

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu

Joanna Zorska

**Organizacja empirycznego leczenia
przeciwdrobnoustrojowego
w Interdyscyplinarnym
Oddziale Intensywnej Terapii**

Praca Doktorska

Praca wykonana w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej
Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Zakładzie
Dydaktyki Medycznej UJ CM w Krakowie

Promotor i opiekun naukowy: Prof. dr hab. med. Jerzy Wordliczek

Promotor i opiekun pomocniczy: Dr n. med. Wojciech Serebnicki

Kraków, 2020 rok

*Pragnę podziękować
Panu Promotorowi, Prof. dr hab. n. med. Jerzemu Wordliczkowi
oraz dr n. med. Wojciechowi Sereńnickiemu
za nieocenioną pomoc naukową i opiekę podczas powstania rozprawy
doktorskiej.*

*Wyrazy wdzięczności kieruję również do całego zespołu anestezjologów
Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie, dzięki którym możliwe stały się zmiany
na lepsze...*

*Dysertację doktorską dedykuję Moim Rodzicom,
którzy zawsze we mnie wierzyli, dali możliwość kształcenia się,
oraz wspierali realizację moich celów.*

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Spis treści | 4 |
| 1. Wstęp | 8 |
| 1.1. Sytuacja epidemiologiczna w Oddziałach Intensywnej Terapii..... | 8 |
| 1.2. Metody diagnostyki zakażeń | 10 |
| 1.2.1 Markery stanu zapalnego | 13 |
| 1.3. Organizacja leczenia empirycznego w Interdyscyplinarnym OIT | 14 |
| 1.4. Mapy mikrobiologiczne Oddziału | 16 |
| 1.5. Grupy antybiotyków dostępne w terapii empirycznej | 18 |
| 1.5.1. Antybiotyki β -laktamowe | 19 |
| 1.5.1.1. Penicyliny..... | 20 |
| 1.5.1.2. Cefalosporyny | 20 |
| 1.5.1.3. Monobaktamy | 21 |
| 1.5.1.4. Karbapenemy | 22 |
| 1.5.2. Aminoglikozydy | 22 |
| 1.5.3. Makrolidy..... | 23 |
| 1.5.4. Tetracykliny | 23 |
| 1.5.6. Glicyny..... | 23 |
| 1.5.7. Linkozamidy | 24 |
| 1.5.8. Oksazolidynony | 24 |
| 1.5.8. Glikopeptydy | 25 |
| 1.5.9. Polimyksyny | 25 |
| 1.5.10. Nitroimidazole | 25 |
| 1.5.11. Chinolony i fluorochinolony..... | 25 |
| 1.5.12. Nowe grupy antybiotyków..... | 26 |
| 1.6. Opis badanej metody prowadzenia antybiotykoterapii „Nowe Zasady” | 27 |
| 2. Cel pracy i problemy badawcze | 37 |
| 3. Metody zbierania danych i analizy | 39 |
| 3.1. Teren badania i okres..... | 39 |
| 3.2. Grupa badana..... | 39 |
| 3.3. Metody badawcze | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4. Metody analizy statystycznej..... | 40 |
| 4. Wyniki badań własnych..... | 42 |
| 4.1. Podejmowanie decyzji o rozpoczęciu leczenia | 42 |
| 4.2. Charakterystyka grupy badanej i porównanie z grupą kontrolną | 44 |
| 4.2.1. Wiek..... | 44 |
| 4.2.2. Płeć..... | 45 |
| 4.2.3. Czas hospitalizacji | 46 |
| 4.3. Porównanie i ocena parametrów zapalnych | 47 |
| 4.3.1. Stężenie białka C-reaktywnego..... | 47 |
| 4.3.2. Stężenie prokalcytoniny..... | 48 |
| 4.3.3. Poziom leukocytozy..... | 48 |
| 4.4. Kryteria włączenia antybiotykoterapii u pacjenta. | 49 |
| 4.4.1. Temperatura ciała >38,5 °C do 4. doby hospitalizacji | 49 |
| 4.4.2. Temperatura ciała >38,5 °C po upływie 4. dobie hospitalizacji..... | 50 |
| 4.4.3. Poziom leukocytozy..... | 51 |
| 4.4.4. Wartość CRP..... | 52 |
| 4.5. Przeżycie pacjentów hospitalizowanych w OIT..... | 52 |
| 4.5.1. Zależność między wiekiem pacjenta a zgonem wśród pacjentów OIT | 52 |
| 4.5.2. Przeżycie w zależności od stosowanej metody antybiotykoterapii empirycznej... 53 | |
| 4.6. Struktura stosowania leczenia empirycznego w obu grupach | 53 |
| 4.6.1. Zastosowanie antybiotykoterapii empirycznej | 55 |
| 4.6.2. Skuteczność leczenia | 58 |
| 4.6.3. Wpływ skutecznej antybiotykoterapii na przeżycie w OIT | 59 |
| 4.7. Skuteczność antybiotykoterapii empirycznej | 59 |
| 4.8. Wpływ zastosowanej metody na epidemiologię Oddziału..... | 60 |
| 5. Dyskusja | 62 |
| 6. Wnioski..... | 69 |
| 7. Piśmiennictwo | 70 |
| 8. Spis tabel | 74 |
| 9. Spis wykresów..... | 75 |
| 10. Aneks I..... | 76 |
| 11. Aneks II..... | 79 |
| 12. Streszczenie | 92 |

| | |
|--|----|
| 12.1. Streszczenie w języku polskim..... | 92 |
| 12.2. Streszczenie w języku angielskim | 93 |

| Wykaz skrótów w porządku alfabetycznym | |
|--|---|
| AmpC | enzym, chromosomalna cefalosporynaza, wykazuje zdolność do rozkładania większości antybiotyków β -laktamowych |
| BMQ | iloraz wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (breakpoint) do wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC) |
| CRP | białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>) |
| CVC | centralny cewnik żylny |
| ESBL | β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. <i>extended-spectrum beta-lactamases</i>) |
| IDSA | Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>) |
| IL-6 | Interleukina 6 |
| kDa | kilo-Dalton |
| KPC | Klebsiella Pneumonia karbapanemaza (ang. <i>K. pneumoniae carbapenemase</i>) |
| MDR | wielolekooporne szczepy bakterii (ang. <i>Multi Drug Resistance</i>) |
| MIC | minimalne stężenie hamujące wyrost drobnoustroju (ang. <i>minimum inhibitory concentration</i>) |
| MRSA | gronkowce metycylinooporne (ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>) |
| OIT | Oddział Intensywnej Terapii |
| OXA-48 | β -laktamaza klasy D, pochodna oxacylinazy |
| R | oporny (ang. <i>Resistance</i>) |
| S | wrażliwy (ang. <i>Sensitive</i>) |
| TNF | czynnik martwicy guza (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>) |

1. Wstęp

1.1. Sytuacja epidemiologiczna w Oddziałach Intensywnej Terapii

Oddział Intensywnej Terapii (OIT) jest szczególnym miejscem w strukturze szpitala. Miejscem, do którego trafiają najczęściej chorzy pacjenci, w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, nie mający szans na uratowanie życia w innych oddziałach szpitalnych. Zawansowane i inwazyjne techniki leczenia pacjentów nie pozostają bez skutków niepożądanych, jakimi są zakażenia. Jest to pośrednio skutek sztucznej wentylacji, wielu kaniuli i cewników, które stają się wrotami zakażeń dla osłabionego ciężką chorobą organizmu. Już na początku lat 90. badanie EPIC – European Prevalence of Infection in Intensive Care [Vincent J.L. i wsp., 1995], przeprowadzone w 1417 Oddziałach Intensywnych Terapii wykazało, jak wielkim problemem są zakażenia - 44.8% pacjentów miało cechy infekcji.

Główną mikrobiotę, opisaną w badaniu EPIC stanowiły: pałeczki Gram ujemne z rodziny Enterobactales - 34,4%, *Staphylococcus aureus* - 30,1%, *Pseudomonas aeruginosa* - 28,7%, koagulazo-ujemne gronkowce - 19,1%, grzyby - 17,1%. Mimo że badanie to było robione ponad 20 lat temu, problemy i mikrobiota Oddziałów Intensywnych nie zmieniły się. W 2007 roku powtórzono badanie European Prevalence of Infection in Intensive Care - EPIC II [Vincent J.L. i wsp., 2009]; przeprowadzono je w 1265 OIT. W chwili badania infekcję stwierdzono u 51% badanych leczonych w OIT. 62% miało infekcję pałkami Gram ujemnymi, 47% bakteriami Gram dodatnimi a 19% to infekcje grzybicze. Dodatkowo badanie ujawniło, że podczas leczenia w OIT śmiertelność pacjentów zainfekowanych jest 2 razy większa niż niezainfekowanych (25% do 11%, $p < 0,01$).

Przez intensyfikację leczenia i rozwój medycyny dodatkowo dołączyły kolejne problemy mikrobiologiczne - pojawiły się wielolekooporne szczepy bakteryjne, które nie poddają się żadnej terapii. Ze względu na dużą migrację ludzi oraz mieszanie się flory bakteryjnej, geny oporności bakterii rozprzestrzeniają się błyskawicznie na całym globie.

Na występowanie zakażeń możemy mieć realny wpływ, zachowując czujność epidemiologiczną na poszczególnych etapach leczenia. Główne elementy zagrożenia infekcyjnego w OIT to ciężki stan pacjenta - zaburzenia odporności, niedożywienie, zaburzenia krążenia i oddychania, przerwanie ciągłości powłok, sztuczne przetoki, liczne drenaże oraz współistniejąca dysfunkcja wielu narządów. Kolejnym elementem jest inwazyjność leczenia oraz monitorowania pacjenta w OIT. Współczesny monitoring prowadzony jest przy pomocy licznych dodatkowych kaniuli cewników, na przykład pomiar ciśnienia śródczaszkowego

wymaga dodatkowego przzerwania ciągłości tkanek, a rutynowo stosowane platformy hemodynamiczne wymagają dodatkowych kaniul dożylnych i tętniczych.

Należy podkreślić, że między 3. a 7. dobą 96% pacjentów skolonizowanych jest przez patogenne szczepy wielolekooporne - Multi Drug Resistance (MDR). Szczepy te często kontaminują obszar OIT, stanowiąc rezerwuuar bakterii.

Pacjenci, u których doszło do zakażenia szczepami MDR, charakteryzują się znamienne dłuższym czasem leczenia i wyższą śmiertelnością [Gandra S., i wsp., 2019].

Przyczyną tego zjawiska w obszarze OIT jest kumulacja szczepów z całego szpitala, jak i późniejsza selekcja szczepów opornych na skutek stosowania wysoko specjalistycznej antybiotykoterapii.

Ze względu na tę specyficzną i skomplikowaną sytuację epidemiologiczną w OIT niezbędne są działania, ograniczające ryzyko transmisji krzyżowej zakażeń, realizowane przez różnego typu procedury izolacji oraz ciągły nadzór i edukację epidemiologiczną personelu.

W obecnych czasach już na etapie projektowania OIT powinno się brać pod uwagę ryzyko szerzenia infekcji i tak aranżować środowisko OIT, aby sprzyjało ochronie pacjentów przez odpowiednią powierzchnię przypadającą na jednego pacjenta, nie krzyżowania się ciągów komunikacyjnych „czystych z brudnymi”, odpowiednie usytuowanie pojemników z płynami do dezynfekcji rąk, możliwość izolacji pacjenta w sali posiadającej służbę oraz odpowiednią cyrkulację powietrza. [Bulanda M. i wsp., 2017].

Organizacja pracy oraz konsekwencja w postępowaniu z pacjentami OIT przekładają się bezpośrednio na możliwość wyleczenia pacjenta. Problem jest szczególnie jeśli chodzi kontrolę zakażeń [Dzierżanowska D., 2008; Bulanda M. i wsp., 2017] oraz postępowanie terapeutyczne przeciwdrobnoustrojowe, gdyż to właśnie zakażenia są jedną z głównych przyczyn niepowodzenia w terapii [Bulanda M. i wsp., 2017; Campion M., Scully G., 2018].

Pacjenci przyjmowani do Interdyscyplinarnego Oddziału Intensywnej Terapii to osoby z różną historią zachorowania, a więc i różnym wywiadem epidemiologicznym [Bulanda M. i wsp., 2017; Marino P. i wsp., 2016]. Pacjenci przyjmowani są spoza szpitala, z innych oddziałów szpitalnych oraz Zakładów Opiekuńczo-Lecznicznych.

Problemy związane z zakażeniem pacjentów i potencjalne ogniska zakażenia wynikają z różnych przyczyn, a identyfikacja problemu i czas podjęcia leczenia odgrywają kluczową rolę w skutecznym leczeniu pacjentów [Claeys K.C., Zasowski E.J., Trinh T.D. i wsp., 2018].

Następstwem stworzenia 30-łóżkowego Interdyscyplinarnego Oddziału Intensywnej Terapii w 2013 roku w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie było pojawienie się problemu,

jakim jest skuteczny dobór empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego u pacjentów, których skala dolegliwości i chorób leczonych jest bardzo duża. Pacjenci przyjmowani do Oddziału Intensywnej Terapii pochodzili z bardzo różnych środowisk: zewnątrz-szpitalnego, wewnątrz-szpitalnego a także z innych jednostek opieki zdrowotnej, co przekładało się na złożoność i trudność prowadzenia empirycznych terapii przeciwdrobnoustrojowych.

1.2. Metody diagnostyki zakażeń

Najczęściej stosowanymi i najpowszechniejszymi w wykrywaniu zakażeń u pacjentów leczonych w OIT są metody mikrobiologiczne. Proces diagnostyki składa się z 3 etapów [Heczko P.B. i wsp., 2015]: przedlaboratoryjnego, laboratoryjnego i polaboratoryjnego. W każdym z tych etapów bierze udział wielu specjalistów, poczynając od personelu oddziału szpitalnego: pielęgniarek, lekarzy; a kończąc na personelu Pracowni Mikrobiologicznej - biologach, mikrobiologach i lekarzach mikrobiologach. Istotnym elementem jest również transport i warunki, w jakich między poszczególnymi etapami badania przebywa materiał.

Etap przedlaboratoryjny składa się z wielu elementów, które mają istotny wpływ na wynik badania oraz jego interpretację [Heczko P.B., 2015 Warszawa]. Sporządzanie skierowania jest początkiem tego etapu, zawiera ono bardzo istotne informacje, takie jak czas i miejsce pobrania materiału biologicznego. Jeśli dotyczy np. rany, musi zostać opisane umiejscowienie anatomiczne skąd pochodzi materiał biologiczny i sposób pobrania próbki - czy był to wymaz czy wycinek, aby później można było wyciągnąć na tej podstawie przydatne w praktyce wnioski. Zabezpieczenie osoby pobierającej potencjalnie zakaźny materiał biologiczny służy nie tylko ochronie osobistej, ale również zapobiega kontaminacji materiału badanego przez osobę pobierającą próbkę. Narzędzia użyte do pobrania muszą być jałowe, tak samo jak obszar, w którym działa osoba pobierająca. Jest to bardzo istotne ze względu na późniejszą interpretację wyników. W razie kontaminacji materiału pobranego do analizy mikrobiologicznej, może dojść do błędnego zdiagnozowania sytuacji klinicznej pacjenta. Kolejną ważną sprawą jest wybór sposobu pobrania, który przekłada się na możliwość uzyskania patogenu w badanym materiale.

Należy pamiętać, że metody mikrobiologicznego oznaczania patogenów wykorzystują hodowlę jako główną metodę, istotne są więc takie czynniki jak ilość (objętość) pobranego materiału, liczba dostarczonych próbek oraz stosowane leczenie przeciwdrobnoustrojowe przed

poborem próbki. Wszystkie te czynniki przekładają się bezpośrednio na możliwość wyhodowania mikrobioty w laboratorium.

