

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Wydział Nauki o Zdrowiu

Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego



Karolina Kruszewska

**Analiza wyników badań mikrobiologicznych
i zastosowanej antybiotykoterapii u pacjentów z ranami
przewlekłymi**

Rozprawa na stopień doktora nauk o zdrowiu

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Bożena Czarkowska – Pączek

Promotor pomocniczy

Dr n. o zdr. Katarzyna Wesółowska – Górniak

Warszawa 2020

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	4
WPROWADZENIE	7
TEORETYCZNE PODSTAWY BADAŃ.....	10
1. Definicja, klasyfikacja i patofizjologia cukrzycy.....	10
2. Definicja, etiopatogeneza i klasyfikacja stopy cukrzycowej.....	18
3. Definicja, klasyfikacja i etiopatogeneza owrzodzeń żylnych podudzi.....	29
METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH	37
1. Cel badania	37
2. Hipotezy badawcze	38
3. Organizacja i przebieg badań	39
4. Charakterystyka badanych grup	39
5. Analiza statystyczna	44
WYNIKI BADANIA	45
1. Dane socjodemograficzne pacjentów z ranami w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej	45
2. Dane socjodemograficzne grupy pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi	47
3. Analiza danych dotyczących ran w przebiegu ZSC oraz owrzodzeń żylnych podudzi	48
3.1. Informacje o ranach w przebiegu ZSC	48
3.2. Informacje o owrzodzeniach żylnych podudzi	50
3.3. Analiza mikrobiologiczna ran w przebiegu ZSC	51
3.4. Analiza mikrobiologiczna owrzodzeń żylnych podudzi	53
4. Analiza zastosowanej antybiotykoterapii w leczeniu ran stopy cukrzycowej oraz owrzodzeń żylnych podudzi	56
4.1. Analiza zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową.....	56
4.2. Analiza zgodności antybiotykoterapii w leczeniu ran stopy cukrzycowej	58

4.3. Analiza zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.....	59
4.4. Analiza zgodności antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi ...	60
5. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran w zespole stopy cukrzycowej i czynników wpływających na czas gojenia owrzodzeń żylnych podudzi	61
5.1. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran stopy cukrzycowej.....	61
5.2. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi	66
6. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej i czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi	70
6.1. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej.....	70
6.2. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi	73
DYSKUSJA	77
OGRANICZENIA BADANIA	85
WNIOSKI.....	86
STRESZCZENIE	88
SUMMARY	91
PIŚMIENNICTWO	94
ANEKS.....	103
Indeks tabel.....	103
Indeks rycin	105

WYKAZ SKRÓTÓW

ABPI	(<i>ang. ankle - brachial pressure index</i>) – wskaźnik kostka – ramię
ADA	(<i>ang. American Diabetes Association</i>) - Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
AVF	(<i>ang. American Venous Forum</i>) – Międzynarodowy Panel Ekspertów ds. chorób żylnych
BMI	(<i>ang. body mass index</i>) – wskaźnik masy ciała
CEAP	(<i>ang. acronym: Clinical (signs), Etiologic (classification), Anatomic (distribution), Pathophysiologic (dysfunction)</i>) – klasyfikacja nieprawidłowości w układzie żylnym – cechy kliniczne, etiologia, anatomia, patofizjologia
DDST	(<i>ang. double disc synergy test</i>) – test podwójnego dysku synergii w celu wykrycia ESBL
DM	(<i>łac. diabetes mellitus</i>) - cukrzyca
ETA	(<i>ang. empiric, targeted antibiotic</i>) – z antybiotykiem empirycznym i celowanym
ETA +	(<i>ang. empiric, targeted antibiotic plus</i>) - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego
ETA -	(<i>ang. empiric, targeted antibiotic minus</i>) - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego
EUCAST	(<i>ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>) – Europejski Komitet ds. Testów Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej
EWMA	(<i>European Wound Management Association</i>) – Europejskie Towarzystwo Leczenia Ran
EVLT	(<i>ang. endovenous laser therapy</i>) – wewnątrżyłna terapia laserowa
HbA1C	hemoglobina glikowana
HBOT	(<i>ang. hyperbaric oxygen therapy</i>) – hiperbaria tlenowa

ABPI	(<i>ang. ankle - brachial pressure index</i>) – wskaźnik kostka – ramię
IWGDF	(<i>ang. International Working Group of Diabetic Foot</i>) – Międzynarodowa Grupa Robocza Stopy Cukrzycowej
IDSA	(<i>ang. Infectious Diseases Society of America</i>) – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Infekcyjnych
MODY	(<i>ang. - Maturity Onset Diabetes of the Young</i>) – cukrzyca monogenowa
NEA	(<i>ang. non empiric antibiotic</i>) - bez antybiotyku empirycznego
NPWT	(<i>ang. negative pressure wound therapy</i>) – terapia podciśnieniowa
NTA	(<i>ang. non targeted antibiotic</i>) - bez antybiotyku celowanego – na podstawie antybiogramu
OŻP	owrzodzenia żylne podudzi
PAD	(<i>ang. peripheral arterial disease</i>) - miażdżyca tętnic kończyn dolnych
PEDIS	(<i>ang. acronym: perfussion, extend/size, depth/tissue loss, infection, sensation</i>) – klasyfikacja PEDIS – ukrwienia, powierzchni, głębokości zakażenia i czucia
PNŻ	(<i>ang. chronic venous insufficiency</i>) – przewlekła niewydolność żylna
PSPG	(<i>ang. STSG – split thickness skin graft</i>) - przeszczepy skóry pośredniej grubości
PTB	(<i>ang. probe to bone test</i>) – test sondy do kości
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
PZŻ	(<i>ang. chronic venous disorders</i>) – przewlekłe zaburzenia żylne
RCBs	(<i>ang. removable cast boots</i>) – buty gipsowe typu „geisza” (łuska gipsowa)
TBI	(<i>ang. toe – brachial index</i>) – wskaźnik paluch – ramię
TCC	(<i>ang. total contact cast</i>) – całkowite odciążenie gipsowe
TcPO ₂	przezskórna ocena ciśnienia parcjalnego tlenu

ABPI	(<i>ang. ankle - brachial pressure index</i>) – wskaźnik kostka – ramię
TIME	(<i>ang. acronym: T- tissue debridement, I- infection and inflammation control, M- moisture balance, E- edges, epidermization, stimulation</i>) – oczyszczanie, kontrola zakażenia, balans wilgotności, naskórkowanie
WHO	(<i>ang. World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
ZSC	zespół stopy cukrzycowej

WPROWADZENIE

Rany przewlekłe stanowią poważny problem zdrowotny, z którym boryka się około 20 mln osób na świecie, w tym ponad 2 mln osób żyjących w Europie (1). Szacuje się, że w Polsce z powodu rany przewlekłej cierpi ponad 500 tys. osób, a liczba ta będzie wciąż wzrastać z uwagi na wzrost częstości występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca czy otyłość (2,3).

Rany przewlekłe są dużym wyzwaniem dla personelu medycznego, ale przede wszystkim ich obecność wpływa na obniżenie jakości życia chorych, co wynika z przewlekłego bólu, lęku, izolacji społecznej, przedłużonych hospitalizacji, a także ich obecność może być przyczyną śmierci (1,2).

Według definicji – rana przewlekła, to ubytek skóry powstały w skutek procesu chorobowego lub urazu, nie poddający się leczeniu oraz nie prowadzący do całkowitej odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym (3). Kryterium czasu, w którym taki ubytek nie ulega wygojeniu pozostaje kwestią dyskusyjną. Jedni autorzy za ranę przewlekłą uznają taką, która nie wygoiła się w przeciągu 4–6 tygodni (4), inni natomiast podają czas przekraczający 8 tygodni, mimo zastosowanego leczenia miejscowego (5).

Proces gojenia ran to ciąg interakcji pomiędzy komórkami skóry i naskórka, macierzą pozakomórkową, angiogenezą i białkami osocza w obecności wielu cytokin i czynników wzrostu (2). W procesie gojenia ran przewlekłych wyróżnia się następujące po sobie etapy:

1. fazę zapalną (hemostaza i stan zapalny);
2. fazę rozrostu (ziarninowanie, zmniejszanie się rany);
3. fazę ostatecznej przebudowy (dojrzewanie i kształtowanie się tkanki kolagenowej) (3).

W ranie przewlekłej najczęściej dochodzi do zatrzymania fizjologicznego procesu gojenia w fazie zapalnej. Można powiedzieć, że dochodzi wówczas do dysfunkcji komórkowej oraz zaburzenia równowagi dynamicznej, spowodowanej nadmiernym wysiękiem, obecnością patogenów oraz tkanki martwiczej w łóżysku rany (3). Ponieważ proces zapalny związany jest także z zakażeniem, często trudno odróżnić te dwa różne procesy (2,3). Dlatego, tak ważne w leczeniu ran jest holistyczne podejście do problemu, zwrócenie uwagi na główne przyczyny opóźniające proces gojenia, a także na choroby współistniejące, których obecność również może negatywnie wpływać na postęp gojenia.

Rany przewlekłe zwykle klasyfikowane są ze względu na ich podstawową przyczynę. W grupie tej, wyróżnia się między innymi:

- zespół stopy cukrzycowej, jako najcięższe powikłanie u chorego na cukrzycę, spowodowane neuropatią cukrzycową oraz zaburzonym ukrwieniem kończyny dolnej;
- owrzodzenia żyłne podudzi – jako powikłanie przewlekłej niewydolności żyłnej oraz zakrzepicy żył powierzchownych i głębokich;
- niedokrwienne owrzodzenia tętnicze, powstałe w skutek zablokowania światła naczynia tętniczego przez blaszkę miażdżycową;
- rany o etiologii tętniczo – żyłnej, tzw. mieszane;
- rany odleżynowe, powstałe głównie z powodu ciągłego ucisku i działania sił ścinających na skórę, które powodują miejscowe zaburzenia mikrokrążenia, w konsekwencji czego dochodzi do niedotlenienia i niedożywienia tkanki;
- rany nowotworowe, powstałe w wyniku choroby nowotworowej lub w wyniku przerzutów z innych narządów.

Leczenie ran przewlekłych wymaga kompleksowego podejścia zarówno do głównej przyczyny jak i czynników dodatkowych wpływających na zaburzenie procesu gojenia (tj. niewyrównana cukrzyca, neuropatia, zaburzenia odżywiania, choroby układu krążenia i układu oddechowego, otyłość, długotrwały stres, przyjmowanie glikokortykosteroidów, palenie tytoniu czy zaawansowany wiek). Leczenie ran przewlekłych wymaga zaangażowania zarówno zespołu interdyscyplinarnego (m.in. lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeuty czy dietetyka), ale przede wszystkim pacjenta i jego rodziny.

Leczenie ran to także ogromne koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Szczególnym wyzwaniem staje się leczenie ran powikłanych zakażeniem. Szacuje się, że koszty leczenia ran przewlekłych w Wielkiej Brytanii to około 5 mld funtów rocznie, natomiast koszty leczenia ran powikłanych zakażeniem w USA sięgają około 25 mld dolarów rocznie (1).

Można spodziewać się, iż w związku ze starzeniem się społeczeństwa oraz rosnącą zapadalnością na cukrzycę, otyłość oraz choroby tętnic kończyn dolnych liczba pacjentów z ranami przewlekłymi wzrośnie (6). Dlatego ważna jest optymalizacja działań mających na celu skrócenie czasu leczenia ran, ograniczenie hospitalizacji, a przede wszystkim ograniczenie występowania zakażeń ran, które generują koszty leczenia.

Rozprawa doktorska składa się z trzech części: teoretycznej, metodologicznej oraz empirycznej.

We wstępie przedstawiono problem ran przewlekłych, ich etiologię, rodzaje oraz epidemiologię.

W części teoretycznej, na podstawie najnowszego piśmiennictwa omówione zostały zagadnienia ściśle związane z ranami przewlekłymi. Rozdziały dotyczą cukrzycy, zespołu

stopy cukrzycowej i owrzodzeń żylnych podudzi, w których omówiono definicję, etiologię i patofizjologię oraz diagnostykę i metody leczenia poszczególnych jednostek chorobowych.

W części metodologicznej przedstawiono założenia badań własnych. Przedstawiono cel, problemy, hipotezy badawcze, materiał i metody, narzędzia oraz charakterystykę badanych grup.

W części empirycznej rozprawy doktorskiej, przedstawiono uzyskane wyniki badań własnych oraz wnioski. W dyskusji odwołano się do wyników zawartych w publikacjach polskich i światowych autorów dotyczących najnowszych badań w zakresie tematyki podjętej w dysertacji doktorskiej. Praca zawiera także spis piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

TEORETYCZNE PODSTAWY BADAŃ

1. Definicja, klasyfikacja i patofizjologia cukrzycy

Cukrzyca (*łac. DM - diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych objawiająca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia powoduje uszkodzenia, zaburzenia czynności i niewydolność różnych narządów, w przebiegu mikroangiopatii (retinopatię, nefropatię, neuropatię) i makroangiopatii (choroby sercowo - naczyniowe, choroby naczyń mózgowych, choroby tętnic obwodowych) (7,8). Cukrzyca powoduje także powikłania, które nie należą do wymienionych wyżej kategorii, takie jak: choroby zębów, zmniejszona odporność na infekcje czy powikłania porodowe u kobiet z cukrzycą (8).

Klasyfikacja cukrzycy

Ze względu na złożoność metaboliczną choroby, cukrzyca jest niejednorodnym zaburzeniem metabolicznym i trudno ją sklasyfikować. Cukrzyca charakteryzuje się podwyższonym poziomem stężenia glukozy we krwi, wynikającym z niewydolności i/lub niewystarczającej produkcji insuliny przez komórki β trzustki lub insulinoporności (9).

Najczęściej stosowaną klasyfikacją cukrzycy jest klasyfikacja zaproponowana w 1997 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. ADA – *American Diabetes Association*), która wyróżnia cukrzycę: typu 1 (autoimmunologiczna, idiopatyczna), typu 2, inne typy- nazywane również cukrzycą typu 3, cukrzycą wtórną (min. endokrynopatie, genetyczne defekty czynności komórek β lub genetyczne zaburzenia działania insuliny, cukrzyca spowodowana przez leki/substancje chemiczne czy infekcje) oraz cukrzycę ciążową (7,10).

Cukrzyca typu 1 spowodowana jest autoimmunologicznym zniszczeniem trzustkowych komórek β poprzez odpowiedź zapalną za pośrednictwem komórek T, a także odpowiedź humoralną (komórki B) (10).

Do cukrzycy typu 1 zalicza się cukrzycę z autoagresji o powolnym przebiegu – typu LADA (ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Najczęściej rozpoznawana u osób po 35. roku życia, o charakterze insulinoniezależności w pierwszym miesiącu od rozpoznania. Cukrzyca tego typu może być różnicowana z cukrzycą typu 2, ze względu na nieswoiste objawy kliniczne, dlatego dla potwierdzenia zaleca się wykonanie testów na określenie obecności przeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1 (anty-GAD65, i/lub niskie stężenie peptydu C) (7,10).

W tej grupie wyróżnia się także cukrzycę monogenową (ang. *MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young*), która powstaje w skutek mutacji pojedynczego genu i jest związana z defektem wydzielania insuliny, cukrzycę mitochondrialną oraz noworodkową (7,11).

Cukrzyca typu 2 i jej powikłania są klasycznymi przykładami chorób wielogenowych i złożonych w wyniku interakcji między wieloma czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, występująca u ponad 90% pacjentów z cukrzycą, a większość z nich to osoby dorosłe (10,11). Zwiększona zapadalność na cukrzycę typu 2 wynika głównie ze zmiany stylu życia pod względem bardziej siedzącego trybu życia i niezdrowego jedzenia. Otyłość jest główną przyczyną oporności na insulinę, która jest głównie odpowiedzialna za cukrzycę typu 2 (10).

Cukrzyca typu 2 powstaje wskutek defektu wydzielania i syntezy insuliny, oporności, a także upośledzonego jej działania obwodowego (11,12). Insulinoporność u pacjentów z cukrzycą typu 2 zwiększa zapotrzebowanie na insulinę w tkankach docelowych dla insuliny, jednocześnie z biegiem czasu, ze względu na stopniowe niszczenie komórek β wydzielanie insuliny zmniejsza się wraz ze wzrostem zapotrzebowania na insulinę. Oprócz insulinoporności zwiększone zapotrzebowanie na insulinę nie może być zaspokojone przez komórki β trzustki z powodu defektów funkcji tych komórek (10).

Cukrzyca typu 3 – cukrzyca wtórna - spowodowana jest obecnością stanów chorobowych, takich jak: nowotwory trzustki, hemochromatoza, mukowiscydoza, chorób w przebiegu endokrynopatii, takich jak: akromegalia, zespół Cushinga, glukagonoma, chorób genetycznych (min. zespół Downa, zespół Turnera, Pradera-Willego, Wolframa), wskutek przebytych operacji trzustki, zatruc (Vacor), przyjmowania leków (glikokortykosteroidów, hormonów tarczycy, pentamidyn, diazoksydu czy interferonu) bądź w przebiegu zakażeń, np. wirus różyczki wrodzonej czy cytomegalii (13). Cukrzyca typu 3 może być również wywołana przewlekłym lub ostrym stanem zapalnym trzustki, powstałym w skutek urazu lub martwiczego zapalenia trzustki (13). Stosowanie interferonu może wywołać reakcję autoimmunologiczną przeciwko komórkom β , podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 1 (13).

Epidemiologia cukrzycy

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *WHO – World Health Organization*) szacuje, że w 2014 roku na całym świecie, z cukrzycą żyło 422 mln dorosłych w wieku powyżej 18. roku życia (14). W Europie jest około 60 mln osób chorych na cukrzycę (około 10,3% mężczyzn i 9,6% kobiet w wieku 25 lat i starszych), a liczba ta wciąż rośnie (15).

Według danych uzyskanych od Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce i Głównego Urzędu Statystycznego, w Polsce jest około 3 mln osób z cukrzycą, a całkowity koszt leczenia cukrzycy i jej powikłań w 2013 roku wyniósł co najmniej 7 miliardów PLN (12). Jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy jest zespół stopy cukrzycowej, którego najpoważniejszą konsekwencją jest amputacja kończyny dolnej prowadząca do niepełnosprawności. W 2012 roku w Polsce prawie 78% dużych amputacji kończyn dolnych wykonano u osób powyżej 60. roku życia z cukrzycą (16).

Do czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy należą: nadwaga lub otyłość, obciążenia genetyczne (występowanie cukrzycy w rodzinie), brak aktywności fizycznej, niski poziom wykształcenia i dochodów, stres, zaburzenia snu, nadużywanie alkoholu oraz palenie tytoniu, ponadto u kobiet - przebyta cukrzyca ciążowa czy zespół policystycznych jajników, a także nadciśnienie tętnicze, czy dyslipidemia (7,17).

Cukrzyca jest złożoną chorobą przewlekłą, która wymaga od chorego regularnej kontroli lekarskiej oraz zmiany stylu życia (zdrowe odżywianie, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia, kontrola wagi), samodzielnego zarządzania chorobą (przestrzeganie dawek leków, samokontrola poziomu glukozy we krwi) i zapobiegania powikłaniom (przestrzeganie pielęgnacji stóp oraz regularne badania pod kątem problemów ze wzrokiem i nerkami) (8).

Objawy kliniczne cukrzycy i rozpoznanie cukrzycy

Występowanie objawów klinicznych zależne jest od rodzaju i czasu trwania cukrzycy. Istnieje grupa pacjentów bezobjawowych, szczególnie z cukrzycą typu 2, u których we wczesnych latach choroba ta nie daje o sobie znać, a także grupa pacjentów z wyraźną hiperglikemią, zwłaszcza dzieci z całkowitym niedoborem insuliny (10).

Objawami cukrzycy ze znaczną hiperglikemią są: nasilona diureza - wielomocz, wzmożone pragnienie, hiperfagia – wzmożony apetyt, spadek masy ciała – bez zamierzonego odchudzania, zaburzenia widzenia, osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stany zapalne narządów moczowo – płciowych (7,10).

W celu rozpoznania cukrzycy należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej (7). Prawidłowa glikemia na czczo wynosi 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l).

W zależności od poziomu glukozy we krwi określa się następujące stany hiperglikemiczne:
- nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. *IFG - impaired fasting glucose*): 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l),

- nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT - *impaired glucose tolerance*): w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (ang. OGTT – *oral glucose tolerance test*) glikemia 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l),

- stan przedcukrzycowy - IFG i/lub IGT (1).

Cukrzycę stwierdza się gdy:

- wraz z wystąpieniem objawów glikemia przygodna wyniesie ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l),

- wraz z wystąpieniem objawów lub przy brak objawów, glikemia przygodna wyniesie ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l), a 2-krotne oznaczenie glikemii na czczo (innego dnia) wyniesie ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l),

- jeśli 1-krotny i 2-krotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) istnieje podejrzenie o nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy (wskazane wykonać OGTT) - glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) (7).

Leczenie

Leczenie cukrzycy składa się z takich elementów jak: ordynowanie odpowiedniego leczenia, monitorowanie jego skuteczności oraz edukacja pacjenta w zakresie samokontroli glikemii i prowadzenia zdrowego stylu życia (7). Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do potrzeb oraz sytuacji pacjenta, z uwzględnieniem takich czynników jak: typ cukrzycy, styl życia chorego, wiek, sytuacja socjo-ekonomiczna czy zaangażowanie chorego w leczenie. Zaleca się także, aby proces leczenia kierowany był przez zespół multidyscyplinarny składający się z lekarzy, personelu pielęgniarskiego, czy dietetyków, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości wystąpienia powikłań oraz chorób współistniejących (7).

Leczenie niefarmakologiczne

Samokontrola glikemii, to podstawowy element w leczeniu cukrzycy, zwłaszcza wśród pacjentów, którzy wymagają podskórnych iniekcji insuliny. Edukacja pacjenta w tym zakresie obejmuje naukę używania glukometru oraz prawidłowej interpretacji wyników, w celu modyfikacji diety, wysiłku fizycznego czy dawek leku (7).

Oznaczenia glikemii należy wykonywać rano na czczo, przed i 60 - 120 minut po każdym posiłku i tuż przed snem (7). W razie potrzeby zalecane są dodatkowe pomiary. W przypadku chorych na cukrzycę typu 1, o chwiejnym przebiegu, z częstymi epizodami hipoglikemii wskazane jest zastosowanie systemów ciągłego monitorowania glikemii lub metod kontroli

glikemii za pomocą skanowania, które poprawiają bezpieczeństwo chorego oraz skuteczność leczenia (7).

W celu oceny skuteczności samokontroli, należy wykonać oznaczenie hemoglobiny glikowanej – HbA1C, które określa średnie stężenie glukozy we krwi przez ostatnie trzy miesiące, przy czym 50% obecnej we krwi HbA1C powstaje w ostatnim miesiącu przed badaniem (7). Oczekiwany wynik HbA1C, u pacjentów bez ryzyka wystąpienia hipoglikemii zalecany przez ADA to <7% (<53 mmol/mol) lub u pacjentów bez możliwości rygorystycznego prowadzenia leczenia, w tym pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi zalecany wynik HbA1C to <8% (<64 mmol/mol) (7,18).

W leczeniu cukrzycy istotną rolę odgrywa także sposób odżywiania oraz redukcja masy ciała, zwłaszcza w przypadku chorych z cukrzycą typu 2, której występowanie związane jest z obecnością otyłości. W cukrzycy zalecane jest spożywanie produktów o niskim indeksie glikemicznym, o dużej zawartości błonnika, a dieta powinna być dobrana z uwzględnieniem takich czynników jak: wiek, płeć, poziom aktywności fizycznej, masa ciała oraz wzrost. Odpowiednio zbilansowane posiłki należy spożywać regularnie (4-6 posiłków). Redukcja masy ciała u osób z otyłością czy nadwagą jest podstawą do uzyskania wyrównania metabolicznego. Spadek masy ciała wpływa także na unormowanie gospodarki lipidowej oraz poprawę ciśnienia tętniczego, co z kolei opóźnia występowanie wczesnych i późnych powikłań cukrzycy (7). Regularna aktywność fizyczna sprzyja zmniejszeniu masy ciała, a także korzystnie wpływa na poprawę kondycji i samopoczucia.

Leczenie farmakologiczne

Chorzy z cukrzycą typu 1 wymagają ciągłej insulinoterapii za pomocą penów lub pomp insulinowych, zaś u chorych z cukrzycą typu 2 możliwe jest rozpoczęcie leczenia lekami doustnymi, które zmniejszają poziom glikemii w mechanizmach takich jak: zmniejszenie insulinoporności (metformina), zmniejszenie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego (akarboza) i zwiększenie wydzielania insuliny (gliklazyd, glimepiryd, pochodne sulfonilomocznika zwiększają wrażliwość komórek produkujących insulinę na glukozę) (19).

Kluczem w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1 jest skuteczna edukacja pacjenta w zakresie modyfikacji dawek insuliny w zależności od rodzaju spożytego posiłku czy wykonywanej czynności fizycznej, wraz ze ścisłą kontrolą stężenia glikemii we krwi. W leczeniu cukrzycy typu 1 zalecane jest stosowanie analogów insuliny, ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz lepszy komfort życia.

Terapia osobistymi pompami insulinowymi zalecana jest w przypadku, gdy chory wymaga stosowania małych dawek insuliny, np. dzieci, gdy chory prowadzi nieregularny tryb życia oraz w przypadku nawracających hipoglikemii. Terapia ta powinna być prowadzona przez ośrodki mające doświadczenie w tego typu leczeniu, z którymi chory może mieć stały kontakt (7).

Natomiast w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 zalecane jest rozpoczęcie leczenia farmakologicznego metforminą. Leczenie powinno być stosowane etapami, w zależności od postępu choroby (7):

Etap 1: monoterapia (zmiana stylu życia, zastosowanie diety o zmniejszonej kaloryczności, stosowanie metforminy). Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, metforminę należy stosować w mniejszych dawkach i sukcesywnie zwiększać do dawki optymalnej. W przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji metforminy zalecane jest zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu) (7).

Etap 2: terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, z podziałem na:
etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego- inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1, lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g,

etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójklewa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z grup takich jak: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g (7).

Etap 3: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta - z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, szczególnie przy utrzymującej się nadwadze (7).

Etap 4: Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, glitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1(7).

W momencie braku skutecznego leczenia lekami doustnymi u chorych z cukrzycą typu 2 należy zastosować insulinoterapię, w dawkach początkowych 0,1–0,2 j./kg mc. lub 10 j (7). Zalecane jest stosowanie insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającej przed

posiłkami oraz insuliny o przedłużonym działaniu izofanowej (NPH) lub długodziałającego analogu insuliny, przed snem czy rano w celu utrzymania stałego poziomu insuliny (7).

Oprócz monitorowania glikemii, leczenie cukrzycy powinno zawierać także leczenie nadciśnienia tętniczego i wyrównanie gospodarki lipidowej (7), modyfikację czynników ryzyka (stosowanie diety, regularne posiłki, aktywność fizyczna) oraz edukację w zakresie profilaktyki powikłań cukrzycy (9).

Powikłania cukrzycy

Powikłania cukrzycy można podzielić na ostre (wczesne) i przewlekłe (późne).

Wczesne powikłania to przede wszystkim możliwość wystąpienia hipoglikemii lub hiperglikemii, która nieprawidłowo leczona prowadzi do powstania przewlekłych powikłań, takich jak mikroangiopatie (retinopatia, nefropatia, neuropatia) (8,20).

Szczególne uwagę należy zwrócić na neuropatię, która jest przyczyną powstawania 60 – 80% przypadków ZSC (15,20). Neuropatia występuje zarówno w przypadku cukrzycy typu 2 jak i 1, i najczęściej pojawia się we wczesnym etapie rozwoju cukrzycy, zwykle w formie utajonej (16).

