 312** Gottrup, F. Optimising wound treatment through health care structuring and professional education (Optymalizacja leczenia ran poprzez strukturyzację i edukację specjalistyczną.) *Wound Repair Regen.* 2004; 12: 129-133.
- 313** Gottrup, F. Education in wound management in Europe with a special focus on the Danish model. (Edukacja w zakresie leczenia ran w Europie ze szczególnym uwzględnieniem modelu duńskiego.) *Adv Wound Care.* 2012; 1: 133-137.
- 314** Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J. et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. (Opieka nad cierpiącymi na cukrzycę pacjentami z owrzodzeniami stóp w codziennej praktyce: wyniki prospektywnego badania kohortowego Eurodiale Study.) *Diabetes Med.* 2008; 25: 700-707.
- 315** American Diabetes Association (ADA). Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. (Choroba tętnic obwodowych u osób z cukrzycą.) ADA, 2003.
- 316** Pinzur, M.S., Pinto, M.A., Schon, L.C., Smith, D.G. Controversies in amputation surgery. (Kontrowersje wokół amputacji.) *Instr Course Lect.* 2003; 52: 445-451.
- 317** Khan, N.A., Rahim, S.A., Anand, S.S. et al. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? (Czy badanie kliniczne przewiduje chorobę tętnic obwodowych w kończynach dolnych?) *JAMA.* 2006; 295: 536-546.
- 318** Wilson, J.F., Laine, C., Goldman, D. In the clinic. Peripheral arterial disease. (W klinice. Choroba tętnic obwodowych.) *Ann Intern Med.* 2007; 146: 5, ITC3-1-16.
- 319** van Baal, J.G. Surgical treatment of the infected diabetic foot. (Leczenie chirurgiczne zainfekowanej stopy cukrzycowej.) *Clin Infect Dis.* 2004; 39: (Suppl. 2), S123-128.
- 320** Crane, M., Werber, B. Critical pathway approach to diabetic pedal infections in a multidisciplinary setting. (Metoda ścieżki krytycznej w infekcjach stopy cukrzycowej w otoczeniu multidyscyplinarnym.) *J Foot Ankle Surg.* 1999; 38: 30-33.
- 321** Larsson, J., Apelqvist, J., Agardh, C.D., Stenstrom, A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? (Spadek ilości poważnych amputacji u pacjentów z cukrzycą: czy to skutek multidyscyplinarnego zespołowego podejścia do leczenia stóp?) *Diabetes Med.* 1995; 12: 770-776.
- 322** Dargis, V., Pantelejeva, O., Jonushaite, A. et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. (Korzyści multidyscyplinarnego podejścia w leczeniu nawracających owrzodzeń stopy cukrzycowej na Litwie: badanie prospektywne.) *Diabetes Care.* 1999; 22: 1428-1431.
- 323** Fitzgerald, R.H., Mills, J.L., Joseph, W., Armstrong, D.G. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage. (Zespół szybkiego reagowania dla ostrej stopy cukrzycowej: 7 podstawowych umiejętności pozwalających ocalić kończynę.) *Eplasty.* 2009; 9: e15.
- 324** Vestergaard, S., Hollander, L., Black, E., Gottrup, F. Ulcer treatment in home nursing [in Danish]. (Leczenie owrzodzeń w opiece domowej [w języku duńskim].) *Sygeplejersken.* 1998; 98: 7, 30-36.
- 325** National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPAUP). Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement. (Występowanie odległe, ocena kosztów i ryzyka: oświadczenie z konferencji w sprawie porozumienia.) *Decubitus.* 1989; 2: 2, 24-28.
- 326** Gray, B.L. Developing a model for clinical practice. (Opracowanie modelu do praktyki klinicznej.) *J Wound Care.* 1996; 5: 428-432.
- 327** Reich, R.B. Entrepreneurship reconsidered: the team as hero. (Jeszcze o przedsiębiorczości: zespół jako bohater.) *Harvard Business Rev.* 1987; 65: 77-78.
- 328** Masterton, R.G. Surveillance studies: how can they help the management of infection? (Badania obserwacyjne: w jaki sposób mogą pomóc w leczeniu infekcji?) *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: (Suppl. B), 53-58.
- 329** Karlowsky, J.A., Sahn, D.F. Antibiotic resistance—is resistance detected by surveillance relevant to predicting resistance in the clinical setting? (Oporność na antybiotyki - czy oporność wykryta przez obserwację ma znaczenie w przewidywaniu oporności w otoczeniu klinicznym?) *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2: 487-492.
- 330** Fishman, N. Antimicrobial stewardship. (Racjonalizacja stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.) *Am J Infect Control.* 2006; 34: 5 (Suppl. 1), S55-73.
- 331** O'Brien, M.A., Rogers, S., Jamvedt, G. et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. (Wizyty edukacyjne: wpływ na praktykę specjalistyczną i wyniki opieki zdrowotnej.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD000409.
- 332** Davey, P., Brown, E., Fenelon, L. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. (Interwencje poprawiające praktyki przepisywania antybiotyków dla pacjentów szpitalnych.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: CD003543.
- 333** Arnold, S.R., Straus, S.E. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. (Interwencje poprawiające praktyki przepisywania antybiotyków w opiece ambulatoryjnej.) *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: CD003539.
- 334** Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. Jnr. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. (Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Chorób Zakaźnych i Stowarzyszenie Epidemiologii Zdrowotnej - wytyczne w celu opracowania instytucjonalnego programu poprawy racjonalizacji stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.) *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 159-177.
- 335** McCluskey, P., McCarthy, G. Nurses' knowledge and competence in wound management. (Wiedza i kompetencje pielęgniarek w zakresie leczenia ran.) *Wounds UK.* 2012; 8: 2, 37-47.
- 336** An Bord Altranais Nursing Board. Requirements and Standards for Post-registration Nursing and Midwifery Education Programmes—Incorporating the National Framework of Qualifications. (Wymagania i standardy edukacyjnych programów poredystryacyjnych w zakresie pielęgniarstwa i położnictwa - wdrażanie krajowego systemu kwalifikacji.) *An Bord Altranais.* 2010.
- 337** Ayello, E.A., Lyder, C.H. Protecting patients from harm: preventing pressure ulcers in hospital patients. (Ochrona pacjentów przed szkodą: zapobieganie odleżynom u pacjentów szpitalnych.) *Nursing.* 2007; 37: 10, 36-40.
- 338** Källman, U., Suserud, B.O. Knowledge, attitudes and practice among nursing staff concerning pressure ulcer prevention and treatment—a survey in a Swedish healthcare setting. (Wiedza, podejście i praktyka wśród personelu pielęgniarskiego w zakresie zapobiegania odleżynom i ich leczenia - badanie w środowisku szwedzkiej służby zdrowia.) *Scand J Caring Sci.* 2009; 23: 334-341.
- 339** Pancorbo-Hidalgo, P.L., García-Fernández, F.P., López-Medina, I.M., López-Ortega, M.J. Pressure ulcer care in Spain: nurses' knowledge and clinical practice. (Leczenie odleżyn w Hiszpanii: wiedza pielęgniarek i praktyka kliniczna.) *J Adv Nurs.* 2007; 58: 327-338.
- 340** Smith, D., Waugh, S. An assessment of registered nurses' knowledge of pressure ulcers prevention and treatment. (Ocena wiedzy licencjonowanych pielęgniarek na temat zapobiegania odleżynom i ich leczenia.) *Kansas Nurse.* 2009; 84: 3-5.
- 341** Tweed, C., Tweed, M. Intensive care nurses' knowledge of pressure ulcers: development of an assessment tool and effect of an educational program. (Wiedza pielęgniarek intensywnej terapii na temat odleżyn: opracowanie narzędzia oceny i efektów programu edukacyjnego.) *Am J Crit Care.* 2008; 17: 338-347.
- 342** Baharestani, M. Clinical Decision making in wound care management. (Podjęwanie decyzji klinicznych w leczeniu ran.) *Wounds.* 1995; 7: (Suppl. A), 84A.
- 343** Robson, M.C. A time to integrate the complete wound team: from bench to bedside and beyond. (Czas na integrację kompletnego zespołu leczenia ran: laboratorium, łóżko szpitalne i nie tylko.) *Wound Repair Regen.* 1996; 4: 187-188.