Nie sposób pominąć tak istotnego etapu, jakim jest transport próbek do laboratorium, który również może zakłócić wzrost patogenów podczas badania przez m.in. zmiany temperatury. Aby zminimalizować ten czynnik, używa się podłoży transportowych, co nie zmienia faktu, że materiał biologiczny powinien znaleźć się w Pracowni Mikrobiologicznej jak najszybciej po pobraniu, nie narażony na spadki temperatury i odpowiednio zabezpieczony szczelnym jałowym pojemnikiem.

Dodatkowo należy pamiętać, że w zależności od materiału badanego (krew, płyn z jam ciała, popłuczyny oskrzelowe, mocz czy rana) istnieje szczególna specyfika poboru materiału oraz częstości dostarczania próbek do badania, aby możliwe było uchwycenie patogenu.

Etap laboratoryjny, który - jeśli bierzemy pod uwagę mikrobiotę bakteryjną, możemy podzielić na metody bezpośrednie i pośrednie. Bezpośrednie metody to takie, w których identyfikujemy patogen, metody pośrednie to głównie metody serologiczne, identyfikujące przeciwciała przeciwko drobnoustrojom. Najczęściej używaną metodą bezpośrednią jest hodowla. Jest to niejako „złoty standard”, używany do identyfikacji patogenu, ze względu na to, iż przy użyciu tej metody możemy ustalić czy patogen jest groźny dla organizmu, w jakiej ilości występuje i na jakie leki jest wrażliwy. Prowadząc hodowlę należy wyodrębnić i utrzymać przy życiu bakterie w celu pełnej identyfikacji czynnika zakaźnego.

Metoda hodowli jest czuła. Próbka zawierająca już 10^2 - 10^3 bakterii na 1 ml uzyskuje wzrost na podłożach stałych. Próbki wysiewa się na podłoża stałe, wzbogacone lub różnicujące, w zależności od tego skąd pochodzi materiał oraz jakie wymagania wzrostowe mają przypuszczalne patogeny. Późniejszym etapem jest izolacja oraz identyfikacja drobnoustroju. Ostatni etap to ocena lekowrażliwości na chemioterapeutyki. Istnieje wiele metod oznaczania lekowrażliwości, jednak w przypadku izolacji czynników etiologicznych zagrażających życiu, czy też materiału od pacjentów w bardzo ciężkim stanie, lekooporność oznacza się metodą ilościową, najczęściej przy użyciu E-Testów, określających minimalne stężenie hamujące wzrost drobnoustroju (MIC), pozwalających na ustalenie optymalnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Do obowiązków pracowni mikrobiologicznej należy również monitorowane charakterystycznych typów oporności bakterii, których stwierdzenie w danej populacji pacjentów ma bardzo duże znaczenie podczas wyboru sposobu leczenia. Klasyczne metody hodowli, izolacji i identyfikacji bakterii w przypadku szybko postępujących infekcji i pogarszającego się stanu zdrowia pacjenta są mało użyteczne. Spowodowane jest to

kilkudniowym procesem diagnostycznym, zmuszającym lekarza do wyboru chemioterapeutyku przed otrzymaniem informacji z pracowni mikrobiologii. Dodatkowo, niektórych drobnoustrojów nie udaje się wyhodować na sztucznych podłożach, lub ich wzrost jest fałszywie ujemny przez wcześniej stosowane leczenie.

Równie istotną rolę odgrywają metody serologiczne, które wykrywają antygeny bakterii w badanym materiale. Używa się do tego np. testów lateksowych, które szybciej precyzują, z jakim drobnoustrojem mamy do czynienia. Mogą one ukierunkować leczenie, nie dają jednak informacji o tym, ile w badanej próbce znajduje się bakterii oraz o lekowrażliwości patogenów. Istnieją również metody molekularne, które wykrywają kwasy nukleinowe bakterii i dają szybką odpowiedź odnośnie drobnoustroju. Obecnie jednak ze względu na wysokie koszty, niewiele placówek może je rutynowo stosować.

Etap polaboratoryjny to wyciągnięcie wniosków z otrzymanego wyniku, interpretacja w kontekście stanu klinicznego pacjenta oraz zlecenie odpowiedniej terapii, mającej na uwadze zarówno wartość MIC, jak i parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, które trzeba uwzględnić w celu uzyskania terapeutycznych stężeń leków przeciwbakteryjnych w tkankach docelowych, czyli BMQ. Jest to iloraz wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (breakpoint) do wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC) [Ozorowski T. i wsp., Kraków 2015]. Do wybrania najskuteczniejszej terapii przeciwbakteryjnej nie tylko konieczny jest MIC, ale również tabele zawierające breakpoint, lub obliczony w laboratorium współczynnik BMQ jak również parametry farmakokinetyczne wybranego antybiotyku. Im większe BMQ, tym skuteczniejsza jest terapia antybiotykowa.

Etap polaboratoryjny wymaga dużej rozwagi, wiedzy i doświadczenia, gdyż nieumiejętne wyciąganie wniosków może nie tylko spowodować pogorszenie stanu pacjenta, ale również narastanie lekooporności wśród mikrobioty szpitalnej.

Jak wspomniano powyżej, metody diagnostyki mikrobiologicznej są bardzo precyzyjne ale długotrwałe, co niejako wymusza na lekarzu poszukiwanie innych metod, potwierdzających lub wykluczających rozpoczynające się zakażenie, zanim otrzyma wynik z laboratorium mikrobiologicznego.

Dlatego też, diagnostyka zakażeń, poza pogarszającym się klinicznym stanem pacjenta obejmuje również pomiar tzw. „parametrów zapalnych”: leukocytozy, białka C-reaktywnego, prokalcytoniny [Sager R., 2017] oraz interleukin, najczęściej IL-6. Pomocne są również badania obrazowe, które mogą pokazać ogniska zakażenia [Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

1.2.1 Markery stanu zapalnego

Leukocyty stanowią grupę komórek, biorących udział w nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Pomiar leukocytozy jest starą i szybką metodą diagnostyczną stanu zapalnego. Kluczowym zjawiskiem charakteryzującym proces zapalny jest migracja komórek układu odpornościowego do tkanek w odpowiedzi na bodźce chemotaktyczne [Penberthy T.W. i wsp., 1997], a więc wzrost ich poziomu m.in. w surowicy krwi. Nie jest to proces swoisty jedynie dla stanu zapalnego, występuje również podczas terapii niektórymi lekami, m.in. kortykosteroidami, adrenaliną; towarzyszy chorobom przewlekłym oraz jest reakcją organizmu na uraz. W ciężkim stanie możliwości obronne organizmu wyczerpują się i możemy obserwować obniżenie wartości leukocytozy oraz całej linii obronnej organizmu [Demińska-Kieć A. i wsp., 2009].

Poszukiwania i badania ustaliły, że w organizmie człowieka podczas infekcji wzrasta także poziom białka C-reaktywnego, glikoproteiny, której synteza zachodzi głównie w hepatocytach wątroby. Cały proces produkcji tego białka odbywa się w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych, czynnika martwicy guza (TNF α) oraz innych mediatorów stanu zapalnego [Nowak J., Boncler M., Watała C., 2014]. Pod względem budowy cząsteczka białka C-reaktywnego zbudowana jest z 206 aminokwasów, które agregują do formy pentamerycznej, a ciężar cząsteczkowy wynosi ok. 118 000 kDa. Białko tworzy strukturę o kształcie pierścienia, który zbudowany jest z pięciu identycznych, niezawierających reszt węglowodanowych polipeptydów. Nie jest on specyficzny tylko dla chorób na tle infekcyjnym, wzrasta także w chorobach autoimmunologicznych, nowotworowych oraz po urazach, a więc w tych stanach patologicznych, w których dochodzi do uszkodzenia tkanek [Sager R. i wsp., 2017, Zielińska-Borkowska U. i wsp., 2018].

Wielkie nadzieje pokładano także w poziomie prokalcytoniny (PCT) [Sager R., 2017], jako predykatora zainfekowania organizmu, jednak jak pokazują doświadczenia kliniczne, nie może być ona jedynym wyznacznikiem infekcji. Prokalcytonina to aminokwas, będący prekursorem kalcytoniny - hormonu biorącego udział w gospodarce wapniowej i w normalnej sytuacji ekspresja kodującego ją genu zachodzi tylko w komórkach neuroendokrynych tarczycy. W sytuacji infekcji bakteryjnej i wzroście cytokin prozapalnych we krwi dochodzi do ekspresji w innych komórkach, co powoduje jej wzrost. W ciężkich zakażeniach bakteryjnych wzrost może sięgnąć nawet kilku tysięcy razy. W metaanalizie [Jones A.E. i wsp., 2007] z 2007 roku czułość PCT w sepsie określono na 76%, a swoistość na 70%, co czyni ten wskaźnik

bardzo przydatnym klinicznie pod względem informacji o obecności lub braku infekcji bakteryjnej.

Interleukina 6 (IL-6) to jedna z najszerzej działających cytokin w organizmie ludzkim podczas stanu zapalnego. Cytokiny są białkami, regulującymi pracę komórek odpornościowych podczas stanu zapalnego. Cytokiny pobudzają wybiórczo odpowiedź komórkową lub humoralną, co prowadzi do powstania niezwykle skutecznego i bardzo skomplikowanego systemu powiązań pomiędzy komórkami układu odpornościowego. IL-6 jest wydzielana przez monocyty i makrofagi, silnie pobudzając procesy zapalne przez stymulowanie różnicowania limfocytów B do komórek plazmatycznych, pobudzanie krwi otworzenia, aktywację limfocytów T. Jest również czynnikiem pirogennym i stymuluje produkcję białek ostrej fazy [Demińska-Kieć A. i wsp.,2009].

Z obecnie dostępnych predyktorów reakcji zapalnej wydaje się, że poziom IL-6 jest tym, który najszybciej ulega podwyższeniu i jest najbardziej specyficzny.

1.3. Organizacja leczenia empirycznego w Interdyscyplinarnym OIT

Pierwsze miesiące pracy w Interdyscyplinarnym OIT pokazały, jak wiele trudności napotyka się w wieloprofilowym ośrodku. Pacjenci są przyjmowani z różnych oddziałów, każdy z inną patologią i wymagający specjalistycznej wiedzy nierzadko w bardzo wąskiej dziedzinie medycyny, i będący w stanie bezpośredniego zagrożenia życia.

Podjeżdza się, że u około 30-40% pacjentów kierowanych do OIT przyczyną pogorszenia stanu zdrowia i zagrożenia życia jest tło infekcyjne [Ferrer R., 2014].

Zgodnie z wytycznymi Surviving Sepsis Campaign 2016 [Rhodes A., 2017], jeżeli stan pacjenta jest ciężki i podejrzewana jest u niego sepsa, musimy jak najszybciej rozpocząć leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Każda godzina opóźnienia farmakoterapii zmniejsza szanse uratowania pacjenta.

Najistotniejszą rzeczą w rozpoczęciu leczenia przeciwdrobnoustrojowego jest znalezienie ogniska infekcji lub potencjalnego punktu wyjścia [Heczko P.B.,2014].

W oddziałach profilowanych łatwiej jest wytyczyć kierunek działania, niż w Oddziale Interdyscyplinarnym.

Początek działalności Interdyscyplinarnego OIT skłonił do poszukiwania metody, dzięki której celność i skuteczność podjętej empirycznej antybiotykoterapii w Oddziale będzie większa. Pierwsze półrocze działalności przyniosło zaskakujące złe wyniki. Zachorowalność, czyli odsetek pacjentów u których wykryto infekcję w Oddziale po pierwszym półroczu

funkcjonowania wyniosła 99,7%. Zachorowalność jest pojęciem epidemiologicznym, definiowanym przez liczbę nowych przypadków opisywanej choroby w danym okresie czasu, na liczbę osób na nią eksponowanych. Możemy ją wyrażać m.in. przez odsetkowy współczynnik zapadalności.

Organizacja pracy w Oddziale w kierunku ograniczenia liczby zakażeń to bardzo ciężka praca wielu zespołów, m.in. lekarskiego, pielęgniarskiego, pielęgniarki epidemiologicznej oraz farmakologa klinicznego. Dzięki współpracy każdej z grup zawodowych udało się zmniejszyć zachorowalność na infekcje bakteryjne w Oddziale na przestrzeni trzech lat do 30%.

Po analizie, na pierwszy plan wysunął się problem stosowania antybiotykoterapii empirycznej. W pierwszym półroczu istnienia Oddziału lekarze najchętniej stosowali w monoterapii empirycznej pochodne amoksycyliny z kwasem klawulanowym - 43% zleconych terapii empirycznych, natomiast oporność bakterii wrażliwych na amoksycylinę obserwowana w Szpitalu Uniwersyteckim w tym czasie wynosiła 80%. Sama ta obserwacja skłoniła do poszukiwania innego podejścia do włączania leczenia empirycznego w Interdyscyplinarnym OIT.

Założeniem stało się stworzenie systemu antybiotykoterapii empirycznej, który miałby następujące atrybuty: prostotę, elastyczność, akceptowalność, czułość, reprezentatywność i sprawność [Heczko P.B., Wójkowska-Mach J., 2015].

Pacjent leczony w Interdyscyplinarnym OIT to pacjent, posiadający wiele dodatkowych wrót zakażenia, takich jak cewniki naczyniowe, drenaży pooperacyjne, sztuczne drogi oddechowe, cewniki moczowe oraz wszelkiego rodzaju rany pourazowe lub pooperacyjne. Często jest to pacjent wcześniej już zainfekowany i leczony w innym oddziale szpitalnym [Heczko P.B., Pietrzyk A., Wróblewska M., 2014].

Podczas tworzenia modelu empirycznej antybiotykoterapii wykorzystano obowiązek wykonywania analiz mikrobiologicznych, zgodnie z Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych z grudnia 2008 roku, Art. 11. W badaniach objętych obowiązkiem ustawowym jest zawarte m.in. monitorowanie lekooporności oraz tworzenie analiz epidemiologicznych oddziałów szpitalnych.

Terapia przeciwdrobnoustrojowa jest leczeniem, za które odpowiedzialni są lekarze. Mają oni za zadanie posługiwać się aktualną wiedzą i doświadczeniem w celu osiągnięcia jak najlepszego efektu terapeutycznego u pacjenta.

W leczeniu empirycznym pacjentów OIT zawężenie receptariusza do jednego lub dwóch leków nie jest możliwe, ze względu na występowanie wielu ognisk zakaźnych i dużą

różnorodność problemów mikrobiologicznych u pacjentów. Dodatkowo, przy tak dużej liczbie pacjentów w Oddziale dochodzi problem liczebności zespołu i rotacji lekarzy w związku z wysokim zapotrzebowaniem na personel medyczny, a więc mnogość koncepcji. Opisany wyżej problem sprzyja częstemu stosowaniu różnych antybiotyków na krótki czas, oraz częstym zmianom koncepcji leczniczych.

W pierwszym półroczu funkcjonowania Interdyscyplinarnego OIT analizowano dwie metody stosowania leczenia empirycznego. Podejrzewając tło infekcyjne, włączano amoksycylinę z kwasem klawulanowym (43% terapii empirycznych), a kiedy podejrzenie było bardziej prawdopodobne, to stosowano meropenem z wankomycyną (8,7% terapii empirycznych). Problemem był brak rozważania punktu wyjścia infekcji, a główny nacisk kładziono na jej nasilenie. W rezultacie tak prowadzonej analizy występowała trudność w ocenie mikrobioty bakteryjnej, powodującej infekcję.

Takie podejście generowało wiele negatywnych następstw, przede wszystkim „promowało” namnażanie szczepów opornych, a leczenie nie było ukierunkowane na konkretny cel, co zmniejszało czujność diagnostyczną i opóźniało uchwycenie punktu wyjścia infekcji [Ferrer R., Martin-Loeches I. i wsp., 2014; Rhodes L.E., Evans W., Alhazzani W. i wsp., 2017].