Hiperglikemia prowadzi do zwiększenia aktywności reduktazy aldozy i dehydrogenazy sorbitolu, co powoduje przemianę wewnątrzkomórkową glukozy do sorbitolu i fruktozy (21). Obecność tych związków zmniejsza syntezę mioinozitolu w komórkach nerwowych, ponadto chemiczna przemiana glukozy zmniejsza zasób zredukowanego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, który jest niezbędny w procesie detoksyfikacji reaktywnych związków tlenu i syntezy tlenu azotu o działaniu wazodylatacyjnym. Proces ten prowadzi do uszkodzenia i śmierci komórki nerwowej wskutek stresu oksydacyjnego (21).

Początkowo neuropatia powoduje uszkodzenie nerwów skórnych, co powoduje zaburzenia przepływu krwi i nieprawidłowego odżywienia tkanek. Następnie dochodzi do zaburzenia czynności włókien nerwów obwodowych, wskutek czego dochodzi do zaburzenia lub zaniku czucia dotyku, bólu czy temperatury (16).

Neuropatię cukrzycową dzieli się na: neuropatię czuciową (neuropatia obwodowa, symetryczna, motoryczna), neuropatię autonomiczną i neuropatię ogniskową (16,21). W przebiegu neuropatii obwodowej może dojść do zaburzenia czucia bólu, zaburzeń równowagi czy siły mięśniowej. Neuropatia symetryczna objawia się drętwieniem oraz skurczami mięśni nóg (16), natomiast wskutek neuropatii motorycznej dochodzi do uszkodzenia nerwów drobnych mięśni stopy, co prowadzi do zaburzeń czynności zginaczy i prostowników stopy,

powodując deformację anatomiczną stopy z wyeksponowaniem wyniosłości kostnych najbardziej narażonych na przeciążenia (21).

Cukrzyca powoduje także makroangiopatie, w tym choroby tętnic obwodowych, które mogą prowadzić między innymi do niedokrwienia kończyn dolnych. Utrzymująca się hiperglikemia powoduje szereg procesów, które powodują zwężenie światła naczyń. Dodatkowo współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz palenie tytoniu zwiększają ryzyko wystąpienia miażdżycy tętnic, wskutek czego dochodzi do zamknięcia światła naczyń, niedokrwienia, a w konsekwencji do powstania owrzodzenia (21).

2. Definicja, etiopatogeneza i klasyfikacja stopy cukrzycowej

Wytyczne postępowania w przypadku zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) określone są przez Międzynarodową Grupą Roboczą Stopy Cukrzycowej (ang. IWGDF - International Working Group of Diabetic Foot) z 2012 roku, które są wciąż aktualizowane (22,23). Na podstawie rekomendacji IWGDF, PTLR - Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, przygotowało wytyczne organizacji opieki nad chorym z ZSC, uwzględniające lokalne możliwości terapeutyczne i diagnostyczne (23).

Definicja zespołu stopy cukrzycowej

Zespołem stopy cukrzycowej (ZSC) określa się występowanie owrzodzenia, zakażenia i/lub destrukcji tkanek stopy zlokalizowanych poniżej kostki. Zmiany te muszą wynikać z obecnością neuropatii i/lub miażdżycy tętnic kończyn dolnych u chorego z cukrzycą (23,24). Szacuje się, iż to przewlekłe owrzodzenie (przerwanie ciągłości skóry) rozwinie się u jednego na czterech chorych na cukrzycę w ciągu ich życia (25).

Etiopatogeneza zespołu stopy cukrzycowej

Najważniejszymi czynnikami etiologicznymi owrzodzeń stóp w przebiegu ZSC jest neuropatia cukrzycowa (uszkodzenie czuciowych włókien nerwowych) oraz niedokrwienie kończyn dolnych (spowodowanych zmianami miażdżycowymi w tętnicach kończyn dolnych) oraz interakcja różnych czynników wywołanych utrzymującą się hiperglikemią i występującymi urazami (23,26,27). Ze względu na dominujący czynnik etiologiczny ZSC, wyróżnia się stopę neuropatyczną (występuje najczęściej, w około 45 – 60% przypadków), stopę niedokrwienną (około 15 – 20% ZSC) oraz etiologię mieszaną (obserwowana w około 25 – 30% przypadków) (3). Jednak w niektórych krajach odchodzi się od tego podziału i mówi się o dwóch typach ZSC: neuropatycznym i neuropatyczno – niedokrwiennym, ponieważ na tak zaawansowanym etapie choroby, u większości pacjentów obserwuje się obecność neuropatii (3).

Neuropatia cukrzycowa jest niejednorodną grupą złożonych zaburzeń patofizjologicznych, które wpływają zarówno na somatyczne, jak i autonomiczne elementy układu nerwowego (27).

W skutek neuropatii dochodzi do zaburzenia odczuwania bólu, przez co drobne urazy czy skaleczenia mogą być długo niezauważone przez chorego. Ponadto, neuropatia motoryczna

prowadzi do deformacji stopy (powodując tzw. palce młoteczkowate, podwyższenie sklepienia podłużnego stopy) oraz zmian w ruchomości stawów (23,26). Zmiana kształtu stopy powoduje zmiany rozkładu sił nacisku, szczególnie w obszarze podeszwowym szczytów palców, okolicy głów kości śródstopia czy pięty. W skutek przeciążenia tych okolic powstają zrogowacenia naskórka – modzele, główne przyczyny powstawania owrzodzeń (26). Przyczynami powstawania owrzodzeń jest także nieprawidłowe obcinanie paznokci u stóp, stosowanie preparatów na odciski, chodzenie boso lub w nieodpowiednim obuwiu czy ogrzewanie stóp przy kaloryferze (zaburzenia odczuwania bólu i temperatury) (26,27). Obecność neuropatii autonomicznej powoduje zmniejszenie potliwości stóp, co prowadzi do wysuszenia skóry i powstawania pęknięć, przez co zwiększa się ryzyko zakażenia. Klinicznie, stopę neuropatyczną cechuje: skóra różowa lub zaczerwieniona, ciepła, pojawiający się ból może mieć charakter pieczenia/kłucia, obecność tkanek martwiczych w dnie rany oraz obecność osteolizy (23).

Kolejnym czynnikiem powstawania ZSC jest miażdżyca tętnic kończyn dolnych (ang. PAD - peripheral arterial disease), będąca przyczyną niedokrwienia kończyn dolnych (23,26). Zmiany miażdżycowe u pacjentów z cukrzycą mają inny przebieg niż u osób bez cukrzycy, ponieważ rozsiane są w całym łożysku naczyń tętniczych kończyn dolnych, a największe ich skupisko znajduje się najczęściej w okolicy podkolanowej (23). U wielu chorych na cukrzycę, z powodu neuropatii nie występuje objaw chromania przestankowego (26). Charakterystyczną cechą niedokrwienia stopy jest cienka, błyszcząca skóra, brak owłosienia, pogrubiałe paznokcie oraz zaczerwienienie stopy, które podczas elewacji stopy blednie (26).

Zmiany w obrębie stopy spowodowane niedokrwieniem powstają najczęściej w dystalnych częściach kończyn dolnych nad wyniosłościami kostnymi – na grzbietowej stronie palców lub przyśrodkowym brzegu pięty (3). Charakterystyczna jest blada, sina i zimna skóra stóp, nieprawidłowe odczuwanie bólu, temperatury i wibracji, które z czasem przechodzi w nadmierną wrażliwość (23).

Wskutek rozwoju powikłań, takich jak owrzodzenie stopy czy osteoartropatia Charcota dochodzi do amputacji kończyny (27).

Stopa Charcota jest przewlekłym, postępującym schorzeniem kości i stawów o etiologii neuroartropatii, polegająca na ich destrukcji w kończynie pozbawionej czucia bólu, rozpoczynającym się często niewielkim i nieświadomym urazem okolicy stopy (3,23,27). Przyczyną powstania stopy Charcota jest obecność neuropatii oraz obciążenia stopy ciężarem ciała. Objawami stanu ostrego stopy Charcota jest obecność obrzęku, zaczerwienienia i wzrostu ucieplenia stopy (23). Schorzenie to rozwija się zwykle u pacjentów po 50. roku życia, po co najmniej 10 latach trwania cukrzycy, która jest źle wyrównana (3,23). Artropatia może

dotyczyć każdej okolicy stopy, jednak w przebiegu cukrzycy destrukcja kostna najczęściej dotyczy stawów: śródstopie – stęp oraz stawu skokowego (23).

Bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie stopy Charcota i szybka interwencja. Przede wszystkim unieruchomienie kończyny dolnej w gipsie typu TCC (ang. total contact cast) (28) lub bucie typu Diabetic Walker, aby nie dopuścić do progresji destrukcji kostnej (3,23). Istotne zmiany w układzie kostnym czy znaczne deformacje stopy niekiedy wymagają interwencji ortopedycznej (3,28).

Klasyfikacja zespołu stopy cukrzycowej

Istnieje wiele systemów klasyfikacji ZSC, które mogą posłużyć w opracowaniu planu postępowania w przypadku ZSC (29). Jedną z nich, dotychczas najbardziej popularną w Polsce jest skala Wagnera, która dotyczy oceny głębokości rany oraz obecności tkanek martwiczych (29). Skala Wagnera opisuje stopę wysokiego ryzyka (stopień 0) oraz pięć stopni zaawansowania owrzodzeń:

Stopień 1 – powierzchowne owrzodzenie,

Stopień 2 – głębokie owrzodzenie,

Stopień 3 – owrzodzenie sięgające do kości,

Stopień 4 – ograniczona zgorzel stopy,

Stopień 5 – rozległa zgorzel (zmiany klasyfikujące do amputacji, posocznica) (2,9).

Jednak wadą tej skali jest fakt, że uwzględnia jedynie głębokość i wygląd rany, a nie dotyczy innych czynników, takich jak niedokrwienie czy obecność infekcji (9).

Znacznie szerszą i zalecaną przez Międzynarodową Grupą Roboczą Stopy Cukrzycowej jest klasyfikacja PEDIS (23). Nazwa klasyfikacji PEDIS pochodzi od pierwszych liter angielskich nazw: Perfusion (ukrwienie tkanek stopy), Extend/size (powierzchnia w cm²), Depth/tissue loss (głębokość oceniana za pomocą sondy), Infection (klasyfikacja obejmuje 4-stopniową ocenę zakażenia rany, opartą o ustalenia Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Infekcyjnych, ang. Infection Diseases Society of America) oraz Sensation (czucie) (23). Szczegółowy opis klasyfikacji PEDIS przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Klasyfikacja PEDIS (23).

(P) Perfusion – stopień ukrwienia (odpowiada stopniowaniu PAD wg TASC)
Stopień 1. Bez objawów/cech PAD
Stopień 2. Objawy lub cechy PAD, bez cech krytycznego niedokrwienia kończyny
Stopień 3. Cechy krytycznego niedokrwienia kończyny
(E) Extend/size – zasięg i wielkość zmiany
Pomiar w cm ² dokonywany po opracowaniu zmiany na zewnętrznych jej obrysach (od miejsca, gdzie zmiana przechodzi w skórę nieobjętą owrzodzeniem)
(D) Depth/tissue loss – głębokość
Stopień 1. Zmiana powierzchowna obejmująca całą grubość skóry, ale nie penetrująca głębiej poza skórę
Stopień 2. Głębokie owrzodzenie drążące do tkanek zlokalizowanych pod skórą, w tym do: powięzi, mięśni, ścięgien
Stopień 3. Zajęcie kolejnych warstw tkanek, w tym kości i/lub stawów (wystająca kość, łyżeczkowanie fragmentów kostnych podczas inspekcji rany)
(I) Infection – cechy zakażenia wg Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Infekcyjnych (IDSA) i IWGDF
Stopień 1. Owrzodzenie niezakażone – brak ogólnych i miejscowych cech zakażenia
Stopień 2. Zakażenie łagodne - Obecność co najmniej 2 cech*: miejscowe stwardnienie lub nacieczenia zapalne, zaczerwienienie (0,5–2 cm wokół owrzodzenia), tkliwość lub ból, wzmożone ucieplenie, wyciek ropny. Objawy ograniczone do skóry i tkanki podskórnej, przy równoczesnym braku objawów ogólnych (patrz zakażenia ciężkie)
Stopień 3. Zakażenie umiarkowanego stopnia - Miejscowe cechy infekcji z rumieniem >2 cm wokół rany lub zajęcie struktur poniżej skóry i tkanki podskórnej (np. ropień tkanek głębokich, zapalenie kości i szpiku, zapalenie powięzi) przy równoczesnym braku objawów ogólnych (patrz zakażenia ciężkie)
Stopień 4. Ciężkie zakażenie - Każda infekcja stopy z obecnością >2 cech ogólnoustrojowego zakażenia: temperatura >38°C lub <36°C, tętno >90/min, liczba oddechów >20/min lub PaCO ₂ <32 mmHg, leukocyty >12 tys. lub <4 tysięcy komórek/ μ l lub >10% form niedojrzałych w rozmazie
(S) Sensation – obecność czucia ochronnego (bez uwzględnienia przyczyny i stopnia nasilenia utraty czucia)
Stopień 1. Czucie ochronne zachowane, zdefiniowane jako obecność zaburzeń podanych w stopniu 2.
Stopień 2. Brak czucia ochronnego Brak czucia nacisku (monofilament S-W 10 g) w 2 lub 3 miejscach na powierzchni podeszwy (wyznaczonych przez International Consensus on the Diabetic Foot) Brak czucia wibracji (widelki stroikowe 128 Hz lub próg czucia wibracji >25 V oceniany półilościowo), ocena na paluchu

Epidemiologia ZSC

Jak już wspomniano ponad 422 mln dorosłych na całym świecie cierpi z powodu cukrzycy (DM - diabetes mellitus). W Polsce jest ponad 2,2 mln dorosłych chorych na DM, a

liczba ta wciąż rośnie (30). ZSC jest jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy. Szacuje się, że 15–25% chorych na cukrzycę doświadczy owrzodzenia w przebiegu ZSC w ich życiu (31), natomiast w Polsce problem ten dotyczy około 5-10% chorych na DM. Liczba ta może być jednak znacznie większa, ze względu na wykonywanie amputacji bez podkreślenia etiologii cukrzycowej (3). Amputacje części stopy lub podudzia związane z ZSC wykonywane są średnio co 30 sekund na całym świecie (32), jednocześnie stanowiąc najczęstszą przyczynę nieurazowej amputacji kończyn dolnych (23). Ryzyko amputacji kończyn dolnych u chorych na cukrzycę jest 18–30 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy (33). Pomimo postępów w rozwoju medycyny liczba amputacji spowodowanych DM jest nadal na wysokim poziomie - w Polsce wynosi około 14 000 amputacji rocznie (26).

Czynniki ryzyka wystąpienia ZSC można podzielić na zewnętrzne i/lub ogólnoustrojowe oraz czynniki miejscowe (23). Do czynników zewnętrznych zaliczamy przede wszystkim niewyrównaną glikemię (występowanie hiperglikemii i hipoglikemii). Odpowiednia kontrola glikemii wymaga zmian w stylu życia i podjęcia działań samoopieki, takich jak: przestrzegania diety, monitorowania poziomu glukozy i lipidów, regularną aktywność fizyczną, prawidłowe przyjmowanie leków i pielęgnację stóp (35). Długi przebieg DM, podeszły wiek, zła sytuacja materialna, samotność, uzależnienia czy choroby współistniejące również predysponują do wystąpienia powikłań (23).

Natomiast do czynników miejscowych zwiększających ryzyko wystąpienia ZSC zaliczamy między innymi: nieprawidłową higienę stóp, noszenie nieodpowiedniego obuwia, deformacje stóp, obecność modzeli czy przebyte urazy (23).

Modyfikacja nieprawidłowych zachowań poprzez edukację pacjenta są kluczowe w zapobieganiu wystąpienia ZSC i innym powikłaniom, jakie niesie za sobą DM (35).

Objawy kliniczne ZSC

Obraz kliniczny ZSC może przebiegać zgodnie z definicją w postaci obecności owrzodzenia, zakażenia, uszkodzenia głębokich tkanek stopy w obecności neuropatii i/lub niedokrwienia (3,23). W ZSC pierwotnie obserwuje się obecność owrzodzenia, które w wielu przypadkach nie jest zauważalne przez chorego, z powodu obecności grubej warstwy hiperkeratozy (23). Jednak w skutek zaniedbania w dnie rany mogą pojawić się tkanki martwicze oraz zakażenie.

Szacuje się, że zakażenie rany występuje w 60% przypadków ZSC (34) i jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych z cukrzycą (26). Na zakażenie rany wskazuje obecność cech takich jak: obrzęk, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota, ból w okolicy rany, nieprzyjemny

zapach z rany, ropny wysięk (24,36). Bakterie przedostają się do rany na drodze kontaktu bezpośredniego (przenoszone przez personel medyczny, używanie niejałowych narzędzi czy opatrunków), przenoszone są w powietrzu lub wodzie oraz wskutek przeniesienia własnej flory fizjologicznej (37). Stan mikrobiologiczny rany należy podzielić na następujące etapy: kontaminację – zanieczyszczenie rany, kolonizację – namnażanie się bakterii w ranie, kolonizację krytyczną - poprzedzające zakażenie, w którym liczba namnażających się bakterii powoduje opóźnienie procesu gojenia i infekcję - aktywacja odpowiedzi immunologicznej organizmu (37,38).

Diagnostyka

W diagnostyce ZSC zaleca się przede wszystkim wzrokową ocenę stanu stóp pod kątem obecności deformacji, zrogowaceń/ modzelei czy owrzodzeń (23). W celu oceny zaawansowania zmian neuropatycznych zaleca się ocenę obecności czucia powierzchownego za pomocą włókna monofilamentowego Semmesa-Weinsteina (10 g), ocenę czucia głębokiego – czucia wibracji za pomocą widełek stroikowych – kamertonu oraz ocenę odczuwania temperatury na stopach, czucia ciepła - zimna za pomocą tipu termicznego (23). Badania zaleca się przeprowadzić na obszarach niepokrytych hiperkeratozą na powierzchni podeszwy, na opuszkach palców I i V, w okolicach głów i podstaw kości śródstopia oraz pięty (23).

Kolejnym badaniem jest ocena tętna w pachwinach, w dołach podkolanowych oraz obecności tętna na stopach (na tętnicy grzbietowej stopy oraz tętnicy piszczelowej tylnej) (23). W przypadku obecności obrzęków tętno może nie być wyczuwalne, jednakże nie musi to oznaczać niedokrwienia kończyny. W celu wykluczenia etiologii niedokrwiennej i oceny stanu naczyń tętniczych należy wykonać pomiar wskaźnika kostka-ramię (ang. ABPI- ankle - brachial pressure index) (3,23).

ABPI mówi o wzajemnych relacjach ciśnienia skurczowego na kończynach górnych i dolnych. Wskaźniki wykonuje się zarówno na kończynie prawej i lewej, a ostatecznej ocenie poddany jest wyższy wynik. Pomiarów dokonuje się na tętnicy ramiennej, natomiast na kończynie dolnej: na tętnicy grzbietowej stopy oraz tętnicy piszczelowej tylnej. Do pomiaru ciśnienia na stopie należy użyć urządzenia Dopplera fali ciągłej (tzw. ślepego Dopplera) (39). Pod uwagę należy wziąć wyższe wartości. Tak więc ABPI to iloraz ciśnienia skurczowego na stopie do ciśnienia skurczowego na tętnicy ramiennej.

Za prawidłowe wartości ABPI przyjęto wartości 0.9 – 1.3 (23). Wartości poniżej 0.9 mogą świadczyć o miażdżycy tętnic i znacznym zwężeniu światła naczynia, natomiast wartości powyżej 1.3 mogą wynikać z obecności niepodatności naczynia na ucisk – tzw. sztywność

naczyń, spowodowanej zwapnieniem naczyń lub angiopatią cukrzycową, obserwowaną między innymi u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów dializowanych (34). Dla potwierdzenia lub wykluczenia etiologii niedokrwiennej u pacjentów o wskaźniku ABPI powyżej 1.3 alternatywą jest pomiar wskaźnika na paluchu (ang. TBI – toe – brachial index) (40).

Wskaźnik ABPI poniżej wartości 0.4 wskazuje na krytyczne niedokrwienie kończyny dolnej, które wymaga interwencji chirurgicznej - rewaskularyzacji (41). Zabieg ten przeprowadza się w celu przywrócenia bezpośredniego przepływu w tętnicy tak, aby osiągnąć minimalne ciśnienie perfuzji skóry ≥ 40 mmHg, ciśnienie na paluchu ≥ 30 mmHg, czy też wskaźnik TcPO₂ ≥ 25 mmHg (42).

Wskaźnik TBI to iloraz ciśnienia skurczowego na paluchu do ciśnienia skurczowego na ramieniu (23). Wartości TBI ≥ 0.75 pozwalają wykluczyć obecność miażdżycy. Wartości TBI <0.6 wymagają dalszej diagnostyki układu naczyniowego. Na krytyczne niedokrwienie wskazują wartości ciśnienia skurczowego na paluchu <30 mmHg, co wymaga pilnej rewaskularyzacji. Wynik wskaźnika TBI może być zawyżony w przypadku sztywności tętnic na paluchu, podobnie jak przy pomiarze wskaźnika ABPI (23).

Nieinwazyjnym badaniem stosowanym w celu oceny utlenowania tkanek skóry stopy, czyli oceny mikrokrażenia jest TcPO₂ - przezskórna ocena ciśnienia parcjalnego tlenu (23). Prawidłowe wartości powinny wynosić >60 mmHg. Przy wartościach poniżej 50 mmHg znacznie wydłuża się czas gojenia ran, natomiast wartości TcPO₂ poniżej 30 mmHg wymagają pilnej diagnostyki i znacznie zwiększają ryzyko amputacji kończyny (23).

W celu dokładnej oceny naczyń oraz zaawansowania choroby naczyniowej zalecane jest wykonanie badania Duplex – Doppler tętnic kończyn dolnych, a w razie niejednoznacznego wyniku badania należy wykonać angio-TK lub angio-MR (23). Badania te są wykorzystywane w celu wykrywania zwężeń szczególnie w odcinku podkolanowym. Jednak ze względu na inwazyjność tych badań – podanie środków kontrastowych, należy wziąć pod uwagę funkcję nerek, a po wykonaniu badania należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjenta (23).

Diagnostyka pod kątem wystąpienia zapalenia kości i szpiku (osteomyelitis) w ZSC jest niezwykle ważna i jednocześnie trudna (36,43). Zakażenia stóp powikłane zapaleniem kości i szpiku zwykle mają gorszy wynik i często wymagają chirurgicznej resekcji i przedłużonej antybiotykoterapii. Zmiany zapalne w kości mogą nie zostać wykryte w badaniu rentgenowskim przez pierwsze dwa tygodnie, natomiast wszelkie zauważalne nieprawidłowości mogą być spowodowane zmianami neuropatycznymi występującymi w cukrzycy (43). Prosty test na obecność zakażenia kości u osób z cukrzycą jest test polegający na badaniu wyczuwalnej kości w ranie za pomocą sterylnej, metalowej sondy (ang.

PTB – probe to bone test) (36,43). Pozytywny test zwykle potwierdza obecność osteomyelitis, przez co badania obrazowe nie są konieczne. Jednak dla potwierdzenia zapalenia kości należy pobrać próbkę kości do badania mikrobiologicznego (43).

Do badań obrazowych należy także RTG stopy, które zalecane jest u każdego chorego, u którego stwierdzono ZSC (23). Badanie to jest podstawowym badaniem w rozpoznaniu zmian zapalnych w kości (osteoliza), identyfikacji ewentualnych złamań czy obecności odłamków kostnych. W przypadku, gdy RTG jest niewystarczające zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego (NMR) lub tomografii komputerowej (CT) stopy (23).

Wśród badań dodatkowych warto wspomnieć o kontroli parametrów stanu zapalnego (OB, CRP, leukocytoza) oraz ocenie czynności nerek (kreatynina, GFR, elektrolity). Wskazane jest także kontrolne badanie moczu w celu wykrycia nieprawidłowości (obecność glukozy, białka w moczu) oraz kontrola glikemii – oprócz samokontroli pacjenta, zaleca się ocenę HbA1C. (23,44).

Leczenie

Leczenie ZSC ma przede wszystkim na celu ograniczenie występowania powikłań, a w szczególności zapobieganie amputacji kończyny dolnej, która prowadzi do niepełnosprawności i wykluczenia chorych z życia zawodowego. Leczenie powikłań związanych z cukrzycą generuje ogromne koszty, które w Polsce stanowią ponad 3,5 mld złotych rocznie (12).

Leczenie chorych z ZSC powinno być prowadzone przez zespół interdyscyplinary, w skład którego wchodzi lekarze różnych specjalności: diabetolog, chirurg ogólny, chirurg naczyniowy, ortopeda, nefrolog, neurolog, kardiolog, mikrobiolog, radiolog, a także personel pielęgniarski, psycholog, diabetolog, fizjoterapeuta, podolog a także szewc – wykonujący specjalistyczne obuwie ortopedyczne (23,27,45).

Sprawnie działający zespół powinien być w stanie prowadzić pacjenta w warunkach ambulatoryjnych, bez konieczności hospitalizacji, jednak w Polsce odnotowuje się zbyt małą liczbę poradni leczenia ZSC, w odniesieniu do potrzeb pacjentów, co utrudnia prowadzenie ciągłości leczenia (23).

Leczenie ZSC zawiera takie elementy jak: miejscowe leczenie ran z chirurgicznym oczyszczeniem rany, stosowanie specjalistycznych opatrunków, które zapewnią wilgotne środowisko – optymalne dla prawidłowego gojenia, zastosowanie odciążenia rany – kluczowy aspekt w leczeniu ZSC, ocenę naczyń (wykluczenie komponenty niedokrwiennej), leczenie aktywnego zakażenia oraz kontrolę glikemii (optymalizacja poziomu glukozy we krwi jest

niezbędnym czynnikiem gojenia ran ZSC, wpływa na odporność komórkową oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażenia) (23,27,45).

Leczenie miejscowe owrzodzeń stóp w przebiegu ZSC, podobnie jak w leczeniu każdej rany przewlekłej oparte jest o strategię TIME (ang. T- tissue debridement, I- infection and inflammation control, M- moisture balance, E- edges, epidermization, stimulation) (3,23). Poszczególne litery akronimu określają zakres działań w procesie gojenia rany.

Oczyszczanie rany jest konieczne w celu usunięcia tkanek martwiczych z dna rany, włókniaka, wysięku oraz hiperkeratozy z okolicy rany, które utrudniają proces gojenia rany (23,45). Usunięcie zdewitalizowanych tkanek odgrywa również ważną rolę w zapobieganiu zakażeniu, ponieważ tkanki martwicze stanowią potencjalne źródło drobnoustrojów, działają jako fizyczna bariera dla antybiotyków i ograniczają odpowiedź immunologiczną na zwalczanie infekcji (23,45). Głębokie rany, z zajęciem kości i tkanek miękkich wymagają agresywnego oczyszczenia chirurgicznego, niekiedy w warunkach sali operacyjnej (46).

Do metod oczyszczania ran należą:

1. metody mechaniczne (za pomocą skalpela, łyżeczki chirurgicznej czy innych narzędzi chirurgicznych),
2. biochirurgia (terapia larwalna – Maggot therapy),
3. hydroterapia (w warunkach sali operacyjnej przy użyciu noża wodnego – VersaJet™),
4. metody niechirurgiczne: metody autolityczne – za pomocą specjalistycznych hydrożeli oraz metody enzymatyczne – rozpuszczanie tkanek martwiczych za pomocą żeli zawierających enzym proteolityczny, klostridiopeptydaza) (27,45,46).

W przypadku rany w przebiegu niedokrwienia z obecną suchą martwicą, działania oczyszczające należy ograniczyć do przemycia rany, odkażenia środkiem antyseptycznym oraz zastosowania suchego opatrunku, a „ostre” oczyszczanie rozpocząć po przywróceniu krążenia (rewaskularyzacji) (23).