- 344** Nash, R., Edwards, H., Nebauer, M. Effect of attitudes, subjective norms and perceived control on nurses' intention to assess patients' pain. (Wpływ podejścia, subiektywnych norm i poczucia kontroli na chęć pielęgniarek, by ocenić ból u pacjenta.) *J Adv Nurs.* 1993; 18: 941–947.
- 345** Maben, J., Latter, S., Clark, J.M. The theory-practice gap: impact of professional-bureaucratic work conflict on newly-qualified nurses. (Luka między teorią a praktyką: wpływ konfliktu zawodowo-biurokratycznego na pielęgniarki świeżo po uzyskaniu kwalifikacji.) *J Adv Nurs.* 2006; 55: 465–477.
- 346** Boulton, A.J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G., Apelqvist, J. The global burden of diabetic foot disease. (Globalne obciążenie w związku z chorobą stopy cukrzycowej.) *Lancet.* 2005; 366: 9498, 1719–1724.
- 347** International Diabetes Federation (IDF). One Adult in Ten Will Have Diabetes by 2030. (W 2030 r. jedna osoba dorosła na dziesięć będzie cukrzykiem.) IDF, 2011.
- 348** Baker, S.R., Stacey, M.C., Jopp-McKay, A.G. et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. (Epidemiologia przewlekłych owrzodzeń żyłkowych.) *Br J Surg.* 1991; 78: 864–867.
- 349** Margolis, D.J., Bilker, W., Santanna, J., Baumgartner, M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. (Owrzodzenia żyłkowe na nogach: występowanie u osób starszych.) *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 381–386.
- 350** Nicolaidis, A.N., Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Society of Vascular Surgery; The International Angiology Scientific Activity Congress Organization; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (Badanie przewlekłej niewydolności naczyń: oświadczenie o porozumieniu.) (France, March 5–9, 1997). *Circulation.* 2000; 102: 20, E126–163.
- 351** Monteiro-Soares, M., Boyko, E., Ribeiro, J. et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. (Czynniki przewidywania dla owrzodzeń stopy cukrzycowej: przegląd systematyczny.) *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; Epub ahead of print.
- 352** Dubský, M., Jirkovská, A., Bem, R. et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis of a Eurodiale subgroup. (Czynniki ryzyka dla nawrotów owrzodzeń stopy cukrzycowej: prospektywna analiza monitorująca podgrupy Eurodiale.) *Int Wound J.* 2012; Epub ahead of print.
- 353** Apelqvist, J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. (Diagnostyka i leczenie stopy cukrzycowej.) *Endocrine.* 2012; 41: 384–397.
- 354** van Houtum, W.H., Lavery, L.A., Harkless, L.B. The costs of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. (Koszty amputacji kończyn dolnych w związku z cukrzycą w Holandii.) *Diabetes Med.* 1995; 12: 777–781.
- 355** Girod, I., Valensi, P., Laforet, C. et al. An economic evaluation of the cost of diabetic foot ulcers: results of a retrospective study on 239 patients. (Ocena ekonomiczna kosztów owrzodzeń stopy cukrzycowej: wyniki badania retrospektywnego na 239 pacjentach.) *Diabetes Metab.* 2003; 29: 269–277.
- 356** Van Acker, K., Oleen-Burkey, M., De Decker, L. et al. Cost and resource utilization for prevention and treatment of foot lesions in a diabetic foot clinic in Belgium. (Koszty i zużycie zasobów w zapobieganiu i leczeniu zmian na stopach w klinice leczenia stopy cukrzycowej w Belgii.) *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50: 87–95.
- 357** Winkley, K., Sallis, H., Kariyawasam, D. et al. Five-year follow-up of a cohort of people with their first diabetic foot ulcer: the persistent effect of depression on mortality. (Piecioletnia obserwacja kohorty osób z pierwszym owrzodzeniem stopy cukrzycowej: utrzymujący się wpływ depresji na śmiertelność.) *Diabetologia.* 2012; 55: 303–310.
- 358** Driver, V.R., Fabbri, M., Lavery, L.A., Gibbons, G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. (Koszty stopy cukrzycowej: uzasadnienie ekonomiczne dla zespołu ratującego kończynę.) *J Vasc Surg.* 2010; 52: 3 (Suppl.), 17S–22S.
- 359** American Diabetes Association (ADA). Economic costs of diabetes in the US in 2007. (Ekonomiczne koszty cukrzycy w USA w 2007 r.) ADA, 2008.
- 360** Rogers, L.C., Lavery, L.A., Armstrong, D.G. The right to bear legs—an amendment to healthcare: how preventing amputations can save billions for the US health-care system. (Prawo do posiadania kończyn – poprawka do systemu zdrowotnego: czyli jak zapobieganie amputacjom może zaoszczędzić miliony w amerykańskim systemie opieki zdrowotnej.) *J Am Podiatr Med Assoc.* 2008; 98: 166–168.
- 361** Moore, Z., Cowman, S. Pressure ulcer prevalence and prevention practices in care of the older person in the Republic of Ireland. (Występowanie odleżyn a praktyki zapobiegawcze w opiece nad osobami starszymi w Republice Irlandii.) *J Clin Nurs.* 2012; 21: 3–4, 362–371.
- 362** Capon, A., Pavoni, N., Mastromattei, A., Di Lallo, D. Pressure ulcer risk in long-term units: prevalence and associated factors. (Ryzyko odleżyn w placówkach opieki długoterwałej: występowanie i powiązane czynniki.) *J Adv Nurs.* 2007; 58: 263–272.
- 363** Keelaghan, E., Margolis, D., Zhan, M., Baumgarten, M. Prevalence of pressure ulcers on hospital admission among nursing home residents transferred to the hospital. (Występowanie odleżyn przy przyjęciu do szpitala u mieszkańców domów opieki przeniesionych do szpitala.) *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 331–336.
- 364** Defloor, T., De Bacquer, D., Grypdonck, M.H. The effect of various combinations of turning and pressure reducing devices on the incidence of pressure ulcers. (Wpływ różnych kombinacji obracania i urządzeń do zmniejszania uciśku na występowanie odleżyn.) *Int J Nurs Studies.* 2005; 42: 1, 37–46.
- 365** Scott, J.R., Gibran, N.S., Engrav, L.H. et al. Incidence and characteristics of hospitalized patients with pressure ulcers: State of Washington, 1987 to 2000. (Występowanie i charakterystyka hospitalizowanych pacjentów z odleżynami: Stan Waszyngton, 1987–2000 r.) *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117: 630–634.
- 366** Vanderwee, K., Grypdonck, M.H.F., De Bacquer, D., Defloor, T. Effectiveness of turning with unequal time intervals on the incidence of pressure ulcer lesions. (Wpływ obracania w nieregularnych odstępach czasu na występowanie zmian odleżynowych.) *J Adv Nurs.* 2007; 57: 59–68.
- 367** Moore, Z., Cowman, S., Conroy, R.M. A randomised controlled clinical trial of repositioning, using the 30° tilt, for the prevention of pressure ulcers. (Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne zmiany pozycji z zastosowaniem 30° nachylenia na zapobieganie odleżynom.) *J Clin Nurs.* 2011; 20: 17–18, 2633–2644.
- 368** Touche, R. The costs of pressure sores. (Koszt odleżyn.) Touche Ross and Company, 1993.
- 369** Severens, J.L., Habraken, J.M., Duivenvoorden, S., Frederiks, C.M. The cost of illness of pressure ulcers in the Netherlands. (Koszt odleżyn w Holandii.) *Adv Skin Wound Care.* 2002; 15: 2, 72–77.
- 370** Bennett, G., Dealey, C., Posnett, J. The cost of pressure ulcers in the UK. (Koszt odleżyn w Wielkiej Brytanii.) *Age Ageing.* 2004; 33: 230–235.
- 371** Kerstein, M.D., Gemmen, E., van Rijswijk, L. et al. Cost and cost effectiveness of venous and pressure ulcer protocols of care. (Koszt i efektywność kosztowa procedur leczenia owrzodzeń żyłkowych i odleżyn.) *Dis Manage Health Outcomes.* 2001; 9: 651–663.
- 372** Ballard-Krishnan, S., van Rijswijk, L., Polansky, M. Pressure ulcers in extended care facilities: report of a survey. (Odeżyny w placówkach długoterwałej opieki: raport z badania.) *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 1994; 21: 1, 4–11.
- 373** Dealey, C., Posnett, J., Walker, A. The cost of pressure ulcers in the United Kingdom. (Koszt odleżyn w Wielkiej Brytanii.) *J Wound Care.* 2012; 21: 261–266.
- 374** Graves, N., Birrell, F., Whitby, M. Effect of pressure ulcers on length of hospital stay. (Wpływ odleżyn na długość pobytu w szpitalu.) *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 293–297.
- 375** Allman, R.M., Goode, P.S., Burst, N. et al. Pressure ulcers, hospital complication, disease severity: impact on hospital costs and length of stay. (Odeżyny, komplikacje szpitalne, nasilenie choroby: wpływ na koszty szpitalne i długość pobytu.) *Adv Wound Care.* 1999; 12: 1, 22–30.
- 376** Landi, F., Onder, G., Russo, A., Bernabei, R. Pressure ulcer and mortality in frail elderly people living in community. (Odeżyny i śmiertelność u słabych starszych osób żyjących w społeczeństwie.) *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 44: (Suppl. 1), 217–223.
- 377** Olin, J.W., Beusterien, K.M., Childs, M.B. et al. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. (Koszty medyczne leczenia owrzodzeń żylnych zastoinowych: dowody na podstawie retrospektywnego badania kohortowego.) *Vasc Med.* 1999; 4: 1, 1–7.
- 378** Phillips, T.J., Dover, J.S. Leg ulcers. (Owrzodzenia nóg.) *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 6 Pt 1, 965–987.
- 379** Posnett, J., Franks, P.J. The costs of skin breakdown and ulceration in the UK. (Koszty problemów skórnych i owrzodzeń w Wielkiej Brytanii.) Smith & Nephew, 2007.
- 380** Ragnarson Tennvall, G., Hjelmgren, J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. (Roczne koszty leczenia owrzodzeń żyłkowych na nogach w Szwecji i w Wielkiej Brytanii.) *Wound Repair Regen.* 2005; 13: 13–18.
- 381** Palfreyman, S., Nelson, E.A., Michaels, J.A. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. (Opatrunki na owrzodzenia żyłkowe na nogach: przegląd systematyczny i metaanaliza.) *BMJ.* 2007; 335: 7613, 244.
- 382** Herber, O.R., Schnepf, W., Rieger, M.A. A systematic review of the impact of leg ulceration on patients' quality of life. (Przegląd systematyczny wpływu owrzodzeń nóg na jakość życia pacjentów.) *Health Qual Life Outcomes.* 2007; 5, 44.
- 383** Augustin, M., Brocatti, K., Rustenbach, S.J. et al. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. (Koszty owrzodzeń nóg ponoszone przez społeczeństwo.) *Int Wound J.* 2012; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01089.x.
- 384** Ragnarson Tennvall, G., Apelqvist, J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. (Skutki społeczno-ekonomiczne zmian na stopie cukrzycowej.) *Clin Infect Dis.* 2004; 39: (Suppl. 2), S132–139.
- 385** Apelqvist, J., Ragnarson-Tennvall, G., Persson, U., Larsson, J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. (Owrzodzenia stopy cukrzycowej w środowisku multidyscyplinarnym. Analiza ekonomiczna leczenia podstawowego oraz leczenia na drodze amputacji.) *J Intern Med.* 1994; 235: 463–471.
- 386** Gordoio, A., Scaffham, P., Shearer, A. et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. (Koszty opieki zdrowotnej związane z cukrzycową neuropatią obwodową w USA.) *Diabetes Care.* 2003; 26: 1790–1795.
- 387** Tennvall, G.R., Apelqvist, J., Eneroth, M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. (Koszty głębokich infekcji stopy u pacjentów z cukrzycą.) *Pharmacoeconomics.* 2000; 18: 225–238.
- 388** Ragnarson Tennvall, G., Apelqvist, J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. (Zapobieganie cukrzycowym owrzodzeniom stop i amputacjom: analiza kosztów i użyteczności na podstawie symulacji modelu Markowa.) *Diabetologia.* 2001; 44: 2077–2087.