Czas, jaki upływał do włączenia leczenia celowanego był zbyt długi, i zmiana terapii na celowaną nie przynosiła już tak dobrych efektów. Organizm był najczęściej zbyt osłabiony, a proces infekcyjny zbyt zaawansowany, aby reakcja na leczenie mogła być pomyślna.

1.4. Mapy mikrobiologiczne Oddziału

Powstają w zakładzie mikrobiologii, na bazie badań mikrobiologicznych. Tworzone są w celach epidemiologicznych, pod kątem pozyskania wiedzy z jakimi patogenami i w jakich grupach pacjentów mamy do czynienia. Mapy pokazują również jakie trendy narastania oporności bakterii występują w konkretnych grupach pacjentów. Mapowanie oddziałów szpitalnych jest niezbędne, aby kształtować antybiotykową politykę szpitalną, a także wdrażać skuteczne programy kontroli zakażeń. Powstają one w okresach rocznych lub krótszych. Mapy tworzone są w oparciu o laboratoryjną bazę danych, z których sporządzany jest raport, oddzielnie dla poszczególnych materiałów (np. z dróg oddechowych, krwi). Wnioskowanie o danej postaci zakażenia oparte jest na podstawie przypisanych jej materiałów - zapalenie płuc - BAL lub popłuczyny oskrzelowe. Eliminuje się z materiału wyniki pojedyncze i nietypowe dla badanej flory, mogące wytwarzać fałszywy obraz populacji oraz duplikaty - kilkukrotne

pobory materiału od tego samego pacjenta w tym samym epizodzie zakażenia. Istnieje kilka metod doboru prób tak, aby analiza zbiorcza materiału była przeprowadzona na materiale najbardziej reprezentatywnym dla badanej populacji.

Do analizy włączany był pierwszy izolat szczepu bakterii, niezależnie od fenotypu czy wrażliwości na antybiotyki. Drobnoustroje o małej lub zerowej istotności klinicznej, nawet jeżeli wykonano dla nich antybiogram, np. przedstawiciele fizjologicznej flory górnych dróg oddechowych, w przypadku analizy zakażeń dolnych dróg oddechowych są eliminowane z analizy.

To samo dotyczy drobnoustrojów, wyhodowanych w mianie, które wskazuje raczej na kontaminację lub nosicielstwo niż na zakażenie. Krytyczne miana ustalane są indywidualnie dla poszczególnych materiałów, np. dla wydzieliny oskrzelowej jest to 10^5 .

Materiał, którego ilość po eliminacjach nie osiąga $N = 30$ rekordów, nie są poddawane analizie. Sposobem zwiększenia liczności próby jest rozszerzenie przedziału czasowego, jednak wówczas mapa nie spełnia swojej zasadniczej roli, jaką jest dostarczanie informacji o aktualnej sytuacji epidemiologicznej. Optymalne jest wykonywanie posiewów dla wszystkich pacjentów z objawami zakażenia, dostarczające pełnej puli danych.

Odrębnie wykonywane są trzy typy analizy: etiologii, lekowrażliwości i analizy liczbowej wartości MIC. Dane przedstawiane są w postaci trendów czasowych lub - jeżeli brak wystarczającej liczby danych - w postaci statycznej. Udział czynników etiologicznych w poszczególnych postaciach zakażeń przedstawiany jest w formie diagramu kołowego lub wykresu warstwowego. Analiza lekowrażliwości dostarcza danych jakościowych w postaci paneli antybiotyków, sklasyfikowanych w kategoriach wrażliwości S-sensitive [wrażliwy] / R-resistance [oporny], stosownych dla kategorii drobnoustrojów, np. pałeczek Gram ujemnych.

Wartości MIC przedstawiane są w formie histogramów, na które nanoszone są wartości punktów odcięcia.

Testami statystycznymi sprawdzana jest istotność różnic: udziału czynników etiologicznych w różnych postaciach zakażeń, udziału czynników etiologicznych danej postaci zakażenia w kolejnych okresach analizy, udziału szczepów wrażliwych na poszczególne antybiotyki w kolejnych okresach analizy oraz wrażliwości na poszczególne antybiotyki w jednym okresie analizy.

Podczas analizy bakteriemii stosowane są specjalne kryteria kwalifikacji flory skórnej jako kontaminacji, bądź możliwego czynnika etiologicznego. Przykładowo, gronkowce koagulazoujemne muszą być izolowane z krwi żyłnej, krwi z CVC oraz końcówki CVC lub

w dwóch pobraniach krwi żyłnej w odstępie nie dłuższym niż 48 godzin i dopiero wówczas uważane są za czynnik etiologiczny [Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

1.5. Grupy antybiotyków dostępne w terapii empirycznej

Terapia empiryczna polega na podaniu antybiotyku, kiedy podejrzewamy proces infekcyjny w organizmie. Problem przypisania pogorszenia stanu klinicznego czynnikowi infekcyjnemu wcale nie jest łatwym zadaniem, gdyż istnieje wiele innych stanów klinicznych, mogących dawać zbliżone objawy.

Jeśli podejrzenie infekcji jest niepewne, tym trudniejsze jest dobranie odpowiedniego leku przeciwdrobnoustrojowego. Decyzję podejmujemy właściwie bez czynnika etiologicznego, podejrzewając jedynie miejsce wyjścia zakażenia, mając ograniczone pojęcie o lekowrażliwości potencjalnego drobnoustroju.

Decyzja o włączeniu właściwego antybiotyku jest tym bardziej trudna, jeśli weźmiemy pod uwagę zwiększającą się ilość oporności, jakie szerzą się wśród mikroflory, szczególnie szpitalnej. Podstawą wyboru leku w terapii empirycznej jest znajomość aktywności przeciwbakteryjnej leku, jego właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, sytuacji epidemiologicznej oddziały i populacji, a także istotnych i zmiennych u pacjenta leczonego w OIT parametrów farmakokinetycznych [Dzierżanowska D., 2008; Rello J., 2001]. Przed podaniem antybiotyku należy pobrać materiał do badań mikrobiologicznych, aby jak najszybciej można było uzyskać konkretny patogen i włączyć leczenie celowane.

Należy też mieć świadomość, że terapia empiryczna jest najczęstszą przyczyną nadużywania antybiotyków i selekcji szczepów opornych, trudno jednak lekarzowi klinycyście opóźnić leczenie o kilka dni w oczekiwaniu na wyniki badań mikrobiologicznych, które czasem mimo obecności infekcji pozostaną ujemne lub trudne do interpretacji w kontekście obserwowanych objawów klinicznych.

Przy wyborze antybiotyku w najcięższych stanach w terapii empirycznej należy zastosować antybiotyk o bardzo szerokim spektrum, aby pokryć wszystkie potencjalnie chorobotwórcze drobnoustroje oraz optymalnie penetrować do miejsca, gdzie toczy się infekcja. Mając na uwadze to, że terapia empiryczna jest przyczyną lekooporności, wybór konkretnego empirycznego leczenia powinien być jak najbardziej adekwatny do sytuacji klinicznej.

W trakcie leczenia empirycznego należy oceniać skuteczność terapii i monitorować poziomy parametrów zapalnych co 48-72h [Dzierżonowska D., 2008, Rello J., 2001]. Jeśli

leczenie powoduje poprawę stanu, terapię należy kontynuować. Jeśli nie - zaprzestać lub zastosować inne optymalniejsze skojarzenie leków przeciwbakteryjnych.

Leczenie można prowadzić w formie monoterapii lub terapii skojarzonej. Poglądy na ten temat wśród współczesnych klinicystów są podzielone, gdyż różne są ich doświadczenia. Za terapią skojarzoną przemawiać może spotęgowanie efektu przeciwbakteryjnego, poszerzenie spektrum działania i zmniejszenie ryzyka selekcji opornych szczepów [Dzierżoniowska D., 2008]. Każdy antybiotyk używany jako lek empiryczny musi posiadać najszersze spektrum Gram dodatnie i Gram ujemne, oraz beztlenowe.

1.5.1. Antybiotyki β -laktamowe

Do antybiotyków najczęściej stosowanych w terapii empirycznej, jak i do grupy najbardziej podstawowych, zaliczamy β -laktamy, które posiadają szerokie spektrum przeciwbakteryjne zarówno Gram dodatnie, Gram ujemne oraz przeciwkrętkowe i promieniowcowe.

Ta grupa antybiotyków posiada cechy wspólne, jakimi są mechanizm działania i mała toksyczność zarówno ogólna, jak i narządowa. Działają przez uszkodzenie syntezy ściany komórki bakteryjnej.

Wszystkie te antybiotyki posiadają pierścień β -laktamowy, który warunkuje aktywność przeciwbakteryjną poprzez hamowanie tworzenia mostków, łączących podjednostki peptydoglikanu, przez co bakterie pozbawione ochronnej ściany komórkowej ulegają lizie. Antybiotyki z tej grupy należą więc do substancji bakteriobójczych, a skuteczność ich działania zależy od czasu utrzymywania odpowiedniego stężenia hamującego w ognisku, dla szczepu powodującego zakażenie. Dlatego właśnie poprawę skuteczności leczenia tą grupą antybiotyków możemy uzyskać, wydłużając czas trwania wlewu leku, a jeżeli nie jest to możliwe poprzez zwiększenie częstotliwości podawania antybiotyku [Kostowski i wsp., 2010, Damas. M. i wsp., 2015, Guilhamou R. i wsp., 2019; Rello J., 2001].

Mechanizmy oporności, jakie wykształciły bakterie na antybiotyki β -laktamowe to głównie mutacje w białkach, wiążących penicyliny, mutacje w białkach porynowych oraz wytwarzanie β -laktamaz. Najczęściej w komórce bakteryjnej współistnieje kilka mechanizmów oporności.

Antybiotyki β -laktamowe dzielimy na: penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy i karbapenemy. Różnice w podgrupach wynikają z zakresu działania przeciwbakteryjnego,

dostępności biologicznej leku oraz właściwości farmakokinetycznych, takich jak wiązanie z białkami czy objętość dystrybucji i wydalanie.

1.5.1.1. Penicyliny

Penicyliny to liczna grupa antybiotyków pochodzenia naturalnego i półsyntetycznego. Penicyliny naturalne są antybiotykami o wąskim zakresie działania, głównie o spektrum przeciw Gram dodatnim bakteriom. Główną wadą tej grupy jest wrażliwość na β -laktamazy oraz krótki okres półtrwania, co wymusza częste dawkowanie. Te o pochodzeniu półsyntetycznym to penicyliny odporne na penicylinazę gronkowcową, oraz penicyliny szeroko spektralne. Pierwsze z nich posiadają aktywność przeciw gronkowcom MSSA. Penicyliny o szerokim spektrum połączone są najczęściej z inhibitorem β -laktamaz, co czyni je aktywnymi wobec wielu bakterii, produkujących ten enzym. Na uwagę w grupie szerokospektralnych penicylin należy piperacylina, która poza aktywnością - jak szeroko spektralne penicyliny - wykazuje dodatkową aktywność wobec *Pseudomonasaeruginosa* oraz pałeczek z grupy *Enterobacteriaceae* [Kostowski i wsp., 2010; Dzierżanowska D., 2018; Rello J., 2001].

Ze względu na to, że penicyliny są najbardziej podstawową grupą antybiotyków, która jest najdłużej używana i posiada niską cenę, są również często nadużywane. W związku z tym wiele szczepów bakterii wytworzyło oporność, przez co ich skuteczność w niektórych populacjach może być niewielka.

1.5.1.2. Cefalosporyny

Cefalosporyny to pochodne kwasu 7-acylosporanowego, półsyntetyczne antybiotyki. Obecnie grupa liczy już kilkadziesiąt substancji i podzielona została na pięć generacji. Generacje różnią się między sobą farmakokinetyką, stopniem wiązania z białkami oraz spektrum przeciwbakteryjnym. Różnice obserwuje się też w przenikalności do ośrodkowego systemu nerwowego oraz oporności na β -laktamazy.

Oporność bakterii w stosunku do cefalosporyn narasta powoli i występuje częściej wśród bakterii Gram ujemnych. Wspólną cechą cefalosporyn jest brak aktywności do enterokoków, gronkowców metacylinoopornych oraz pałeczek z gatunku *Listeriamonocytogenes*.

Toksyczność ogólna i narządowa cefalosporyn pozostaje niewielka, aczkolwiek jest zmienna [Kostowski i wsp., 2010; Geoffroy H. i wsp., 2017, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woroń J., 2018; Rello J., 2001].

Cefalosporyny pierwszej generacji obejmują swoim zakresem działania aminopenicyliny i penicylin izoksazolilowych. Działają bardzo silnie bakteriobójczo na bakterie Gram dodatnie co determinuje ich główne wskazania.

Cefalosporyny drugiej generacji charakteryzuje silne działanie bakteriobójcze głównie wobec bakterii Gram ujemnych, słabiej działają na bakterie Gram dodatnie. Grupa ta jest również bardziej oporna na β -laktamazy niż cefalosporyny pierwszej generacji. Cefalosporyny pierwszej i drugiej generacji mogą być alternatywą w leczeniu zakażeń przy nadwrażliwości na penicyliny.

Cefalosporyny trzeciej generacji to substancje o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, zarówno Gram dodatnim jak i Gram ujemnym. Jednak w stosunku do bakterii Gram dodatnich, działanie jest słabiej wyrażone niż cefalosporyn pierwszej generacji. Cefalosporyny tej generacji są bardzo istotne klinicznie, szczególnie w aspekcie bakterii Gram ujemnych, wykazują bowiem aktywność wobec wszystkich gatunków Enterobacteriales, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Dodatkowo, cefalosporyny trzeciej generacji przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego i są wykorzystywane do leczenia infekcji centralnego systemu, wywołanych bakteriami Gram ujemnymi.

Cefalosporyny czwartej generacji mają spektrum podobne do generacji trzeciej, przy czym cefepim jest aktywny wobec szczepów wytwarzających chromosomalne cefalosporynazy.

Cefalosporyny piątej generacji mają dużą biodostępność, przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego, działają na gronkowce metycylinooporne (MRSA) i pałeczki Gram ujemne - w tym Enterobacteriaceae opornością ESBL [Rello J. i wsp. 2010].

1.5.1.3. Monobaktamy

Monobaktamy to kolejna grupa syntetycznych β -laktamów o działaniu bakteriobójczym. Spektrum przeciwbakteryjne to głównie bakterie Gram ujemne - o wiele silniej niż cefalosporyny trzeciej generacji, oraz większa oporność na β -laktamazy. Monobaktamy są dobrze tolerowane. Podczas stosowania mogą przejściowo wzrosnąć enzymy wątrobowe [Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

1.5.1.4. Karbapenemy

Karbapenemy to antybiotyki ściśle spokrewnione z penicylinami i cefalosporynami, posiadające pierścień β -laktamowy, działające bakteriobójczo. Działanie to ściśle zależy od czasu, w jakim utrzymuje się stężenie zależne od MIC, wykazują one również 1-2-godzinny efekt poantybiotyczny, który jest istotny klinicznie. Penetracja do ośrodkowego systemu nerwowego zależy od stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych. W stanie zapalnym penetracja i stężenie karbapenemów w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta. Karbapenemy wydalone są przez nerki, w większości w postaci niezmięnionej [Baughman R., 2009; Dzierżanowska D., 2018; Rello J., 2001; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018]. Ze względu na cechy przedstawione powyżej, jest to niezmiernie istotna klinicznie grupa antybiotyków, gdyż ich spektrum wykazuje aktywność wobec niemal wszystkich grup drobnoustrojów, zarówno tlenowych jak i beztlenowych. Wśród poszczególnych karbapenemów występują niewielkie różnice w farmakodynamice i penetracji do poszczególnych tkanek oraz aktywności wobec poszczególnych szczepów bakterii, choć istnieją różnice w profilu farmakologicznym poszczególnych leków.

Karbapenemy w najcięższych stanach są bardzo chętnie i szeroko stosowane w terapii empirycznej. Wykazują oporność na β -laktamazy, enzymy chromosomalne AmpC oraz ESBL. Wrażliwość natomiast wykazują na karbapenemazy serynowe (OXA, KPC) oraz metalo- β -laktamazy (IMP, VIM, NDM) [Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018; Bennett J.E., 2019].