Najskuteczniejszą metodą oczyszczania ran jest niewątpliwie metoda chirurgiczna, podczas której „na ostro” usuwane są tkanki martwicze, co znacznie przyspiesza gojenie. Metody oczyszczania autolitycznego i enzymatycznego wymagają długiego czasu działania, jednak metody oczyszczania ran należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem odczuwanych dolegliwości bólowych (23).

Kontrola zakażenia jest bardzo ważnym etapem w procesie gojenia ran przewlekłych, szczególnie w przypadku ran o długim przebiegu. Oprócz oczyszczania rany z potencjalnych rezerwuarów bakterii, ranę należy obserwować pod kątem wystąpienia cech zakażenia, a gdy

te wystąpią, pobrać wyskrobiny z dna rany do badania mikrobiologicznego oraz zastosować antybiotykoterapię ogólnoustrojową (23,45).

Przed pobraniem posiewu rana powinna być dokładnie oczyszczona roztworem soli fizjologicznej, oczyszczona z biofilmu i tkanek martwiczych, a następnie czystą łyżką chirurgiczną pobrać wyskrobiny z tkanek miękkich i/lub kości (37). Najlepszą metodą jest zastosowanie antybiotykoterapii celowanej, w oparciu o antybiogram na podstawie posiewu, jednak w przypadku ostrego zakażenia należy zastosować antybiotykoterapię empiryczną i po otrzymaniu posiewu dokonać ewentualnej korekty (45,47).

Zastosowanie antybiotyków jako jedynej metody usuwania biofilmu z rany nie jest wystarczające. Chroni jedynie organizm przed przenikaniem mikroorganizmów do tkanek i do krwioobiegu. Regularne mechaniczne usuwanie biofilmu z rany daje lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie tylko antybiotyków (37). Do metod miejscowej walki z zakażeniem należy także stosowanie do odkażania środków antyseptycznych oraz opatrunków antybakteryjnych (23).

Utrzymanie wilgotnego środowiska w ranie reguluje przebieg procesu gojenia, sprzyja ziarninowaniu, procesom autolitycznym, angiogenezie i szybszej migracji komórek naskórka przez podstawę rany oraz zapobiega wysuszeniu lub maceracji rany. Dobór opatrunku powinien być uzależniony od etapu gojenia rany, a także od ilości wysięku (23,45,46).

Wśród opatrunków specjalistycznych, które znajdują zastosowanie w leczeniu owrzodzeń ZSC wyróżniamy:

1. opatrunki antybakteryjne - siatki polietylenowe zawierające jony srebra lub jodu,
2. opatrunki hydrowłókninowe,
3. opatrunki piankowe – poliuretanowe,
4. opatrunki z węglem aktywnym pochłaniającym nieprzyjemny zapach,
5. opatrunki z superabsorbentem,
6. opatrunki alginianowo – wapniowe – o właściwościach chłonnych i hemostatycznych,
7. opatrunki kolagenowe (w tym nasączone gentamycyną) (23,45).

Oprócz opatrunków konwencjonalnych, w leczeniu owrzodzeń ZSC możliwe jest także zastosowanie dodatkowych metod przyspieszających gojenie ran, takich jak: terapia podciśnieniowa (ang. NPWT – negative pressure wound therapy), hiperbaria tlenowa (ang. HBOT - hyperbaric oxygen therapy), PSPG - przeszczepy skóry pośredniej grubości (ang. STSG – split thickness skin graft), autogeniczny opatrunek płytkowy, czy preparaty ludzkiej skóry produkowane z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej (23,45).

Przed zastosowaniem każdej z tych terapii należy rozważyć wszystkie możliwe przeciwwskazania oraz dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta (23).

Zapewnienie odpowiednich warunków do gojenia rany sprzyja naskórkowaniu, dlatego tak ważna jest pielęgnacja brzegów rany, usuwanie zrogowaciałego naskórka z okolicy rany oraz stosowanie opatrunków chłonnych, które nie dopuszczają do maceracji młodego naskórka przez nadmierny wysięk (23).

Jednym z czynników powstawania owrzodzeń ZSC jest przeciążenie wynikające z deformacji stóp oraz zaburzonego czucia. W procesie leczenia owrzodzeń stóp ważnym elementem jest zmniejszenie sił nacisku na stopę, które sprzyja gojeniu się ran, szczególnie jeśli rana znajduje się na powierzchni podeszwowej (23,45). Odciążenie w leczeniu ran w przebiegu ZSC uważane jest „złoty standard”. Można je uzyskać za pomocą modyfikacji obuwia, stosowania obuwia ortopedycznego czy różnego rodzaju ortez (23,45).

Jedną z metod odciążenia stopy i zarazem najczęściej stosowaną metodą jest TCC (ang. total contact cast) (45,48). Przeciwwskazaniem do jego zastosowania jest jednak aktywne zakażenie i niedokrwienie kończyny dolnej. W takich sytuacjach wskazane jest zastosowanie innego rodzaju odciążenia, chociażby buty pooperacyjne (na przykład but odciążający przodostopie lub odciążający piętę) (49), łuski gipsowe - tak zwane buty typu „geisza” (ang. RCBs - removable cast boots), które w przeciwieństwie do TCC nie usztywniają stawu skokowego stopy (29) lub samoprzylepne wkładki filcowe (ang. hapla felt) (45,50).

Inną metodą jest stosowanie butów typu diabetic walker lub jeśli nie ma możliwości zastosowania jednej z wymienionych metod, należy zalecić pacjentowi stosowanie kul łokciowych lub wózka inwalidzkiego (23). Należy także pamiętać, że przy odciążeniu jednej kończyny dolnej wskazane jest zastosowanie buta wyrównującego lub zastosowanie kuli łokciowej, aby utrzymać stabilność podczas chodzenia (23).

Po zakończeniu leczenia pacjent powinien zostać skierowany na wykonanie specjalistycznego obuwia ortopedycznego lub indywidualnie dobranej wkładki, która zapewni odciążenie miejsc najbardziej narażonych na powstawanie urazów oraz będzie zgodne z kształtem przodostopia i palców (51). Należy także pamiętać o edukacji pacjenta w zakresie prawidłowej higieny stóp (usuwaniu zrogowaceń przed doświadczonego podologa, nawilżanie skóry stóp) oraz ograniczenia możliwości urazów, na przykład podczas chodzenia boso (23,51). Niektóre źródła podają, iż specjalistyczne obuwie zalecane jest wszystkim osobom z cukrzycą, jako działanie profilaktyczne, nie tylko osobom po przebytych owrzodzeniach stopy (27).

3. Definicja, klasyfikacja i etiopatogeneza owrzodzeń żylnych podudzi

Definicja owrzodzenia żylnego

Owrzodzenie żylne podudzi (OŻP) to ubytek pełnej grubości skóry, zwykle zlokalizowany w okolicy kostki przyśrodkowej, niemający tendencji do samoistnego gojenia się i podtrzymywany przez zaburzony odpływ żylny (52). Za obecność owrzodzeń żylnych odpowiedzialne są dwie nieprawidłowości w układzie krążenia: przewlekłe zaburzenia żylnie - PZŻ (ang. *chronic venous disorders*) oraz przewlekła niewydolność żylna - PNŻ (ang. *chronic venous insufficiency*).

Etiopatogeneza PNŻ i owrzodzeń żylnych

PZŻ w tym owrzodzenia żylne podudzi mogą mieć charakter wrodzony (występujące rzadko, spowodowane nieprawidłowym rozwojem układu żylnego), pierwotny (występujący najczęściej, jednak o nie do końca poznanym podłożu) i wtórny (zaburzenia powstają wskutek choroby – najczęściej zakrzepicy żył głębokich) (52). Prawidłowy przepływ żylny w kończynie dolnej odbywa się od obwodu ku sercu i z układu powierzchownego do układu głębokiego (52).

Fizjologicznie, prawidłowo funkcjonująca pompa mięśniowa oraz zastawki żylnie zapobiegają cofaniu się krwi do obwodu. Jednak w przypadku dysfunkcji któregoś z tych dwóch elementów dochodzi do zaburzeń krążenia (52,53).

Przyczyną tych dysfunkcji jest nadciśnienie żylne spowodowane przez refluks zastawki żylniej, niedrożność odpływu żylnego lub przez oba te czynniki. Zespół pozakrzepowy po zakrzepicy żył głębokich również powoduje nadciśnienie żylne spowodowane niedrożnością przepływu żylnego i refluksiem zastawki, który spowodowany jest przez uszkodzenie zastawki (53).

Wskutek nieprawidłowego krążenia dochodzi do niedokrwienia i niedotlenienia tkanek, zaburzeń wymiany płynów i substancji odżywczych oraz przeciążenia naczyń limfatycznych – co skutkuje powstaniem martwicy tkanek, a w konsekwencji owrzodzenia żylnego (52).

Za powstawanie owrzodzeń żylnych podudzi odpowiedzialne są dwa schorzenia – PZŻ oraz PNŻ. PZŻ obejmuje wszystkie zaburzenia w układzie żylnym, od żył siateczkowatych i teleangiektazji, które nie wpływają w znaczący sposób na jakość życia, aż po rozległe owrzodzenia żylne, które obniżają komfort życia chorego. Natomiast PNŻ dotyczy takich zaburzeń jak: występowanie obrzęków, zmian skórnych charakterystycznych dla chorób żył oraz owrzodzeń żylnych (3).

W procesie powstawania owrzodzeń żylnych biorą udział zaburzenia krążenia żylnego, a przede wszystkim nadciśnienie żyłne, które uszkadza ściany naczyń żylnych oraz zastawki żyłne, co doprowadza do powstania refluksu żylnego (53). Brak aktywności fizycznej powoduje obniżenie pracy pompy mięśniowej kończyn dolnych, prowadząc do zastoju żylnego. W ten sposób dochodzi do przemieszczenia krwi krążącej w układzie żylnym głębokim do powierzchownych naczyń żylnych, wskutek czego, wraz z upływem czasu naczynia ulegają zamknięciu, co powoduje niedokrwienie i niedotlenienie tkanek. Stan ten prowadzi do powstania owrzodzenia żylnego, początkowo będącego powierzchowną raną, zwykle umiejscowioną w okolicy kostki przysiodkowej, która wskutek zaniedbania może przyjąć większe rozmiary (52,53).

Klasyfikacja przewlekłej niewydolności żyłnej

W celu ujednolicenia opisywania patologii żylnych międzynarodowy panel ekspertów American Venous Forum (AVF) wprowadził w 1994 roku klasyfikację CEAP, która definiuje, klasyfikuje i ujednolica sposób przedstawiania nieprawidłowości w układzie żylnym (54,55). Ta szeroko opublikowana i zatwierdzona w USA klasyfikacja, została również przyjęta w Europie, Azji, Australii i Ameryce Południowej jako podstawowe narzędzie w postawieniu odpowiedniej diagnozy i planowaniu leczenia chirurgicznego w PNŻ (55).

Nazwa klasyfikacji CEAP pochodzi od pierwszych liter angielskich nazw: Clinical (signs), Etiologic (classification), Anatomic (distribution), Pathophysiologic (dysfunction) (54,55). W praktyce, najszersze zastosowanie znalazła klasyfikacja kliniczna (C), która opisuje siedem stopni zaawansowania PNŻ (C0 – C6). W zależności od objawów stopnie te, opisywane są następująco:

C0 – brak widocznych lub wyczuwalnych palpacyjnie zmian towarzyszących niewydolności;

C1 – teleangiektazje i/lub żyły siatkowate;

C2 – żylaki;

C3 – obrzęk;

C4 – zmiany troficzne skóry (przebarwienia, wyprysk, stwardnienie);

C5 – zmiany skórne jak w C4 z zagojonym owrzodzeniem (obecna blizna);

C6 – zmiany troficzne skóry z czynnym owrzodzeniem (54,56).

Zgodnie z klasyfikacją CEAP owrzodzenie żyłne określa się w kategoriach klinicznych jako: C5 (obecność blizny po wygojonym owrzodzeniu) oraz C6 (czynne owrzodzenie żyłne) (52,54).

Natomiast kolejne litery akronimu CEAP dotyczą: E- klasyfikacji etiologicznej (wady wrodzone, pierwotne, wtórne), A- lokalizacji anatomicznej (żyły powierzchowne, głębokie, przeszywające – ograniczone do jednego układu lub kombinacji) oraz P- zaburzeń patofizjologicznych (refluks, obturacja lub obydwu) (57).

Teleangiektazje zgodnie z klasyfikacją CEAP definiowane są jako poszerzone żyłki śródskórne do średnicy ok. 1 mm, żyły siateczkowate to niewyczuwalne rozszerzenia żył podskórnych do ok. 4 mm, natomiast żylaki definiuje się jako wyczuwalne palpacyjnie poszerzone żyły podskórne o średnicy większej niż 4 mm (54,56).

Ponadto, objawy przedmiotowe (którym nadano cyfrę od 0 do 6) uzupełniono o literę S – dla chorych z objawami podmiotowymi (tj. ociążałość kończyn, uczucie zmęczenia łydek, bóle najczęściej opisywane jako kujące lub tępe, rozpierające) oraz o literę A – dla pacjentów bez dolegliwości (54).

Epidemiologia PNŻ i owrzodzeń żylnych podudzi

PNŻ to choroba, która początkowo stanowi jedynie defekt kosmetyczny, lecz z czasem, nie leczona, może doprowadzić do konsekwencji w postaci rany przewlekłej. Według literatury z powodu PNŻ cierpi blisko 7 mln osób w USA, w populacji europejskiej PNŻ dotyka 32.4–51.3% kobiet oraz 27.8–30.2% mężczyzn (56), natomiast w Polsce PNŻ we wszystkich stadiach zaawansowania dotyczy prawie połowy dorosłych mieszkańców (50.99% kobiet i 38.33% mężczyzn) (54).

Owrzodzenia żyłne podudzi (OŻP) stanowią globalny problem zdrowotny, którego ryzyko występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Problem ten dotyka od 0,3 do 6% dorosłych osób po 60. roku życia, a liczba ta będzie wciąż rosła (3). W Polsce czynne i zagojone owrzodzenia występują u około 1% populacji i dotyczą głównie osób między 60. a 80. rokiem życia (52). Czas trwania owrzodzenia w około 50% przypadków wynosi ponad 9 miesięcy, a nawroty obserwuje się u około 2/3 chorych z tą przypadłością (58).

Szacuje się, iż 1% populacji zachodniej miało lub ma owrzodzenie żyłne goleni. Problem ten dotyczy także 1-2% dorosłych mieszkańców USA (59), a Wielkiej Brytanii przypadłość ta dotyka 3 na 1000 mieszkańców (60). Po 70. roku życia do 40% mężczyzn i 50% kobiet ma żylaki kończyn dolnych (52).

Do czynników ryzyka wystąpienia chorób żylnych w tym owrzodzenia żylnego predysponuje płeć żeńska, wiek powyżej 55. roku życia, przebyte ciążę, nadwaga i otyłość, brak aktywności fizycznej, uwarunkowania genetyczne (choroby żyłne w wywiadzie rodzinnym), przebyta zakrzepica żylna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, refluks żylny w

żyłach głębokich (52,59) oraz niezdrowy tryb życia (palenie tytoniu czy dieta bogata w tłuszcze zwierzęce) (3). Wśród czynników ryzyka wystąpienia PNŻ warto także wymienić stosowanie antykoncepcji hormonalnej i hormonalnej terapii zastępczej, praca w pozycji stojącej lub siedzącej oraz obciążenia rodzinne w kierunku występowania cukrzycy, nadciśnienia czy przebyte urazy kończyn dolnych (56).

Objawy kliniczne PNŻ i owrzodzeń żylnych

PNŻ mogą sugerować takie objawy jak: ból i obrzęki kończyn dolnych (występujące u około 4.5% dorosłych Polaków, jako objaw PNŻ), zmiany troficzne skóry, np. przebarwienia, stwardnienie tłuszczowo-skórne, egzema żylna (stwierdzane częściej u kobiet, u około 12% chorych z objawami PNŻ), teleangiektazje i/lub żyły siatkowate oraz aktywne lub leczone owrzodzenie, zwykle powstające w okolicy kostki przyśrodkowej (54).

Najczęstszą lokalizacją powstawania owrzodzeń żylnych jest przyśrodkowa powierzchnia podudzi, zwykle w okolicy kostki. Jednak owrzodzenia żylna mogą mieć różny charakter, od pojedynczych do mnogich, punktowy lub okrężnie obejmujące całe podudzie (52). W okolicy ran często obserwuje się obecność przebarwień lub lipodermatosklerozy. Wygląd samej rany zależy od czasu jej trwania, czy obecności zakażenia. W dnie rany mogą być obecne tkanki martwicze lub włóknik, a także wydzielina surowicza lub ropna. Proces leczenia miejscowego zapewnia stworzenie odpowiednich warunków do gojenia, a także doprowadzenie rany do fazy ziarninowania i naskórkowania. Jednak niewłaściwe leczenie, trwające latami, może doprowadzić do poważnych powikłań, tj. znacznego powiększenia rany czy ciężkiego zakażenia (3,52).

Diagnostyka

Diagnostykę OŻP należy podzielić na trzy etapy: wywiad i badanie przedmiotowe, badania nieinwazyjne (wskaźnik kostka-ramię, badanie usg - duplex doppler, spiralna tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) oraz badania inwazyjne (flebografia wstępująca i zstępująca, warikografia, pomiar ciśnienia żylnego - flebodynamometria) (61).

Wywiad powinien obejmować czynniki ryzyka, które mogły doprowadzić do powstania chorób żył, obecność chorób współistniejących, które mogą wpływać na opóźnienie procesu leczenia ran, a także na tym etapie zaleca się przeprowadzić badanie palpacyjne naczyń żylnych (52,62).

W kolejnym etapie, przede wszystkim należy wykluczyć komponentę niedokrwinną (wykluczenie krytycznego niedokrwienia kończyny dolnej, obecność przetok tętniczo-żylnych, zapalenia tętnic, czy angiopatii cukrzycowej) (52,62). Owrzodzenia pochodzenia tętniczego powstają wskutek obecności miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (ang. PAD - *peripheral arterial disease*) (3). Podstawowym badaniem jest sprawdzenie obecności tętna na tętnicach obwodowych (w pachwinach, w dołach podkolanowych oraz na grzbietowej powierzchni stóp). Jednak nie jest to jedyne, wiarygodne źródło informacji. U wszystkich chorych z owrzodzeniem do oceny kondycji tętnic kończyn dolnych zalecane jest wykonanie wskaźnika ABPI (52), który jest także narzędziem zalecanym przed zastosowaniem terapii kompresyjnej w leczeniu owrzodzeń żylnych (62).

Jak już wspomniano, za prawidłowe wartości ABPI przyjęto wartości 0.9 – 1.3 (52). W przypadku wskaźnika o wartości 0.9 – 0.6 w przebiegu owrzodzeń o etiologii tętniczo – żylniej dopuszcza się stosowanie terapii kompresyjnej, jednak o mniejszym nacisku (17-25 mmHg) i tylko pod kontrolą lekarza lub personelu pielęgniarstwa (41,52).

Najbardziej wiarygodnym badaniem rekomendowanym w diagnostyce PNŻ jest badanie duplex - Doppler (ultrasonografia z podwójnym obrazowaniem – z kodowaniem kolorem przepływu) (52,61). Badanie to umożliwia jednoczesną prezentację B, tzn. ocenę morfologiczną i anatomiczną w konwencjonalnej szarej skali oraz ocenę czynnościową i hemodynamiczną kierunku i prędkości przepływającej krwi – w technice dopplera spektralnego lub kodowanego kolorem. W badaniu kodowanym kolorem możliwa jest projekcja stała przepływu krwi i jego kierunku, dzięki czemu czas diagnostyki chorób żył, w tym niewydolnych perforatorów jest jednocześnie krótszy i dokładny (61). Jeśli wynik badania duplex doppler jest niejednoznaczny, w ocenie malformacji żylnych i złożonych angiodyspłazji wykonywany jest dodatkowo rezonans magnetyczny czy spiralna tomografia komputerowa.

W ocenie morfologii układu żylnego flebografia była niegdyś „złotym standardem”, z którym porównywano wszystkie inne metody obrazowania (61). Flebografia wstępująca służy do oceny drożności żył układu głębokiego i powierzchownego oraz wydolności perforatorów. Obecnie stosowana jedynie w przypadkach, gdy wynik badania duplex-doppler budzi wątpliwości. Natomiast flebografia zstępująca umożliwia określenie stopnia refluku w układzie głębokim i przeszywającym i zlokalizowanie niewydolnych zastawek w żyłach głębokich. Ponadto pozwala między innymi na ustalenie miejsc przecieku z naczyń biodrowych do kończyn dolnych oraz z układu głębokiego do powierzchownego. Ten rodzaj badania wykonuje się u pacjentów z zaawansowaną PNŻ przed operacją rekonstrukcyjną żył głębokich

(61). Inne metody diagnostyczne, takie jak inwazyjny pomiar ciśnienia żylnego ma mniejsze znaczenie diagnostyczne, częściej wykorzystywane do badań naukowych.

Leczenie

Leczenie owrzodzeń żylnych opiera się głównie na leczeniu zachowawczym, z wyjątkiem pacjentów, którzy wymagają leczenia chirurgicznego (63). Leczenie zachowawcze zawiera takie elementy jak: terapię kompresyjną, która ma na celu poprawę krążenia, dotlenienie tkanek i ograniczenie nadciśnienia żylnego, leczenie miejscowe owrzodzenia - ograniczenie procesów zapalnych oraz zakażenia ran, działania fizjoterapeutyczne – masaż manualny, masaż pneumatyczny w celu redukcji obrzęków oraz edukację pacjenta w zakresie aktywności fizycznej, pielęgnacji i higieny, zmniejszenia masy ciała i prawidłowego odżywiania (63).

Kompresjoterapia jest podstawową metodą leczenia owrzodzeń żylnych, polegająca na korekcji powierzchownego refluksu żylnego, refluksu perforatora i/lub refluksu z głębokiego układu żylnego, co jest kluczowym aspektem w leczeniu PNŻ (52,63). Metoda ta polega na stosowaniu zewnętrznego ucisku za pomocą specjalistycznych bandażu o krótkim naciągu, gotowych wyrobów uciskowych, takich jak podkolanówki, pończochy uciskowe i inne wyroby dziane oraz urządzeń wytwarzających uciskanie dynamiczne czy przerywane uciskanie pneumatyczne (57,63). Ucisk generowany przez systemy kompresyjne powoduje obniżenie lub redukcję nadciśnienia żylnego, wskutek czego zmniejsza się także obrzęk kończyny dolnej oraz bolesność owrzodzeń. Poprawia się także praca pompy mięśniowej łydki. Skutecznym i zalecanym uciskiem w leczeniu owrzodzeń żylnych jest ciśnienie nad kostką w granicy 40 mm Hg, które zmniejsza się proksymalnie osiągając poziom 17-20 mmHg w okolicy zgięcia kolanowego (63,64).

Najczęściej stosowaną i zalecaną jest kompresjoterapia wielowarstwowa, w której można wyróżnić dwa rodzaje: 2 – warstwowa kompresja składająca się z podkładu ochronnego i bandażu typu „short stretch” oraz kompresja 4 – warstwowa składająca się z podkładu ochronnego, opaski krepowej, bandażu uciskowego oraz bandażu mocującego (63,64).

Przeciwwskazaniem do zastosowania terapii kompresyjnej jest: ostra faza zakażenia, niedokrwienie kończyn dolnych ($ABPI < 0,6$), obrzęki w przebiegu niewydolności serca lub nerek, zapalenie tkanki podskórnej (faza ostra), róża, egzema, czy zapalenia stawów kończyn dolnych (52). Właściwe stosowanie terapii kompresyjnej wymaga wiedzy i doświadczenia, dlatego terapia ta nie powinna być stosowana przez niewykwalifikowane osoby.

Leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych, podobnie jak w leczeniu każdej rany przewlekłej oparte jest o strategię TIME (3,52,63).

Dobór opatrunków specjalistycznych zależy od stanu klinicznego oraz fazy gojenia rany. W przypadku rany z obfitym wysiękiem (szczególnie w fazie redukcji obrzęku) należy zastosować opatrunki o dużej chłonności lub w przypadku rozległych ran korzystnym rozwiązaniem będzie zastosowanie opatrunku podciśnieniowego (NPWT), który wpływa na redukcję obrzęku związanego ze zwiększoną perfuzją tkanek w okolicy rany, stymuluje tkankę ziarninową do narastania oraz efektywnie usuwa wysięk z rany wraz z bakteriami (65).

Obecność klinicznych cech zakażenia (obfity wysięk, ból, zaczerwienie i wzmożone ucieplenie okolicy rany, nieprzyjemny zapach) wymaga zastosowania opatrunków antybakteryjnych zawierających jony srebra lub jodu, a także odpowiedniego antyseptyku (37).

Przyjmuje się, iż w każdej ranie obecne są bakterie, jednak w sytuacji braku postępu gojenia rany, mimo prawidłowego postępowania miejscowego należy pobrać wyskrobiny z rany do badania mikrobiologicznego w celu oceny flory bakteryjnej w ranie. Pozytywny wynik posiewu, obecność klinicznych cech zakażenia (miejscowo) oraz brak postępu gojenia, jest wskazaniem do zastosowania antybiotykoterapii celowanej, zgodnej z antybiogramem (37,52).

Ważnym aspektem w leczeniu miejscowym jest także leczenie bólu (52). Ból może być spowodowany podstawowymi czynnościami pielęgnacyjnymi rany i oczyszczaniem rany. Może być także odczuwany podczas codziennej aktywności lub podczas odpoczynku lub mieć podłoże psychologiczne (depresja, wcześniejsze negatywne doświadczenia) (52). Leczenie bólu obejmuje modyfikację czynników psychologicznych, niefarmakologiczne leczenie bólu oraz zastosowanie środków analgetycznych ogólnie i miejscowo. W przypadku bólu występującego podczas oczyszczania rany należy zastosować miejscowo środki znieczulające (np. żele, spray'e), a gdy te działania są niewystarczające należy zastosować znieczulenie przewodowe lub oczyścić ranę w warunkach sali operacyjnej (52).

W przypadku pacjentów z potwierdzonym refluksem żylnym lub niedrożnością, u których mimo zastosowanego trzymiesięcznego leczenia miejscowego rana nie zagoiła się, należy rozważyć leczenie chirurgiczne (66). Leczenie chirurgiczne obejmuje leczenie żylnego układu powierzchownego, perforatora i żylnego układu głębokiego. Zabieg powierzchownego układu żylnego polega na podwiązaniu ujścia odpiszczelowo-udowego i usunięciu niewydolnej żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej. W przypadku pacjentów z owrzodzeniem żylnym wskazane jest wraz z usunięciem niewydolnych żył powierzchownych podwiązanie niewydolnych perforatorów, co znosi nadciśnienie żyłne i prowadzi do wygojenia rany. Zabieg

ten wykonuje się za pomocą ablacji termicznej (wewnątrżylna terapia laserowa, ang. EVLT - *endovenous laser therapy*) (52,66).

Do zamknięcia niewydolnych żył przeszywających zaleca się ich podpowięziowe endoskopowe chirurgiczne przecięcie, oraz celowaną (pod kontrolą USG) skleroterapię i termoablację (52). Niedrożność głębokiego układu żylnego można leczyć z pominięciem, stentowaniem lub angioplastyką odcinka zwężenia żyły. Natomiast refluks układu głębokiego można leczyć za pomocą zastawki lub zastąpienia zastawki autogenną zastawką żylną z kończyny górnej (66).

Do chirurgicznych metod leczenia owrzodzeń żylnych należy także przeszczep skóry pośredniej grubości (ang. STSG – *split thickness skin graft*) (52,67). Zabieg ten wykonywany jest w celu przyspieszenia gojenia oraz promowania naskórkowania na ranie (67). Płat skórny pobierany jest zazwyczaj z uda za pomocą deramatomu, następnie nacięty w postać siatki nakładany jest na przygotowaną i oczyszczoną wcześniej ranę. Do niedawna tak przygotowany płat skórny przyszywano do rany, jednak w związku z rozwojem nowych technologii, coraz częściej stosowany jest opatrunek podciśnieniowy (NPWT), który wykazuje znacznie lepsze efekty w promowaniu przeżycia przeszczepu niż opatrunki tradycyjne (67).

METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH

1. Cel badania

Celem badania była analiza bakteriologiczna ran przewlekłych w przebiegu Zespołu Stopy Cukrzycowej (ZSC) oraz Owrzodzeń Żyłnych Podudzi (OŻP), analiza zastosowanej antybiotykoterapii oraz określenie czynników, które mogły mieć wpływ na czas antybiotykoterapii i czas gojenia ran.

Problem główny

Jakie szczepy bakteryjne najczęściej występują w ranach ZSC i w OŻP?

Jakie są najczęściej stosowane antybiotyki w leczeniu zakażonych ran ZSC i OŻP?

Jakie czynniki wpływają na czas antybiotykoterapii oraz czas gojenia ran?

Problemy szczegółowe

1. Jakie szczepy bakteryjne najczęściej występują w zakażonych ranach w przebiegu ZSC i OŻP?
2. Jakie są najczęściej stosowane antybiotyki empiryczne i celowane w leczeniu zakażonych ran w ZSC i OŻP?
3. Czy istnieje zgodność w zakresie stosowanej antybiotykoterapii empirycznej i antybiotykoterapii celowanej (na podstawie wyniku badania bakteriologicznego oraz antybiogramu) w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP?
4. Czy zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej, wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, typ cukrzycy (1,2,3), czas trwania cukrzycy, miejsce zamieszkania, etiologia rany (niedokrwienie, neuropatia, etiologia mieszana), miejsce rany, rozmiar i głębokość rany, miejscowe zastosowanie gentamycyny wpływają na czas antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń ZSC?
5. Czy zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej, wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, czas trwania rany wpływają na czas antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń OŻP?
6. Czy zgodność antybiotykoterapii empirycznej i antybiotykoterapii celowanej, wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, liczba szczepów bakterii wykrytych w ranie wpływają na czas gojenia ran w przebiegu ZSC?
7. Czy stosowanie miejscowe gentamycyny wpływa na czas gojenia ran w przebiegu ZSC?

8. Czy zgodność antybiotykoterapii empirycznej i antybiotykoterapii celowanej, wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, liczba szczepów bakterii wykrytych w ranie wpływają na czas gojenia OŻP?

2. Hipotezy badawcze

W odpowiedzi na postawione problemy badawcze przyjęto następujące hipotezy:

1. Przyjęto, że zgodnie z danymi z literatury, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* to najczęściej występujące bakterie w ranach w przebiegu ZSC i OŻP.
2. Przyjęto, że zgodnie z danymi z literatury Amoxicilina z kwasem klawulanowym jest najczęściej stosowanym antybiotykiem w leczeniu ran przewlekłych w przebiegu ZSC i OŻP.
3. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu zakażeń ran przewlekłych nie przekracza 50%.
4. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu ZSC skraca czas antybiotykoterapii, natomiast pozostałe czynniki (wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, typ cukrzycy (I, II, III), czas trwania cukrzycy, miejsce zamieszkania, etiologia rany (niedokrwienie, neuropatia, etiologia mieszana), miejsce rany, rozmiar i głębokość rany, miejscowe zastosowanie gentamycyny) nie wpływają na czas antybiotykoterapii.
5. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu OŻP skraca czas antybiotykoterapii, natomiast pozostałe czynniki takie jak: wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, czas trwania rany nie wpływają na czas antybiotykoterapii.
6. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej, lokalizacja rany oraz wielkość rany wpływają na czas gojenia się ran w przebiegu ZSC, natomiast pozostałe czynniki takie jak: wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, czas trwania i rodzaj cukrzycy, czas trwania rany, liczba szczepów bakterii w ranie nie wpływa na czas gojenia ran.
7. Stosowanie miejscowo w ranie gentamycyny nie wpływa na czas gojenia ran w przebiegu ZSC.
8. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej wpływa na czas gojenia OŻP, natomiast pozostałe czynniki takie jak: wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, liczba bakterii w ranie nie wpływa na czas gojenia się ran.

3. Organizacja i przebieg badań

Proces badawczy rozpoczęto przeglądem i analizą literatury na temat zakażeń ran przewlekłych, co umożliwiło ustalenie problemów badawczych.

Badanie miało charakter retrospektywny i polegało na analizie dokumentacji medycznej pacjentów, którzy zgłosili się do Kliniki Leczenia Ran „Podos” w Warszawie w latach 2014-2018, z powodu trudno gojących się ran w przebiegu Zespołu Stopy Cukrzycowej oraz z Owrzodzeniami Żyłnymi Podudzi. Dobór grupy miał charakter losowy, oparty o przyjęte kryteria włączenia do badania.

Na wykorzystanie danych z dokumentacji medycznej w celach badawczych uzyskano pisemną zgodę Dyrekcji Kliniki „Podos”. Dane pacjentów zostały w pełni anonimowe.

Projekt badawczy uzyskał także pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (No. AKBE/149/17).

Dane zebrano z okresu od stycznia 2014 do listopada 2018 roku i zapisano w programie Excel 2016.

Kryteria włączenia do badania:

- zakażenie rany potwierdzone badaniem mikrobiologicznym
- pobranie wyskrobin z rany przed rozpoczęciem antybiotykoterapii empirycznej
- całkowite wygojenie rany w Klinice Leczenia Ran.

Kryteria wyłączenia z badania:

- kwalifikacja do amputacji kończyny dolnej.

4. Charakterystyka badanych grup

Do badania zakwalifikowano 98 pacjentów, u których stwierdzono 118 przypadków zakażeń rany w przebiegu ZSC.

Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów z zakażeniem ran podudzi w przebiegu niewydolności żylniej. Pod uwagę wzięto jedynie pojedynczo występujące rany. Etiologię żylną powstałych ran w obrębie podudzi potwierdzono badaniem fizykalnym, w którym stwierdzono obecność obrzęku kończyn dolnych, obecność przebarwień skórnych w obrębie goleni lub badaniem USG dopplerowskim. Etiologię niedokrwienną wykluczono za pomocą wskaźnika kostka-ramię (ABPI). Wszyscy pacjenci mieli zastosowaną kompresjoterapię warstwową.

U wszystkich pacjentów zastosowano właściwe postępowanie diagnostyczno-lecznicze, dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, w oparciu o przyjęte w Klinice Leczenia Ran standardy.

W trakcie Leczenia w Klinice działania medyczne skierowane są na realizację takich celów jak:

1. Diagnostyka

Wszyscy pacjenci, bez względu na etiologię rany mają wykonywane takie badania jak: ocena tętna w pachwinach, w dołach podkolanowych oraz obecności tętna na stopach, pomiar wskaźnika kostka-ramię (ABPI) w celu oceny stanu naczyń tętniczych oraz wykluczenia komponenty niedokrwiennej, ocena poziomu neuropatii na stopach (ocena utraty czucia za pomocą włókna monofilamentowego, ocena czucia wibracji za pomocą widełek stroikowych - kamertonu, ocena odczuwania na stopach ciepła - zimna za pomocą tipu termicznego) oraz ocena glikemii przygodnej i hemoglobiny glikowanej (HbA1C). W celu oceny naczyń żylnych pacjenci kierowani są na badanie USG doppler żył kończyn dolnych.

2. Miejscowe postępowanie z raną

Cały proces leczenia ran w Klinice Leczenia Ran oparty jest o zalecenia EWMA (European Wound Management Association, Europejskie Towarzystwo Leczenia Ran) na podstawie których PTLR (Polskie Towarzystwo Leczenia Ran) opracowało wytyczne postępowania z ranami przewlekłymi (3,23,52).

Opracowanie ran odbywa się w technice sterylnej. Pierwszym krokiem jest przygotowanie pola wokół rany, tj. trzykrotne umycie skóry wokół rany środkiem odkażającym oraz oklejenie jałową serwetą, w taki sposób, aby jak najbardziej ograniczyć kontakt ze zdrową skórą pacjenta. Następnie rana przemywana jest jałowymi gazikami nasączonymi lawaseptykiem np. 0.9% roztworem NaCl. Dalsze postępowanie oparte o strategię T.I.M.E (T-tissue debridement, I-inflammation and infection control, M-moisture balance, E- edges, epithelization) zakłada usunięcie z łóżyska rany tkanek martwiczych oraz zakażonych kości. W przypadku ran głębokich zaleca się obfite płukanie zarówno lawaseptykiem jak i antyseptykiem. Po oczyszczeniu i odkażeniu rany stosowany jest odpowiedni dla danej rany opatrunek. W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta stosowane są opatrunki antybakteryjne zawierające jony srebra lub jodu, opatrunki chłonne lub opatrunki podciśnieniowy (NPWT). W niektórych przypadkach wykorzystuje się także terapię Larwalną (Maggots Therapy) oraz przeszczepy skóry pośredniej grubości (PSPG).

W leczeniu ran w przebiegu ZSC złotym standardem jest stosowanie odciążenia miejsca w którym znajduje się rana. W zależności od indywidualnych potrzeb każdego pacjenta dobierane jest odciążenie takie jak: but odciążający przodostopie, but odciążający piętę, wkładki z filcu – HAPLA biała, TCC- total contact cast- wykonany z lekkiego gipsu but sięgający kolana, łuska gipsowa – tzw. bucik „geisha”- wykonany z lekkiego gipsu but sięgający do kostki, odciążający rany na podeszwie, oraz bardziej specjalistyczne obuwie np. VACOped diabetes®.

3. Leczenie dodatkowe

Pacjenci, którzy mają w nieodpowiedni sposób prowadzoną cukrzycę kierowani są na konsultację diabetologiczną oraz konsultację dietetyka. W przypadku wykrycia innych nieprawidłowości, pacjenci kierowani są na konsultację specjalistyczną.

W przypadku niedokrwienia kończyny dolnej pacjent kierowany jest na zabieg rewaskularyzacji, w celu udrożnienia odpowiedniego naczynia tętniczego.

4. Zalecenia profilaktyczne

Po zakończonym leczeniu pacjenci z ZSC kierowani są do Pracowni Ortopedycznej w celu wykonania odpowiedniego obuwia wraz z wkładkami jako profilaktyka powstawania nowych ran na stopach. Przeprowadza się także edukację pacjenta w zakresie pielęgnacji stóp, a także zaleca się opiekę podologa.

W przypadku pacjentów z OŻP po zakończonym leczeniu wykonywane są gotowe wyroby uciskowe (podkolanówki uciskowe, pończochy uciskowe lub wyroby na rzepy) dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Pacjenci kierowani są także na zabiegi flebologiczne, jeśli jest taka potrzeba. Zaleca się także kontrolę co pół roku.

U każdego pacjenta włączonego do analizy, materiał do badania mikrobiologicznego (wyskrobiny z tkanek miękkich i z kości – w przypadku ZSC) został pobrany w trakcie wizyty pierwszorazowej, przed rozpoczęciem antybiotykoterapii empirycznej. Pobranie materiału poprzedzało oczyszczenie rany z biofilmu, dokładne mycie solą fizjologiczną oraz osuszenie jałowym gazikiem. Wyskrobiny z rany lub kości pobierano nową, jałową łyżeczką chirurgiczną do jałowej próbówki. Badania mikrobiologiczne wykonane były w laboratorium diagnostycznym współpracującym z Kliniką Leczenia Ran.

Różne próbki z ran (wyskrobiny z tkanek miękkich i z kości – w przypadku ZSC) hodowano zgodnie ze standardowymi procedurami mikrobiologicznymi. We wszystkich przypadkach zastosowano odpowiednie media bioMerieux. Izolaty zidentyfikowano za pomocą spektrometru masowego (MALDI Biotyper). Badanie wrażliwości wykonano metodą Vitek 2

lub metodą dyfuzji dyskowej, a wyniki interpretowano zgodnie z zaleceniami EUCAST (Europejski Komitet ds. Testów Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (68). W celu wykrycia produkcji karbapenemazy przeprowadzono test dysku kombinowanego, a wyniki potwierdzono biochemicznym testem CarbaNP (69,70). Wytwarzanie beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) badano za pomocą zmodyfikowanego testu synergii podwójnego dysku (ang. DDST - *double disc synergy test*) (71). Wszystkie testy były zalecane przez EUCAST (72).

U części pacjentów, w trakcie całego procesu leczenia posiewy z ran pobierano nawet kilkakrotnie. Wynika to z faktu, iż flora bakteryjna rany ulega zmianie w trakcie leczenia, choćby z powodu wystąpienia oporności niektórych szczepów bakteryjnych na zastosowane leczenie antybiotykowe lub kontaminację rany florą fizjologiczną pacjenta.

Jednak do analizy zgodności antybiotykowej włączono jedynie pierwszy wynik posiewu pobrany przed rozpoczęciem antybiotykoterapii empirycznej.

Informacje pozyskiwane w trakcie analizy dokumentacji medycznej obu grup chorych obejmowały: wynik badania bakteriologicznego i antybiogramu, zastosowany antybiotyk zarówno empiryczny (przed otrzymaniem wyniku badania bakteriologicznego), jak i antybiotyk celowany dobrany w oparciu o wyniki antybiogramu, czas trwania antybiotykoterapii oraz czas trwania leczenia rany do całkowitego jej wygojenia.

Ponadto, w przypadku każdego pacjenta włączonego do badania analizowano inne dane: wiek, płeć, miejsce zamieszkania (wieś: od 500 do 5000 mieszkańców, małe miasto: od 5000 do 200 000 mieszkańców i duże miasto: ponad 200 000 mieszkańców), występowanie otyłości zdiagnozowanej zgodnie z klasyfikacją Body Mass Index, czas trwania rany (czas między rozwojem rany, a rozpoczęciem leczenia w Klinice, tj. krócej niż miesiąc, krócej niż pół roku lub ponad rok) i w przypadku chorych w ZSC, rodzaj cukrzycy (I / II / III), czas trwania cukrzycy (w latach), rodzaj zastosowanego odciążenia (TCC: total contact cast, RCB: removable cast boots, tzw. „but geisza”, hapla – wkładka filcowa i buty odciążające przodostopie), a także wielkość i lokalizacja rany.

Zebrano także informacje dotyczące chorób współistniejących (tj. cukrzyca typu 2, choroby serca, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żylna, miażdżyca).

W analizie choroby współistniejące uogólniono „liczbą chorób współistniejących”. Ze względu na małą liczbę indywidualnych chorób oddzielne analizy nie były możliwe.

W celu oceny zgodności zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej, zarówno w grupie z Zespołem Stopy Cukrzycowej jak i w grupie z Owrzodzeniami Żyłnymi Podudzi, pacjentów podzielono na następujące podgrupy:

- NEA (non empiric antibiotic) – grupa, u której nie zastosowano antybiotyku empirycznego, ale zastosowano antybiotyk celowany – na podstawie antybiogramu;
- NTA (non targeted antibiotic) – grupa, u której nie zastosowano antybiotyku celowanego, ale zastosowano antybiotyk empiryczny;
- ETA (empiric, targeted antibiotic) – grupa, u której zastosowano antybiotyk empiryczny i celowany, z podziałem na:
- ETA + (empiric, targeted antibiotic plus) – grupa, w której wystąpiła zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego;
- ETA- (empiric, targeted antibiotic minus) – grupa, w której zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego nie wystąpiła.

5. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną zebranych wyników wykonano za pomocą programu statystycznego R (6) (ver. 3.5.3) z wykorzystaniem pakietów tidyverse (7) and ggplot2 (8).

Zmienne zostały przeanalizowane za pomocą podstawowych statystyk opisowych: liczności (N), średniej arytmetycznej, mediany, minimum (min.), maksimum (max.), dolnego (Q1) i górnego (Q2) kwartyła oraz odchylenia standardowego (SD). Dla zmiennych kategorycznych przedstawiono liczności i odsetki.

W celu sprawdzenia, czy pomiędzy zmiennymi ilorazowymi zachodzą istotne statystycznie korelacje wykorzystano współczynniki korelacji Pearsona, których wartości – w przypadku statystycznej istotności – mogą być interpretowane następująco (Tabela 2):

Tabela 2. Interpretacja współczynników korelacji.

wartość współczynnika (r)	interpretacja
$0,0 \leq r \leq 0,2$	brak korelacji
$0,2 < r \leq 0,4$	korelacja słaba
$0,4 < r \leq 0,7$	korelacja średnia
$0,7 < r \leq 0,9$	korelacja silna
$0,9 < r \leq 1,0$	korelacja bardzo silna

Dla porównań międzygrupowych wykorzystano test U Manna-Whitneya (dla dwóch grup) i test Kruskala-Wallisa (dla trzech i więcej grup) z testem post-hoc Dunna z poprawką Holma na wielokrotne testowanie. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0.05$.

Istotne wyniki przedstawiono także na wykresach: punktowych lub słupkowych pokazujących średnią wraz z odchyleniem standardowym (wąsy).

W analizie danych dotyczących owrzodzeń żylnych podudzi przeprowadzono dodatkowo analizę mocy (power analysis) metodą bothstrap (bothstrap method).

WYNIKI BADANIA

1. Dane socjodemograficzne pacjentów z ranami w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej

Analizie poddano 118 przypadków rany spowodowanej zespołem stopy cukrzycowej u 98 pacjentów. Badana grupa składała się z 71 mężczyzn (72.4%) i 27 kobiet (27.6%). Średni wiek uczestników wynosił 65.1 ± 13.6 (zakres od 29.0 do 97) lat. Odchylenie standardowe świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym badanej grupy pacjentów.

W grupie badanej u 20 pacjentów (20.4%) rozpoznano otyłość zgodnie z klasyfikacją BMI (Body Mass Index). Pozostali pacjenci (N = 78; 79.6%) nie byli otyli. U 90 pacjentów (91.8%) zdiagnozowano cukrzycę typu 2, u siedmiu pacjentów (7.1%) zdiagnozowano cukrzycę typu 1, a u jednego pacjenta (1.0%) zdiagnozowano cukrzycę typu 3. Średni czas trwania cukrzycy w grupie wynosił 15.3 ± 10.4 (zakres od 1.0 do 50.0) lat.

Pacjenci pochodzili głównie z dużego miasta (N = 45; 45.9%), z małego miasta (N = 42; 42.9%) i ze wsi (N = 12; 12.2%). Liczba chorób współistniejących (tj. nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, choroby serca, niewydolność nerek) wahała się między 0 - 4; średnia wyniosła 1.6 ± 1.1 (N = 98). Dane socjodemograficzne przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka socjodemograficzna analizowanej grupy pacjentów, u których zdiagnozowano stopę cukrzycową.

Parameter	Grupa pacjentów
Płeć	
K	27 (27.6%)
M	71 (72.4%)
Wiek	
N	98
średnia (SD)	65.1 (13.6)
mediana (min-max)	65.0 (29.0-97.0)
Q1 - Q3	59.0-76.0
Otyłość	
Tak	20 (20.4%)
Nie	78 (79.6%)
Typ cukrzycy	
Typ 1	7 (7.1%)

Parameter	Grupa pacjentów
Typ 2	90 (91.8%)
Typ 3	1 (1.0%)
Czas trwania cukrzycy (w latach)	
N	79
średnia (SD)	15.3 (10.4)
mediana (min-max)	15.0 (1.0-50.0)
Q1 - Q3	6.0-21.5
Miejsce zamieszkania	
Duże miasto	45 (45.9%)
Małe miasto	42 (42.9%)
Wieś	12 (12.2%)

2. Dane socjodemograficzne grupy pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi

Analizie poddano 30 przypadków ran podudzi spowodowanych niewydolnością żylną w grupie 30 pacjentów. Badana grupa składała się z 23 kobiet (76.7%) i 7 mężczyzn (23.3%). Średni wiek uczestników wynosił 74.7 ± 9.8 (zakres od 60.0 do 93.0) lat.

W grupie badanej u 5 pacjentów (16.7%) rozpoznano otyłość zgodnie z klasyfikacją BMI (Body Mass Index). Pozostali pacjenci ($N = 25$; 83.3%) nie byli otyli. U 9 pacjentów (30.0%) zdiagnozowano cukrzycę typu 2.

Rany występowały głównie przez „ponad rok” ($N = 17$; 56.6%). Średnia liczba chorób współistniejących (tj. otyłość, cukrzyca typu 2, choroby serca, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żylna, miażdżyca) wynosiła 1.6 ± 1.4 (zakres od 0 do 6). Dane socjodemograficzne przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Charakterystyka socjodemograficzna analizowanej grupy pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

Parameter	Grupa pacjentów
Płeć	
K	23 (76.7%)
M	7 (23.3%)
Wiek	
N	30
średnia (SD)	74.7 (9.8)
mediana (min-max)	74.5 (60.0-93.0)
Q1 - Q3	67.2-82.2
Otyłość	
Nie	25 (83.3%)
Tak	5 (16.7%)
Liczba chorób współistniejących	
N	30
średnia (SD)	1.6 (1.4)
mediana (min-max)	2.0 (0.0-5.0)
Q1 - Q3	0.0-2.0

3. Analiza danych dotyczących ran w przebiegu ZSC oraz owrzodzeń żylnych podudzi

3.1. Informacje o ranach w przebiegu ZSC

Informacje dotyczące etiologii ran, lokalizacji ran, czasu trwania ran oraz zastosowanego odciążenia ran w przebiegu ZSC przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Lokalizacja ran, etiologia, czas trwania ran oraz rodzaj zastosowanego odciążenia ran w ZSC w badanej grupie pacjentów.

Parameter	Kategoria	N	Średnia (SD)	Mediana (min-max)	Q1 - Q3
Etiologia rany	Niedokrwienie	32	225.1 (145.7)	175.5 (42.0- 573.0)	103.2- 352.0
	Mieszana	10	156.1 (79.3)	140.5 (26.0- 283.0)	107.0- 219.2
	Neuropatia	70	153.8 (99.2)	128.0 (26.0- 507.0)	78.0- 199.2
	Nieznana	6	147.8 (123.3)	116.5 (44.0- 389.0)	85.8- 138.2
Miejsce rany	Pięta	8	171.1 (126.0)	126.5 (58.0- 445.0)	95.8- 197.5
	Śródstopie	39	187.5 (132.8)	140.0 (26.0- 507.0)	88.0- 239.5
	Palce	81	174.6 (109.3)	145.0 (26.0- 573.0)	95.0- 234.0
Czas trwania rany	Krócej niż miesiąc	67	152.4 (103.5)	129.0 (26.0- 507.0)	81.0- 180.0
	Krócej niż pół roku	27	190.3 (133.1)	168.0 (42.0- 573.0)	88.5- 233.5
	Ponad rok	7	194.1 (106.6)	184.0 (44.0- 349.0)	132.5- 258.5

Rodzaj odciążenia	But odciążający przodostopie	57	152.5 (99.4)	126.0 (34.0- 492.0)	82.0- 181.0
	Geisza (but gipsowy)	29	196.4 (141.2)	156.0 (34.0- 573.0)	91.0- 234.0
	Hapla	6	132.0 (75.4)	123.0 (26.0- 248.0)	99.8- 165.8
	TCC	15	211.9 (107.1)	203.0 (63.0- 383.0)	124.0- 314.0

Najczęstszą przyczyną powstawania ran na stopach była neuropatia cukrzycowa (N=70; 59.3%), natomiast niedokrwienie kończyny dolnej było przyczyną rany u 32 pacjentów (27.1 %). W pozostałych przypadkach przyczyną rany była etiologia mieszana (N=10; 8.5%) lub nieznana (N=6; 5.1%).

Występowanie ran obserwowano najczęściej na palcach (N=81; 63.3%) oraz śródstopiu (N=39; 30.4%), rzadziej w okolicy pięty (N=8; 6.3%) – w tym wypadku jest to suma odnotowanych ran, ponieważ rany występowały w kilku lokalizacjach.

Jeśli chodzi o czas trwania rany, to najczęściej pacjenci zgłaszali się z raną trwającą „krócej niż miesiąc” (N=67; 56.7%). Natomiast najczęściej stosowanym odciążeniem w analizowanej grupie był „but z wiszącym przodostopiem”, który używało 57 pacjentów (58.1%) oraz „but geisza” (N=29; 29.6%). Całkowite odciążenie kończyny dolnej za pomocą TCC zastosowano u 15 pacjentów (15.3%).

Ze względu na retrospektywny charakter pracy dane dotyczące powierzchni rany zebrano w grupie 29 pacjentów, a dane dotyczące głębokości rany odnotowano w grupie 19 pacjentów. Dane o powierzchni i głębokości rany przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka grupy pacjentów z ZSC pod względem powierzchni i głębokości rany.

Parameter	Grupa pacjentów
Rozmiar rany [mm²]	
N	29
średnia (SD)	643.1 (1261.4)
mediana (min-max)	117.8 (0.8-5026.6)
Q1 - Q3	25.1-706.9

Głębokość rany [mm]

N	19
średnia (SD)	31.5 (24.1)
mediana (min-max)	25.0 (3.0-80.0)
Q1 - Q3	10.0-50.0

W analizowanej grupie średni rozmiar rany wynosił 643.1 ± 1261.4 (zakres od 0.8 do 5026.6) mm², natomiast średnia głębokość rany wynosiła 31.5 ± 24.1 (zakres od 3.0 do 80.0) mm.

3.2. Informacje o owrzodzeniach żylnych podudzi

Dane dotyczące czasu trwania rany oraz lokalizacji rany w przebiegu owrzodzeń żylnych podudzi przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Dane dotyczące czasu trwania rany oraz lokalizacji w przypadku owrzodzeń żylnych podudzi.

Parameter	Kategoria	N	średnia (SD)	mediana (min-max)	Q1 - Q3
Czas trwania rany	Krócej niż miesiąc	8	14.6 (5.4)	14.0 (10.0-25.0)	10.0-15.5
	Krócej niż pół roku	5	12.2 (8.7)	14.0 (0.0-20.0)	7.0-20.0
	Ponad rok	17	25.5 (23.2)	21.0 (0.0-73.0)	11.0-32.0
Miejsce rany	Podudzie lewe	21	23.5 (20.5)	20.0 (0.0-73.0)	11.0-21.0
	Podudzie prawe	9	13.2 (12.0)	14.0 (0.0-28.0)	0.0-25.0

Najliczniejszą grupą pacjentów w całej grupie badanej (N=30) byli pacjenci, którzy z raną borykali się „ponad rok” (N=17; 56.7%), 8 pacjentów (26.7%) miało ranę „krócej niż miesiąc”, zaś u pozostałych pacjentów, czas trwania rany odnotowano jako „krócej niż pół roku” (N=5; 16.6%).

Jeśli chodzi o lokalizację rany, najczęściej występowała na podudziu lewym (N=21; 70.0%).

3.3. Analiza mikrobiologiczna ran w przebiegu ZSC

Analiza mikrobiologiczna objęła 118 wyników posiewów z ran stopy cukrzycowej, z których wyizolowano 217 szczepów bakteryjnych, w tym 6 szczepów alarmowych. Wyniki analizy mikrobiologicznej przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Rodzaje szczepów bakteryjnych wykrytych w posiewach z ran w badanej grupie pacjentów z ZSC (% wszystkich szczepów; N = 217). * ESBL - beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum, * *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę.