- 389** Ortegon, M.M., Redekop, W.K., Niessen, L.W. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. (Efektywność kosztowa zapobiegania i leczenia stopy cukrzycowej: analiza Markowa.) *Diabetes Care*. 2004; 27: 901–907.
- 390** Eneroth, M., Larsson, J., Apelqvist, J. et al. The challenge of multicenter studies in diabetic patients with foot infection. (Problematyka badań wieloośrodkowych na temat pacjentów cukrzycowych z infekcją stopy.) *Foot*. 2004; 14: 198–203.
- 391** Rauner, M.S., Heidenberger, K., Pesendorfer, E.M. Model-based evaluation of diabetic foot prevention strategies in Austria. (Oparta na modelu ocena strategii zapobiegania stopie cukrzycowej w Austrii.) *Health Care Manag Sci*. 2005; 8: 253–265.
- 392** Krishnan, S., Nash, F., Baker, N. et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined UK population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. (Spadek ilości amputacji związanych z cukrzycą w ciągu 11 lat w określonej populacji brytyjskiej: korzyści wynikające z multidyscyplinarnej pracy zespołowej i ustawicznych badań prospektywnych.) *Diabetes Care*. 2008; 31: 99–101.
- 393** Persson, U., Willis, M., Odegaard, K., Apelqvist, J. The cost-effectiveness of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin (Regranex): a core model with an application using Swedish cost data. (Efektywność kosztowa leczenia owrzodzeń cukrzycowych kończyny dolnej bekaplerminem (Regranex): model podstawowy z wykorzystaniem szwedzkich danych kosztowych.) *Value Health*. 2000; 3: (Suppl. 1), 39–46.
- 394** Prompers, L., Huijbets, M., Apelqvist, J. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. (Wysokie występowanie niedokrwienia, infekcji i poważnych chorób współistniejących u pacjentów ze stopą cukrzycową w Europie. Wyniki wyjściowe badania Eurodiale.) *Diabetologia*. 2007; 50: 18–25.
- 395** Van Houtum, W.H., Lavery, L.A. Outcomes associated with diabetes-related amputations in the Netherlands and in the state of California, USA. (Wyniki związane z amputacjami cukrzycowymi w Holandii i w stanie Kalifornia, USA.) *J Intern Med*. 1996; 240: 227–231.
- 396** Frykberg, R.G., Piaggese, A., Donaghue, V.M. et al. Difference in treatment of foot ulcerations in Boston, USA and Pisa, Italy. (Różnice w leczeniu owrzodzeń stopy w Bostonie, USA, i w Pizie, Włochy.) *Diabetes Res Clin Pract*. 1997; 35: 1, 21–26.
- 397** Sen, C.K., Gordillo, G.M., Roy, S. et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. (Rany skórne u ludzi: poważne zagrożenie lawinowe dla zdrowia publicznego i ekonomii.) *Wound Repair Regen*. 2009; 17: 763–771.
- 398** World Health Organization (WHO). Medicines: rational use of medicines. (Leki: racjonalne stosowanie.) Fact sheet number 338. WHO, 2010.
- 399** Vermeulen, H., Ubbink, D.T., Schreuder, S.M., Lubbers, M.J. Inter- and intra-observer (dis)agreement among nurses and doctors to classify colour and exudation of open surgical wounds according to the Red-Yellow-Black scheme. ((Brak) porozumienia obserwacyjnego wśród pielęgniarek i lekarzy w sprawie klasyfikacji koloru i wysięku z otwartych ran pooperacyjnych według schematu Czerwony-Żółty-Czarny.) *J Clin Nurs*. 2007; 16: 1270–1277.
- 400** Caliano, C., Jakubek, P. Wound and skin care: wound bed preparation: laying the foundation for treating chronic wounds, part I. (Pielęgnacja ran i skóry: przygotowanie łóżyska rany: podstawy leczenia przewlekłych ran, część I.) *Nursing*. 2006; 36: 2, 70–71.