1.5.2. Aminoglikozydy

Kolejną bardzo ważną grupą antybiotyków są aminoglikozydy. Antybiotyki te mogą być naturalne i półsyntetyczne. Aminoglikozydy działają bakteriobójczo, przez trwałe wiązanie antybiotyku z podjednostką 30S rybosomu, co prowadzi do syntezy fałszywych białek bakteryjnych i w konsekwencji śmierci komórki bakteryjnej [Bennett J.E., 2019; Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Rello J., 2001; Woron J., 2018].

Aminoglikozydy wykazują dużą aktywność bakteriobójczą w stosunku do bakterii Gram ujemnych z rodziny Enterobacteriaceae, szczepów *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria*, *Acinetobacter*, *Brucella* oraz niektóre *Mycobacterium*. Właściwości farmakodynamiczne tej grupy leków to głównie niewchłanianie się z przewodu pokarmowego, doskonała absorpcja po podaniu domięśniowym, ponadto słabo wiążą się z białkami surowicy i źle przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego. Bywają podawane miejscowo w formie kropli do oczu, płukanek

pęcherza moczowego lub dokanałowo. Aminoglikozydy wydalone są w formie aktywnego leku przez nerki i nie są metabolizowane w organizmie. Efekt biobójczy aminoglikozydów zależy od uzyskania maksymalnego stężenia leku wobec patogenu. Są to leki potencjalnie otolaryngologiczne i nefrotoksyczne, co związane jest z całkowitą dawką leku podanego podczas terapii. Obecnie w celu zoptymalizowania leczenia wykorzystuje się efekt poantybiotyczny aminoglikozydów, a jeszcze ważniejszy jest profil PK/PD, zależny od parametru jakim jest C_{max}/MIC .

1.5.3. Makrolidy

Makrolidy to kolejna grupa leków o działaniu przeciwbakteryjnym. Wiążą się z podjednostką rybosomu 50S, a miejscem docelowego działania jest podjednostka 23S rybosomalnego RNA, po związaniu z którą dochodzi do zablokowania w komórce bakterii syntezy białka. Makrolidy działają bakteriostatycznie. Dostępność biologiczna jest zróżnicowana w zależności od substancji. Mogą penetrować do makrofagów płucnych i granulocytów wielojądrowych, co tłumaczy ich dużą skuteczność w infekcjach dróg oddechowych. Dobra penetracja tkankowa nie dotyczy jednak płynu mózgowo-rdzeniowego. Spektrum przeciwbakteryjne makrolidów to zarówno bakterie Gram dodatnie, Gram ujemne jak i drobnoustroje atypowe, czyli Mycoplasma, Chlamydia czy Legionella. Eliminacja zachodzi wraz z żółcią, a tylko w niewielkim procencie przez nerki [Dzierżanowska D., 2018; Bennett J.E, 2019, Zielińska-Borkowska U., Woroń J., 2018].

1.5.4. Tetracykliny

Tetracykliny to antybiotyki bakteriostatyczne o szerokim spektrum działania na bakterie Gram dodatnie i Gram ujemne oraz Rickettsiae, Chlamydiae i Mycoplasmae. Działają przez hamowanie procesów tworzenia białka i fosforylacji w komórkach bakterii. Tetracykliny dzieli się na naturalne i modyfikowane. Łatwo i stosunkowo równomiernie przenikają do tkanek. Rozkładają się w organizmie i są wydalone głównie przez nerki i w niewielkiej części przez wątrobę [Bennett J.E, 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Rello J., 2001, Woroń J., 2018].

1.5.6. Glicyny

Glicylcykliny to pochodne tetracyklin, a głównym ich przedstawicielem jest tygecyklina. To lek bakteriostatyczny o dobrych właściwościach farmakodynamicznych oraz

znacznej zdolności penetracji śródkomórkowej [Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Rello J., 2001, Woron J., 2018].

1.5.7. Linkozamidy

Linkozamidy to grupa leków, do której należą dwa antybiotyki: linkomycyna oraz klindamycyna. Blokują one biosyntezę białka bakteryjnego przez zahamowanie procesu elongacji łańcucha peptydowego. Klindamycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomy. Klindamycyna jest głównym przedstawicielem grupy, który ma obecnie znaczenie kliniczne. Dobrze penetruje do tkanek, również do tkanki kostnej, nie penetruje do płynu mózgowo-rdzeniowego. Klindamycyna metabolizowana jest w wątrobie i wydalana głównie z kałem. Jej spektrum przeciwbakteryjne to gronkowce, paciorkowce, bakterie beztlenowe oraz pierwotniaki. Nie jest aktywna w stosunku do Gram ujemnych pałeczek z rodziny Enteriobacteriaceae, Pseudomonasaeruginosa, Haemophilus Influenza oraz Gram ujemnych ziarenkowców. Leczenie klindamycyną zaburza mikrobom jelit, niszczy drobnoustroje beztlenowe i sprzyja namnażaniu Clostridium Difficile. Stosowanie linkomycyny nie jest obecnie zalecane z uwagi na profil farmakokinetyczny leku [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J.,2018].

1.5.8. Oksazolidynony

Oksazolidynony to nowa syntetyczna grupa leków przeciwdrobnoustrojowych, wprowadzona w 2002 roku, a głównym jej przedstawicielem jest linezolid. Charakteryzują się główną aktywnością wobec ziarenkowców Gram dodatnich, działają bakteriobójczo wobec paciorkowców, a bakteriostatycznie wobec gronkowców i enterokoków. Mechanizm działania tej grupy leków związany jest ze zdolnością blokowania pierwszego etapu syntezy białka - tworzenia kompleksu, inicjującego podjednostki 30S i 5S rybosomy. Linezolid ma prawie 100% dostępności biologicznej i znakomite właściwości farmakokinetyczne, oraz niewielką toksyczność. Dobrze penetruje do tkanek, osiąga bardzo wysokie stężenia w tkance płucnej i płynie mózgowo-rdzeniowym. Wykazuje aktywność wobec tlenowych ziarenkowców Gram dodatnich, w tym wielolekoopornych szczepów, stanowiąc alternatywę dla glikopeptydów. Nie wykazuje aktywności przeciwbakteryjnej istotnej klinicznie w stosunku do bakterii Gram ujemnych [Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Bennett J.E., 2019, Woron J.,2018, Rello J., 2001].

1.5.8. Glikopeptydy

Glikopeptydy to oligopeptydowe związki wielkocząsteczkowe, które trudno penetrują do tkanek i narządów. Są to leki bakteriobójcze, których podstawowym mechanizmem działania jest zaburzenie syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej. Ich spektrum obejmuje niektóre bakterie Gram dodatnie - Streptococcus, Enterococcus, Staphylococcus, a dodatkowo Listeriamonocytogenes i Clostridium difficile. Nie są natomiast aktywne wobec bakterii Gram ujemnych. Przedstawicielami tej klasy jest wankomycyna i teikoplanina [Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Bennett J.E, 2019, Woron J., 2018].

1.5.9. Polimyksyny

Polimyksyny to antybiotyki o bardzo dużej masie cząsteczkowej, działające biobójczo poprzez uszkodzenie ściany i błony komórkowej bakterii. Przedstawicielem tej grupy leków jest kolistyna, która ponadto wiąże się z lipidem A bakterii, zapobiegając uwalnianiu się endotoksyn do krążenia. Aktywność bakteriobójczą wykazuje przeciwko pałeczkom Gram ujemnym z rodziny Enteriobacteriaceae, Pseudomonas i Acinetobacter. Kolistyna nabrała szczególnego znaczenia w leczeniu infekcji, wywołanych przez szczepy wielolekooporne, ze względu na zachowaną lekowrażliwość [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Rello J., 2001, Woron J.,2018].

1.5.10. Nitroimidazole

Nitroimidazole to grupa biobójczych leków aktywnych w stosunku do pierwotniaków i beztlenowców. Najpowszechniej używanym lekiem jest metronidazol, swoim spektrum obejmuje pierwotniaki, bakterie beztlenowe Gram ujemne, beztlenowe ziarenkowce, laseczki z rodzaju Clostridium i Helicobacterpylorii [Dzierżanowska D., 2018; Bennett J.E., 2019, Zielińska-Borkowska U., Woron J.,2018].

1.5.11. Chinolony i fluorochinolony

Ważną grupą wśród chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych są również chinolony i fluorochinolony. Są preparatami biobójczymi, których działanie zależy od stężenia leku w ognisku zakażenia i czasu działania. Fluorochinolony pierwszej generacji działają biobójczo na bakterie Gram ujemne, a kliniczne zastosowanie ogranicza się do zakażeń układu

moczowego. Druga generacja wykazuje aktywność wobec tlenowych pałeczek Gram ujemnych, niektórych bakterii Gram dodatnich, bakterii atypowych i prątków *Mycobacterium tuberculosis*. Trzecia i czwarta generacja fluorochinolonów wykazuje dobrą aktywność wobec ziarenkowców Gram dodatnich [Dzierżanowska D., 2018; Bennett J.E., 2019, Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018, Rello J., 2001]. Ze względu na narastające oporności wśród mikrobioty, trwają poszukiwania nowych grup antybiotyków.

1.5.12. Nowe grupy antybiotyków

Lipoglikopeptyd to nowa półsyntetyczna pochodna glikopeptydu, charakteryzująca się niezwykle długim okresem półtrwania, pozwalającym dawkować lek raz na siedem dni. Antybiotyki te działają biobójczo, poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Mają dużą szybkość dystrybucji tkankowej, przez co są mniej neurotoksyczne. Przedstawicielem tej grupy leków jest dalwabancyna. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje bakterie Gram dodatnie, a aktywność wobec ziarenkowców Gram dodatnich jest 4-8 razy większa niż wankomycyny. Główne wskazania dla dalwabancyny to infekcje skóry i tkanek podskórnych, bakteriemie odcewnikowe czy zakażenia kości. Przyszłość tego leku może być też związana z infekcjami w urazach wielonarządowych oraz w szczepieniach ciał obcych, np. protezy [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

Kolejny nowy lek to połączenie ceftazydymu z awibactamem [Woron J. i wsp., 2019]. Awibaktam to nie- β -laktamowy inhibitor β -laktamazy. Hamuje β -laktamazy zarówno klas A i C, oraz niektórych enzymów klasy D, wg. klasyfikacji Amblera, w tym β -laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL), karbapenemazy serynowe KPC i OXA-48 oraz enzymy AmpC. Nie hamuje enzymów klasy B (metalo- β -laktamaz). Spektrum działania biobójczego to drobnoustroje Gramujemne - *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*; *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*. Wiązanie z białkami ceftazydymu jak i awibaktamu wynosi odpowiednio ok. 10 oraz 8%. Zarówno ceftazydym jak i awibaktam przenikają do warstwy śluzowej, pokrywającej nabłonek dróg oddechowych w takim samym stopniu, osiągając w nim stężenia w osoczu wynoszące ok. 30%. Profile stężenia w czasie są podobne w warstwie śluzowej i w osoczu. Ceftazydym nie jest metabolizowany. Okres półtrwania w fazie eliminacji zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu po podaniu dożylnym wynosi ok. 2 h. Ceftazydym i awibaktam wydalane są z moczem w postaci niezmięnionej. Ze względu na działanie awibaktamu, jest to

obecnie jedyny antybiotyk, którym dysponujemy w walce z wielolekoopornymi drobnoustrojami, posiadającymi mechanizmy oporności typu ESBL, KPC, OXA-48 i AmpC.

W przypadku powikłanych wielolekoopornych infekcji leczonych w OIT dostępne są nowe inhibitory β -laktamaz w połączeniach z β -laktamami, t.j. aztreonam i awibaktam, imipenem / cilastatyna i relebaktam, meropenem i waborbaktam, ceftarolina i awibaktam, cefepim i zidebaktam [Bennett J.E, 2019, Woron J. i wsp., 2019].

Kolejnym nowym antybiotykiem jest połączenie tazobaktamu z ceftolozanem. Ceftolozan to cefalosporyna, wykazująca aktywność bakteriobójczą poprzez wiązanie się z ważnymi białkami wiążącymi penicylinę. Tazobaktam jest β -laktamem, strukturalnie podobnym do penicylin. Jest inhibitorem wielu β -laktamaz molekularnych klasy A, w tym enzymów CTX-M, SHV i TEM [Bennett J.E., 2019, Woron J. i wsp., 2019]. Spektrum działania to bakterie Gram ujemne Enterobactercloacae, Escherichia coli, Klebsiellaoxytoca, Klebsiellapneumoniae, Proteusmirabilis, Pseudomonasaeruginosa; bakterie Gram dodatnie – Streptococcusanginosus, Streptococcusconstellatus, Streptococcussalivarius. Dane in vitro wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na ceftolozan z tazobaktamem: Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium.

1.6. Opis badanej metody prowadzenia antybiotykoterapii „Nowe Zasady”

Poniżej przedstawiono zbiór „Nowych zasad”, które powstały jako konsensus współpracy zespołu lekarskiego, pielęgniarskiego, mikrobiologów oraz farmakologa klinicznego.

Zalecono włączenie antybiotykoterapii empirycznej, jeżeli występują objawy infekcji mając podejrzany punkt wyjścia zakażenia. Kontynuować należy ją do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych, serologicznych oraz genetycznych, których wyniki zadecydują o zmianie stosowanej terapii lub jej odstawieniu.

- nie stosować dla każdego pacjenta,
- antybiotyki włączamy tylko, gdy mamy podejrzenie infekcji i podejrzany punkt jej wyjścia,
- leczenie empiryczne powinno trwać 3-5-7 dni, aż do wyniku posiewu lub wykluczenia infekcji lub wyleczenia,
- po zabiegach planowych wdrożenie leczenia przeciwbakteryjnego powinno korelować z wystąpieniem objawów klinicznych,

- po zabiegach w trakcie których doszło do powikłań leczenie przeciwbakteryjne powinno być wdrażane bezzwłocznie,
- także po wystąpieniu urazu penetrującego leczenie przeciwbakteryjne powinno być wdrażane bezzwłocznie.

Zamieszczono również wskazówki dla pobierania badań mikrobiologicznych. Badanie przesiewowe powinien mieć pobrany każdy pacjent, który przyjechał z innego oddziału szpitalnego, ZOL-u lub w ostatnim miesiącu był leczony szpitalnie (pobytu w SOR nie wliczamy). Pacjentowi takiemu należy wymienić wkłucia i cewniki jeśli je posiada, i pobrać koniec CVC, krew z obwodu oraz popłuczyny oskrzelowe, mocz, wymaz z odbytnicy, opisując jako przesiew.

Zalecane badania mikrobiologiczne przy podejrzeniu infekcji to krew z CVC, z obwodu, popłuczyny oskrzelowe oraz mocz, a w uzasadnionych przypadkach PMR. Jeżeli istnieje podejrzenie infekcji odcewnikowej, należy usunąć CVC – końcówkę cewnika (tylko w uzasadnionych przypadkach) oraz krew z obwodu, a popłuczyny oskrzelowe i mocz posłać na badanie mikrobiologiczne. Dodatkowo, przy dodatnich wynikach badań mikrobiologicznych z popłuczyn, moczu (ilość drobnoustrojów 10^3 - 10^5) i braku klinicznych cech infekcji, nie należy stosować leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Wyjątek stanowią pacjenci neutropeniczni oraz chorzy z istotnym deficytem immunologicznym.

Należy natomiast zachować czujność i klinicznie oceniać możliwość chorobotwórczego działania patogenów. Najczęstszą przyczyną dodatnich hodowli bez objawów klinicznych jest kontaminacja materiału lub biofilm, który powstaje na cewnikach, kaniulach i rurkach, używanych do ratowania pacjentów leczonych w OIT.