	Nazwa szczepu bakterii	N	%
Szczepy Gram - dodatnie	<i>Staphylococcus aureus</i>	53	24.4
	<i>Enterococcus faecalis</i>	41	18.9
	<i>Sterptococcus agalactiae</i>	18	8.3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	3.2
	<i>Staphylococcus simulans</i>	5	2.3
	<i>Streptococcus b-hem.gr.C</i>	3	1.4
	<i>Streptococcus b-hem.gr.F</i>	2	0.9
	<i>Streptococcus b-hem.gr.G</i>	1	0.5
	<i>Streptococcus pyogenes gr.A</i>	1	0.5
	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1	0.5
	<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	0.5
	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0.5
	<i>Actinomyces spp.</i>	1	0.5
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	0.5
Szczepy Gram – ujemne	<i>Enterobacter cloacae</i>	16	7.4
	<i>Escherichia coli</i>	13	6.0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2.3
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	1.8
	<i>Morganella morganii</i>	5	2.3
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	2.3
	<i>Serriata marcescens</i>	5	2.3
	<i>Proteus vulgaris</i>	4	1.8
	<i>Staphylococcus caprae</i>	2	0.9
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3	1.4
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.5
	<i>Corynebacterium striatum</i>	2	0.9
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0.5
	<i>Serratia fenticola</i>	1	0.5
	<i>Citrobacter braakii</i>	1	0.5
	<i>Citrobacter koseri</i>	1	0.5
	<i>Enterobacter cancerogenus</i>	1	0.5
	<i>Hafnia alvei</i>	1	0.5
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.5

	Nazwa szczepu bakterii	N	%
Szczepy alarmowe	<i>Enterobacter cloacae</i> (ESBL*)	2	0.9
	<i>Escherichia coli</i> (ESBL*)	1	0.5
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA*)	1	0.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> ,	1	0.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL*)	1	0.5
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.5

Najczęściej występującymi szczepami bakteryjnymi Gram- dodatnimi w ranach stopy cukrzycowej był *Staphylococcus aureus* (24.4%), *Enterococcus faecalis* (18.9%) oraz *Streptococcus agalactiae* (8.6%). Jeśli chodzi o najczęściej występujące szczepy bakteryjne Gram – ujemne, to najczęściej występującym szczepem był *Enterobacter cloacae* (7.4%), *Escherichia coli* (6.0%) oraz *Pseudomonas aeruginosa* (2.3%).

W dwóch przypadkach wyniki badań mikrobiologicznych potwierdziły obecność szczepu alarmowego *Enterobacter cloacae* (ESBL) (0.9%).

Rodzaj szczepów bakteryjnych najczęściej występujących jednocześnie w wynikach posiewów z ran stopy cukrzycowej przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Charakterystyka jednoczesnego występowanie szczepów bakteryjnych w ranach stopy cukrzycowej.

Nazwa szczepu bakterii 1	Nazwa szczepu bakterii 2	N
E.faecalis	S.aureus	13
E.coli	E.faecalis	7
E.cloacae	E.faecalis	5
E.cloacae	S.aureus	5
E.coli	S.agalactiae	4
E.faecalis	P.aeruginosa	4
E.faecalis	Proteus mirabilis	3
E.faecalis	S.agalactiae	3
E.faecalis	S.simulans	3
S.agalactiae	S.aureus	3
S.agalactiae	Serratia marcescens	3
S.aureus	Serratia marcescens	3
E.cloacae	E.coli	2

Nazwa szczepu bakterii 1	Nazwa szczepu bakterii 2	N
E.cloacae	S.simulans	2
E.coli	S.aureus	2
E.faecalis	Klebsiella oxytoca	2
E.faecalis	Morganella morganii	2
Klebsiella oxytoca	S.aureus	2
Proteus vulgaris	S.aureus	2
S.agalactiae	S.haemolyticus	2

Zaobserwowano, że najczęściej występującymi jednocześnie szczepami bakterii są *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus* (N=13; 11.0%), *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis* wystąpiły w 7 przypadkach (5.9%), natomiast *Enterobacter cloacae* wystąpił jednocześnie z *Enterococcus faecalis* w 5 przypadkach (4.3%), podobnie jak ze *Staphylococcus aureus* (N=5; 4.3%). W pozostałych przypadkach szczepy bakterii występowały znacznie rzadziej.

Liczbę szczepów bakterii jaką wykryto w badaniu mikrobiologicznym wyskrobin z rany przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Liczba szczepów bakteryjnych wykrytych w ranach ZSC (% wszystkich przypadków, N=118).

Liczba szczepów bakterii	N	%
1	54	45.8
2	35	29.7
3	23	19.5
4	6	5.1

W niemal połowie przypadków u pacjenta występował jeden szczep bakterii (45.8%), 2 szczepy bakteryjne wystąpiły w 35 przypadkach (29.7%), 3 szczepy bakteryjne wystąpiły w 23 przypadkach (19.5%), natomiast aż 4 szczepy bakteryjne wykryto w 6 przypadkach (5.1%).

3.4. Analiza mikrobiologiczna owrzodzeń żylnych podudzi

Analiza mikrobiologiczna objęła 30 wyników posiewów z owrzodzeń żylnych podudzi, z których wyizolowano 62 szczepy bakteryjne, szczepów alarmowych nie wykryto. Wyniki analizy mikrobiologicznej przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Rodzaje szczepów bakteryjnych wykrytych w posiewach z ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (% wszystkich szczepów; N = 62).

Nazwa szczepu bakterii	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	29.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	17.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	12.9
<i>Escherichia coli</i>	5	8.1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	6.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3.2
<i>Citrobacter braakii</i>	1	1.6
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1.6
<i>Proteus hauser</i>	1	1.6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1.6
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	1	1.6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1.6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	1.6
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	1.6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1.6
<i>Streptococcus b-hem.gr.C</i>	1	1.6

Najczęściej występującym szczepem bakterii u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi był *Staphylococcus aureus* (29.0%), następnie *Pseudomonas aeruginosa* (17.7%), *Enterococcus faecalis* (12.9%) oraz *Escherichia coli* (8.1%). Pozostałe szczepy bakterii były znacznie rzadziej wykrywane w ranach podudzi o etiologii żylniej.

Sprawdzono także jakie szczepy bakteryjne najczęściej występowały jednocześnie w wynikach posiewów z ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (Tabela 12).

Tabela 12. Charakterystyka jednoczesnego występowanie szczepów bakteryjnych w ranach u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

Nazwa szczepu bakterii 1	Nazwa szczepu bakterii 2	N
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5

Nazwa szczepu bakterii 1	Nazwa szczepu bakterii 2	N
Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	5
Enterococcus faecalis	Proteus mirabilis	3
Proteus mirabilis	Staphylococcus aureus	3
Escherichia coli	Staphylococcus aureus	2

Najczęściej występującymi razem szczepami bakterii w owrzodzeniach żylnych podudzi był *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (N=7; 23.3%). *Pseudomonas aeruginosa* występował równie często z *Enterococcus faecalis* (N=5; 16.6%). Natomiast *Enterococcus faecalis* występował także ze *Staphylococcus aureus* (N=5; 16.6%). W pozostałych przypadkach szczepy bakterii występowały rzadziej.

Podobnie jak w przypadku ran w stopie cukrzycowej, analizie poddano liczbę szczepów bakterii jaką wykryto w badaniu mikrobiologicznym wyskrobin z rany u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (Tabela 13).

Tabela 13. Liczba szczepów bakteryjnych wykrytych w owrzodzeniach żylnych podudzi (% wszystkich przypadków, N=30).

Liczba szczepów bakterii	N	%
0	1	3.3
1	13	43.3
2	5	16.7
3	6	20.0
4	4	13.3
5	1	3.3

Najczęściej w badaniu mikrobiologicznym wyskrobin z ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi odnotowano obecność jednego szczepu bakterii (43.3%). Dwa szczepy bakterii wystąpiły u 5 pacjentów (16.7%), trzy szczepy bakterii wykryto u 6 pacjentów (20.0%), a u 4 pacjentów wykryto cztery szczepy bakterii (13.3%). Jedynie w jednym przypadku wykryto pięć szczepów bakterii (3.3%).

4. Analiza zastosowanej antybiotykoterapii w leczeniu ran stopy cukrzycowej oraz owrzodzeń żylnych podudzi

4.1. Analiza zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową

Przeprowadzono analizę zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej. Dane dotyczące wszystkich zastosowanych antybiotyków w badanej grupie przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Podsumowanie zastosowanych antybiotyków w badanej grupie pacjentów (% wszystkich antybiotyków w podgrupie; N = 128 dla antybiotyków empirycznych; N = 154 dla antybiotyków celowanych).

Rodzaj antybiotyku	Nazwa antybiotyku	N	%
Antybiotyk empiryczny	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	66	51.6
	Levofloxacinum	31	24.2
	Clindamycinum	24	18.8
	Ciprofloxacinum	5	3.9
	Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum	1	0.8
	Sultametycillinum	1	0.8
Antybiotyk celowany	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	60	39.0
	Levofloxacinum	36	23.4
	Ciprofloxacinum	16	10.4
	Clindamycinum	13	8.4
	Sultametycillinum	12	7.8
	Amoxicillinium	6	3.9
	Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum	5	3.2
	Meropenem i.v.	2	1.3
	Cefalexinum	1	0.6
	Cloxacillinum	1	0.6
	Piperacilinum/Tazobactam i.v.	1	0.6
	Tetracyclinum	1	0.6

Najczęściej stosowanym antybiotykiem był amoxicillinium/acidum clavulanicum (51,6% antybiotyków empirycznych i 39,0% antybiotyków celowanych). Drugim co do

częstości wyboru antybiotykiem była lewofloksacyna (24.2% antybiotyków empirycznych i 23.4% antybiotyków celowanych). Clindamycyna zastosowana w 18.8% przypadków antybiotyków empirycznych i zaledwie 8.4% antybiotyków celowanych. Natomiast ciprofloksacyna zastosowana w 3.9% przypadków antybiotyków empirycznych i 10.4% antybiotyków celowanych. Pośród antybiotyków celowanych sultametycylina był lekiem wybieranym w 7.8% przypadków. Pozostałe antybiotyki były stosowane znacznie rzadziej.

Zarówno antybiotyki empiryczne, jak i celowane podawano doustnie i tylko w trzech przypadkach antybiotykoterapii celowanej (meropenem - 1.3%, piperacilina/tazobactam - 0.6%) podawano dożylnie w zalecanych dawkach.

Oprócz ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, u 16 pacjentów (13.6%) zastosowano miejscowo gąbkę z gentamycyną.

Dane dotyczące zastosowanych antybiotyków w terapii skojarzonej (jednoczesne zastosowanie dwóch antybiotyków) przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Rodzaj antybiotyków empirycznych i celowanych stosowanych w terapii skojarzonej w grupie badanej.

Rodzaj antybiotyku	Nazwa antybiotyku 1	Nazwa antybiotyku 2	N
Antybiotyk empiryczny	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Levofloxacinum	14
	Clindamycinum	Levofloxacinum	10
	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Ciprofloxacinum	3
	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Clindamycinum	3
Antybiotyk celowany	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Levofloxacinum	19
	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Ciprofloxacinum	6
	Levofloxacinum	Sultametycillinum	6
	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Clindamycinum	3
	Clindamycinum	Levofloxacinum	3
	Amoxicillinium	Ciprofloxacinum	2

Rodzaj antybiotyku	Nazwa antybiotyku 1	Nazwa antybiotyku 2	N
	Amoxicillinium	Clindamycinum	2

Jeśli chodzi o antybiotyki stosowane w terapii skojarzonej, najczęściej była to kombinacja amoxicillinium/acidum clavulanicum i levofloxacinum [(N=14; 14.3%) wśród antybiotyków empirycznych i (N=19; 19.4%) wśród antybiotyków celowanych], w przypadku antybiotykoterapii empirycznej drugą co do częstości wyboru kombinacją antybiotyków była clindamycinum i levofloxacinum (N=10; 10.2%), natomiast w przypadku antybiotykoterapii celowanej drugą co do częstości stosowania była kombinacja amoxicillinium/acidum clavulanicum i ciprofloxacinum (N=6; 6.1%) oraz levofloxacinum i sultametycillinum (N=6; 6.1%).

4.2. Analiza zgodności antybiotykoterapii w leczeniu ran stopy cukrzycowej

Analiza danych miała również na celu ocenę zgodności antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu zakażeń ran stopy cukrzycowej. Wyniki oceny zgodności zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Wyniki podziału grupy badanej (N=118) na podgrupy pod względem zastosowanej antybiotykoterapii. * ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA - - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA- brak antybiotyku empirycznego, NTA - pacjenci, którzy nie byli poddawani antybiotykoterapii empirycznej lub celowanej (4) lub przyjęli antybiotykoterapię empiryczną, ale nie mieli antybiotykoterapii celowanej (5).

group	N	%
ETA+*	65	55.1
ETA-*	26	22.0
NEA*	18	15.3
NTA*	9	7.6

Zgodność zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej (ETA +) w badanej grupie pacjentów wyniosła 55.1%, natomiast brak zgodności wystąpiła w 22.0% przypadków. Antybiotykoterapii empirycznej nie zastosowano u 15.3% pacjentów, natomiast pozostali pacjenci (7.6%) nie mieli zastosowanej ani antybiotykoterapii empirycznej ani celowanej lub mieli zastosowaną jedynie antybiotykoterapię empiryczną, a nie mieli celowanej.

4.3. Analiza zastosowanej antybiotykoaterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi

Wyniki zastosowanej antybiotykoaterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Podsumowanie zastosowanych antybiotyków w badanej grupie pacjentów (% wszystkich antybiotyków w podgrupie; N = 10 dla antybiotyków empirycznych; N = 29 dla antybiotyków celowanych).

Rodzaj antybiotyku	Nazwa antybiotyku	N	%
Antybiotyk empiryczny	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	5	50.0
	Clindamycinum	2	20.0
	Levofloxacinum	2	20.0
	Ciprofloxacinum	1	10.0
Antybiotyk celowany	Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	9	31.0
	Levofloxacinum	7	24.1
	Ciprofloxacinum	6	20.7
	Clindamycinum	3	10.3
	Ampicillinum/Sulbactam	1	3.4
	Cefalexinum	1	3.4
	Doxycyclinum	1	3.4
	Tobramycinum	1	3.4

Najczęściej stosowanym antybiotykiem był amoxicillinium/acidum clavulanicum (50,0% antybiotyków empirycznych i 31,0% antybiotyków celowanych). W przypadku antybiotyków empirycznych clindamycinum i levofloxacinum były lekiem kolejnego wyboru (w obu przypadkach 20%), natomiast jeśli chodzi o antybiotyki celowane stosowano je w kolejności: levofloxacinum (24.1%), ciprofloxacinum (20.7%) oraz clindamycinum (10.3%). Zarówno antybiotyki empiryczne jak i celowane podawane były drogą doustną w zalecanych dawkach. Antybiotykoaterapia empiryczna zalecana była w monoterapii.

Dane dotyczące antybiotyków zastosowanych w terapii skojarzonej przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Rodzaj antybiotyków celowanych stosowanych w terapii skojarzonej w grupie badanej.

Nazwa antybiotyku 1	Nazwa antybiotyku 2	N
Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Ciprofloxacinum	1
Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Doxycyclinum	1
Amoxicillinium/Acidum clavulanicum	Levofloxacinum	1
Ampicillinium/Sulbactam	Ciprofloxacinum	1
Ciprofloxacinum	Clindamycinum	1

4.4. Analiza zgodności antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi

Wyniki oceny zgodności zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Wyniki podziału grupy badanej (N=30) na podgrupy pod względem zastosowanej antybiotykoterapii. * ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA - - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA- brak antybiotyku empirycznego, NTA - pacjenci, którzy nie byli poddawani antybiotykoterapii empirycznej lub celowanej (5) lub przyjęli antybiotykoterapię empiryczną, ale nie mieli antybiotykoterapii celowanej (1).

Group	N	%
NEA*	15	50.0
NTA*	6	20.0
ETA-*	5	16.7
ETA+*	4	13.3

Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w analizowanej grupie wyniosła zaledwie 13.3%, natomiast brak zgodności wykazano u 16.7% pacjentów. W analizowanej grupie najliczniejszą podgrupę stanowili pacjenci, u których nie zastosowano antybiotykoterapii empirycznej (50.0%), zaś antybiotykoterapii celowanej nie zastosowano u 20.0% pacjentów.

5. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran w zespole stopy cukrzycowej i czynników wpływających na czas gojenia owrzodzeń żylnych podudzi

5.1. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran stopy cukrzycowej

Średni czas gojenia ran w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej wyniósł 173.0 ± 116.6 (zakres od 26.0 do 573.0) dni. Dane dotyczące czasu gojenia ran w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Czas gojenia ran w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową (N=118).

Parameter	Grupa pacjentów
Czas gojenia (w dniach)	
N	118
średnia (SD)	173.0 (116.6)
mediana (min-max)	137.0 (26.0-573.0)
Q1 - Q3	92.0-224.5

Przeprowadzono również analizę czasu gojenia ran w podgrupach (ETA, N=91), (ETA +, N = 65), (ETA-, N = 26) i (NEA, N = 18). Dane dotyczące czasu gojenia w poszczególnych podgrupach przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu gojenia.

* ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.

Parameter	ETA*	ETA+*	ETA-*	NEA*	Nazwa testu	Wartość p
Czas gojenia (w dniach)						
N	91	65	26	18	Kruskal-Wallis	0.150
średnia (SD)	180.7 (113.0)	173.0 (118.7)	199.9 (96.5)	173.1 (143.8)		
mediana (min-max)	148.0 (26.0-507.0)	137.0 (26.0-507.0)	188.5 (91.0-425.0)	122.0 (26.0-573.0)		
Q1 - Q3	100.0-236.0	81.0-211.0	119.0-244.5	94.5-172.2		

Analiza statystyczna przeprowadzona za pomocą testu Kruskala – Wallisa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w czasie gojenia ran w poszczególnych podgrupach ($p=0.150$).

Zbadano, czy na czas gojenia ran mają wpływ takie parametry jak: płeć, rodzaj cukrzycy, miejsce zamieszkania, etiologia rany, czas trwania rany, występowanie otyłości, miejscowe leczenie gentamycyną oraz zastosowane odciążenie rany. Z uwagi na fakt, że w grupie badanej byli pacjenci, u których odnotowano więcej niż jeden obszar rany, parametr „miejsce rany” nie został poddany dalszej analizie. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Czas gojenia ran i inne parametry w grupie badanej stopy cukrzycowej.

Parameter	kategoria	N	średnia (SD)	mediana (min- max)	Q1 - Q3	Nazwa testu	Wartość p
Płeć	K	28	174.5 (134.8)	138.5 (26.0- 573.0)	80.0- 210.0	U Mann- Whitney	0.864
	M	90	172.5 (111.1)	137.0 (26.0- 507.0)	95.0- 224.5		
Rodzaj cukrzycy	Typ 1	9	125.7 (84.0)	77.0 (34.0- 250.0)	63.0- 181.0	Kruskal- Wallis	0.119
	Typ 2	108	178.2 (118.1)	138.5 (26.0- 573.0)	95.0- 230.2		
	Typ 3	1	39.0 (NA)	39.0 (39.0- 39.0)	39.0- 39.0		
Miejsce zamieszkania	Duże miasto	51	168.4 (118.7)	132.0 (34.0- 573.0)	81.5- 218.0	Kruskal- Wallis	0.802
	Małe miasto	49	173.7 (108.0)	154.0 (26.0- 445.0)	100.0- 211.0		
	Wieś	18	184.2 (137.6)	125.5 (44.0- 507.0)	95.0- 216.5		
Etiologia rany	Niedokrwienie	32	225.1 (145.7)	175.5 (42.0- 573.0)	103.2- 352.0	Kruskal- Wallis	0.12

	Mieszana	10	156.1 (79.3)	140.5 (26.0- 283.0)	107.0- 219.2		
	Neuropatia	70	153.8 (99.2)	128.0 (26.0- 507.0)	78.0- 199.2		
	Nieznana	6	147.8 (123.3)	116.5 (44.0- 389.0)	85.8- 138.2		
Czas trwania rany	Krócej niż miesiąc	67	152.4 (103.5)	129.0 (26.0- 507.0)	81.0- 180.0	Kruskal-Wallis	0.279
	Krócej niż pół roku	27	190.3 (133.1)	168.0 (42.0- 573.0)	88.5- 233.5		
	Powyżej roku	7	194.1 (106.6)	184.0 (44.0- 349.0)	132.5- 258.5		
Otyłość	Nie	93	151.7 (105.1)	122.0 (26.0- 573.0)	81.0- 181.0	U Mann-Whitney	<0.001
	Tak	25	252.3 (125.0)	229.0 (58.0- 507.0)	159.0- 341.0		
Gentamycyna miejscowo	Nie	102	169.2 (114.7)	135.0 (26.0- 573.0)	91.0- 207.5	U Mann-Whitney	0.389
	Tak	16	197.4 (129.3)	157.5 (34.0- 492.0)	95.0- 259.0		
Rodzaj odciążenia	But odciążający przodostopie	57	152.5 (99.4)	126.0 (34.0- 492.0)	82.0- 181.0	Kruskal-Wallis	0.163
	Geisza (but gipsowy)	29	196.4 (141.2)	156.0 (34.0- 573.0)	91.0- 234.0		
	Hapla	6	132.0 (75.4)	123.0 (26.0- 248.0)	99.8- 165.8		
	TCC	15	211.9 (107.1)	203.0 (63.0- 383.0)	124.0- 314.0		

Analiza statystyczna wykazała istotny związek pomiędzy czasem gojenia, a występowaniem otyłości ($p < 0.001$, test U Manna-Whitneya). U pacjentów otyłych czas gojenia był średnio dłuższy o 100 dni.

Dane dotyczące korelacji pomiędzy czasem gojenia ran, a parametrami: wiek, czas trwania cukrzycy, liczba chorób współistniejących, rozmiar i głębokość rany przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Korelacje pomiędzy czasem gojenia ran, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.

Parameter	r	Wartość p
Wiek pacjenta [w latach]	0.190	0.039
Czas trwania cukrzycy [w latach]	0.089	0.392
Liczba chorób współistniejących	0.094	0.309
Rozmiar rany [mm ²]	0.052	0.790
Głębokość rany [mm]	0.448	0.055

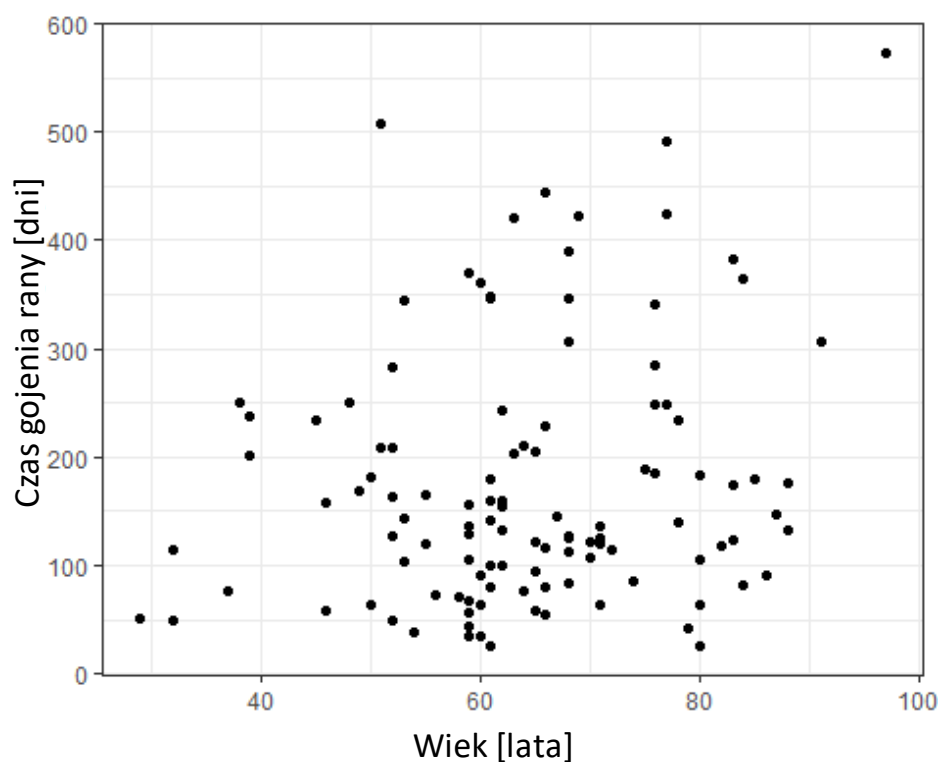
Wystąpiła słaba, ale istotna statystycznie dodatnia korelacja między wiekiem pacjenta, a czasem gojenia ran ($p = 0.039$; $r = 0.090$). Nie zaobserwowano korelacji między czasem gojenia rany, a czasem trwania cukrzycy, liczbą chorób współistniejących oraz rozmiarem i głębokością rany.

Stworzono także model wieloczynnikowy, w którym sprawdzono wpływ zmiennych: płci, wieku, pacjenta liczby chorób współistniejących, występowania otyłości, grupy zgodności ETA, liczby szczepów bakterii w ranie na czas gojenia się ran. Po stopniowej eliminacji wstecznej uzyskano optymalny model, w którym pozostały dwie zmienne - wiek pacjenta i występowanie otyłość, co potwierdza obserwacje z analiz jednoczynnikowych. Z każdym rokiem życia czas gojenia wydłużał się o około 1,5 dnia.

Dane dotyczące zależności czasu gojenia od wieku pacjentów w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 1.

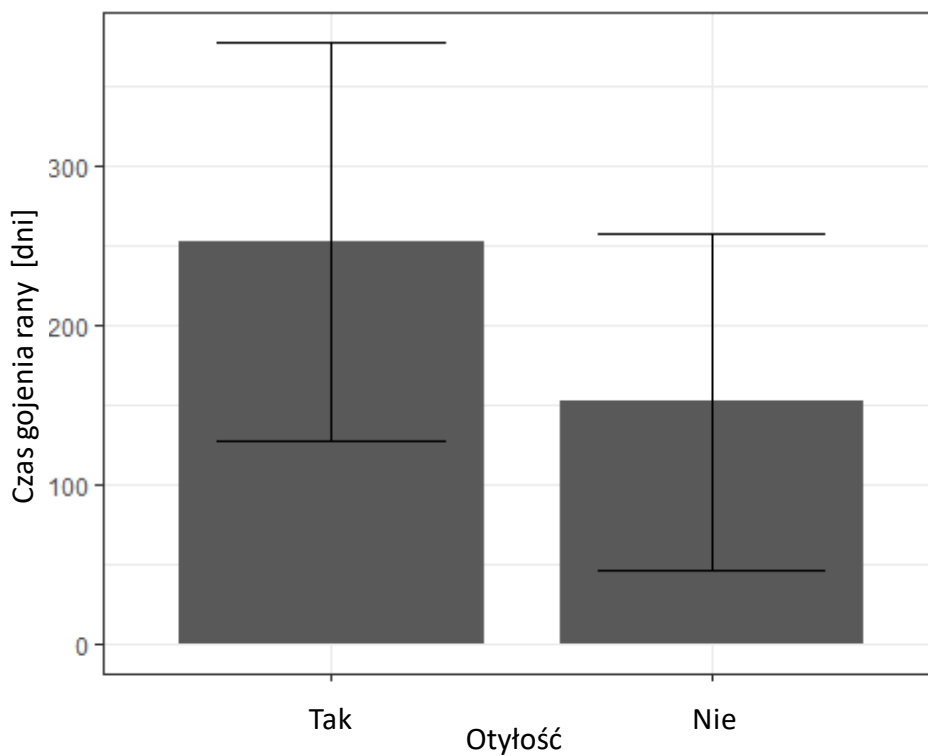
Rycina 1. Zależność czasu gojenia ran od wieku (podsumowanie modelu; $R^2: 0.14$).

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	154.81	53.268	2.91	0.004
Wiek	1.49	0.745	2.00	0.048
Otyłość: nie	-98.08	24.384	-4.02	0.000



U pacjentów nie otyłych czas gojenia ran był o około 98 dni krótszy niż u pacjentów otyłych. Należy jednak zwrócić uwagę na słabe dopasowanie modelu (wyjaśnia około 14% zmienności). Dane dotyczące zależności czasu gojenia ran od występowania otyłości u pacjentów w badanej grupie przedstawia Rycina 2.

Rycina 2. Zależność czasu gojenia ran od otyłości (podsumowanie modelu; $R^2:0.14$).