Załączniki

Załącznik I. Pierwszorzędowe punkty końcowe w związanych ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi randomizowanych kontrolowanych badaniach (randomized controlled trials, RCT)

 Owrzodzenie stopy cukrzycowej (Diabetic foot ulcer, DFU)	 Owrzodzenie nogi (Leg ulcer, LU)	 Mieszany	 Odleżyna (Pressure ulcer, PU)
 Rany nowotworowe (Malignant fungating wound, MFW)	 Oparzenie	 Inne	

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Biomarkery i bakteriologia						
Dumville, J.C. et al.	Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial (Terapia larwalna owrzodzeń nóg (VenUS II): randomizowane badanie kontrolowane)	BMJ. 2009; 338: b773	Miano bakterii	LU (mieszany)	—	Analizy laboratoryjne; Obserwacja kliniczna; Wizualna skala analogowa
Dumville, J.C. et al.	Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial (Terapia larwalna owrzodzeń nóg (VenUS II): randomizowane badanie kontrolowane)	BMJ. 2009; 338: b773	MRSA	LU (mieszany)	—	Analizy laboratoryjne; Obserwacja kliniczna; Wizualna skala analogowa
Sipponen, A. et al.	Beneficial effect of resin salve in treatment of severe pressure ulcers: a prospective, randomised and controlled multicentre trial. (Korzystny wpływ balsamu żywicznego w leczeniu poważnych odleżyn: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie wieloośrodkowe.)	Br J Dermatol. 2008; 158: 5, 1055–1062	Usunięcie szczepów bakteryjnych	PU (kategoria II–IV EPUAP) n=37	Niezdefiniowany	Hodowle bakterii
Verdú Soriano, J. et al.		J Wound Care. 2004; 13: 10, 419–423	Ilościowy spadek w zakresie flory bakteryjnej/ lub ilości drobnoustrojów	Mieszany: rany przewlekłe (brak dalszej definicji)	% redukcja ran w 24 tygodniu	Względem bakterii - ilościowa i jakościowa
Motta, G.J. et al.	Impact of antimicrobial gauze on bacterial colonies in wounds that require packing. (Wpływ gazy przeciwdrobnoustrojowej na kolonie bakteryjne w ranach, które wymagają tamponady.)	Ostomy Wound Manage. 2004; 50: 8, 48–62	Ilość bakterii przed i po leczeniu	Mieszane: różne rodzaje ran (brak tabeli w artykule!)	Ilość bakterii przed i po leczeniu	Hodowle

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Biomarkery i bakteriologia						
Tredget, E.E. et al.	A matched-pair, randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat silver-coated dressing for the treatment of burn wounds (Randomizowane badanie porównawcze dobieranych par oceniające efektywność i bezpieczeństwo zawierających srebro opatrunków Acticoat w leczeniu ran oparzeniowych)	J Burn Care Rehabil. 1998; 19: 6, 531–537	Poziom skuteczności przeciwdrobnoustrojowej; komfort pacjenta; łatwość zastosowania dla osoby pielęgnującej ranę Ból rany	Oparzenie	Nie zdefiniowano	Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa: ilościowe biopsje ran oparzeniowych wykonane przed leczeniem i po jego zakończeniu Ból rany, wizualna skala analogowa podczas usuwania opatrunku i 2 godziny po jego usunięciu
Beele, H. et al.	A prospective randomised open label study to evaluate the potential of a new silver alginate/ carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing (Prospektywne randomizowane otwarte badanie oceniające potencjał nowego opatrunku przeciwdrobnoustrojowego alginianowego ze srebrem/ z karboksymetylocelulozą we wspieraniu gojenia się ran)	Int Wound J. 2010; 7: 262–270	Postępy rany w kierunku nasilenia lub złagodzenia infekcji Pogarszanie się stanu rany i jej postępy w kierunku wyleczenia Gojenie się rany/pogarszanie się stanu rany	LU	Niezdefiniowany	Infekcja: na podstawie oznak i objawów "krytycznej kolonizacji" lub ryzyka infekcji, pogorszenie się stanu rany i jej postępy w kierunku wyleczenia - na podstawie oceny ilościowej oraz zmian rany w stosunku do punktu wyjściowego. Proces gojenia się ran oceniano ilościowo przydzielając wagi dla każdego komponentu oceniającego gojenie się lub pogarszanie. Pogorszenie=-1, stagnacja=0, poprawa=1 i wyleczenie=2.
Trial, C. et al.	Assessment of the antimicrobial effectiveness of a new silver alginate wound dressing: a RCT. (Ocena skuteczności przeciwdrobnoustrojowej nowego opatrunku alginianowego ze srebrem: RCT.)	J Wound Care. 2010; 19: 1, 20–26	Zmniejszenie miejscowej infekcji, miejscowa tolerancja, akceptowalność i przydatność	Mieszany (zainfekowane przewlekłe owrzdzenia)	Nie zdefiniowano	Miejscowe oznaki infekcji przy użyciu punktacji klinicznej od 0 do 18, oraz ewolucja statusu bakteriologicznego każdej z ran
Verdú Soriano, J. et al.	Effects of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. (Wpływ opatrunków zawierających węgiel aktywny i srebro na rany przewlekłe bez klinicznych oznak infekcji.)	J Wound Care. 2004; 13: 10, 419–423	Zmniejszenie ilości bakterii	Mieszany (zainfekowane przewlekłe rany)	Nie zdefiniowano	Próbki do określenia miana bakterii i hodowli zostały pobrane poprzez wymaz powierzchniowy (szpatułka) i odesłanie przezskórne najpierw w momencie referencyjnym, a następnie po 15 dniach leczenia.