Objętość krwi, jaką należy pobierać w celu badania mikrobiologicznego próbki, to minimalnie 5 ml, a gdy są problemy z ustaleniem etiologii zakażenia należy pobierać więcej krwi – nawet ok. 10-20 ml oraz powtarzać do maksymalnie trzech pobrań na dobę. Wkłucia centralne i linie tętnicze należy wymieniać co 14, a cewniki Folley'a co 10 dni (z wyjątkiem silikonowych - co 28 dni), z uwagi na tworzący się na nich biofilm.

Poniżej przedstawiono w tabelach sytuacje kliniczne i leki, jakie stosowano według „Nowych zasad” w leczeniu empirycznym, z uwzględnieniem zasad podanych powyżej.

Tab. 1. Zestawienie jednostek chorobowych oraz leków [Zorska, Woron i wsp., AiR, Warszawa 2014]

| | Jednostka chorobowa | Antybiotykoterapia |
|----|---|---|
| 1. | Zapalenie płuc | |
| a) | <4 doby w szpitalu (po intubacji, zabiegu chirurgicznym w immunosupresji) | ceftriakson + ciprofloksacyna |
| b) | >4 doby w szpitalu | ceftriakson + amikacyna |
| c) | w trakcie sterydoterapii | ceftriakson + levofloksacyna |
| d) | z zaburzeniami odporności | cefepim + amikacyna + ciprofloksacyna |
| e) | podejrzenie zakażenia <i>Pneumocystis sp.</i> | trimetoprim / sulfametoksazol |
| f) | z chorobami współistniejącymi- niewydolność nerek, cukrzyca | Ceftriakson+ wankomycyna, w przypadku podejrzenia MRSA – ceftarolina dożylnie 2x1200 mg (uwaga wskazana dawka jest podwojona z uwagi na parametry farmakokinetyczne ceftaroliny |
| g) | wentylacja mechaniczna podejrzenie ; <i>Pseudomonas ssp.</i> <i>Acinetobacterbaumanii</i> | ceftriakson + karbapenem ampicylina / sulbactam |
| h) | zaostrenie POCHP | ciprofloksacyna + ceftazydym |
| i) | zachłystowe zapalenie płuc | metronidazol + antybiotykoterapia 1a) lub 1b) w zależności od etiologii |
| 2. | Szpitalne zakażenia wewnątrzbrzuszne | |
| a) | umiarkowanie ciężkie | ciprofloksacyna + metronidazol |
| b) | ciężkie | meropenem + metronidazol |

Tab. 1. c.d. Zestawienie jednostek chorobowych oraz leków [Zorska, Woroń i wsp., AiR, Warszawa 2014]

| | Jednostka chorobowa | Antybiotykoterapia |
|----|---|--|
| 3. | Pozaszpitalne wewnątrzbrzuszne ze źródłem innym niż drogi żółciowe | |
| a) | średnio ciężkie | ceftriakson + metronidazol |
| b) | ciężkie | meropenem + ciprofloksacyna + metronidazol |
| 4. | biegunka z podejrzeniem Clostridium Difficile | Metronidazol doustnie- jeżeli pierwszy epizod , przy nawrotach wankomycyna 4x125-500 mg doustnie |
| 5. | ciężkie martwicze zapalenie trzustki | meropenem lub ciprofloksacyna + metronidazol |
| 6. | Ostre zapalenie p. żółciowego pozaszpitalne | |
| a) | średnio ciężkie | ceftriakson |
| b) | ciężkie | ciprofloksacyna+metronidazol |
| 7. | zapalenie dróg żółciowych szpitalne | piperacylina/tazobaktam |
| 8. | Zapalenie układu moczowego | |
| a) | średnio ciężki | gentamycyna+ciprofloksacyna |
| b) | podejrzenie urosepsy | meropenem+ ciprofloksacyna, gdy z gruczołu krokowego lewofloksacyna |

Tab. 1. c.d. Zestawienie jednostek chorobowych oraz leków [Zorska, Woroń i wsp., AiR, Warszawa 2014]

| | Jednostka chorobowa | Antybiotykoterapia |
|-----|---|--|
| 9. | pacjent po operacji neurochirurgicznej z drenażem w głowie - gorączkujący z O. Neurochirurgii. | ceftriakson + ciprofloksacyna + wankomycyna |
| 10. | Sepsa(nie hospitalizowana wcześniej w szpitalu) | Meropenem+ciprofloksacyna+wankomycyna+metronidazol |
| 11. | Sepsa(u osób z obniżoną odpornością- np. po chemioterapii , intensywnym leczeniu immunosupresyjnym) | meropenem+amikacyna+wankomycyna+metronidazol+ w uzasadnionych przypadkach podejrzenia tła grzybiczego – kapsfungina lub mikafungina- zależnie od stanu pacjenta, w sytuacji gdy podejrzewamy VRE zamiast wankomycyny zalecany jest linezolid |
| 12. | Urazy penetrujące (brudne rany) | |
| a) | głowy | ceftriakson + metronidazol + ciprofloksacyna |
| b) | klatki piersiowej | meropenem + wankomycyna + ciprofloksacyna + metronidazol |
| c) | brzucha | meropenem + ciprofloksacyna + metronidazol |
| d) | z perforacją układu moczowego | ciprofloksacyna + amikacyna |
| e) | otwarte złamania kości (mnogie) | klindamycyna + ceftriakson |
| f) | politrauma (bez przerwania ciągłości skóry) z towarzyszącą gorączką) | cefuroksym + metronidazol |

Tab.1. c.d. Zestawienie jednostek chorobowych oraz leków [Zorska, Woron i wsp., AiR, Warszawa 2014]

| | Jednostka chorobowa | Antybiotykoterapia |
|-----|--------------------------------|---|
| 13. | pacjent z protezą naczyniową | cefepim 3x1g przez 3 dni, potem jak trzeba ceftriakson 2x1g |
| 14. | Pacjent z gnijącą nogą | Interwencja chirurgiczna+ leczenie zgodnie z posiewem, jeżeli wskazana natychmiastowa antybiotykoterapia należy rozważyć podanie klindamycyny z ciprofloksacyną, rozważyć dodanie linezolidu w przypadku podejrzenia etiologii gronkowcowej – nie wankomycyna !!!!! |
| 15. | Infekcyjne Zapalenie Wsierdzia | Wankomycyna+ Gentamycyna |
| 16. | Zapalenie zatok | Ceftrakson/ cefotaksym + klindamycyna |

Dodatkowo, w celu uniknięcia stosowania leków w zbyt małych dawkach, co mogłoby prowadzić do nieskutecznej terapii i promować narastanie lekooporności wśród mikrobioty, wprowadzono zasady dawkowania antybiotyków stosowanych w leczeniu empirycznym, co prezentuje Tab.2.

Tab.2. Podane dawki są dawkami zalecanymi dla pacjenta o masie ciała ok. 80 kg [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

| Nazwa międzynarodowa leku przeciwbakteryjnego | Zalecane dawkowanie |
|---|---|
| Amikacyna | 1250 mg w 1 dawce dobowej w ciężkich przypadkach, dawki amikacyny mogą być zwiększone do 22,5 mg/kg m.c/ dobę w pojedynczej dawce - konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Ampicylina / sulbaktam | 2 g co 6 godzin- konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek Gdy Acinetobacterbaumani oporny na colistin, to 18-24 g/dobę w 6 dawkach. |
| Cefepim | 2 g co 12 godzin, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można podawać 2 g cefepimu co 8 godzin- konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Ceftazydym | 2 g co 8 godzin, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można podawać 2 g ceftazydymu co 8 godzin - konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Ceftriakson | 2 g co 12 godzin, |
| Cefuroksym | 1,5 g co 8 godzin - konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Cefotaksym | 2x2gi.v u pacjentów >80 kg 2x4gi.v |
| Ciprofloksacyna | 400 mg co 12 godzin - konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |

Tab.2. c.d. Podane dawki są dawkami zalecanymi dla pacjenta o masie ciała ok. 80 kg

| Nazwa międzynarodowa leku przeciwbakteryjnego | Zalecane dawkowanie |
|--|--|
| Cefepim | 2x2 g i.v lub gdy ciężki 3x2 g i.v |
| Ertapenem | 1x1 g i.v |
| Gentamycyna | 5-7 mg/kg mc 1x dobę, dawka w zależności od stanu, w przypadku stosowania leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym modyfikować farmakoterapię w miarę możliwości - konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Imipenem / cylastatyna | 1 g co 6 godzin- konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Klindamycyna | 3-4x 600 mg i.v |
| Linezolid | 600 mg co 12 godzin, w uzasadnionych klinicznie przypadkach co 8 godzin |
| Lewofloksacyna | 750 mg 1 xi.v - w zapaleniu płuc 2x 500 mg i.v - w infekcji układu moczowego |
| Metronidazol | 500 mg co 8 godzin, konieczność modyfikacji dawki przy Cl Kr<10ml/min |

Tab.2. c.d. Podane dawki są dawkami zalecanymi dla pacjenta o masie ciała ok. 80 kg

| Nazwa międzynarodowa leku przeciwbakteryjnego | Zalecane dawkowanie |
|--|--|
| Piperacylina / tazobaktam | 4,5 g co 6 godzin, lek można stosować we wlewach przedłużonych trwających 3-6 godzin, konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Trimetoprim / sulfametoksazol | 960 mg co 12 godzin- konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |
| Tygecyklina | 2x 200 mg pierwsza doba, później 2x 100 mg |
| Wankomycyna | 1 g co 12 godzin, wlew leku nie może być krótszy niż 30 minut z uwagi na zwiększone ryzyko uwalniania histaminy- konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek |

Dodatkowo należy pamiętać o chorych ze zwiększoną objętością dystrybucji, np. w przebiegu sepsy. W takim przypadku dawki antybiotyków hydrofilnych powinny zostać zwiększone. Meropenem do 3 razy dziennie 2-3 g dożylnie, wankomycyna - wlew ciągły nie jest aktualnie zalecany, a monitorowanie stężenia leku w surowicy ze względu na duże różnice międzypersoniczne. Amikacyna zalecana jest w takiej sytuacji w jednej dawce 22,5 mg/kg m.c. na dobę [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018].

Ponadto, należy zawsze brać pod uwagę sytuację kliniczną, w jakiej znajduje się pacjent, i w zależności od niej dostosować skuteczną terapię. Przedstawione powyżej „Nowe zasady” leczenia przeciwdrobnoustrojowego w OIT weszły do użytku w drugiej połowie 2014 roku.

Oceniając zmianę postępowania klinicznego do prowadzenia leczenia przeciw drobnoustrojowego w OIT do analizy włączono 38 lekarzy specjalistów anestezjologii i intensywnej terapii, do których skierowano ankietę dotyczącą stosowania antybiotykoterapii empirycznej w latach 2014-2015. Zadano pytania - na jakiej podstawie i jak często włączają oni empiryczne antybiotyki, czy ich szpitale mapują oddziały oraz czy chcieliby oni skorzystać z jakiejś formy wsparcia w celu prowadzenia empirycznej antybiotykoterapii [załącznik nr. 1].

Ankieta ta miała na celu przeanalizowanie procesu decyzyjnego w celu rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej w OIT, oraz „nastawienie” lekarzy do prowadzenia leczenia empirycznego, opartego na mapach mikrobiologicznych Oddziału.

Udział w ankiecie był dobrowolny i anonimowy. Najwięcej lekarzy pracowało w OIT 10-15 lat - 42%, 5-10 lat - 37%, reszta badanych <5 lat (6%) i powyżej 20 lat (13%). 82% lekarzy poddanych badaniu pracowało w Oddziałach od 6- do 12-łóżkowych.

2. Cel pracy i problemy badawcze

Interdyscyplinarny Oddział Intensywnej Terapii to wielkie wyzwanie, szczególnie biorąc pod uwagę kwestię zakażeń. Hospitalizowani są tu pacjenci ze schorzeniami różnych układów, zarówno leczeni wcześniej w szpitalach, jak i tacy, którzy hospitalizowani nie byli. Stosowanie antybiotykoterapii empirycznej w Oddziałach Intensywnych Terapii jest koniecznością u większości hospitalizowanych pacjentów, a jej prowadzenie wymaga dużej rozważliwości, szczególnie w czasach narastających oporności lekowych wśród bakterii. Lekarz staje przed trudnym wyborem między włączeniem antybiotykoterapii w ramach profilaktyki zakażeń, co w obecnych czasach nabywania przez bakterie wielolekooporności powinno być zminimalizowane, a niejako groźbą opóźnienia włączenia leczenia pacjentowi z rozwijającą się sepsą. W tej sytuacji u najcięższych chorych pacjentów najlepszym wyborem wydaje się racjonalizacja empirycznej antybiotykoterapii, która polega na doborze najbardziej trafnej antybiotykoterapii i włączeniu jej w jak najkrótszym czasie od stwierdzenia infekcji.

Celem podejmowanego badania jest retrospektywna ocena skuteczności wprowadzonego modelu antybiotykoterapii empirycznej, opartej na mapach mikrobiologicznych i porównanie z wcześniejszą formą terapii oraz ocena, czy wprowadzony model skutecznie wspiera decyzje lekarzy pracujących w OIT.

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków w zaleceniach dotyczących polityki antybiotykowej w szpitalach podnosi kwestię racjonalnej antybiotykoterapii, która sprzyja ograniczeniu śmiertelności, kontroli narastania oporności wśród mikroflory szpitalnej oraz obniżania kosztów antybiotykoterapii.

Mapy mikrobiologiczne [Zielińska-Borkowska U., Woroń J., 2018] Oddziału tworzone są przez Zakład Mikrobiologii w drodze opracowania statystycznego materiału mikrobiologicznego, zebranego od pacjentów leczonych w określonym okresie czasu w Interdyscyplinarnym OIT. Materiał mikrobiologiczny używany do opracowania, pobierany jest rutynowo od pacjentów, podczas leczenia w Oddziale, w zależności od potrzeb klinicznych. Każda próbka jest opisywana pod względem miejsca poboru, materiału biologicznego, czasu pobrania oraz stosowanej terapii przeciwdrobnoustrojowej. Do analizy mikrobiologicznej nie są włączane próbki, które są uznane za kontaminację lub zanieczyszczenie materiału biologicznego. W wyniku opracowania tych danych, typowana jest grupa antybiotyków, których spektrum najszerszej pokrywa wyselekcjonowany z poborów materiał mikrobiologiczny. W dalszej kolejności z grupy wytypowanych antybiotyków następuje dobór najodpowiedniejszego, w zależności od penetracji leku do tkanek oraz sytuacji klinicznej

w jakiej chcemy użyć antybiotyku. Wykluczeniu z użycia empirycznego podlegają antybiotyki na które tworzą się oporności wśród mikrobioty szpitalnej. Na podstawie wyżej opisanej metody powstał wzorzec antybiotykoterapii empirycznej, oparty na mapach mikrobiologicznych OIT.

Problemem badawczym jest zatem, retrospektywna ocena skuteczności nowej formuły leczenia empirycznego przeciwdrobnoustrojowego w Oddziale oraz wpływ zmiany sposobu prowadzenia terapii na:

- długość hospitalizacji,
- śmiertelność,
- zachorowalność,
- skuteczność antybiotykoterapii empirycznej.

3. Metody zbierania danych i analizy

Badaniem retrospektywnym objęci zostali pacjenci, wybrani metodą doboru losowego spośród leczonych w latach 2014-2015 w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W grupie badanej (n=49) znajdują się pacjenci leczeni antybiotykoterapią empiryczną opartą na mapach mikrobiologicznych Oddziału. Grupa kontrolna dobrana została poprzez dobór celowy pacjentów z historycznej populacji pacjentów leczonych tradycyjną metodą empirycznego doboru antybiotyków. Analizie statystycznej zostały poddane stosowane leki, wyniki badań mikrobiologicznych, trafność doboru leków, czas stosowania terapii empirycznej, czas leczenia w OIT, śmiertelność oraz wpływ terapii na zachorowalność i chorobowość w badanych grupach.