5.2. Analiza czynników wpływających na czas gojenia ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi

Średni czas gojenia owrzodzeń żylnych podudzi wynosił 163.4 ± 97.1 (zakres od 51.0 do 426.0) dni. Dane dotyczące czasu gojenia ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Wynik analizy dotyczący czasu gojenia ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

parameter	grupa pacjentów
Czas gojenia ran (w dniach)	
N	30
średnia (SD)	163.4 (97.1)
mediana (min-max)	135.0 (51.0-426.0)
Q1 - Q3	92.5-185.5

Przeprowadzono również analizę czasu gojenia ran w poszczególnych podgrupach: (ETA, N=91), (ETA +, N = 65), (ETA-, N = 26) i (NEA, N = 18). Dane dotyczące czasu gojenia ran w poszczególnych podgrupach przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu gojenia.

* ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.

parameter	ETA*	ETA+*	ETA-*	NEA*	Nazwa testu	Wartość p
Czas gojenia ran (w dniach)						
N	9	4	5	15	Kruskal-Wallis	0.862
średnia (SD)	142.4 (54.5)	130.2 (66.7)	152.2 (48.3)	171.7 (106.4)		
mediana (min-max)	137.0 (51.0-223.0)	128.0 (51.0-214.0)	146.0 (90.0-223.0)	123.0 (61.0-424.0)		
Q1 - Q3	123.0-165.0	105.0-153.2	137.0-165.0	97.0-198.0		

Analiza statystyczna przeprowadzona za pomocą testu Kruskala – Wallisa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w czasie gojenia ran w poszczególnych podgrupach ($p=0.862$).

Dalszą analizę wykonano w celu sprawdzenia czy na czas gojenia mają wpływ takie parametry jak: płeć, cukrzyca, występowanie otyłości, czas trwania rany. Dane dotyczące zależności czasu gojenia ran od poszczególnych parametrów w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Czas gojenia ran i inne parametry w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

Parameter	Kategorie	N	Średnia (SD)	Mediana (min-max)	Q1 - Q3	Nazwa testu	Wartość p
Płeć	K	23	167.4 (105.9)	133.0 (51.0-426.0)	97.0-199.0	U Mann-Whitney	0.844
	M	7	150.1 (64.5)	165.0 (84.0-257.0)	91.0-181.5		
Cukrzyca typu II	Nie	21	167.8 (91.5)	146.0 (61.0-426.0)	100.0-186.0	U Mann-Whitney	0.428
	Tak	9	153.1 (114.4)	100.0 (51.0-424.0)	92.0-183.0		
Otyłość	Nie	25	154.6 (90.1)	133.0 (51.0-426.0)	92.0-184.0	U Mann-Whitney	0.303
	Tak	5	207.2 (129.7)	183.0 (100.0-424.0)	117.0-212.0		
Czas trwania rany	Krócej niż miesiąc	8	130.9 (68.2)	112.5 (51.0-223.0)	82.8-190.8	Kruskal-Wallis	0.588
	Krócej niż pół roku	5	141.4 (54.8)	123.0 (92.0-212.0)	94.0-186.0		
	powyżej roku	17	185.1 (114.6)	146.0 (84.0-426.0)	100.0-184.0		

Analiza nie wykazała istotnego statystycznie związku między czasem gojenia, a wymienionymi parametrami. Dane dotyczące korelacji pomiędzy czasem gojenia ran, a parametrami: wiek i liczba chorób współistniejących przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Korelacje pomiędzy czasem gojenia ran, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.

Parameter	r	Wartość p
Wiek pacjenta [w latach]	-0.094	0.622
Liczba chorób współistniejących	-0.037	0.846

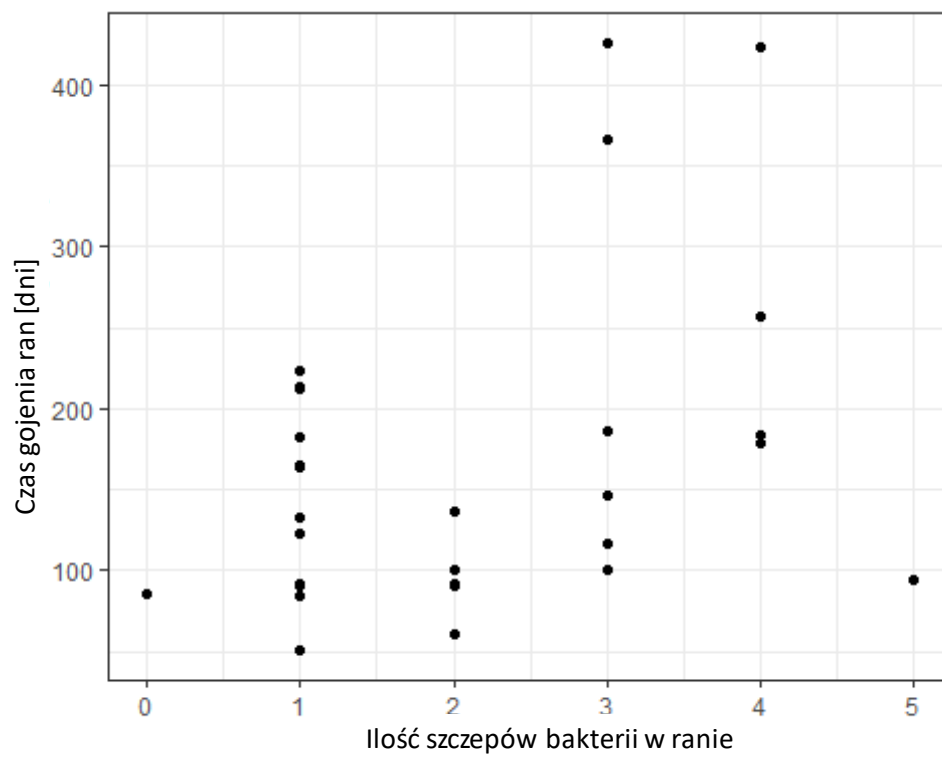
Nie zaobserwowano korelacji między czasem gojenia rany, wiekiem pacjenta i liczbą chorób współistniejących.

Analizę mocy (power analysis) przeprowadzono metodą bootstrap. W rzeczywistości we wszystkich testach moc była raczej niewielka (zakres od 0,05 do 0,13).

Przeprowadzono również analizę wieloczynnikową, w której przeanalizowano wpływ zmiennych: płci, wieku pacjenta, liczby chorób towarzyszących, występowania otyłości, grupy zgodności ETA, liczby szczepów bakterii w ranie na czas gojenia. Analiza wykazała, że tylko liczba szczepów bakterii miała wpływ na czas gojenia. Czas gojenia wydłużył się o około 28,4 dni z każdym kolejnym szczepem bakteryjnym ($p=0.041$). Należy jednak zwrócić uwagę na słabe dopasowanie modelu (wyjaśnia około 11% zmienności). Zależność czasu gojenia ran od liczby szczepów bakterii przedstawia Rycina 3.

Rycina 3. Zależność czasu gojenia ran od liczby szczepów bakterii (podsumowanie modelu; $R^2:0.14$).

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	104.8	32.1	3.27	0.003
Liczba szczepów bakterii	28.4	13.2	2.14	0.041



6. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej i czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi

6.1. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej

Średni czas antybiotykoterapii w leczeniu ran stopy cukrzycowej wynosił 41.7 ± 34.1 (zakres od 0.0 do 167.0) dni. Dane dotyczące czasu antybiotykoterapii w badanej grupie ze stopą cukrzycową przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Czas antybiotykoterapii w leczeniu ran u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej, wyrażony w dniach (N=118).

Parameter	Grupa pacjentów
Czas antybiotykoterapii (w dniach)	
N	118
średnia (SD)	41.7 (34.1)
mediana (min-max)	31.5 (0.0-167.0)
Q1 - Q3	17.0-57.8

Następnie przeprowadzono analizę czasu antybiotykoterapii w podgrupach: (ETA, N=91), (ETA +, N = 65), (ETA-, N = 26) i (NEA, N = 18). Dane dotyczące czasu antybiotykoterapii w poszczególnych podgrupach przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu antybiotykoterapii. * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.

Parameter	ETA	ETA+	ETA-	NEA	Nazwa testu	Wartość p
Czas antybiotykoterapii (w dniach)						
N	91	65	26	18	Kruskal-Wallis	0.001
mean (SD)	49.1 (34.5)	48.3 (35.4)	51.0 (32.8)	22.3 (16.6)		
median (min-max)	38.0 (0.0-167.0)	38.0 (0.0-167.0)	33.5 (14.0-136.0)	14.0 (7.0-63.0)		

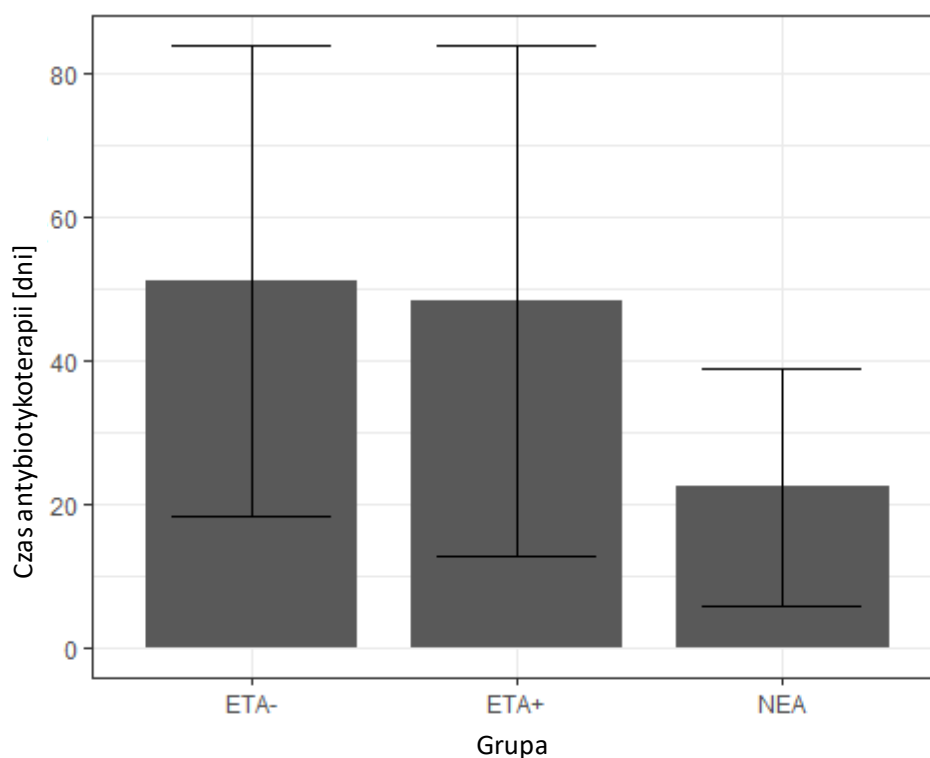
Q1 - Q3	23.5-64.5	22.0-60.0	26.5-69.8	10.0-28.0
---------	-----------	-----------	-----------	-----------

Analiza wykazała istotną statystycznie zależność dla czasu antybiotykoterapii pomiędzy grupami ETA+, ETA- i NEA ($p < 0.001$, test Kruskala-Wallisa).

Test post-hoc Dunna pozwolił stwierdzić, że wystąpiły różnice pomiędzy grupą NEA, a ETA+ i ETA-. Porównanie czasu antybiotykoterapii w poszczególnych podgrupach przedstawia Rycina 4.

Rycina 4. Wynik testu post-hoc Dunna dla czasu antybiotykoterapii w porównywanych podgrupach: NEA, a ETA+ i ETA-.

	ETA-	ETA+
ETA+	0.622	NA
NEA	0.001	0.001



Czas antybiotykoterapii był dłuższy w grupie ETA+ (zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej) w porównaniu do grupy NEA (bez antybiotyku empirycznego).

W dalszej analizie sprawdzono, czy na czas antybiotykoterapii mają wpływ takie parametry jak: płeć, rodzaj cukrzycy, miejsce zamieszkania, etiologia rany, czas trwania rany,

występowanie otyłości oraz miejscowe leczenie gentamycyną. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Czas antybiotykoterapii i inne parametry w grupie badanej stopy cukrzycowej.

Parameter	Kategoria	N	Średnia (SD)	Mediana (min- max)	Q1 - Q3	Nazwa testu	Wartość p
Płeć	K	28	39.0 (32.9)	29.5 (0.0- 137.0)	14.0- 58.2	U Mann- Whitney	0.573
	M	90	42.5 (34.6)	32.0 (0.0- 167.0)	20.0- 56.2		
Rodzaj cukrzycy	Typ 1	9	36.1 (39.1)	21.0 (13.0- 137.0)	15.0- 31.0	Kruskal- Wallis	0.641
	Typ 2	108	42.2 (33.9)	34.5 (0.0- 167.0)	17.0- 58.2		
	Typ 3	1	28.0 (NA)	28.0 (28.0- 28.0)	28.0- 28.0		
Miejsce zamieszkania	Duże miasto	51	38.2 (27.1)	31.0 (0.0- 147.0)	21.0- 48.0	Kruskal- Wallis	0.99
	Miałe miasto	49	42.8 (35.5)	32.0 (0.0- 137.0)	14.0- 62.0		
	Wieś	18	48.6 (46.7)	32.5 (0.0- 167.0)	15.2- 78.0		
Etiologia rany	Niedokrwienie	32	39.9 (34.2)	33.0 (0.0- 147.0)	13.0- 58.2	Kruskal- Wallis	0.937
	Mieszana	10	55.1 (55.0)	39.5 (0.0- 167.0)	22.2- 58.5		
	Neuropatia	70	41.2 (31.3)	31.0 (0.0- 136.0)	19.2- 55.8		
	Nieznana	6	34.5 (22.2)	33.5 (10.0- 71.0)	18.5- 42.5		
Otyłość	Nie	93	39.5 (33.8)	29.0 (0.0- 167.0)	14.0- 49.0	U Mann- Whitney	0.076
	Tak	25	49.8 (34.5)	36.0 (0.0- 147.0)	28.0- 66.0		
Gentamycyna miejscowo	Nie	102	38.8 (31.5)	30.0 (0.0- 147.0)	14.0- 56.2	U Mann- Whitney	0.031

Tak	16	60.1 (44.2)	37.5 (23.0- 167.0)	31.0- 88.0
-----	----	----------------	--------------------------	---------------

Stwierdzono istotnie statystycznie zależność dla zastosowania miejscowo gentamycyny ($p=0.031$, test U Manna-Whitneya). U pacjentów, u których zastosowano miejscowo gentamycynę czas antybiotykoterapii był dłuższy.

Dane dotyczące korelacji zbadane metodą Pearsona, pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a parametrami: wiek, czas trwania cukrzycy, liczba chorób współistniejących oraz rozmiar i głębokość rany przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Korelacje pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.

Parameter	r	Wartość p
Wiek pcjenta [w latach]	-0.176	0.056
Czas trwania cukrzycy [w latach]	-0.001	0.993
Liczba chorób współistniejących	0.088	0.343
Rozmiar rany [mm ²]	0.098	0.613
Głębokość rany [mm]	0.258	0.287

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a innymi zmiennymi numerycznymi.

6.2. Analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi

Średni czas antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych wynosił 20.4 ± 18.7 (zakres od 0.0 do 73.0) dni. Dane dotyczące czasu antybiotykoterapii przedstawia Tabela 32.

Tabela 32. Czas antybiotykoterapii w grupie badanej pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (N=30).

Parameter	Grupa pacjentów
Czas antybiotykoterapii (w dniach)	
N	30
średnia (SD)	20.4 (18.7)

Parameter	Grupa pacjentów
mediana (min-max)	16.0 (0.0-73.0)
Q1 - Q3	10.0-24.0

Następnie przeprowadzono analizę czasu antybiotykoterapii w podgrupach: (ETA, N=9), (ETA +, N = 4), (ETA-, N = 5) i (NEA, N = 15). Dane dotyczące czasu antybiotykoterapii w poszczególnych podgrupach przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu antybiotykoterapii * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.

Parameter	ETA*	ETA+*	ETA-*	NEA*	Nazwa testu	Wartość p
Czas antybiotykoterapii (w dniach)						
N	9	4	5	15	Kruskal-Wallis	0.118
średnia (SD)	23.0 (15.9)	13.8 (5.2)	30.4 (18.2)	26.5 (19.4)		
mediana (min-max)	20.0 (10.0-62.0)	12.0 (10.0-21.0)	25.0 (17.0-62.0)	20.0 (10.0-73.0)		
Q1 - Q3	14.0-25.0	10.0-15.8	20.0-28.0	14.0-30.0		

Analiza statystyczna przeprowadzona za pomocą testu Kruskala – Wallisa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w czasie antybiotykoterapii w poszczególnych podgrupach (p=0.118).

Dalszą analizę wykonano w celu sprawdzenia, czy na czas gojenia mają wpływ takie parametry jak: płeć, cukrzyca typu 2, występowanie otyłości, czas trwania rany i miejsce rany. Dane dotyczące wpływu poszczególnych parametrów na czas antybiotykoterapii przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Wpływ parametrów: płeć, cukrzyca typu 2, występowanie otyłości, czas trwania rany i miejsce rany na czas antybiotykoterapii w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

Parameter	Kategoria	N	średnia (SD)	mediana (min-max)	Q1 - Q3	Nazwa testu	Wartość p
Płeć	K	23	19.4 (18.3)	14.0 (0.0- 73.0)	10.0- 23.0	U Mann- Whitney	0.538
	M	7	23.6 (21.5)	20.0 (0.0- 68.0)	14.0- 24.5		
Cukrzyca typu 2	Nie	21	20.5 (18.2)	20.0 (0.0- 68.0)	10.0- 28.0	U Mann- Whitney	0.682
	Tak	9	20.1 (21.0)	14.0 (0.0- 73.0)	10.0- 20.0		
Otyłość	Nie	25	17.4 (16.8)	14.0 (0.0- 68.0)	10.0- 21.0	U Mann- Whitney	0.047
	Tak	5	35.2 (23.0)	32.0 (14.0- 73.0)	20.0- 37.0		
Czas trwania rany	Krócej niż miesiąc	8	14.6 (5.4)	14.0 (10.0- 25.0)	10.0- 15.5	Kruskal- Wallis	0.211
	Krócej niż pół roku	5	12.2 (8.7)	14.0 (0.0- 20.0)	7.0- 20.0		
	Powyżej roku	17	25.5 (23.2)	21.0 (0.0- 73.0)	11.0- 32.0		
Miejsce rany	Lewe podudzie	21	23.5 (20.5)	20.0 (0.0- 73.0)	11.0- 21.0	U Mann- Whitney	0.285
	Prawe podudzie	9	13.2 (12.0)	14.0 (0.0- 28.0)	0.0- 25.0		

Istotny statystycznie wpływ na czas antybiotykoterapii miało występowanie otyłości ($p=0.047$, test U Mann-Whitneya). U pacjentów otyłych czas trwania antybiotykoterapii był znacznie dłuższy niż u pacjentów bez otyłości (mediana czasu w grupie pacjentów nieotyłych była równa minimum czasu w grupie pacjentów z otyłością).

Dane dotyczące korelacji czasu antybiotykoterapii z parametrami: wiek i liczba chorób współistniejących obliczonych metodą Pearsona przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Korelacje pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a parametrami: wiek i liczba chorób współistniejących obliczone metodą Pearsona, w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.

Parameter	r	Wartość p
Wiek pacjenta [w latach]	-0.416	0.022
Liczba chorób współistniejących	0.268	0.152

Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy czasem antybiotykoterapii i wiekiem pacjentów – im starszy był pacjent, tym krócej przyjmował antybiotyk. Była to korelacja o średniej sile ($r = -0.416$, $p < 0.05$).

DYSKUSJA

Leczenie ran przewlekłych stanowi wyzwanie dla specjalistów wielu dziedzin medycyny: lekarzy, personelu pielęgniarstwa, farmakologów klinicznych, ale przede wszystkim rany przewlekłe są najbardziej problematyczne dla pacjentów, głównie ze względu na obniżenie jakości życia czy wykluczenie zawodowe (3). Leczenie ran jest długotrwałym procesem wymagającym kompleksowego podejścia, co generuje ogromne nakłady środków finansowych, szczególnie jeśli chodzi o koszty leczenia powikłań związanych z ranami (1).

Szacuje się, iż problem z ranami przewlekłymi będzie narastał, ze względu na rosnącą zapadalność na cukrzycę, otyłość czy choroby naczyniowe (6). Obecność tych chorób niesie za sobą szereg powikłań, takich jak między innymi: zespół stopy cukrzycowej czy owrzodzenia żyłne podudzi.

Zakłada się, że we wszystkich ranach przewlekłych znajdują się bakterie, jednak nie zawsze oznacza to zakażenie. Badania potwierdzają obecność mikroorganizmów w formie biofilmowej, co zwiększa ryzyko zakażenia rany (37,76). Podstawą do pobrania wyskrobin z rany do badania mikrobiologicznego oraz zastosowania antybiotykoterapii empirycznej jest obecność cech zakażenia tj. obrzęku, zaczerwienienia, ropnego wysięku, obecność tkanek martwiczych, nieprzyjemny zapach (37,76).

Zespół stopy cukrzycowej (ZSC) jest jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy, a jego najpoważniejszą konsekwencją jest amputacja kończyny dolnej. W 2012 r. w Polsce prawie 78% dużych amputacji kończyn dolnych wykonano u osób powyżej 60. roku życia z DM (75). Amputacje kończyn dolnych prowadzą do niepełnosprawności, niejednokrotnie wykluczając chorego z życia zawodowego oraz wpływają na pogorszenie kondycji psychicznej, a nawet depresji (26).

Przeprowadzone badanie wykazało, że rany rozwijające się w przebiegu ZSC występują znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Wynik jest zgodny z wynikami metaanalizy epidemiologii stopy cukrzycowej. Zang P. i wsp. (77) wykazali, że rany związane z ZSC występowały częściej u mężczyzn niż u kobiet i pacjentów z cukrzycą typu 2. Wykazano także, że płeć jest ważnym czynnikiem w profilaktyce ZSC. Rossanies i wsp. (35) wykazali, że regularna pielęgnacja stóp, w tym higiena i osuszanie stóp, regularne obcinanie paznokci i kontrola stanu skóry są domeną kobiet. Utrzymanie właściwej higieny, w tym dokładne osuszanie stóp po kąpielach, może obniżyć ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnych lub grzybiczych, które są uważane za czynniki zwiększające ryzyko amputacji.

Szczególnym wyzwaniem dla klinicystów są zakażenia ran, które znacznie opóźniają proces gojenia i są najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych z ZSC (78). Przyczyną zakażeń ran przewlekłych jest zwykle mieszana flora bakteryjna, która różni się w poszczególnych regionach geograficznych ze względu na kulturę, nawyki higieniczne i klimat panujący w danym regionie (75). Hospitalizacja pacjenta lub wcześniejsze leczenie antybiotykami wpływa na rodzaj oporności wytwarzanej przez bakterie (79). W krajach zachodnich zakażenia ran są najczęściej spowodowane przez bakterie Gram-dodatnie, takie jak *Staphylococcus aureus* lub *Enterococcus spp.*, podczas gdy w krajach wschodnich, zwłaszcza w Indiach, zakażenia wywołane przez bakterie Gram-ujemne, takie jak *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i beztlenowce są częściej obserwowane (75,78).

Badanie własne o charakterze retrospektywnym objęło analizą 118 przypadków ZSC u 98 pacjentów, będących pacjentami Kliniki Leczenia Ran w Warszawie.

Uzyskane wyniki wykazały, że najczęściej występującymi bakteriami Gram-dodatnimi w hodowlach z ran ZSC były *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, zaś z bakterii Gram-ujemnych *Enterobacter coloaecae*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Liczne analizy mikrobiologiczne potwierdzają te wyniki (26,47,80), w tym analizy przeprowadzone przez Saseedharan S. i wsp. (78) wśród populacji z zakażeniami ZSC w Indiach, pomimo danych wspomnianych powyżej, wskazują, że najczęstszymi bakteriami w grupie badanej były *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i *Escherichia coli*. Chociaż flora bakteryjna w porównywanych dwóch grupach z różnych regionów geograficznych jest podobna, wrażliwość bakterii na antybiotyki była inna (78). *Staphylococcus aureus* jest również najczęstszym i najbardziej zjadliwym szczepem bakteryjnym, szczególnie gatunek oporny na metycylinę (*MRSA* - ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (47,81).

Czynniki ryzyka obecności *MRSA* obejmują: zakończoną hospitalizację, mieszkanie w placówce opieki zdrowotnej, niedawną antybiotykoterapię i dializę nerek (47). Występowanie *Enterococcus spp.* wiąże się również z zakażeniami szpitalnymi, szczególnie zakażeniami układu trawiennego, układu moczowego lub ranami, podobnie jak *Enterococcus faecalis*, który powoduje 80–90% tych infekcji (82). W wielu badaniach *Escherichia coli* występuje tak często jak *Staphylococcus aureus*, ale nie częściej niż *Pseudomonas aeruginosa* (75,78), który obserwowany jest najczęściej u pacjentów, którzy otrzymali jakąś formę hydroterapii i zwykle występuje jako jeden z kilku szczepów, który spowodował infekcję (47).

Owzrodenia żyłne podudzi (OŻP) są częstymi ranami powstającymi przy jednoczesnym występowaniu otyłości oraz źle kontrolowanej cukrzycy (83). Ryzyko

wystąpienia rany wzrasta wraz z wiekiem. Ponadto do wystąpienia owrzodzeń predysponuje między innymi: płeć żeńska (oraz liczba przebytych ciąż), brak aktywności fizycznej, stojący lub siedzący tryb pracy, palenie tytoniu czy dieta bogata w tłuszcze zwierzęce (3,59). Szacuje się, że problem ten dotyczy 2% populacji w wieku między 60. a 80. rokiem życia (84), a nawrót schorzenia obserwowany jest u 2/3 pacjentów (58).

W przypadku OŻP badania wskazują, iż najczęstszą przyczyną zakażenia ran są: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* i *Corynebacterium striatum* – według wyników badania przeprowadzonego przez Lim i wsp. (83) w Australii w grupie 39 pacjentów z owrzodzeniem podudzia. Również w badaniu przeprowadzonym w Bułgarii przez Tzaneva i wsp. (85), autorzy wykazali, że najczęściej występującymi bakteriami w OŻP były Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* oraz Gram-ujemne *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis*.

Badanie własne, które dotyczyło 30 pacjentów z OŻP potwierdziło wyniki badań innych autorów. Najczęstszymi szczepami bakteryjnymi w analizowanej grupie pacjentów były *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, podobnie jak w badaniu przeprowadzonym w populacji duńskiej, które również wykazało najczęstsze występowanie *Staphylococcus aureus* (93.5%) i *Pseudomonas aeruginosa* (52.2%) (86). W badaniu autorzy ocenili także liczbę szczepów bakteryjnych hodowanych w badaniu mikrobiologicznym - średnia liczba wyniosła 6.3 (86). Przeprowadzona analiza własna wykazała, że średnia liczba szczepów bakteryjnych w ranie wynosiła 3. Jednak w większości przypadków (46.7%) w ranie wykryto 2 szczepy. Taka rozbieżność może wynikać z czasu trwania rany lub nawyków higienicznych pacjenta.

Określenie szczepów bakteryjnych będących przyczyną zakażenia ran jest podstawą do zastosowania odpowiedniej antybiotykoterapii, która powinna być dostosowana indywidualnie do potrzeb pacjenta, a także w obecności klinicznych cech zakażenia (83). Jest to niezwykle ważne w kwestii narastającej oporności jakie wytwarzają bakterie w skutek szeroko stosowanej antybiotykoterapii.

W większości przypadków zakażeń ZSC jest stosowana antybiotykoterapia, która początkowo jest empiryczna. Wybór antybiotyku empirycznego zależy od ciężkości zakażenia i możliwości zakażenia szczepami lekoopornymi (87). W przypadku ciężkich zakażeń zaleca się stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, obejmujących zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, w tym bakterie beztlenowe (79, 88, 89).