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzodzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Biomarkery i bakteriologia						
Della Paola, L. et al.	Super-oxidised solution (SOS) therapy for infected diabetic foot ulcers (Terapia roztworem zawierającym rodniki ponadtlenkowe (SOS) w przypadku zainfekowanych owrzodzeń stopy cukrzycowej.)	Wounds. 2006; 18: 9, 262–270.	Zmniejszenie miana bakterii, skrócenie czasu leczenia i spadek występowania reakcji skórnych	DFU	Test "probe to bone", radiografia przegładowa i opracowanie chirurgiczne rany	Próbka mikrobiologiczna
Zmiana kondycji rany						
Carneiro, P.M. and Nyawawa, E.T.	Topical phenytoin versus EUSOL in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers (Fenytoina stosowana miejscowo a EUSOL w leczeniu niezłżliwych przewlekłych owrzodzeń na nogach)	East Afr Med J. 2003; 80: 3, 124–129	Obecność wydzieliny (ropnej, surowiczej, brak), Zdrowa ziarnina	LU (różne etiologie)	Obecność wydzieliny (ropnej, surowiczej, brak), Zdrowa ziarnina	Ocena kliniczna
Gray, M. and Jones, D.P.	The effect of different formulations of equivalent active ingredients on the performance of two topical wound treatment products (Wpływ różnych preparatów z równoważnymi substancjami czynnymi na działanie dwóch produktów miejscowego leczenia ran)	Ostomy Wound Manage. 2004; 50: 3, 34–44	Zaczerwienienie	Mieszany: Eksperymentalne laserowe rany pośredniej grubości skóry	Niedefiniowany Zaczerwienienie, obrzęk, strupy i reepitelializacja	10-punktowa skala dla każdego punktu końcowego
Koszty i wykorzystane zasoby						
Clay, P.G. et al.	Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/ clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males (Skuteczność kliniczna, tolerancja i oszczędności kosztowe związane z zastosowaniem leku o jawnym składzie z metronidazolem i ceftriaksonem raz dziennie w porównaniu z tykarcyliną / kwasem klawulanowym co 6 godzin w ramach leczenia empirycznego cukrzycowych infekcji kończyn dolnych u starszych mężczyzn)	Am J Geriatr Pharmac. 2004; 2: 3, 181–189	Koszt instytucjonalny	DFU (Wagner 1–3, infekcja)	Koszty antybiotyków i dni leczenia — ceny kontraktowe	Ogólnie na grupę pacjentów, nie indywidualnie
Jull, A. et al.	Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers (Randomizowane badanie kliniczne opatrunków nasączonych miodem dla owrzodzeń żyłakowych na nogach)	Br J Surg. 2008; 95: 2, 175–182	Koszt	LU (VLU)	Nie zdefiniowano (infekcja, niekorzystny wpływ na jakość życia, koszt/ efekt)	—
Wpływ opatrunku						
Dumville, J.C. et al.	Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. (Terapia larwalna owrzodzeń nóg (VenUS II): randomizowane badanie kontrolowane.)	BMJ. 2009; 338: b773	Niekorzystne skutki	LU (mieszany)	Nie zdefiniowano	Analizy laboratoryjne; Obserwacja kliniczna; Wizualna skala analogowa
Jull, A. et al.	Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers (Randomizowane badanie kliniczne opatrunków nasączonych miodem dla owrzodzeń żyłakowych na nogach)	Br J Surg. 2008; 95: 2, 175–182	Niekorzystne skutki	LU (VLU)	Infekcje, niekorzystny wpływ na jakość życia, koszt/efekt	Kliniczne oznaki infekcji

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owróżdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Wpływ opatrunku						
Tumino, G. et al.	Topical treatment of chronic venous ulcers with sucralfate: A placebo controlled randomized study (Leczenie miejscowe przewlekłych owrzodzeń żyłakowych sukralfatem: badanie randomizowane kontrolowane za pomocą placebo)	Int J Molecular Med. 2008; 22: 1, 17–23	Bezpieczeństwo	LU (VLU; n=100)	Tolerancja terapii	Analiza hematologiczna i hematochemiczna: 4-punktowa skala tolerancji na podstawie badań laboratoryjnych
Chen, J. et al.	Effect of silver nanoparticle dressing on second degree burn wound [in Chinese] (Wpływ opatrunków ze srebrem nanocząsteczkowym na rany oparzeniowe drugiego stopnia [w języku chińskim])	Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2006; 44: 1, 50–52	Skutek	Oparzenie (drugi stopień)	Nie zdefiniowano	Redukcja kolonizacji bakteryjnej w ranach
Okres gojenia się						
Jude, E.B. et al.	Prospective randomized controlled study of Hydrofibre dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers (Prospektywne randomizowane badanie kontrolowane opatrunku Hydrofibre zawierającego jony srebra lub opatrunku z alginianem wapnia w owrzodzeniach stopy cukrzycowej niezwiązanych z niedokrwieniem)	Diabetic Med. 2007; 24: 3, 280–288	Tempo gojenia się, czas gojenia się	DFU	Redukcja powierzchni rany procentowo lub w cm ² /tydzień	Fotografie referencyjne
Kucharzewski, M. et al.	Treatment of venous leg ulcers with sulodexide (Leczenie owrzodzeń żyłakowych na nogach sulodeksemem)	Phlebologie. 2003; 32: 5, 115–120	Wyleczona ilość	LU (VLU; n=44)	Nie zdefiniowano	Planimetria komputerowa Wymaz
Jull, A. et al.	Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers (Randomizowane badanie kliniczne opatrunków nasączonych miodem dla owrzodzeń żyłakowych na nogach)	Br J Surg. 2008; 95: 2, 175–182	Okres gojenia się Zmiana rozmiaru owróżdzenia	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Fotografie
Tumino, G. et al.	Topical treatment of chronic venous ulcers with sucralfate: A placebo controlled randomized study (Leczenie miejscowe przewlekłych owrzodzeń żyłakowych sukralfatem: badanie randomizowane kontrolowane za pomocą placebo)	Int J Molecular Med. 2008; 22: 1, 17–23	Tempo gojenia się	LU (VLU; n=100)	Tempo gojenia się w dniach Ogólna skuteczność oceniana w czterostopniowej skali	Rozmiar zmian (cm ²), Ilość dni do wyleczenia, Ewolucja ziarniny Kliniczne oznaki zapalenia, wysięk i zapalenie, objawy bólowe/pieczenie, Tempo leczenia (skale 3/4-punktowe)
Opasanon, S. et al.	Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. (Skuteczność kliniczna opatrunku alginianowego ze srebrem w leczeniu ambulatoryjnym oparzeń pośredniej głębokości.)	Int Wound J. 2010; 7: 6, 467–471	Okres gojenia się, Ból	Oparzenie	Demografia (wiek, płeć, rodzaj oparzenia, miejsce oparzenia i powierzchnia oparzenia (TBSA) %), Charakterystyka rany	Postępy gojenia się oceniano na podstawie okresu gojenia się. Wizualna skala analogowa bólu 1–10;
Muangman, P. et al.	A prospective, randomized trial of silver containing Hydrofibre dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. (Prospektywne, randomizowane badanie zawierającego srebro opatrunku Hydrofibre względem 1% sulfadiazyny srebra w leczeniu oparzeń pośredniej grubości skóry.)	Int Wound J. 2010; 7: 4, 271–276	Okres gojenia się, Ból podczas zmiany opatrunku, Efektywność kosztowa.	Oparzenie	Niezdefiniowany	Dzień zamknięcia rany Nasilenie bólu przy każdej zmianie opatrunku Oplaty szpitalne, koszty transportu pacjenta, Infekcja rany oparzeniowej

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Okres gojenia się						
Chuangsuwanich, A. et al.	The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers (Skuteczność tkanych opatrunków ze srebrem w porównaniu do kremu ze sulfadiazyną w leczeniu odleżyn.)	J Med Assoc Thai. 2011; 94: 5, 559–565	Tempo gojenia się i procentowa redukcja	PU (kategoria III/IV)	Nie zdefiniowano	wynik PUSH
Dimakakos, E. et al.	Infected venous leg ulcers: management with silver-releasing foam dressing (Zainfekowane owrzdzenia żyłkowe na nogach: leczenie opatrunkiem piankowym uwalniającym srebro)	Wounds. 2009; 21: 1, 4–8	Stoień wyleczenia owrzdzenia po 9 tygodniach	LU	Niezdefiniowany	Początkowa średnica rany, głębokość, ilość wysięku
Michaels, J.A. et al.	Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial) (Randomizowane badanie kontrolowane oraz analiza efektywności kosztowej opatrunków przeciwdrobnoustrojowych uwalniających srebro dla owrzdzeń żyłkowych na nogach (badanie VULCAN))	Br J Surg. 2009; 96: 1147–1156	Całkowite wyleczenie owrzdzenia po 12 tygodniach	LU	—	Całkowita epitelializacja owrzdzenia bez strupa; wybrano okres 12 tygodni na podstawie wytycznych krajowych na temat leczenia owrzdzeń żyłkowych
Jude, E.B. et al.	Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers (Prospektywne randomizowane badanie kontrolowane opatrunku Hydrofiber zawierającego jony srebra lub opatrunku z alginianem wapnia w owrzdzeniach stopy cukrzycowej niezwiązanych z niedokrwieniem)	Diabetic Med. 2007; 24: 280–288	Okres gojenia się	DFU	Nie zdefiniowano	Ilość dni do 100% zagojenia się oszacowano na podstawie estymatora przeżycia Kaplana-Meiera z zastosowaniem analizy zgodna z zaplanowanym leczeniem na 67 badanych w każdej podstawowej grupie opatrunkowej
Miller, C.N. et al.	A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers (Randomizowane kontrolowane badanie porównujące kadeksomer jodu i srebro nanokrystaliczne w leczeniu owrzdzeń na nogach)	Wound Repair Regen. 2010; 18: 359–367	Tempo gojenia się rany (% zmiany rozmiaru rany) oraz ilość wyleczonych ran (100% zamknięcie) w ciągu 12 tygodni. Wielkość rany mierzono za pomocą oprogramowania Advanced Medical Wound Imaging System V2.2 (AMWIS)	LU	Nie zdefiniowano	Tempo gojenia się rany (% zmiany rozmiaru rany) Ilość wyleczonych ran (100% zamknięcie) w ciągu 12 tygodni. Wielkość rany: oprogramowanie Advanced Medical Wound Imaging System V2.2 (AMWIS)
Piaggese, A. et al.	A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot (Randomizowane kontrolowane badanie sprawdzające skuteczność i bezpieczeństwo nowego roztworu zawierającego rodniki ponadtlenkowe w leczeniu rozległych pooperacyjnych zmian w stopie cukrzycowej.)	Int J Lower Extrem Wounds. 2010; 9: 10; 10–15	Tempo gojenia się w ciągu 6 miesięcy	DFU	W procentach	W procentach, pomiar, fotografia, próbki do mikrobiologicznych badań jakościowych