Normalność rozkładu zmiennych badano za pomocą testu Shapiro-Wilka.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej nr 1072.6120.115.2018 z dn. 24 maja 2018 roku.

3.1. Teren badania i okres

Badaniem zostali objęci pacjenci leczeni w latach 2014-2015 w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

3.2. Grupa badana

Grupę badaną stanowią pacjenci, wytypowani metodą doboru losowego, leczeni w latach 2014-2015, według „Nowych Zasad” w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Są to pacjenci pełnoletni, którzy z powodu stanu zagrożenia życia zostali objęci leczeniem w OIT.

Grupa kontrolna została sparowana pod względem płci, wieku oraz ciężkości stanu ogólnego z populacji pacjentów, leczonych tradycyjną antybiotykoterapią empiryczną w latach 2013-2014.

3.3. Metody badawcze

Badanie jest badaniem retrospektywnym i obejmuje analizę porównawczą obu metod prowadzenia antybiotykoterapii empirycznej w Interdyscyplinarnym Oddziale Intensywnej Terapii.

Badany sposób prowadzenia terapii empirycznej został opracowany we współpracy z Zakładem Mikrobiologii, Farmakologii oraz z klinicystami leczącymi najciężej chorych.

Algorytm został oparty na mapach mikrobiologicznych i dedykowany podejrzeniu określonej jednostki chorobowej, biorąc pod uwagę farmakodynamikę i penetrację leków do tkanek. „Nowe zasady” leczenia pozostają zgodne z rekomendacjami Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [Hryniewicz W., Ozorowski T., Warszawa 2011], które zalecają racjonalną antybiotykoterapię. Dobór empirii zaleca się na podstawie znajomości epidemiologii konkretnego Oddziału.

Wynik badania wnosi nowe podejście do prowadzenia antybiotykoterapii empirycznej w OIT oraz pozwala ograniczyć stosowanie antybiotyków, na które narosła oporność. Badanie pokazuje również możliwość ułatwienia podejmowania decyzji terapeutycznych lekarzom pracującym w OIT i daje im podstawę merytoryczną do stosowania określonej grupy leków. Stosowanie tej metody może również - w perspektywie długofalowej - ujawnić istnienie oraz ograniczyć narastanie lekooporność bakterii, która to lekooporność staje się coraz większym problemem terapeutycznym.

W następstwie stosowania tej metody terapeutycznej możliwe staje się skrócenie czasu hospitalizacji pacjentów w OIT, dzięki szybszemu trafnemu leczeniu przeciwdrobnoustrojowemu.

Dodatkowo wykonano badanie ankietowe wśród lekarzy pracujących w OIT w Małopolsce, obrazujące problem i odpowiadające na pytanie, czy istnieje zapotrzebowanie na tego typu wsparcie decyzji terapeutycznych w OIT.

3.4. Metody analizy statystycznej

Analiza zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) będzie przeprowadzona wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę, kwartyle, minimum oraz maksimum.

Analiza zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) będzie przeprowadzona wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości.

Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach będzie wykonane za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera wtedy, gdy w tabelach pojawią się niskie licznosci oczekiwane.

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach będzie wykonane za pomocą testu t-Studenta (gdy zmienna w tych grupach ma rozkład normalny) lub testu Manna-Whitney'a (w przeciwnym przypadku).

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w trzech i więcej grupach będzie wykonane za pomocą analizy wariancji ANOVA (gdzie zmienna miała w tych grupach rozkład normalny) lub testu Kruskala-Wallisa (w przeciwnym przypadku). Po wykryciu istotnych statystycznie różnic, będą wykonywane analizy post-hoc testem LSD Fishera (w przypadku normalności rozkładu) lub testem Dunna (w przypadku braku normalności), w celu zidentyfikowania różniących się istotnie statystycznie grup.

Analiza wpływu zmiennych ilościowych na zmienną dychotomiczną (dwustanową) będzie wykonana metodą regresji logistycznej. Wyniki będą przedstawione w postaci współczynników OR (odds ratio, iloraz szans) z 95% przedziałem ufności.

Normalność rozkładu zmiennych będzie badana za pomocą testu Shapiro-Wilka.

Analiza statystyczna będzie wykonywana w programie *R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>*

W analizie przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowane będą jako świadczące o istotnych zależnościach.

4. Wyniki badań własnych

4.1. Podejmowanie decyzji o rozpoczęciu leczenia

Grupa badana otrzymywała leczenie zgodne z antybiotykoterapią empiryczną, opartą na mapach mikrobiologicznych opracowanych dla OIT zgodnie ze schematem - „Nowe zasady” (Tab.1). Grupa kontrolna według doświadczenia lekarza prowadzącego.

Wraz ze schematem „Nowe zasady” wprowadzono dodatkowo elementy postępowania epidemiologicznego oraz ustalono kiedy i w jaki sposób należy zlecać i pobierać badania mikrobiologiczne, aby całość postępowania była zgodna i służyła ograniczeniu powstawania oporności wśród bakterii, i sprzyjała szybkiemu oraz trafnemu leczeniu pacjentów z podejrzeniem infekcji.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy specjalistów anestezjologii, pracujących w OIT pokazują, że problem antybiotykoterapii empirycznej w Oddziałach Intensywnej Terapii jest istotny, sprawia trudności decyzyjne, a środowisko lekarskie chętnie stosowałoby empirię opartą na mapach mikrobiologicznych swoich Oddziałów.

W ankiecie skierowanej do specjalistów Anestezjologii i Intensywnej Terapii, pracujących w Małopolsce, odpowiedzi na zadane pytania przedstawiały się następująco:

„Jak często wprowadzacie Państwo antybiotykoterapię empiryczną u swoich pacjentów (po pobraniu posiewów, nie czekając na wynik, gdyż stan pacjenta pogarsza się)?”

Częstość zlecenia antybiotykoterapii empirycznej przedstawia Wykres 1.



Wykres 1. Częstość stosowania antybiotykoterapii empirycznej

59% lekarzy podejmuje takie decyzje co najmniej jeden raz w tygodniu, a jedna trzecia lekarzy włącza leczenie empiryczne kilka razy w tygodniu. Tylko 4% lekarzy nie decyduje się na włączenie leczenia empirycznego i czeka na wynik posiewów.

Następnie zapytano lekarzy: „Czym kierujesz się przy wyborze antybiotyku, empirycznie włączanego w OIT przed wynikiem posiewu?”

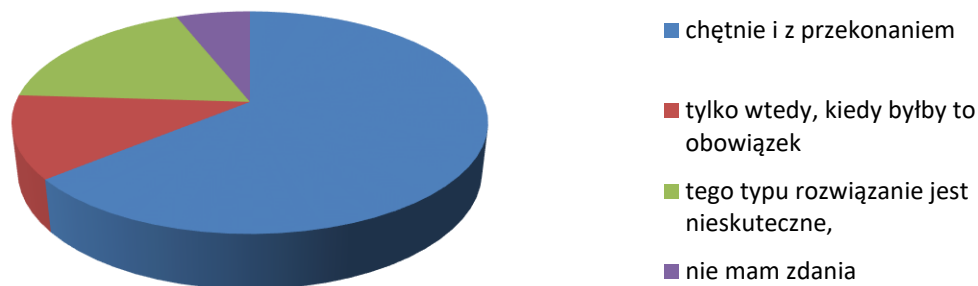
Prawie 60% lekarzy stwierdziło, że własnym doświadczeniem, 28% kierowało się zaleceniami pracowni mikrobiologicznej dla Oddziału, a 10 % uzasadniło swój wybór jedynie przekonaniem o skuteczności podejmowanej terapii.



Wykres 2. Decyzja o wyborze antybiotykoterapii empirycznej

Badanie ankietowe pokazało, że 86% lekarzy pracuje w Oddziałach, w których są tworzone mapy mikrobiologiczne, ale w żadnym nie istnieją procedury wskazujące na obecność schematów antybiotykoterapii empirycznej, opartej na mapach.

Czy stosowałbyś schemat antybiotykoterapii empirycznej oparty na mapach empirycznych Oddziału?



Wykres 3. Stosowanie schematu antybiotykoterapii empirycznej

Lekarzy zapytano o chęć skorzystania ze schematu antybiotykoterapii empirycznej, który wspomagałby ich decyzje terapeutyczne w Oddziale Intensywnej Terapii.

Ponad połowa lekarzy chętnie wspomogłaby swoje decyzje takim schematem i uznała to za dobrą formę prowadzenia empirii. 18% lekarzy uznała proponowaną metodę za zbędną i nieskuteczną.

4.2. Charakterystyka grupy badanej i porównanie z grupą kontrolną

4.2.1. Wiek

Grupy nie różniły się wiekiem (Wykres 4, $p=0,99$).

Tab.3. Wiek badanych grup

| Grupa | Wiek [lata] | | | | | | | | p * |
|-----------------|-------------|---------|-------|---------|-----|-----|-------|------|------|
| | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | |
| Grupa kontrolna | 55 | 62,78 | 17,81 | 64 | 27 | 92 | 54 | 76,5 | 0,99 |
| Grupa badana | 49 | 62,76 | 18,35 | 64 | 17 | 97 | 53 | 78 | |
| Łącznie | 104 | 62,77 | 17,98 | 64 | 17 | 97 | 53,75 | 77 | |

* Brak normalności rozkładu w grupach, test Manna-Whitney'a

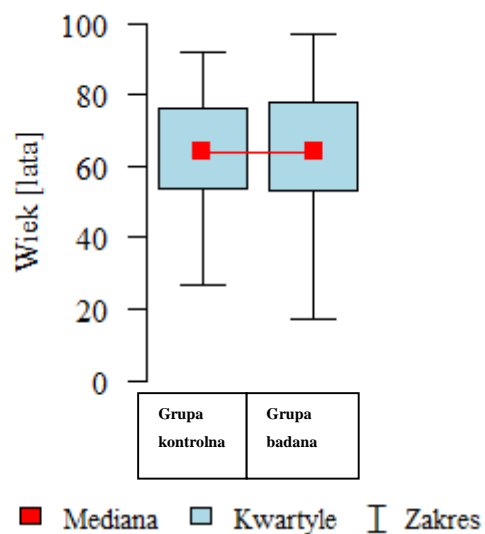
N - liczność grupy

Q1 - kwartył dolny

Q3 - kwartył górny

SD - odchylenie standardowe

P - poziom istotności statystycznej



Wykres 4. Porównanie wieku grupy badanej i kontrolnej.

4.2.2. Płeć

Grupy nie różniły między sobą pod względem płci (Wykres 5, $p=0,945$).

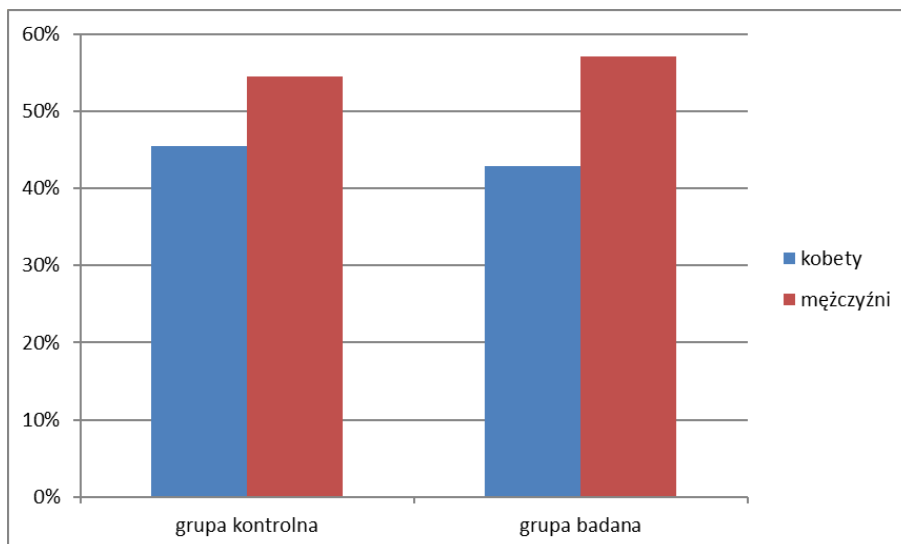
Tab. 4. Płeć badanych grup

| Płeć | Grupa kontrolna (N=55) | | Grupa badana (N=49) | | Łącznie (N=104) | | p * |
|-----------|------------------------|-------|---------------------|-------|-----------------|-------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Kobiety | 25 | 45,45 | 21 | 42,86 | 46 | 44,23 | 0,945 |
| Mężczyźni | 30 | 54,55 | 28 | 57,14 | 58 | 55,77 | |

* Test chi-kwadrat

N - liczność grupy

p - poziom istotności statystycznej



Wykres 5. Udział kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.

4.2.3. Czas hospitalizacji

Grupy różniły się czasem hospitalizacji. W grupie badanej był on krótszy (Wykres 6, $p=0,021$).

Tab. 5. Czas hospitalizacji badanych grup

| Grupa | Czas hospitalizacji [dni] | | | | | | | | p * |
|-----------------|---------------------------|---------|-------|---------|-----|-----|------|------|-------|
| | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | |
| Grupa kontrolna | 54 | 16,06 | 11,98 | 14,5 | 1 | 54 | 6,25 | 22 | 0,021 |
| Grupa badana | 49 | 10,88 | 9,63 | 8 | 2 | 46 | 5 | 14 | |
| Łącznie | 103 | 13,59 | 11,18 | 10 | 1 | 54 | 5,5 | 17,5 | |