Zgodnie z zaleceniami Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, w ciężkich zakażeniach, jako antybiotyki empiryczne zaleca się: piperacylinę z tazobaktanem, imipenem, lewofloksacynę lub cyprofloksacynę z klindamycyną, ceftazydym z metronidazolem. Antybiotyki zalecane w umiarkowanych zakażeniach obejmują: ampicylinę z sulbaktamem iv, ceftriakson, linezolid, daptomycynę, ertapenem, tarycyklinę z kwasem klawulanowym. W leczeniu łagodnych zakażeń stóp cukrzycowych (w tym ziarniniaków Gram-dodatnich) zalecane są doustne antybiotyki, takie jak: cefaleksyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna i lewofloksacyna (90).

Uzyskane wyniki badania własnego wykazały, iż najczęściej stosowanymi antybiotykami empirycznymi w leczeniu zakażeń ZSC były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna i lewofloksacyna, natomiast zgodność terapii empirycznej i terapii celowanej wyniosła 55,1%. Aby ocenić zgodność antybiotykoterapii, wzięto pod uwagę antybiotyk zastosowany po pierwszej hodowli, ponieważ flora bakteryjna w ranie może ulegać zmianie podczas leczenia (88).

Badanie przeprowadzone przez Małeckiego i wsp. (75), które miało na celu określenie stopnia wrażliwości i oporności bakterii na antybiotyki empiryczne, pokazuje, że cyprofloksacyna i gentamycyna mają dość szerokie spektrum działania i niski stopień oporności, a jednocześnie najwyższą czułość i niezwykle niski procent oporności wykazuje meropenem, cefotaksym, imipenem, ceftazydym, amikacynę, piperacylinę/tazobaktam (91). Chociaż stosowane antybiotyki są zgodne z zaleceniami Narodowego Programu Ochrony Antybiotykowej (90), wyniki pokazują, że zalecenia te nie obejmują odpowiednich szczepów odpowiedzialnych za zakażenia ZSC. Badania pokazują, że najlepsze efekty terapeutyczne daje terapia skojarzona (75,91).

Natomiast w analizowanej grupie pacjentów z OŻP, antybiotykoterapia empiryczna nie zastała zastosowana u 15 pacjentów, mimo obecności miejscowych cech zakażenia. Może to wynikać z faktu, że w przypadku ran przewlekłych postępowanie miejscowe ma kluczowe znaczenie w procesie leczenia (37), jednak należy podkreślić, że usunięcie biofilmu z rany należy wykonać jednocześnie z terapią ogólnoustrojową, ponieważ biofilm stanowi barierę absorpcyjną dla antybiotyków (37,76). Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa nie powinna być jedyną metodą leczenia ran, ponieważ regularne oczyszczanie rany pozwala na usuwanie biofilmu i tkanek martwiczych, które stanowią rezerwuuar mikroorganizmów – potencjalnego źródła zakażenia (76).

Badanie własne wykazało, że w grupie, w której zastosowano antybiotyk empiryczny najczęściej stosowano amoksycylinę/kwas klawulanowy. Podobne wyniki zaprezentowali

Tzaneva i wsp. (85) po przebadaniu grupy 110 pacjentów z przewlekłymi ranami o etiologii żyłnej. Wyniki potwierdziły, że amoksycylina/kwas klawulanowy była najczęściej stosowana w leczeniu OŻP. Badania potwierdzają również, że *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* - najczęstsze przyczyny infekcji wrzodów żylnych, wykazują wrażliwość na amoksycylinę/kwas klawulanowy (92,93). Jednak w badanej grupie zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej wyniosła zaledwie 13.3%.

Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu ZSC jest dyskusyjny. W przypadku powierzchownych ran wystarczy 7-14 dni leczenia, a zakażenia kości i szpiku kostnego mogą wymagać długotrwałej antybiotykoterapii (zalecane leczenie 6–12 tygodni antybiotykoterapii) (36,94). Czas trwania antybiotykoterapii zależy od rodzaju przepisane go leku, drogi podania (doustnej lub dożyłnej), czy rodzaju bakterii powodujących zakażenie (94,95).

W przeprowadzonym badaniu własnym, średni czas antybiotykoterapii w trakcie leczenia rany wyniósł 41.7 ± 34.1 dni. Ponadto analiza statystyczna w porównywanych podgrupach ETA+, ETA- i NEA wykazała, że w grupie zgodności antybiotykowej (ETA+) czas antybiotykoterapii był dłuższy w porównaniu do grupy, w której nie zastosowano antybiotykoterapii empirycznej (NEA). Dlatego decyzję o antybiotykoterapii należy podejmować ostrożnie, a jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala – brak uogólnionych cech zakażenia, decyzję o antybiotykoterapii należy podjąć po otrzymaniu wyniku badania mikrobiologicznego, aby na podstawie wrażliwości wychodowanych szczepów bakteryjnych zaordynować odpowiednią antybiotykoterapię celowaną. Jest to bardzo ważne w kontekście wytwarzania przez bakterie oporności antybiotykowej, szczególnie w długotrwałym procesie leczenia ran, kiedy to flora bakteryjna może ulec zmianie.

Ponadto wydaje się, że najlepsze efekty terapeutyczne można osiągnąć stosując celowaną, skojarzoną terapię antybiotykową w połączeniu z miejscowym oczyszczaniem ran. Dłuższy czas trwania antybiotykoterapii ogólnoustrojowej powoduje zaburzenia flory fizjologicznej jelit, co może prowadzić do powikłań w postaci zakażenia *Clostridium difficile*. Dlatego racjonalna antybiotykoterapia, dostosowana indywidualnie do przypadku jest kluczowym elementem leczenia (88).

Sprawdzono także, czy na czas antybiotykoterapii wpływają takie czynniki jak: wiek, płeć, występowanie otyłości, liczba chorób współistniejących, typ cukrzycy (1,2,3), czas trwania cukrzycy, miejsce zamieszkania, etiologia rany (niedokrwienie, neuropatia, etiologia mieszana), miejsce rany, rozmiar i głębokość rany, miejscowe zastosowanie gentamycyny. Jedynie w grupie, w której zastosowano leczenie miejscowe gentamycyną zaobserwowano

dłuższy czas antybiotykoterapii, natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a pozostałymi parametrami.

W przypadku leczenia zakażeń OŻP czas antybiotykoterapii nie zastał ściśle określony. Według rekomendacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (90), gdy zastosowanie antybiotykoterapii jest uzasadnione klinicznie, zaleca się stosowanie środków o długotrwałym działaniu i dużych dawkach, takich jak stany zapalne kości. Najczęściej zalecany czas antybiotykoterapii to około 7 dni w przypadku łagodnego zakażenia, 10-14 dni, gdy występują ogólnoustrojowe objawy zakażenia i 6-12 tygodni w przypadku zakażenia kości i szpiku – jak to jest w przypadku leczenia ZSC (90).

W dokonanej analizie 30 przypadków OŻP, średni czas antybiotykoterapii wyniósł 20.4 ± 18.7 dni, a w poszczególnych podgrupach (ETA+, ETA-, NEA) nie wykazano różnic w czasie antybiotykoterapii. Jak już wspomniano, podczas leczenia flora bakteryjna ran może ulec zmianie, w związku z tym rodzaj antybiotyku i czas antybiotykoterapii może także się zmienić.

Natomiast badanie wykazało, że u osób otyłych czas trwania antybiotykoterapii jest dłuższy niż u osób nie otyłych. Pacjenci z otyłością mogą wymagać wyższych dawek niektórych leków, częściowo ze względu na zwiększoną objętość dystrybucji i osiągnięcie docelowych optymalnych stężeń leków, w zależności od specyficznych cech leku, lokalizacji zakażenia i patofizjologii pacjenta (96).

Ze względu na zmiany farmakokinetyczne stężenia środków przeciwdrobnoustrojowych mogą się znacznie różnić między pacjentami otyłymi i nieotyłymi (96). Dlatego podczas podawania antybiotyków należy wziąć pod uwagę cechy pacjenta, takie jak rodzaj otyłości, zaburzenia czynności narządów, rodzaj zakażenia, czy właściwości chemiczne leków. Aby osiągnąć najbardziej skuteczny schemat terapeutyczny należy także wziąć pod uwagę skład ciała i parametry fizjologiczne (96).

Otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób żylnych. Ponadto diagnoza i leczenie osób otyłych to szereg wyzwań. Niestety osoby otyłe są wykluczone z wielu badań klinicznych ze względu na możliwość poważnych powikłań. Dlatego potrzebne są badania tej grupy pacjentów, zwłaszcza że otyłość staje się coraz bardziej powszechna (97).

W celu optymalizacji leczenia ran w przebiegu ZSC ważna jest identyfikacja czynników, które mogą opóźniać proces gojenia ran. Badanie własne nie potwierdziło wpływu takich czynników jak: zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej, lokalizacja rany, rozmiar i głębokość rany, czas trwania i rodzaj cukrzycy, liczba chorób współistniejących, czas trwania rany na czas gojenia rany, ale zaobserwowano dodatnią korelację wieku z czasem gojenia ran.

Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami wykazanymi przez Marston i wsp. (98) w odniesieniu do wpływu rodzaju cukrzycy i czasu trwania rany, ale były sprzeczne w odniesieniu do wpływu wieku i wielkości rany. Zmiany związane z wiekiem wpływające na układ odpornościowy, które prowadzą do zwiększonej podatności na choroby zakaźne określa się mianem „immunosenescencji”. Podczas „immunosenescencji” różne elementy układu odpornościowego, w tym odporność wrodzona i adaptacyjna, są mniej funkcjonalne, co może być przyczyną dłuższego gojenia się ran u starszych pacjentów, jak wykazano w naszym badaniu (99).

Na czas gojenia ran mogą mieć wpływ takie czynniki jak: wysokie ciśnienie krwi, wielkość owrzodzenia oraz jego podeszwowe położenie (100). Jednak w przeprowadzonym badaniu nie wykazano wpływu wielkości rany na czas gojenia, co jest sprzeczne z powyższymi wynikami. Przyczyną rozbieżności wyników może być zbyt mała grupa pacjentów, u których oceniano wielkość i głębokość rany uwzględnioną w analizie. Rany w przebiegu ZSC stanowią sumę wielu etiologii, dlatego trudno jest ustalić szczegółowe czynniki wpływające na czas gojenia (101).

Czas trwania rany nie został potwierdzony w badaniu jako czynnik mający wpływ na czas gojenia, co zostało również potwierdzone przez innych autorów, ponieważ nawet długotrwałe rany mogą goić się szybciej przy zastosowaniu odpowiedniej terapii (99).

Przebieg leczenia ZSC i czas gojenia może wynikać z wielu czynników, w tym między innymi ze stanu klinicznego pacjenta i zastosowanej terapii oraz ich wzajemnych relacji. Badanie wykazało, że czas gojenia ran u pacjentów z otyłością, określoną za pomocą klasyfikacji BMI, był o średnio 100 dni dłuższy w porównaniu do grupy pacjentów, u których otyłość nie występowała. Obecność otyłości trzewnej wiąże się ze zmniejszeniem odporności, co predysponuje do większej podatności na infekcje. Badania potwierdzają związek między otyłością, a słabym gojeniem się ran. Przyczyną jest słabe unaczynienie tkanki tłuszczowej i związana z nią niewydolność naczyniowa, co powoduje niedotlenienie tkanek i zmniejszenie syntezy kolagenu, spadek zdolności do zwalczania infekcji i mechanizmów naprawczych organizmu (102,103). Pacjenci z otyłością powinni zostać skierowani do dietetyków w celu zmiany nawyków żywieniowych i utraty wagi.

W analizowanej grupie pacjentów z ZSC była również grupa 16 pacjentów, u których zastosowano miejscowo antybiotykoterapię w postaci gąbki z gentamycyną. Czas gojenia ran w tej grupie nie różnił się znacząco, w porównaniu do grupy, w której nie zastosowano tego leczenia. Podobne wyniki uzyskali Uckay i Kressmann (104) w randomizowanym badaniu skuteczności gąbki gentamycynowej, w którym nie zaobserwowano istotnych różnic w czasie

trwania leczenia, klinicznej poprawy rany i eliminacji bakterii z rany. Wyniki wskazują, że należy dokładnie rozważyć zastosowanie gentamycyny. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z nefrotoksycznością i neurotoksycznością gentamycyny jest niewielkie przy stosowaniu miejscowym, jednak należy również wziąć pod uwagę, że miejscowe stosowanie gentamycyny nie skraca czasu gojenia. Ponadto poprzez zastosowanie miejscowego antybiotyku na ranę z wysiękiem trudno jest określić ilość substancji, która zostanie faktycznie wchłonięta.

W procesie leczenia OŻP czas gojenia odgrywa szczególnie ważną rolę, z uwagi na fakt, że pacjenci z tym schorzeniem borykają się latami, nie uzyskując pomocy. Dlatego określenie czynników, które mają istotny wpływ na czas gojenia ran stał się tematem wielu prac badawczych (105,106,107).

Badanie własne wykazało, że nie ma wpływu takich czynników, jak: wiek, płeć, występowanie otyłości, cukrzyca, liczba chorób współistniejących i czas trwania rany na czas gojenia się ran. Skene i wsp. (105) wykazał, że czas gojenia był krótszy u młodszych pacjentów bez objawów zakrzepicy żył głębokich, z mniejszym początkowym obszarem owrzodzenia i krótszym czasem trwania owrzodzenia. Grupę analizowaną w naszym badaniu wybrano spośród wszystkich pacjentów z owrzodzeniem podudzi, która składała się z pacjentów z klinicznymi objawami zakażenia, co może wpływać na czas gojenia. Czas gojenia zależy również od wielu czynników, które nie zostały przeanalizowane w tym badaniu, takich jak: palenie tytoniu, siedzący tryb życia, historia zakrzepicy, uraz kończyny dolnej lub predyspozycje genetyczne (106,107).

Jak już wspomniano, bakterie w ranach przewlekłych obecne są w skupiskach tworząc biofilm. Podczas produkcji biofilmu większość zwykłych bakterii staje się patogenna z powodu poziomego przenoszenia genów z bakterii chorobotwórczych (108). Przeprowadzone badanie własne wykazało, że czas gojenia się OŻP zależy od liczby szczepów bakteryjnych w ranie. Obecność każdego kolejnego szczepu wydłużyła czas gojenia o około 28.4 dni. Większość ran przewlekłych zawiera więcej niż jeden gatunek bakterii i wywołuje efekt synergiczny, który powoduje, że wcześniej „zwykłe” gatunki bakterii stają się zjadliwe. Wydłużenie czasu gojenia można również powiązać z obciążeniem bakteryjnym w ranie, które tworzy biofilm i wykazuje wysoką odporność na antybiotyki (108). Bakterie w biofilmie są w stanie przeniknąć głęboko do tkanek, więc pobranie wymazu tylko z powierzchni rany może dać fałszywe wyniki i nie ujawnić prawdziwej przyczyny zakażenia (76). Dlatego tak ważne jest, aby odpowiednio zebrać materiał do badań mikrobiologicznych w celu wykrycia całkowitej i rzeczywistej liczby szczepów bakteryjnych w ranie, co pozwoli zastosować optymalne leczenie.

Badanie wykazało, że zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu OŻP nie skróciło czasu gojenia ran. Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa zaleca jest w leczeniu zakażeń ran, ale nie obserwuje się poprawy gojenia ran jedynie po zastosowaniu antybiotyków (109,110). W przypadku leczenia ran przewlekłych miejscowe oczyszczanie rany jest kluczowym czynnikiem w procesie gojenia. Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa nie jest zalecana w przypadku, gdy nie ma cech klinicznych zakażenia, a jedynie kolonizacja krytyczna utrudnia gojenie (90). Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa nie zmniejsza miana bakterii w ranie, a jedynie stanowi barierę w przenikaniu bakterii do zdrowej tkanki i krwioobiegu (76). Dlatego antybiotykoterapia empiryczna powinna być stosowana racjonalnie, z dużą rozważą, a jeśli stan kliniczny na to pozwala należy zastosować antybiotykoterapię celowaną, opartą na antybiogramie z oznaczeniem wrażliwości.

OGRANICZENIA BADANIA

Ograniczeniem tego badania jest fakt, że było to badanie retrospektywne przeprowadzone w jednym ośrodku leczenia ran w Warszawie, przez co nie wszystkie parametry mogące wpłynąć na poprawę wyników badania zostały uwzględnione (związane jest to z brakami danych w dokumentacji). Wśród tych czynników należy wymienić: rozmiar i lokalizację rany, palenie tytoniu, czy poziom HbA1C, mogące wpłynąć na czas gojenia ran. Ponadto, grupa pacjentów z OŻP była dość mała, dlatego należałoby kontynuować badanie na większej grupie.

Zarówno w przypadku leczenia ran ZSC i OŻP, w badaniu nie uwzględniono także leczenia dodatkowego (odciążenie, rodzaj odkażenia, opatrunki przeciwbakteryjne, NPWT), które również mogły wpłynąć na wynik leczenia.

Dodatkowym ograniczeniem w analizie bakteriologicznej jest fakt, że podczas całego leczenia zmienia się flora bakteryjna, co zmienia rodzaj antybiotyku, a to może również wpływać na czas gojenia się ran.

WNIOSKI

1. Najczęściej występującymi bakteriami Gram-dodatnimi w hodowlach z ran ZSC były *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, zaś z bakterii Gram-ujemnych *Enterobacter coloaecae*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, a w przypadku OŻP *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* co potwierdza przyjętą za literaturą hipotezę.
2. Najczęściej stosowanymi antybiotykami empirycznymi w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna i lewofloksacyna,. Jednak antybiotykoterapia ogólnoustrojowa powinna być stosowana w połączeniu z miejscowym oczyszczaniem ran z biofilmu, co daje lepsze efekty terapeutyczne. Najlepsze efekty w leczeniu ran daje antybiotykoterapia skojarzona.
3. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w przypadku ZSC wyniosła 55.1%, a w przypadku OŻP 13.3%. Niski wynik zgodności antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu ZSC i OŻP wskazuje potrzebę dalszych wielośrodkowych badań, które pomogą stworzyć nowe rekomendacje stosowania antybiotykoterapii, zgodne z aktualnymi potrzebami.
4. Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu ZSC jest znacznie dłuższy w grupie pacjentów, u których zastosowano miejscowe leczenie gentamycyną, natomiast zgodność antybiotykowa nie skraca czasu antybiotykoterapii. Dlatego z rozważy należy podejść do antybiotykoterapii, głównie ze względu na możliwość wytworzenia przez bakterie oporności antybiotykowej oraz możliwości wystąpienia zaburzeń flory jelitowej u pacjentów długotrwale leczonych antybiotykami.
5. Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu OŻP jest znacznie dłuższy u pacjentów otyłych niż w populacji nieotyłej. Należy podjąć kompleksowe leczenie otyłości i innych chorób współistniejących. Natomiast antybiotykoterapia, w tym odpowiednia dawka, powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta.
6. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej nie skraca czasu leczenia ZSC, co wskazuje, że terapię empiryczną przed celowaną antybiotykoterapią należy stosować ostrożnie, a nawet unikać w przypadkach, w których stan kliniczny pacjenta na to pozwala. Antybiotykoterapia celowana, zalecana jest u pacjentów z klinicznymi wskazaniami do stosowania ogólnoustrojowej antybiotykoterapii. Zastosowanie niepotrzebnych antybiotyków może prowadzić do oporności szczepów bakteryjnych na

leki, co w konsekwencji zmniejsza zakres opcji terapeutycznych w leczeniu pacjenta z ZSC.

7. Stosowanie miejscowo gentamycyny nie wpływa na skrócenie czasu gojenia ran w przebiegu ZSC. Mimo że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest nieznaczne w przypadku miejscowego stosowania, przed zastosowaniem tego antybiotyku należy wziąć pod uwagę istotność jego zastosowania oraz ewentualne koszty leczenia.
8. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej nie skraca czasu leczenia OŻP, dlatego jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, decyzję o antybiotykoterapii należy podjąć na podstawie wyniku posiewu z rany. Na czas gojenia OŻP wpływa liczba szczepów bakteryjnych w ranie. Dlatego bardzo ważnym elementem jest właściwe pobranie materiału do badań mikrobiologicznych, po oczyszczeniu z biofilmu, w celu wykrycia rzeczywistych szczepów bakteryjnych znajdujących się w dnie rany.

STRESZCZENIE

Wstęp: Rany przewlekłe, do których należy zespół stopy cukrzycowej (ZSC) i owrzodzenia żyłne podudzi (OŻP) stanowią globalny problem zdrowotny, którego leczenie pochłania ogromne środki finansowe, a w szczególności leczenie powikłań.

Ponad 422 mln ludzi na całym świecie oraz ponad 2,2 mln osób w Polsce cierpi z powodu cukrzycy i liczba ta będzie wciąż rosła, ze względu na coraz częściej obserwowaną wśród populacji otyłość. ZSC to najcięższe powikłanie cukrzycy, które dotyczy 15-25% chorych na cukrzycę. Występowanie otyłości i cukrzycy związane jest ze zmianą stylu życia oraz odżywiania. Spożywanie wysokokalorycznych, nieregularnych posiłków, brak aktywności fizycznej, siedzący lub stojący tryb pracy przyczynia się także do rozwoju niewydolności żyłnej, co w konsekwencji doprowadza do powstania OŻP, które w USA dotyczą blisko 7 mln osób, a w Polsce występują u 1% populacji w grupie między 60. a 80. r. życia, głównie u kobiet. Najpoważniejszym powikłaniem w leczeniu ran przewlekłych są zakażenia, które w przypadku ZSC mogą doprowadzić do amputacji kończyny dolnej i niepełnosprawności.

Analiza poszczególnych elementów terapii stosowanej w leczeniu ZSC i OŻP oraz jej skuteczności może okazać się pomocna w ujednoliceniu całego procesu leczenia, szczególnie w zakresie antybiotykoterapii, której stosowanie jest obecnie dyskutowane w świetle występującej oporności bakteryjnej. Leczenie ran w przebiegu ZSC i OŻP powinno być prowadzone kompleksowo przez zespół interdyscyplinarny, a także powinno obejmować leczenie chorób współistniejących, mogących zaburzać proces gojenia ran.

Cel badań: Celem pracy była analiza flory bakteryjnej w zakażonych ranach ZSC i OŻP, analiza antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu ZSC i OŻP oraz analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii i czas gojenia ran ZSC i OŻP.

Materiał i metoda: Badanie o charakterze retrospektywnym objęło 118 przypadków ZSC u 98 pacjentów oraz 30 pacjentów z OŻP leczonych w Klinice Leczenia Ran w Warszawie w latach 2014 – 2018. Dobór grupy miał charakter losowy, oparty o przyjęte kryteria włączenia do badania.

W celu uzyskania danych do analizy przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej pacjenta. Zebrane dane obejmowały: dane socjodemograficzne, informacje o ranach, zastosowane leczenie, wyniki badań mikrobiologicznych, które wykonano podczas pierwszej wizyty oraz dane dotyczące zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP.

W celu oceny zgodności zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej pacjentów z ZSC i OŻP podzielono na następujące podgrupy: NEA (non empiric antibiotic - bez antybiotyku empirycznego), NTA (non targeted antibiotic - bez antybiotyku celowanego – na podstawie antybiogramu), ETA (empiric, targeted antibiotic – z antybiotykiem empirycznym i celowanym), ETA + (empiric, targeted antibiotic plus - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego), ETA- (empiric, targeted antibiotic minus - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego).

Zebrane dane zapisano w programie Excel 2016 i poddano analizie statystycznej za pomocą programu statystycznego R (ver. 3.5.3) z wykorzystaniem pakietów tidyverse and ggplot2. Do analizy wykorzystano podstawowe statystyki opisowe, współczynnik korelacji Pearsona, test U Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa z testem post-hoc Dunna z poprawką Holma na wielokrotne testowanie oraz analizę mocy metodą bothstrap. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0.05$.

Istotne wyniki przedstawiono także na wykresach: punktowych lub słupkowych pokazujących średnią wraz z odchyleniem standardowym (wąsy).

Wyniki: Badana grupa z ZSC składała się z 71. mężczyzn ($N = 71$; 72,4%) i 27. kobiet ($N = 27$; 27,6%), o średnim wieku 65.1 ± 13.6 lat. Otyłość, określona za pomocą klasyfikacji BMI, wystąpiła u 20 pacjentów z ZSC (20.4%). Najczęściej występującym szczepem bakteryjnym w ranach ZSC był *Staphylococcus aureus* ($N = 53$; 24.4%) i *Enterococcus faecalis* ($N = 41$; 18,9%). Szesnastu pacjentów (13.6%) w grupie badanej z ZSC otrzymało leczenie miejscowe gentamycyną. Najczęściej stosowanymi antybiotykami jako terapia empiryczna były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyną i lewofloksacyna, natomiast w terapii celowanej najczęściej stosowano amoksycylinę z kwasem klawulanowym i lewofloksacynę. Antybiotykoterapia empiryczna i celowana były zgodne w 65 przypadkach (55,1%). Średni czas gojenia ran wynosił 173.0 ± 116.6 dni. Nie różnił się między wybranymi podgrupami, lecz był dłuższy u pacjentów z otyłością ($p = 0,001$, test U Manna-Whitneya), średnio o 100 dni. Inne zmienne nie miały wpływu na czas gojenia ran ZSC. Natomiast średni czas antybiotykoterapii w leczeniu ran ZSC wynosił 41.7 ± 34.1 dni i był dłuższy w grupie ETA+ (zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej) w porównaniu do grupy NEA (bez antybiotyku empirycznego) oraz w grupie pacjentów, u której zastosowano leczenie miejscowe gentamycyną ($p=0.031$, test U Manna-Whitneya). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a innymi zmiennymi numerycznymi.

Natomiast w przypadku grupy badanej z OŻP większość stanowiły kobiety ($N = 23$; 76.7%) zaś mężczyźni było 7. ($N = 7$; 23.3%). Średni wiek uczestników z OŻP wynosił $74.7 \pm$

9.8 lat. Otyłość w tej grupie badanych wystąpiła u 5 pacjentów (16.7%). Najczęściej występującym szczepem bakteryjnym w OŻP był *Staphylococcus aureus* (29.0%) i *Pseudomonas aeruginosa* (17.7%). U połowy z badanej grupy z OŻP (50.0%) nie zastosowano antybiotyku empirycznego, natomiast w pozostałej grupie jako antybiotyk empiryczny, najczęściej stosowano amoksycylinę z kwasem klawulanowym, która wraz z lewofloksacyną była najczęściej stosowanym antybiotykiem celowanym. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej wyniosła zaledwie 13.3%. Średni czas gojenia się OŻP wyniósł 163.4 ± 97.1 dni i nie różnił się w poszczególnych podgrupach. Spośród analizowanych czynników mogących mieć wpływ na czas gojenia jedynie liczba szczepów bakteryjnych w ranie wpływała na czas gojenia OŻP – z każdym kolejnym szczepem bakteryjnym czas gojenia wydłużał się o 28.4 dni ($p=0.041$). Jeśli zaś chodzi o średni czas antybiotykoterapii w leczeniu OŻP to wyniósł on 20.4 ± 18.7 dni i nie różnił się w poszczególnych podgrupach. Występowanie otyłości ($p=0.047$, test U Mann-Whitneya) miało istotny statystycznie wpływ na czas antybiotykoterapii, który był znacznie dłuższy w tej grupie niż w grupie pacjentów bez otyłości.

Wnioski: Przeprowadzone badanie wykazało, że najczęściej występującymi szczepami bakteryjnymi w ranach ZSC jest *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, a w przypadku OŻP *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Najczęściej stosowanymi empirycznie antybiotykami w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna i lewofloksacyna,.