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owróżdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Okres gojenia się						
Hadi, S.F. et al.	Treating infected diabetic wounds with superoxidated water as anti-septic agent: a preliminary experience (Leczenie zainfekowanych ran cukrzycowych wodą zawierającą rodniki nadadtlenkowe jako środkiem antyseptycznym: wstępne doświadczenia)	J Coll Physicians Surg Pak. 2007; 17: 12, 740–743	Okres gojenia się, długość pobytu w szpitalu, obniżenie kategorii rany oraz konieczność dodatkowych interwencji	DFU	Niezdefiniowany	Niezdefiniowany
Oznaki infekcji						
Martínez-De Jesús, F.R. et al.	Efficacy and safety of neutral pH superoxidised solution in severe diabetic foot infections (Skuteczność i bezpieczeństwo roztworu zawierającego rodniki nadadtlenkowe o neutralnym pH w ciężkich infekcjach stopy cukrzycowej)	Int Wound J. 2007; 4: 4, 353–362	Infection control	DFU	Wyleczenie zapalenia tkani łącznej >50% zaczerwienienia	Obserwacja kliniczna Fotografie
Lipsky, B.A. and Stoutenburgh, U.	Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: Evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections (Daptomycyna w leczeniu zainfekowanych owróżdzeń stopy: Dowody z randomizowanego, kontrolowanego badania porównujące daptomycynę i wankomycynę lub półsyntetyczne penicyliny w przypadku powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej)	J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 2, 240–245	Wyleczenie infekcji	DFU (infekcja)	Wyleczenie poprawa niepowodzenie	Niezależny obserwator
Kästenbauer, T. et al.	Evaluation of granulocyte- colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers (Ocena czynnika stymulującego kolonie granulocytów (Filgrastym) w owróżdzeniach stopy cukrzycowej)	Diabetologia. 2003; 46: 1, 27–30	Wyleczenie zapalenia tkanki łącznej	DFU (infekcja)	Definicja kliniczna, Ocena infekcji	System oceny punktowej ("Całkowita Punktacja Rany")
Lipsky, B.A. et al.	Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. (Terapia przeciwdrobnoustrojowa miejscowa a ogólnoustrojowa w leczeniu umiarkowanie zainfekowanych owróżdzeń stopy cukrzycowej: krem peksiganan w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu.)	Clin Infect Dis. 2008; 47: 12, 1537–1545	Kliniczne wyleczenie infekcji lub poprawa	DFU (łagodna infekcja)	"Całkowita Punktacja Rany"	System oceny punktowej ("Całkowita Punktacja Rany")
Clay, P.G. et al.	Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/ clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males (Skuteczność kliniczna, tolerancja i oszczędności kosztowe związane z zastosowaniem leku o jawnym składzie z metronidazolem i ceftriaksonem raz dziennie w porównaniu z tykarcyliną / kwasem klawulanowym co 6 godzin w ramach leczenia empirycznego cukrzycowych infekcji kończyn dolnych u starszych mężczyzn)	Am J Geriatr Pharmacother. 2004; 2: 3, 181–189	Wyleczenie infekcji	DFU (Wagner 1–3, infekcja)	Jedno z następujących: Temperatura < 38.3°C Monitorowanie glukozy Etapy rany, WBC < 10 000	Według parametrów podsumowanych w protokole

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrządzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Oznaki infekcji						
Lipsky, B.A. et al.	Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial (Ertapenem a piperacylina/tazobaktam w przypadku infekcji stopy cukrzycowej (SIDESTEP): prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie)	Lancet. 2005; 366: 9498, 1695–1703	Wyleczenie infekcji	DFU (infekcja)	Korzystna kliniczna reakcja/leczenie	Według uznania lekarza
Lipsky, B.A. et al.	Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/ amoxicillin-clavulanate (Leczenie infekcji stopy cukrzycowej sekwencyjną dożylną lub doustną moksyfloksacyną w porównaniu do piperacyliny-tazobaktamu/ amoksycyliny-kwasu klawulanowego)	J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 2, 370–376	Wyleczenie infekcji	DFU (infekcja)	Definicja kliniczna	Według uznania lekarza
Lipsky, B.A. et al.	Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate (Leczenie infekcji stóp u pacjentów z cukrzycą: randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie linezolidu względem ampicyliny-sulbaktamu/amoksycyliny-kwasu klawulanowego)	Clin Infect Dis. 2004; 38: 1, 17–24	Wyleczenie infekcji	DFU (infekcja)	Wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie	Według uznania lekarza
Jull, A. et al.	Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers (Randomizowane badanie kliniczne opatrunków nasączonych miodem dla owrządzeń żyłakowych na nogach)	Br J Surg. 2008; 95: 2, 175–182	Infekcja	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Kliniczne oznaki infekcji
Krishnamoorthy, L. et al.	The clinical and histological effects of Dermagraft in the healing of chronic venous leg ulcers (Kliniczny i histologiczny wpływ Dermagraftu na leczenie przewlekłych żyłakowych owrządzeń na nogach)	Phlebology. 2003; 18: 1, 12–22	Infekcja rany	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Oznaki kliniczne
Meaume, S. et al.	A study to compare a new self-adherent soft silicone dressing with a self-adherent polymer dressing in stage II pressure ulcers. (Badanie porównujące nowy samoprzylepny miękki opatrunek silikonowy z samoprzylepnym opatrunkiem polimerowym w przypadku odleżyn II stopnia.)	Ostomy Wound Manage. 2003; 49: 9, 44–51	Oznaki stanu zapalnego	PU (kategoria II; n=38)	Nie zdefiniowano	Monitorowanie rozmiaru: obecność pozostałości zmiennych lub ich brak Wysięk: niewielki, umiarkowany lub duży Pokrycie żziarniną 0–25%, 26–50%, 51–75%, 76–100% Uszkodzenie otaczającej skóry opisano jako zaczerwienienie, pęcherze i inne Uszuwanie opatrunku oceniano jako bardzo łatwe, łatwe, utrudnione lub trudne