* Brak normalności rozkładu w grupach, test Manna-Whitney'a

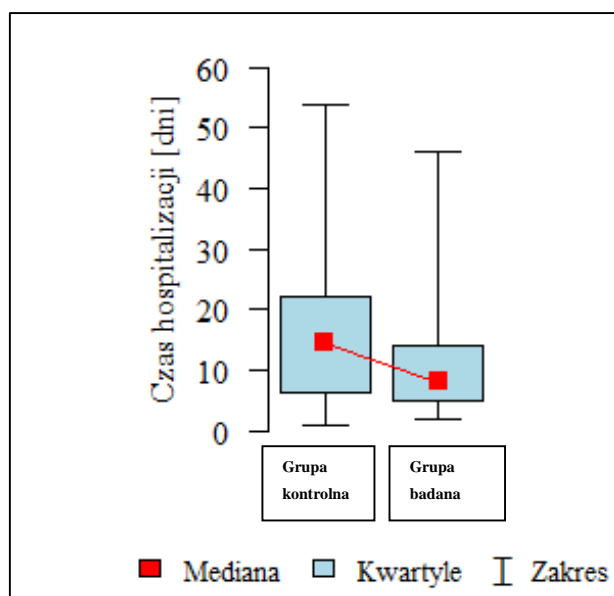
N - liczność grupy

Q1 - kwartył dolny

SD - odchylenie standardowe

Q3 - kwartył górny

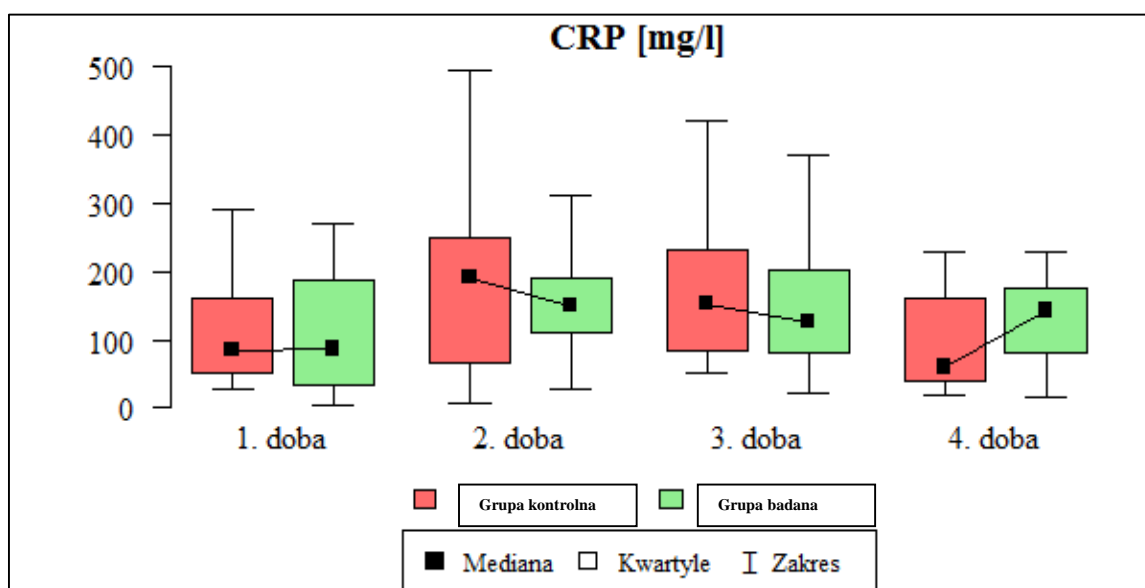
p - poziom istotności statystycznej



Wykres 6. Czas hospitalizacji w grupie kontrolnej i badanej

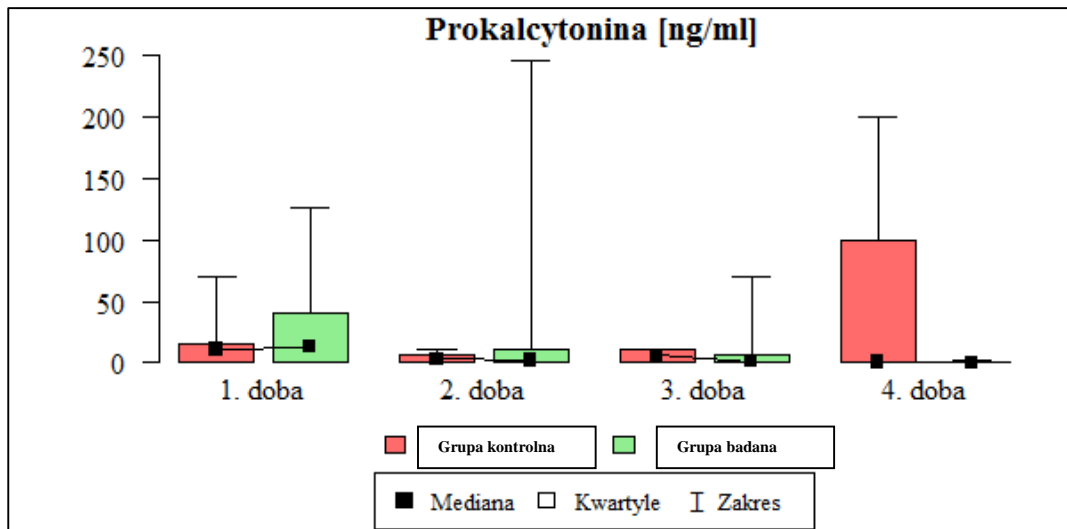
4.3. Porównanie i ocena parametrów zapalnych

4.3.1. Stężenie białka C-reaktywnego



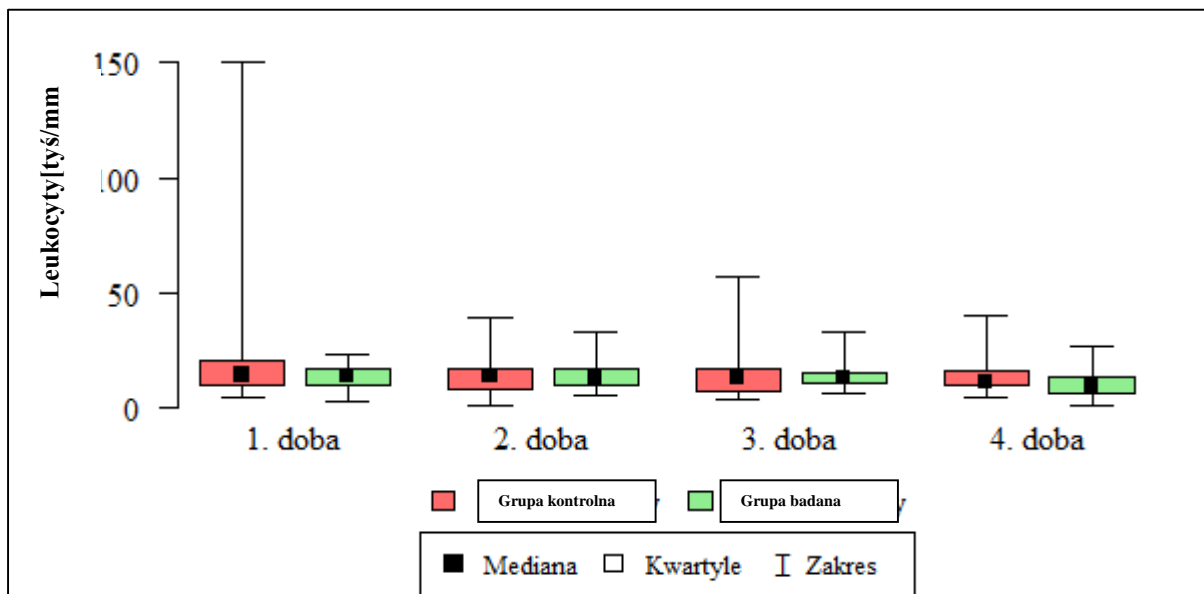
Wykres 7. Stężenie białka C-Reaktywnego (CRP) w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia

4.3.2. Stężenie prokalcytoniny



Wykres 8. Stężenie prokalcytoniny w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia

4.3.3. Poziom leukocytozy



Wykres 9. Poziom leukocytozy w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia

Analiza parametrów zapalnych w obu grupach w 1,2,3 i 4 dobie nie wykazała różnic ($p > 0,05$), jednak obserwując wartości prokalcytoniny w grupie badanej zaobserwowano zdecydowany trend spadkowy w stosunku do grupy kontrolnej.

4.4. Kryteria włączenia antybiotykoterapii u pacjenta.

4.4.1. Temperatura ciała >38,5 °C do 4. doby hospitalizacji

Tab.6. Rozpoczęcie antybiotykoterapii do 4. doby hospitalizacji

| | Brak gorączki do 4. doby (N=61) | | Gorączka do 4. doby (N=33) | | p * |
|--------------------|------------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Brak AE do 4. doby | 27 | 44,26 | 2 | 6,06 | <0,001 |
| AE do 4. doby | 34 | 55,74 | 31 | 93,94 | |

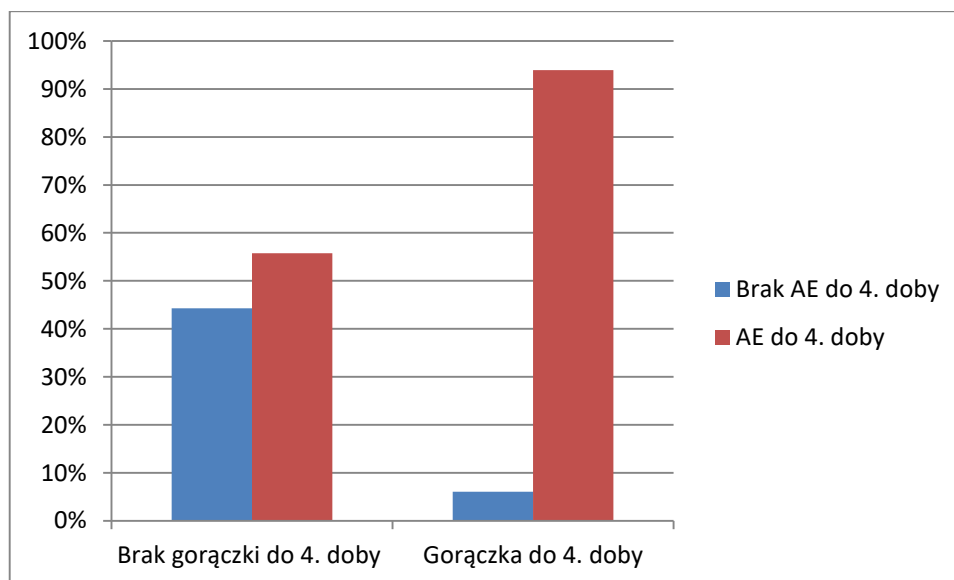
* Test chi-kwadrat

N - liczność grupy

AE - antybiotykoterapia empiryczna

p - poziom istotności statystycznej

brak AE - brak antybiotykoterapii empirycznej



Wykres 10. Rozpoczęcie antybiotykoterapii do 4 doby hospitalizacji

Temperatura >38 stopni była istotnym czynnikiem ($p < 0,05$) włączenia przez lekarzy antybiotykoterapii empirycznej u pacjentów przed upływem 4. doby hospitalizacji.

4.4.2. Temperatura ciała >38,5 °C po upływie 4. dobie hospitalizacji

Tab. 7. Rozpoczęcie antybiotykoterapii po 4. dobie hospitalizacji

| | Brak gorączki po 4. dobie (N=67) | | Gorączka po 4. dobie (N=30) | | p * |
|---------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------------|-------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Brak AE po 4. dobie | 67 | 100,00 | 12 | 40,00 | <0,001 |
| AE po 4. dobie | 0 | 0,00 | 18 | 60,00 | |

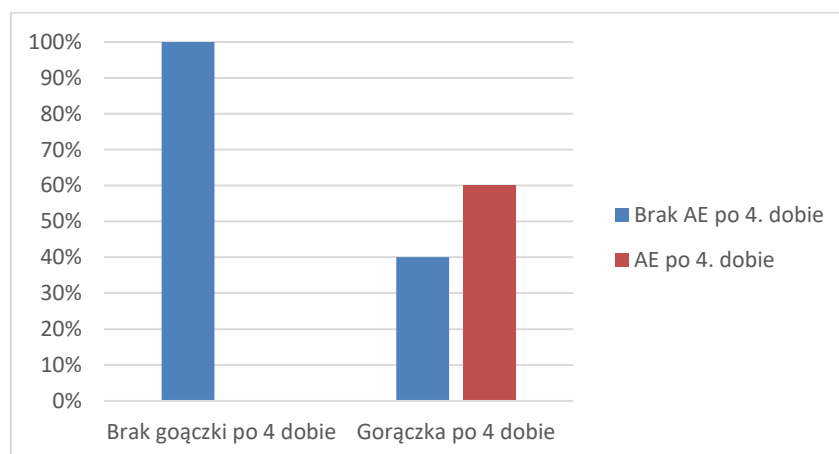
* Test chi-kwadrat

N - liczność grupy

AE - antybiotykoterapia empiryczna

p - poziom istotności statystycznej

brak AE - brak antybiotykoterapii empirycznej



Wykres 11. Rozpoczęcie antybiotykoterapii po upływie 4. dobie hospitalizacji

Wartość p jest niższa od 0,05($p < 0,05$) a więc temperatura ciała powyżej 38,5 stopnia była istotnym statystycznie czynnikiem włączenia antybiotykoterapii empirycznej przez lekarzy po 4. dobie hospitalizacji w OIT.

Żaden niegorączkujący pacjent nie miał włączonej antybiotykoterapii empirycznej po upływie 4. dobie hospitalizacji.

4.4.3. Poziom leukocytozy

Tab.8. Wpływ poziomu leukocytozy na stosowanie antybiotykoaterapii empirycznej

| Doba | AE | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | p * |
|------|---------|----|---------|-------|---------|------|------|-------|-------|-------|
| 1 | Brak AE | 11 | 12,64 | 5,9 | 12,5 | 3,26 | 23,7 | 8,76 | 16,75 | 0,245 |
| | AE | 90 | 17,35 | 17,67 | 14,3 | 4,6 | 150 | 10,7 | 19 | |
| 2 | Brak AE | 8 | 14,82 | 4,49 | 16,61 | 6,2 | 19 | 11,92 | 17,88 | 0,442 |
| | AE | 84 | 14,28 | 7,15 | 12,7 | 1,52 | 39 | 8,6 | 17 | |
| 3 | Brak AE | 6 | 12,7 | 5,92 | 15,55 | 3,9 | 17,5 | 8,55 | 17 | 0,967 |
| | AE | 82 | 14,3 | 8,53 | 13 | 4,5 | 57 | 9 | 16,91 | |
| 4 | Brak AE | 4 | 10,62 | 10,73 | 8,92 | 1,65 | 23 | 1,65 | 17,9 | 0,777 |
| | AE | 68 | 12,7 | 7,43 | 11,1 | 1,25 | 40 | 9,36 | 14,25 | |

* Brak normalności rozkładu w grupach, test Manna-Whitney'a

N - liczność grupy

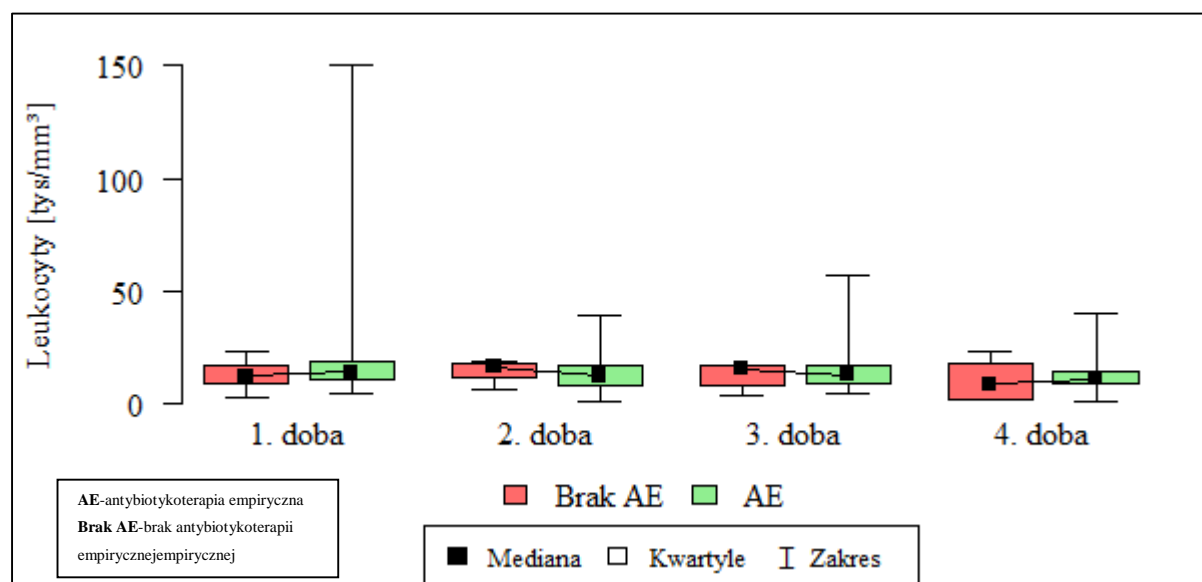
Q1 - kwartył dolny Q3 - kwartył górny

SD - odchylenie standardowe

p - poziom istotności statystycznej

AE - antybiotykoaterapia empiryczna

brak AE - brak antybiotykoaterapii empirycznej



Wykres 12. Wpływ poziomu leukocytozy na stosowanie antybiotykoaterapii empirycznej

Rozpoczęcie antybiotykoterapii empirycznej do 4 doby hospitalizacji nie zależało od poziomu leukocytozy ($p > 0,05$).