Badanie wykazało niski zakres zgodności antybiotykoterapii empirycznej i celowanej zarówno w przypadku leczenia ZSC jak i w przypadku OŻP, co wskazuje, że z rozważą należy podawać antybiotykoterapię empiryczną. Jeśli pozwala na to stan kliniczny pacjenta, należy wstrzymać się z decyzją o podaniu antybiotyku do momentu otrzymania wyniku posiewu wraz z antybiogramem. Szczególnie, że zarówno w grupie z ZSC jak i OŻP czas gojenia był niezależny od zastosowanej antybiotykoterapii. Ponadto, w grupie z ZSC zastosowanie miejscowo gentamycyny również nie skróciło czasu gojenia ran. Podstawowym elementem diagnostycznym w leczeniu zakażonych ran jest właściwe pobranie materiału z łożyska rany do badań mikrobiologicznych. U pacjentów z ranami przewlekłymi należy przeprowadzić leczenie otyłości, która wpływa negatywnie na czas gojenia ran. Otyłość należy także uwzględnić podczas ordynowania odpowiedniej dawki antybiotyku.

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, owrzodzenia żyłne podudzi, rany przewlekłe, zakażenie rany, zespół stopy cukrzycowej.

SUMMARY

Background: Chronic wounds, including diabetic foot syndrome (DFS) and venous leg ulcers (VLU) are a global health problem, the treatment of which consumes huge financial resources, in particular the treatment of complications.

Globally, over 422 million people and over 3 million people in Poland are living with diabetes mellitus (DM) and this number will be increasing due to obesity, which is more and more frequently observed among the population. DFS is the most serious complication of diabetes that affects 15-25% of diabetics. The occurrence of obesity and diabetes is associated with a change in lifestyle and nutrition. Consumption of high-calorie, irregular meals, lack of physical activity, sedentary or standing work also contributes to the development of venous insufficiency, which in turn leads to the creation of VLU. In the USA this problem affects nearly 7 million people, and in Poland occurs in 1% of the population in the group between 60 and 80 years old and mainly concerns women. The most serious complication in the treatment of chronic wounds are infections that in the case of DFS, they can lead to amputation of the lower limb and disability.

The analysis of individual elements of therapy used in the treatment of DFS and VLU and its effectiveness may prove helpful in unification the treatment process, especially in the field of antibiotic therapy, the use of which is currently being discussed in the light of the increasingly common bacterial resistance. Treatment of wounds in the course of DFS and VLU should be conducted comprehensively by an interdisciplinary team, and should also include the treatment of comorbidities that may interfere with the wound healing process.

Objective: The aim of the study was to analyze of bacterial flora in infected wounds of DFS and VLU, the analysis of empirical and targeted antibiotic therapy in the treatment of DFS and VLU and the analysis of factors influencing the time of antibiotic therapy and healing time of DFS and VLU.

Materials and methods: The study used retrospective analysis of data in 118 cases of DFS in 98 patients and 30 patients with VLU who reported at the Wound Clinic in Warsaw in 2014-2018. The selection of the group was random, based on the accepted criteria for inclusion in the study.

In order to obtain data for analysis, an analysis of the patient's medical records was performed. Collected data included: sociodemographic data, information on wounds, used treatment,

results of microbiological tests that were collected on the day of admission, and data on the empirical and targeted antibiotic therapy used in the treatment of DFS and VLU infections.

For purposes of identifying the empirical and targeted antibiotic compatibility, patients with DFS and VLU were divided into the following subgroups: NEA (no empiric antibiotic), NTA (no targeted antibiotic), ETA (empiric, targeted antibiotic), ETA + (compatibility of empiric-targeted antibiotic), ETA- (non-compatibility of empiric-targeted antibiotic).

Data was collected in Excel 2016 and subjected to statistical analysis using the statistical program R (ver. 3.5.3) using the tidyverse and ggplot2 packages. The basic descriptive statistics, Pearson correlation coefficient, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test with Dunn post-hoc test with Holm correction for multiple testing were used for the analysis and the bootstrap method power analysis was also performed. The significance level was set to $p < 0.05$. Significant results are also presented in point or bar charts showing the mean with standard deviation (box plot).

Results: The study group of DFS consisted of 71 men ($N = 71$; 72.4%) and 27 women ($N = 27$; 27.6%), and an average age of group was 65.1 ± 13.6 years. Obese according to the Body Mass Index classification occurred in 20 patients with DFS (20.4%). The most common bacterial strain in DFS wounds was *Staphylococcus aureus* ($N = 53$; 24.4%) and *Enterococcus faecalis* ($N = 41$; 18.9%). Sixteen patients (13.6%) in the study group with DFS received topical treatment with gentamicin. The most commonly used antibiotics as empirical therapy were: amoxicillin with clavulanic acid, clindamycin and levofloxacin, while targeted therapy most often used amoxicillin with clavulanic acid and levofloxacin. The empirical and targeted antibiotic therapy were compatible in 65 cases (55.1%). The average wound healing time was 173.0 ± 116.6 days. It did not differ between selected subgroups, but was longer in group with obese ($p = 0.001$, Mann-Whitney U test), by an average of 100 days. Other variables did not influence on the healing time of DFS. The average duration of antibiotic therapy in the treatment of DFS wounds was 41.7 ± 34.1 days and was longer in the ETA + group (compatibility of empirical and targeted antibiotic therapy) compared to the NEA group (without empirical antibiotic) and in the group of patients receiving topical treatment with gentamicin ($p = 0.031$, Mann-Whitney U test). There were no significant correlations between the time of antibiotic therapy and other variables.

However, in the case of the study group with VLU, the majority were women ($N = 23$; 76.7%) and 7 were men ($N = 7$; 23.3%). The average age of participants with VLU was 74.7 ± 9.8 years. In this group obese occurred in 5 patients (16.7%). The most common bacterial strain were *Staphylococcus aureus* (29.0%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17.7%). In half of the study

group with VLU (50.0%), no empirical antibiotic was used, while in the remaining group, as the empirical antibiotic, the most commonly used was amoxicillin with clavulanic acid, which together with levofloxacin was the most commonly used targeted antibiotic. The compliance of empirical and targeted antibiotic therapy was only 13.3%. The average healing time of VLU was 163.4 ± 97.1 days and did not differ between subgroups. Of the all analyzed factors that could affect healing time, only the number of bacterial strains in the wound affected the healing time of VLU - with each subsequent bacterial strain, healing time increased by 28.4 days ($p=0.041$). The average time of antibiotic therapy in the treatment of VLU was 20.4 ± 18.7 days and did not differ in individual subgroups. The occurrence of obese ($p = 0.047$, Mann-Whitney U test) did a statistically significant effect on the duration of antibiotic therapy, which was significantly longer in this group than in the group of patients without obese.

Conclusions: The study showed that the most common bacterial strains in DFS wounds is *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, and in the case of VLU *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The most commonly empirical used antibiotics in the treatment of DFS infections and VLU were: amoxicillin / clavulanic acid, clindamycin and levofloxacin. The study showed the low range of compliance of empirical and targeted antibiotic therapy for both DFS and VLU treatment, witch indicates that empirical antibiotic therapy should be given with caution and if the patient's clinical condition allows it. The decision on the antibiotic should be withheld until the result of the microbiological test with the antibiogram. Especially that in both the group with DFS and VLU the healing time it was independent of the antibiotic therapy used. In the addition, in the group with DFS the topical treatment with gentamicin application also did not shorten the wound healing time.

The basic diagnostic element in the treatment of wound infections is proper collection of material from the wound bed for microbiological tests.

Patients with chronic wounds should be treated for obese, which has a negative effect on wound healing. Obese should also be considered when prescribing the appropriate dose of antibiotic.

Key words: antibiotic therapy, chronic wounds, diabetic foot syndrome, wound infection, venous leg ulcers.

1. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J.* 2016 Jul;13 Suppl 2:5-15.
2. Woda Ł, Fórmankiewicz B, Szewczyk MT, Jawień A. Proces gojenia się ran przewlekłych, w: *Leczenie Ran Przewlekłych*, pod red. Szewczyk MT, Jawień A. Wyd. PZWL, Warszawa 2014, s. 1.
3. Potempa M, Jończyk P, Janerka M, Kucharzewski M, Krawczyk-Krupka A. Rany przewlekłe – epidemiologia i czynniki wpływające na proces gojenia. *Leczenie Ran* 2014;11(2):43–50.
4. Jawień A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) in men and women of Poland. Multicenter cross-sectional study of 40095 patients. *Phlebology* 2003;3(18):110–122.
5. Skórkowska-Telichowska K, Bugajska-Prusak A, Pluciński P, Rybak Z, Szopa J. Fizjologia i patologia przewlekłe niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. *Dermatol Prakt* 2009;1(5):15–29.
6. Phillips CJ, Humphreys I, Fletcher J, Harding K, Chamberlain G, Macey S. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. *Int Wound J.* 2016;13(6):1193-1197.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna.* 2020, tom 6, nr 1, s.7.
8. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research.* 2018, Article ID 3086167, 4 pages.
9. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(5):1026-1036.
10. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;25; 6(6): 850–867.
11. Xie F, Cn Chan J, Cw Ma R. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):998-1015.

12. Raport. Cukrzyca, ukryta pandemia 2014.
<http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014.pdf>.
[dostępny: 17.01.2020].
13. Skupień J, Małecki MT. Rozbudowywanie podziału cukrzycy – nowe podtypy i możliwości lecznicze. *Diabetologia Praktyczna*. 2007, tom 8, nr 1, s.4.
14. World Health Organization. Global Report on Diabetes.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=99B6D6F352DBE0A7ABE8E6B37070055A?sequence=1. [dostępny: 17.01.2020].
15. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>. [dostępny: 17.01.2020].
16. Wanot B, Nierobisz E, Biskupek – Wanot A. Lower limb amputation as the most serious complication of diabetes mellitus. *Med Rodz* 2017; 20(1): 68-73.
http://www.medrozzinna.pl/wp-content/uploads/2017/06/mr_2017_068-073.pdf.
[dostępny: 06.06.2019].
17. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2016; 37(3): 278–316.
18. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med*. 2017;130(6S):S4-S17.
19. Sieradzki J. (red). Cukrzyca. Tom 1-2. Warszawa: Wydaw. Via Medica, 2016.
20. Davies MJ, D'Alessio DA, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
21. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2009; 27:52–58.
22. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, van NettenJJ, Schaper NC; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Prevention and management of foot problems in diabetes guidance documents and recommendations 2015. International Working Group on the Diabetic Foot (online) 2015;
<http://www.iwgdf.org/guidelines/>. [dostępny: 17.01.2020].
23. Mrozikiewicz - Rakowska B, Jawień A, Sopata M, et al. Organizacja opieki nad chorym z zespołem stopy cukrzycowej. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran*. *Leczenie Ran* 2015;12(3):83–112.

24. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. International Working Group on the Diabetic Foot Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf>. [dostępny: 24.06.2019].
25. Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers – evidence to practice. *Int J Gen Med*. 2012;5:129-34.
26. Burakowska A.K. Zespół stopy cukrzycowej – patogeneza i praktyczne aspekty postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008; 2(3): 234-41. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/10226. [dostępny: 30.06.2019].
27. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16877.
28. Konarzewska A, Korzon-Burakowska A, Rzepecka-Wejs L, Sudoł-Szopińska I, Szurowska E, Studniarek M. Diabetic foot syndrome: Charcot arthropathy or osteomyelitis? Part I: clinical picture and radiography. *J Ultrason*. 2018;18(72):42-49.
29. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2009; 27:52–58.
30. International Diabetes Federation, 2017. <https://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> [dostępny: 02.06.2018].
31. Macioch T, Sobol E, Krakowiecki A, et al. Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration — translation and Polish adaptation of Diabetic Foot Ulcer Scale short form. *Health Qual Life Outcomes*. 2017; 15(15):1-8
32. Sękowska A, Gospodarek E. Zakażenie stopy cukrzycowej- analiza mikrobiologiczna. *Pielęg Chir Angiol*. 2010; 4:119-122.
33. Czeleko T, Śliwczyński A, Nawrot I, Karnafel W. The incidence of major, nontraumatic lower amputations in patients without diabetes mellitus in Poland during 2009–2012, based on Polish National Health Found data. *Acta Angiol*. 2014;20(3): 124-131.
34. Yasin M, Zafar S, Rahman H, et al. Baseline characteristics of infected foot ulcers in patients with diabetes at a tertiary care hospital in Pakistan. *J Wound Care*. 2018; 1;27(10): 26-32.
35. Rossaneis MA, Haddad Mdo C, Mathias TA, Marcon SS. Differences in foot self-care and lifestyle between men and women with diabetes mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016; 15;24:e2761.

36. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12):e132-73.
37. Jawień A, Bartoszewicz M, Przondo – Mordarska A. et al. Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. *Leczenie Ran* 2012;9(3):59–75.
38. White RJ, Cutting KF. Critical colonisation of chronic wounds: microbial mechanisms. *Wounds UK*. 2008; 4(1):70–78.
https://www.researchgate.net/publication/238066753_Critical_colonisation_of_chronic_wounds_Microbial_mechanisms. [dostępny: 30.06.2019].
39. Woźnicka- Leśkiewicz L, Posadzy- Małaczyńska A. Ankle-brachial index (ABI) as a basic tool in the evaluation of peripheral arteries and cardiovascular risk in general practice. *Medycyna Rodzinna* 2017; 20(2): 143-147.
40. Krześciński P, Niedolaz K. et al. Ankle-brachial index in clinical practice. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2014, tom 8, nr 3, 117–126.
41. Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L. Wskaźnik kostka-ramię w ocenie pacjentów z ryzykiem miażdżycy. *Choroby Serca i Naczyń* 2007, tom 4, nr 1, 1–5.
42. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J. et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis, management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. International Working Group on the Diabetic Foot, 2015.
43. Lavery LA, David G. Armstrong DG, Peters EJG, Lipsky BA. Probe to Bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 270-274.
44. Rossaneis MA, Maffei de Andrade S, Gvozdz R, Pissinati PdeSC, Haddad MdoC. Factors associated with glycemic control in people with diabetes mellitus. *Cien Saude Colet*. 2019;24(3):997-1005.
45. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1): 153–165.
46. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017; 110(3): 104–109.
47. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 351–353.
48. Boulton AJM, Armstrong GD, Kirsner RS, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. American Diabetes Association. 2018: 1-24.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538977/pdf/Bookshelf_NBK538977.pdf
[dostępny: 05.06.2019].

49. Paton JS, Thomason K, Trimble K, et al. Effect of a forefoot off-loading postoperative shoe on muscle activity, posture, and static balance. *J Am Podiat Med Assn.* 2013; 103(1):36-42.
50. Blakely M. The use of best practice in the treatment of a complex Diabetic Foot Ulcer: A case report. *Healthcare* 2016; 4(18): 1-12.
51. van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *Journal of Foot and Ankle Research* (2018) 11:2.
52. Jawień A, Szewczyk MT, Kaszuba A et al. Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran* 2011;8(3):59 – 80.
53. Stacey M. Chronic Venous Insufficiency and Leg Ulceration: Principles and Vascular Biology. In: *Mechanism of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialist*. The University of Adelaide, Australia 2011, pp. 459-474.
54. Grzela T, Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej. *Przewodnik lekarza* 2004; 8(7): 29-32.
55. Kistner RL. Classification of chronic venous disease. *J Vasc Surg.* 1997; 31(3): 217-218.
56. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Przewlekła niewydolność żylna u kobiet. *Przegląd Menopauzalny* 2011; 4: 343–348.
57. Young Jin Youn, Juyong Lee. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2018; 26:1-15.
58. Cheatle TR, Scott HJ. Owrzodzenie żylnie – rys historyczny. In: Coleridge Smith PD (eds). *Mikrokrążenie w chorobach żył*. Via Medica, Gdańsk 2000, s. 1-18.
59. Mervis JS, Kirser RS, Lev – Tov H. Protocol for a longitudinal cohort study: determination of risk factors for the development of first venous leg ulcer in people with chronic venous insufficiency, the VEINS (venous insufficiency in South Florida) cohort. *BMJ Open* 2018;9:e023313.
60. Green J, Jester R. et al. Chronic venous leg ulcer care – are we missing a vital piece of the jigsaw? *Wounds UK.* 2017; 13(1):32-40.
61. Sudół-Szopińska I, Błachowiak K, Koziński P. Znaczenie ultrasonografii duplex dopplerw diagnostyce przewlekłej niewydolności żylniej. *Ultrasonografia* 2006; 25:69-78.

62. Lim CS, Baruah M, Bahia SS. Diagnosis and management of venous leg ulcers. *BMJ* 2018;362:k3115: 1-9.
63. Mościcka P, Szewczyk MT, Cwajda-Białasik J, Jawień A. The role of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(6):847–852.
64. Ashby RL, Gabe R, Ali S. et al. Clinical and cost-effectiveness of compression hosiery versus compression bandages in treatment of venous leg ulcers (Venous leg Ulcer Study IV, VenUS IV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 871–79.
65. Banwell PE, Musgrave M. Topical negative pressure therapy: mechanisms and indications. *International Wound Journal*. 2004;1(2):95–106.
66. Cooper MA, Qazi U, Bass E, Zenilman J, Lazarus G, Valle MF, Malas MB. Medical and surgical treatment of chronic venous ulcers. *Semin Vasc Surg*. 2015;28(3-4):160-4.
67. Leong SW, Lo ZJ. Use of disposable negative pressure wound therapy on split-thickness skin graft recipient sites for peripheral arterial disease foot wounds: A case report. *Int Wound J*. 2020;17(3):716-721.
68. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 9.0, 2019.
http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. [dostępny: 11.03.2020].
69. Miriagou V, Tzelepi E, Kotsakis SD, Daikos GL, Bou Casals J, Tzouvelekis LS. Combined disc methods for the detection of KPC- and/or VIM-positive *Klebsiella pneumoniae*: improving reliability for the double carbapenemase producers. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E412-415.
70. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1503-1507.
71. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-686.
72. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v1.0 (2013-12-11).
http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/. [dostępny: 11.03.2020].
73. Hadley Wickham (2017). tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'. R package version 1.2.1. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse>. [dostępny: 11.03.2020].
74. H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York, NY: Springer-Verlag; 2016.

75. Małecki R, Rosiński K, Adamiec R. Etiological factors of infections in diabetic foot syndrome – attempt to define optimal empirical therapy. *Adv Clin Exp Med* 2014;23(1):39–48.
76. Bartoszewicz M, Junka A. Biofilm Based Wound Care: strategy for the treatment of chronic wounds affected by the infection caused by microorganisms in the form of biofilms. *Leczenie Ran* 2012; 9(1):1–6.
77. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(2):106-116.
78. Saseedharan S, Sahu M, Chaddha R. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *Braz J Microbiol*. 2018; 49(2):401-406.
79. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 39:885-910.
80. Shanmugam P, Jeya M, Linda SL. The Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers, with a Special Reference to Multidrug Resistant Strains. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(3):441-5.
81. Reveles KR, Duhon BM, Moore RJ, et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship. *PLoS One*. 2016; 24;11(8):1-8.
82. Vinodkumar CS, Srinivasa H, Basavarajappa KG, et al. Isolation of bacteriophages to multi-drug resistant Enterococci obtained from diabetic foot: A novel antimicrobial agent waiting in the shelf? *Indian J Pathol Microbiol*. 2011; 54(1):90-95.
83. Lim TS, Mwipatayi BP. et al. Microbiological profile of chronic ulcers of the lower limb: a prospective observational cohort study. *ANZ J Surg*. 2006; 76(8):688–692.
84. Nieckula M, Dębska G, Szewczyk A. The Role of the Primary Health-Care Nurse Providing Home Nursing Service to Patients with Venous Ulcers of Lower Limbs. *Piel Zdr Publ*. 2015; 5(2):111-119.
85. Tzaneva V, Mladenova I. et al. Antibiotic treatment and resistance in chronic wounds of vascular origin. *Clujul Med*. 2016; 28(3):365-370.
86. Gjodsbol K, Christensen JJ. et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J*. 2006; 3(3):225-231.
87. Warren JS, Lipsky BA. Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*. 2010; 52 (3):67-71.
88. Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(10):1-10

89. Rao N., Lipsky B.: Optimising Antimicrobial Therapy in Diabetic Foot Infections, *Drugs* 2007; 67:195-214.
90. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T, et al. Stosowanie antybiotyków w zakażeniach skóry i tkanek miękkich. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2012: 6-12.
<http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekomendacje-stosowanie-ant-w-wybranych-zak-skory.pdf>. [dostępny: 28.06.2019].
91. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: Biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr*. 2013; 7(2):101-7.
92. Engelberg WL, Dorler M, Stucker M, Reich – Schupke S. Impact of Gram-negative bacteria on the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J*. 2018; 15:958–965.
93. Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):605-13.
94. Lipsky, BA, Aragon-Sanchez, J, Diggle, M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32 (Suppl 1):45-74.
95. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*. 2015; 38(2):302-307.
96. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. *Clin Obes*. 2014; 4(6):287-95.
97. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, et al. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. *Phlebology*. 2017; 32(4):227-233.
98. Marston WA. Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. Risk factors associated with healing chronic diabetic foot ulcers: the importance of hyperglycemia. *Ostomy Wound Manage*. 2006; 52(3):26-8, 30, 32 passim.
99. Zagózdzon R, Foroniewicz B, Paczek L. [The aging of the immune system]. *Przegl Lek*. 2003;60(3):156-60. [dostępny:12.02.2020].
100. Kee KK, Nair HKR, Yuen NP. Risk factor analysis on the healing time and infection rate of diabetic foot ulcers in a referral wound care clinic. *J Wound Care*. 2019; 1(28):(Sup1):S4-S13.
101. Nigi L, Fondelli C, de Donato G, et al. Fighting diabetic foot ulcers-The diabetologist: A king maker of the fight. *Semin Vasc Surg*. 2018; 31(2-4):49-55.

102. Pence BD, Woods JA. Exercise, Obesity, and Cutaneous Wound Healing: Evidence from Rodent and Human Studies. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2014; 1; 3(1):71-79.
103. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, et al. Obesity and surgical wound healing: A current review. *ISRN Obes*. 2014; 2014: 638936.
104. Uckay I, Kressmann B, Malacarne S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis*. 2018; 2;18(1):361.
105. Skene AI, Smith JM, Doré CJ, Charlett A, Lewis JD. Venous leg ulcers: A prognostic index to predict time to healing. *BMJ* 1992;305(6862):1119-21.
106. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevstov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54(6):752-758.
107. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med* 2019; 34(2):269-283.
108. Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial contribution in chronicity of wounds. *Microb Ecol* 2017; 73:710–721.
109. Creager MA, Loscalzo J. Chronic venous disease and lymphoedema. In: *Harrison's principles of Internal Medicine*, ed. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo AL, Loscalzo J., 19th edition, Mc Grow Hill Education, 2015, 1650-1655.
110. O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA* 2014; 311(24):2534-5.

ANEKS

Indeks tabel

Tabela 1. Klasyfikacja PEDIS (23).	21
Tabela 2. Interpretacja współczynników korelacji.	44
Tabela 3. Charakterystyka socjodemograficzna analizowanej grupy pacjentów, u których zdiagnozowano stopę cukrzycową.	45
Tabela 4. Charakterystyka socjodemograficzna analizowanej grupy pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	47
Tabela 5. Lokalizacja ran, etiologia, czas trwania ran oraz rodzaj zastosowanego odciążenia ran w ZSC w badanej grupie pacjentów.	48
Tabela 6. Charakterystyka grupy pacjentów z ZSC pod względem powierzchni i głębokości rany.	49
Tabela 7. Dane dotyczące czasu trwania rany oraz lokalizacji w przypadku owrzodzeń żylnych podudzi.	50
Tabela 8. Rodzaje szczepów bakteryjnych wykrytych w posiewach z ran w badanej grupie pacjentów z ZSC (% wszystkich szczepów; N = 217). * ESBL - beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum, * Staphylococcus aureus oporny na metycylinę.	51
Tabela 9. Charakterystyka jednoczesnego występowanie szczepów bakteryjnych w ranach stopy cukrzycowej.	52
Tabela 10. Liczba szczepów bakteryjnych wykrytych w ranach ZSC (% wszystkich przypadków, N=118).	53
Tabela 11. Rodzaje szczepów bakteryjnych wykrytych w posiewach z ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (% wszystkich szczepów; N = 62).	54
Tabela 12. Charakterystyka jednoczesnego występowanie szczepów bakteryjnych w ranach u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	54
Tabela 13. Liczba szczepów bakteryjnych wykrytych w owrzodzeniach żylnych podudzi (% wszystkich przypadków, N=30).	55
Tabela 14. Podsumowanie zastosowanych antybiotyków w badanej grupie pacjentów (% wszystkich antybiotyków w podgrupie; N = 128 dla antybiotyków empirycznych; N = 154 dla antybiotyków celowanych).	56
Tabela 15. Rodzaj antybiotyków empirycznych i celowanych stosowanych w terapii skojarzonej w grupie badanej.	57

Tabela 16. Wyniki podziału grupy badanej (N=118) na podgrupy pod względem zastosowanej antybiotykoaterapii. * ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA - - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA- brak antybiotyku empirycznego, NTA - pacjenci, którzy nie byli poddawani antybiotykoaterapii empirycznej lub celowanej (4) lub przyjęli antybiotykoaterapię empiryczną, ale nie mieli antybiotykoaterapii celowanej (5)....	58
Tabela 17. Podsumowanie zastosowanych antybiotyków w badanej grupie pacjentów (% wszystkich antybiotyków w podgrupie; N = 10 dla antybiotyków empirycznych; N = 29 dla antybiotyków celowanych).	59
Tabela 18. Rodzaj antybiotyków celowanych stosowanych w terapii skojarzonej w grupie badanej.	60
Tabela 19. Wyniki podziału grupy badanej (N=30) na podgrupy pod względem zastosowanej antybiotykoaterapii. * ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA - - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA- brak antybiotyku empirycznego, NTA - pacjenci, którzy nie byli poddawani antybiotykoaterapii empirycznej lub celowanej (5) lub przyjęli antybiotykoaterapię empiryczną, ale nie mieli antybiotykoaterapii celowanej (1)..	60
Tabela 20. Czas gojenia ran w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową (N=118).....	61
Tabela 21. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu gojenia. * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.....	61
Tabela 22. Czas gojenia ran i inne parametry w grupie badanej stopy cukrzycowej.....	62
Tabela 23. Korelacje pomiędzy czasem gojenia ran, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.	64
Tabela 24. Wynik analizy dotyczący czasu gojenia ran u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	66
Tabela 25. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu gojenia. * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.....	66
Tabela 26. Czas gojenia ran i inne parametry w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	67
Tabela 27. Korelacje pomiędzy czasem gojenia ran, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.	68

Tabela 28. Czas antybiotykoterapii w leczeniu ran u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej, wyrażony w dniach (N=118).....	70
Tabela 29. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu antybiotykoterapii. * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.	70
Tabela 30. Czas antybiotykoterapii i inne parametry w grupie badanej stopy cukrzycowej. ..	72
Tabela 31. Korelacje pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a innymi parametrami, obliczone metodą Pearsona.....	73
Tabela 32. Czas antybiotykoterapii w grupie badanej pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi (N=30).	73
Tabela 33. Porównanie poszczególnych grup zgodności antybiotyków pod względem czasu antybiotykoterapii * ETA - antybiotyk empiryczny i celowany- razem, ETA + - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego, ETA – brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego, NEA - brak antybiotyku empirycznego.	74
Tabela 34. Wpływ parametrów: płeć, cukrzyca typu 2, występowanie otyłości, czas trwania rany i miejsce rany na czas antybiotykoterapii w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	75
Tabela 35. Korelacje pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a parametrami: wiek i liczba chorób współistniejących obliczone metodą Pearsona, w grupie pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi.	76

Indeks rycin

Rycina 1. Zależność czasu gojenia ran od wieku (podsumowanie modelu;R2:0.14).	64
Rycina 2. Zależność czasu gojenia ran od otyłości (podsumowanie modelu; R2:0.14).	65
Rycina 3. Zależność czasu gojenia ran od liczby szczepów bakterii (podsumowanie modelu;R2:0.14).....	68
Rycina 4. Wynik testu post-hoc Dunna dla czasu antybiotykoterapii w porównywanych podgrupach: NEA, a ETA+ i ETA-.....	71