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Oznaki infekcji						
Cereda, E. et al.	Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial (Dostosowane do choroby a standardowe wsparcie odżywcze dla leczenia odleżyn u starszych osób przebywających w placówkach: randomizowane badanie kontrolowane)	J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 8, 1395–1402	Występowanie infekcji i hospitalizacja (ilość dni antybiotykoterapii; ilość dni spędzonych w szpitalu)	PU (kategoria II–IV)	Nie zdefiniowano	Zapis danych
Kordestani, S. et al.	A randomised controlled trial on the effectiveness of an advanced wound dressing used in Iran (Randomizowane kontrolowane badanie skuteczności zaawansowanych opatrunków na rany stosowanych w Iranie)	J Wound Care. 2008; 17: 7, 323–327	Obecność infekcji	Mieszany: rany przewlekłe (28 PU [NPUAP], 20 LU, 12 DFU [Wagner])	Jasna definicja infekcji	Wymazy Planimetria
Meaume, S. et al.	Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection (Ocena uwalniającego srebro hydroalginianowego opatrunku w przypadku ran przewlekłych z oznakami miejscowej infekcji)	J Wound Care. 2005; 14: 9, 411–419	Stan rany, infekcja	Mieszany: LU, PU	Definicja na podstawie wyniku indeksowego	System oceny punktowej (ASEPSIS Index Score)
Meaume, S. et al.	Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection (Ocena uwalniającego srebro hydroalginianowego opatrunku w przypadku ran przewlekłych z oznakami miejscowej infekcji)	J Wound Care 2005; 14: 9, 411–419	Infekcja rany	Mieszany (przewlekłe zainfekowane rany)	Nie zdefiniowano	Rany oceniano codziennie przez 14 dni w celu uzyskania zmodyfikowanego indeksu ASEPSIS, aby ocenić ryzyko infekcji
Tempo redukcji						
Purandare, H. and Supe, A.	Immunomodulatory role of Tinospora cordifolia as an adjuvant in surgical treatment of diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled study (Immunomodulujące działanie Tinospora cordifolia jako środka wspomagającego w leczeniu chirurgicznym owrzdzeń cukrzycowych stopy: prospektywne randomizowane kontrolowane badanie)	Indian J Med Sci. 2007; 61: 6, 347–355	Zmiany w obrębie rany	DFU	Nie zdefiniowano	Stan rany według Peccoraro Ręczny pomiar owrzdzenia
Martínez-Sánchez, G. et al.	Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot (Skuteczność terapeutyczna ozonu u pacjentów ze stopą cukrzycową)	Eur J Pharmacol. 2005; 523: 1–3, 151–161	Zmniejszenie obszaru rany	DFU	Nie zdefiniowano	Monitorowanie, komputer
Tumino, G. et al.	Topical treatment of chronic venous ulcers with sucralfate: A placebo controlled randomized study (Leczenie miejscowe przewlekłych owrzdzeń żyłakowych sukralfatem: badanie randomizowane kontrolowane za pomocą placebo)	Int J Molecular Med. 2008; 22: 1, 17–23	Rozmiar owrzdzenia	LU (VLU; n=100)	Tempo gojenia się w dniach Ogólna skuteczność oceniana w czterostopniowej skali	Rozmiar zmiany (cm ²) ilość dni do wyleczenia Ewolucja ziarniny Kliniczne oznaki zapalenia, wysięk i zapalenie, objawy bólowe i pieczenie: tempo leczenia (skale 3/4-punktowe)

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzedzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Tempo redukcji						
Yapucu Günes, U. and Eser, I.	Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers (Skuteczność opatrunku z miodem w leczeniu odleżyn)	J Wound Ostomy Continence Nurs. 2007; 34: 2. 184–190	Leczenie	PU (kategoria II/III; n=26)	Zmiana według skali PUSH	Monitorowanie octanów - narzędzie PUSH
Meaume, S. et al.	Evaluation of a silver- releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection (Ocena uwalniającego srebra hydroalginianowego opatrunku w przypadku ran przewlekłych z oznakami miejscowej infekcji)	J Wound Care. 2005; 14: 9, 411–419	Tempo zamykania	Mieszany: LU, PU	Nie zdefiniowano	Procentowa redukcja powierzchni Monitorowanie
Harding, K. et al.	A prospective, multi- centre, randomised, open label, parallel, comparative study to evaluate effects of AQUACEL Ag and Urgotul Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers (Prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, równoległe, porównawcze badanie oceniające wpływ opatrunku AQUACEL Ag i Urgotul Silver na gojenie się przewlekłych owrzodzeń żyłkowych na nogach)	Int Wound J. 2011; doi: 10.1111/j. 1742- 481X.2011. 00881.x	Zmniejszenie rozmiaru	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Fotografie Stan rany, wygląd skóry wokół zmiany oraz kondycja rany były odnotowywane
Lazareth, I. et al.	The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization: results of a randomized controlled study (Rola uwalniającej srebra lipidowo-koloidalnej warstwy w przypadku owrzodzeń żyłkowych na nogach wykazujących oznaki zapalenia sugerujące znaczną kolonizację bakteryjną: wyniki randomizowanego badania kontrolowanego)	Wounds. 2008; 20: 6, 158–166	Zmniejszenie powierzchni	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano
Wunderlich, U. and Orfanos, O.E.	Treatment of venous ulcera cruris with dry wound dressings. Phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing [in German] (Leczenie owrzodzeń żyłkowych ulcera cruris suchymi opatrunkami na ranę. Zastosowanie zawierających srebro impregnowanych opatrunków z węglem aktywnym [w języku niemieckim])	Hautarzt. 1991; 42: 7, 446–450	Epitelializacja Zmniejszenie rozmiaru owrzedzenia	LU	Nie zdefiniowano	Odnutowywane były parametry gojenia się rany
Jørgensen, B. et al.	The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised controlled trial (Uwalniający srebro opatrunek piankowy, Contreet Foam, wpływa na szybsze gojenie się krytycznie skolonizowanych owrzodzeń żyłkowych na nogach: randomizowane badanie kontrolowane)	Int Wound J. 2005; 2: 1, 64–73	Tempo redukcji	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Rozmiar rany monitorowano przy użyciu przezroczystych arkuszy do monitorowania ran i mierzono za pomocą oprogramowania Image Pro Plus S.O
Münter, K.C. et al.	Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study (Wpływ opatrunku uwalniającego srebro na owrzodzenia o opóźnionym gojeniu: badanie CONTOP)	J Wound Care. 2006; 15: 5, 199–206	Zmniejszenie rozmiaru rany	Mieszany (przewlekłe rany)	Nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzodzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Tempo redukcji						
Russell, L.	The CONTOP multinational study: preliminary data from the UK arm (Wielonarodowe badanie CONTOP: wstępne dane z obszaru brytyjskiego)	Wounds UK. 2005; 1: 44–54	Względne zmniejszenie obszaru rany	Mieszany (przewlekłe rany)	Nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano
Lund-Nielsen, B. et al.	Qualitative bacteriology in malignant wounds—a prospective, randomized, clinical study to compare the effect of honey and silver dressings (Bakteriologia jakościowa w ranach nowotworowych - prospektywne, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność opatrunków z miodem i ze srebrem)	Ostomy Wound Manage. 2011; 57: 7, 28–36.	Zmniejszenie rozmiaru rany Opatrunki miały wpływ na obecność potencjalnych patogenów w ranie, które mogą zwiększyć ryzyko infekcji rany	MFW	Hodowla z wymazu	Fotografie cyfrowe Wymaz
Robson, V. et al.	Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial (Standaryzowany miód przeciwbakteryjny (Medihoney) i standardowa terapia w leczeniu ran: randomizowane badanie kliniczne)	J Adv Nurs. 2008; 65: 3, 565–575	Okres gojenia się Okres 50% redukcji obszaru rany	Mieszany (rany przewlekłe)	Ocena przy użyciu formularzy raportowych	Fotografie ran i pomiary
Gethin, G. et al.	Manuka honey vs. hydrogel—a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers (Miód manuka a hydrożel - prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane porównujące skuteczność przeciwdziałania martwicy i wyniki leczenia w przypadku owrzodzeń żyłakowych)	J Clin Nurs. 2009; 18: 3, 466–474	Gojenie się rany Redukcja tkanki martwiczej	LU (VLU)	Nie zdefiniowano	Pomiar przy użyciu planimetrii wizualnej Visitrak
Marshall, C. et al.	Honey vs povidone iodine following toenail surgery (Miód a jodopowidon po zabiegu chirurgicznym paznokcia palca u nogi)	Wounds UK. 2005; 5: 10–18	Okres całkowitej reepitelizacji	Inne	Ocena w zakresie zabiegu chirurgicznego palca u nogi	Ocena
Robson, V. et al.	Randomised controlled feasibility trial on the use of medical grade honey following microvascular free tissue transfer to reduce the incidence of wound infection (Randomizowane kontrolowane badanie zastosowania miodu leczniczego po przeszczepie tkanek z zastosowaniem mikrochirurgii w celu ograniczenia występowania infekcji rany)	Br J Oral Maxillofac Surg. 2012; 50: 4, 321–527	Ograniczenie występowania infekcji rany	Inne	Wymaz	Wymaz
Nagl, M. et al.	Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in comparison with chloramine T for the treatment of chronic leg ulcers with a purulent coating: a randomized phase II study (Tolerancja i skuteczność N-chlorotauryny w porównaniu z chloraminą T w leczeniu przewlekłych ropiejących owrzodzeń na nogach: randomizowane badanie fazy II)	Br J Dermatol/ 2003; 149: 3, 590–597	Natężenie bólu	LU (niezdefiniowany)	Natężenie bólu	Skala VAS

Pierwszy autor et al.	Tytuł	Publikacja i rok wydania	Punkt końcowy	Rodzaj owrzdzenia	Predefiniowany punkt końcowy	Technika pomiaru
Objawy, oznaki						
Varas, R.P. et al.	A prospective, randomized trial of Acticoat versus silver sulfadiazine in the treatment of partial- thickness burns: which method is less painful? (Prospektywne, randomizowane badanie opatrunków Acticoat w porównaniu do sulfadiazyny srebra w leczeniu oparzeń pośredniej grubości skóry: która metoda jest mniej bolesna?)	J Burn Care Rehabil. 2005; 26: 4, 344–347	Ból	Oparzenie	Nie zdefiniowano	VAS
Romanelli, M. and Price, P.	Health-related quality of life aspects after treatment with a foam dressing and a silver-containing foam dressing in chronic leg ulcers (Aspekty zdrowotne jakości życia po leczeniu opatrunkiem piankowym i opatrunkiem piankowym zawierającym srebro w przypadku przewlekłych owrzdzeń na nogach)	J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 21	Zmniejszenie intensywności zapachu Ból	LU	Nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano
Della Paola, L. et al.	Super-oxidised solution (SOS) therapy for infected diabetic foot ulcers (Terapia roztworem zawierającym rodniki ponadtlenkowe (SOS) w przypadku zainfekowanych owrzdzeń stopy cukrzycowej.)	Wounds. 2006; 18: 9, 262–270	Zmniejszenie miana bakterii	DFU	Nie zdefiniowano	Pomiar ilości szczepów stwierdzonych podczas przyjęcia i w chwili zamknięcia operacyjnego
Zamknięcie rany						
Jude, E.B. et al.	Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers (Prospektywne randomizowane badanie kontrolowane opatrunku Hydrofiber zawierającego jony srebra lub opatrunku z alginianem wapnia w owrzdzeniach stopy cukrzycowej niezwiązanych z niedokrwieniem)	Diabetic Med. 2007; 24: 3, 280–288	Zamknięcie rany	DFU	Niezdefiniowany	Ilość dni do zamknięcia
Lazareth, I. et al.	The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization: results of a randomized controlled study (Rola uwalniającej srebro lipidowo-kolooidalnej warstwy w przypadku owrzdzeń żyłakowych na nogach wykazujących oznaki zapalenia sugerujące znaczną kolonizację bakteryjną: wyniki randomizowanego badania kontrolowanego)	Wounds, 2008; 20: 6, 158–166	Zamknięcie rany	LU	Tak	Ocena kliniczna
Jull, A. et al.	Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers (Randomizowane badanie kliniczne opatrunków nasączonych miodem dla owrzdzeń żyłakowych na nogach)	Br J Surg. 2008; 95: 2, 175–182	Całkowite wyleczenie	LU (VLU)	Całkowita epitelializacja, brak strupa	Całkowita epitelializacja, brak strupa
Daróczy, J.	Quality control in chronic wound management: the role of local povidone- iodine (Betadine) therapy (Kontrola jakości w leczeniu przewlekłych ran: wpływ miejscowej terapii jodopowidonem (Betadine))	Dermatology. 2006; 212: (Suppl. 1), 82–87	Procent wyleczonych przypadków Występowanie nawrotów powierzchniowych infekcji bakteryjnych skóry (kultury bakterii)	LU (VLU; n=63)	Procent wyleczonych przypadków Występowanie nawrotów powierzchniowych infekcji bakteryjnych skóry (kultury bakterii)	Nie zdefiniowano




"**JWC** publikuje niezależne, przystępne, wysokiej jakości oparte na dowodach artykuły, które odpowiadają potrzebom zespołu multidyscyplinarnego i stanowi forum dla ogólnowiatowej społeczności skupionej wokół tematyki leczenia ran."

Journal of Wound Care (JWC) to autorytatywne wydawnictwo dotyczące leczenia ran i wiodące źródło informacji klinicznych i badań na temat żywotności tkanek. Istnieje od 1992 roku i zostało zaprojektowane według potrzeb zespołu multidyscyplinarnego. Stanowi podstawową lekturę dla wszystkich specjalistów zajmujących się leczeniem ran, czyli pielęgniarek, lekarzy i naukowców, którzy pragną pozostawać na bieżąco z wszelkimi wydarzeniami w zakresie leczenia ran i zdrowia tkanek. Jest także użyteczny dla lekarzy ogólnych, którzy chcą doskonalić swoją praktykę.

JWC zdobył międzynarodową renomę dzięki swoim przełomowym artykułom na temat najnowszych badań i praktyki. Wydawnictwo zajmuje się także tematyką zarządzania, edukacji oraz innowacyjnych terapii. Artykuły podlegają szczegółowej ocenie przeprowadzanej przez międzynarodową grupę specjalistów.

Informacje na temat prenumeraty można uzyskać pod telefonem 0800 137 201 lub na naszej stronie internetowej www.journalofwoundcare.com Można tam również wyszukiwać i przeglądać wszystkie artykuły opublikowane w magazynie od 1999 r.



**Podstawowa lektura dla
wszystkich specjalistów
zajmujących się
leczeniem ran**

*"Journal of Wound Care to niezwykle
cenne źródło, które zawiera
bogate zasoby recenzowanych dokumentów na
temat najnowszych postępów w zakresie badań
nad leczeniem ran. Lektura obowiązkowa dla
lekarzy klinicznych, pracowników akademickich
i naukowych, którzy pragną poszerzyć swoją
wiedzę i ulepszyć praktykę oraz pozostawać na
bieżąco z
literaturą o leczeniu ran."*

Caroline McIntosh, Kierownik Podiatrii, Irlandzki
Uniwersytet Państwowy

Korzyści z prenumeraty:

- Przełomowe artykuły badawcze najlepszych specjalistów
- Wskazówki na temat stosowania nowych rozwiązań klinicznych w codziennej praktyce
- Porady na temat zarządzania świadczeniami w zakresie zdrowia tkanek
- Informacje o najnowszych wydarzeniach w edukacji na temat zdrowia tkanek
- Regularne suplementy, w tym: owrzodzenia żylakowe na nogach, odleżyny, stopa cukrzycowa, infekcje ran

Aby się zapisać, prosimy zadzwonić na numer **0800 137201**

lub odwiedzić naszą stronę www.journalofwoundcare.com

Kod promocyjny EWMA2013 pozwala uzyskać 10% zniżki

Dokument EWMA