4.4.4. Wartość CRP

Tab.9. Wpływ poziomu CRP na stosowanie antybiotykoterapii empirycznej

| Doba | AE | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | p * |
|------|---------|----|---------|--------|---------|------|-----|-------|--------|-------|
| 1 | Brak AE | 8 | 67,75 | 37,06 | 70 | 17 | 110 | 35,5 | 101,75 | 0,178 |
| | AE | 58 | 117,6 | 83,34 | 87 | 5 | 290 | 50 | 175,25 | |
| 2 | Brak AE | 5 | 134,4 | 98,32 | 150 | 20 | 228 | 46 | 228 | 0,503 |
| | AE | 40 | 170,84 | 104,3 | 150 | 6,5 | 496 | 87 | 232 | |
| 3 | Brak AE | 3 | 187,67 | 107,96 | 250 | 63 | 250 | 156,5 | 250 | 0,606 |
| | AE | 33 | 161,39 | 112,59 | 126 | 21 | 420 | 80 | 180 | |
| 4 | Brak AE | 3 | 213,33 | 28,87 | 230 | 180 | 230 | 205 | 230 | 0,013 |
| | AE | 31 | 109,47 | 69,87 | 96 | 14,5 | 228 | 40 | 159 | |

* Brak normalności rozkładu w grupach, test Manna-Whitney'a

N - liczność grupy

Q1 - kwartył dolny

SD - odchylenie standardowe

Q3 - kwartył górny

p - poziom istotności statystycznej

AE - antybiotykoterapia empiryczna

brak AE - brak antybiotykoterapii empirycznej

Poziom białka C-reaktywnego, czyli CRP w 4. dobie hospitalizacji był istotnym czynnikiem rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej ($p = 0,013$).

4.5. Przeżycie pacjentów hospitalizowanych w OIT

4.5.1. Zależność między wiekiem pacjenta a zgonem wśród pacjentów OIT

Wiek wpływa istotnie na ryzyko zgonu ($p < 0,05$). OR wynosi 1,04, a więc każdy kolejny rok życia podnosi to ryzyko o 6,4%.

Tab. 10. Ryzyko zgonu w OIT związane z wiekiem

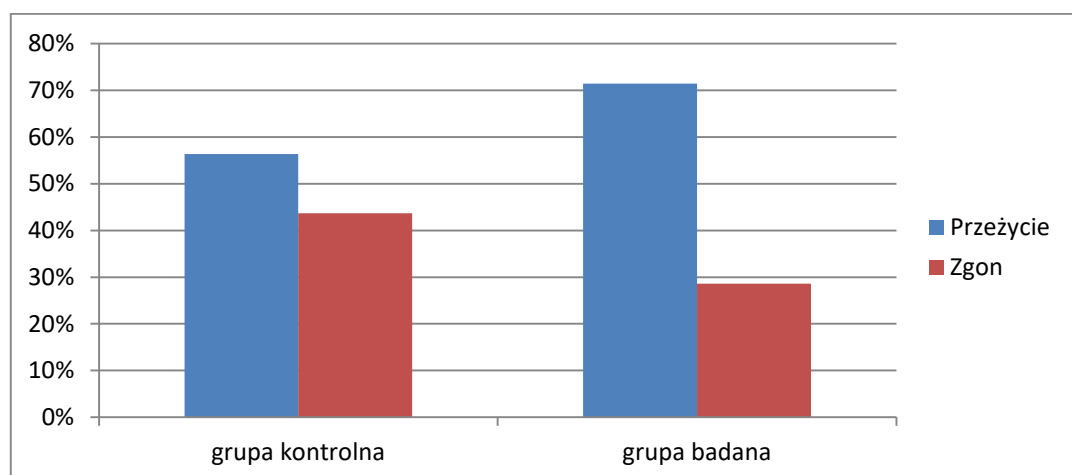
| Zmienna | OR | 95% CI | | p |
|-------------|-------|--------|-------|-------|
| Wiek [lata] | 1,064 | 1,02 | 1,109 | 0,004 |

4.5.2. Przeżycie w zależności od stosowanej metody antybiotykoterapii empirycznej

Tab. 11. Przeżycie w grupie badanej i kontrolnej

| Stan pacjenta | Grupa kontrolna (N=55) | | Grupa badana (N=49) | | Łącznie (N=104) | | p * |
|---------------|---------------------------|-------|------------------------|-------|--------------------|-------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Przeżycie | 31 | 56,36 | 35 | 71,43 | 66 | 63,46 | 0,165 |
| Zgon | 24 | 43,64 | 14 | 28,57 | 38 | 36,54 | |

* Test chi-kwadrat



Wykres 13. Rozkład procentowy pacjentów, którzy przeżyli do wypisu poza OIT w grupie badanej i kontrolnej

Przeżycie w grupie badanej pacjentów było wyższe i wynosiło 71%, w grupie kontrolnej 56%, nie była to jednak zależność istotna statystycznie ($p > 0,05$).

4.6. Struktura stosowania leczenia empirycznego w obu grupach

Analizowane grupy różniły się częstością stosowania ($p < 0,05$): amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyną, meropenemem, ceftriaxonem, wankomycyną i ceftazydymem.

Amoksycylinę z kwasem klavulanowym częściej stosowano w grupie kontrolnej, natomiast ciprofloksacynę, meropenem, ceftriaxon, wankomycynę i ceftazydym w grupie badanej (Tab. 10).

Tab. 12. Porównanie zastosowanych leków w badanych grupach

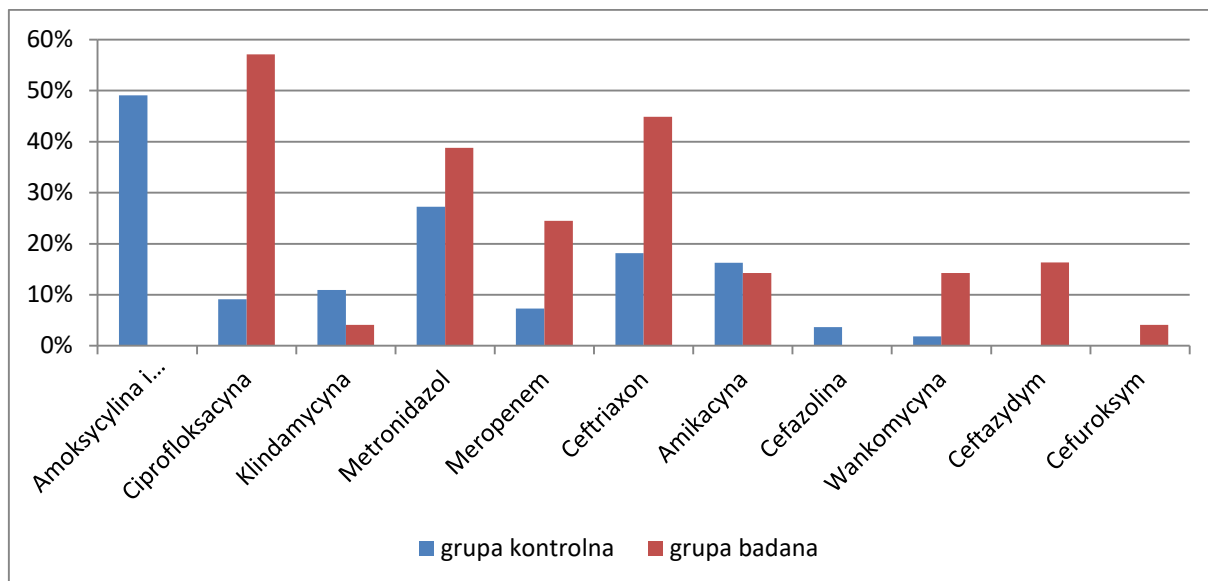
| Odpowiedź | Grupa kontrolna (N=55) | | Grupa badana (N=49) | | Łącznie (N=104) | | p ** |
|-------------------------------|------------------------|-------|---------------------|-------|-----------------|-------|---------|
| | N | % * | N | % * | N | % * | |
| Amoksycylinaikwask lavulanowy | 27 | 49,09 | 0 | 0,00 | 27 | 25,96 | <0,001 |
| Ciprofloksacyna | 5 | 9,09 | 28 | 57,14 | 33 | 31,73 | <0,001 |
| Klindamycyna | 6 | 10,91 | 2 | 4,08 | 8 | 7,69 | 0,276 F |
| Metronidazol | 15 | 27,27 | 19 | 38,78 | 34 | 32,69 | 0,299 |
| Meropenem | 4 | 7,27 | 12 | 24,49 | 16 | 15,38 | 0,031 |
| Ceftriaxon | 10 | 18,18 | 22 | 44,90 | 32 | 30,77 | 0,006 |
| Amikacyna | 9 | 16,3 | 7 | 14,29 | 16 | 15,38 | 0,983 |
| Cefazolina | 2 | 3,64 | 0 | 0,00 | 2 | 1,92 | 0,497 F |
| Wankomycyna | 1 | 1,82 | 7 | 14,29 | 8 | 7,69 | 0,025 F |
| Ceftazydym | 0 | 0,00 | 8 | 16,33 | 8 | 7,69 | 0,002 F |
| Cefuroksym | 0 | 0,00 | 2 | 4,08 | 2 | 1,92 | 0,22 F |

* Odsetki nie sumują się do 100%, gdyż było to pytanie wielokrotnego wyboru (u każdego pacjenta stosowanych mogło być po kilka antybiotyków)

** Test chi-kwadrat, F = Dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

N - liczność grupy

p - poziom istotności statystycznej



Wykres 14. Porównanie zastosowanych leków w badanych grupach.

4.6.1. Zastosowanie antybiotykoterapii empirycznej

W grupie badanej, kierując się wskazaniami klinicznymi i danymi z mapy mikrobiologicznej, antybiotykoterapię empiryczną we wczesnym okresie (do 4. doby hospitalizacji w OIT) włączano niezależnie od temperatury ciała.

Natomiast, rozpoczynając od 5. doby hospitalizacji temperatura ciała powyżej 38,5 °C była istotnym czynnikiem włączenia antybiotykoterapii empirycznej ($p < 0,001$) u pacjentów leczonych w OIT.

W grupie kontrolnej antybiotykoterapia empiryczna była stosowana wyłącznie po epizodzie wzrostu temperatury ciała pacjenta powyżej 38,5°C, zarówno we wczesnym okresie hospitalizacji w OIT jak i późnym ($p < 0,001$).

Poziom leukocytozy i CRP nie był istotnym predykatorem do włączenia wczesnej antybiotykoterapii empirycznej poniżej 4. doby terapii w obu grupach.

Jednak u pacjentów leczonych w OIT powyżej czwartej doby, wzrost CRP okazał się istotnym czynnikiem włączenia antybiotykoterapii empirycznej w grupie zarówno badanej jak i kontrolnej.

Tab. 13. Czynniki wpływające na decyzję o włączeniu antybiotykoterapii empirycznej u pacjentów leczonych w OIT

| Doba | AE | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | p |
|------|---------|----|---------|--------|---------|------|-----|-------|--------|-------|
| 1 | Brak AE | 8 | 67,75 | 37,06 | 70 | 17 | 110 | 35,5 | 101,75 | 0,178 |
| | AE | 58 | 117,6 | 83,34 | 87 | 5 | 290 | 50 | 175,25 | |
| 2 | Brak AE | 5 | 134,4 | 98,32 | 150 | 20 | 228 | 46 | 228 | 0,503 |
| | AE | 40 | 170,84 | 104,3 | 150 | 6,5 | 496 | 87 | 232 | |
| 3 | Brak AE | 3 | 187,67 | 107,96 | 250 | 63 | 250 | 156,5 | 250 | 0,606 |
| | AE | 33 | 161,39 | 112,59 | 126 | 21 | 420 | 80 | 180 | |
| 4 | Brak AE | 3 | 213,33 | 28,87 | 230 | 180 | 230 | 205 | 230 | 0,013 |
| | AE | 31 | 109,47 | 69,87 | 96 | 14,5 | 228 | 40 | 159 | |

N - liczność grupy

Q1 - kwartył dolny

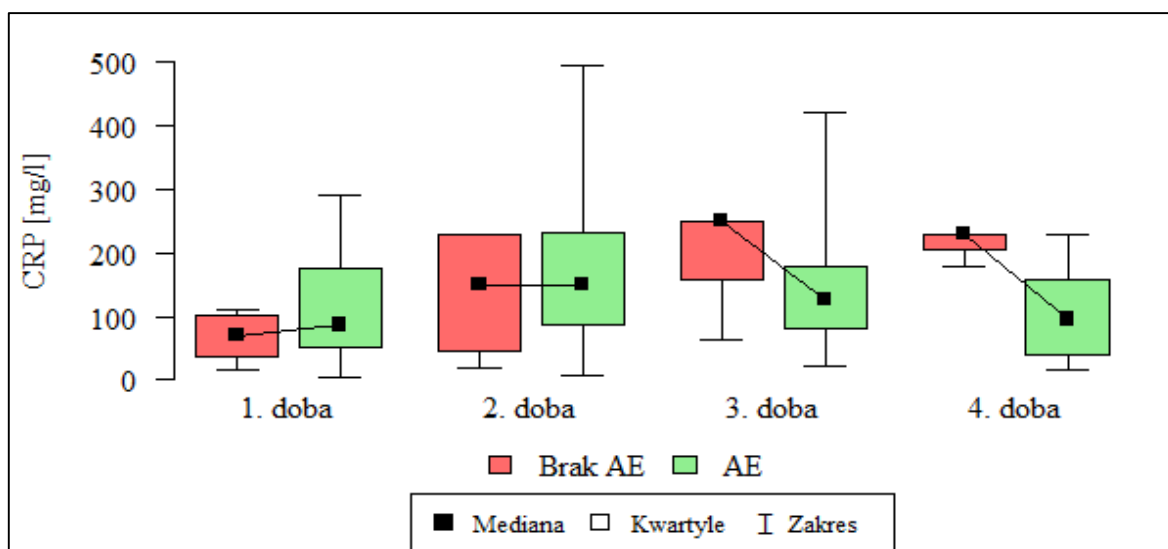
SD - odchylenie standardowe

Q3 - kwartył górny

p - poziom istotności statystycznej

AE - antybiotykoterapia empiryczna

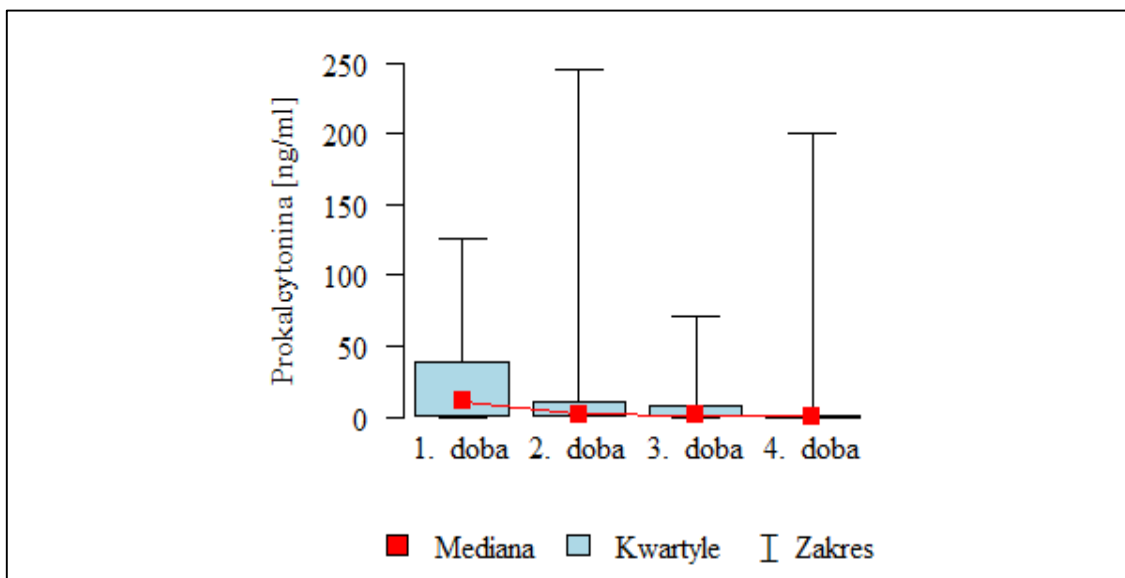
Brak AE - brak antybiotykoterapii empirycznej



Wykres 15. W grupie badanej częściej oceniano dodatkowo poziom prokalcytoniny i monitorowano jej trendy niż w grupie kontrolnej

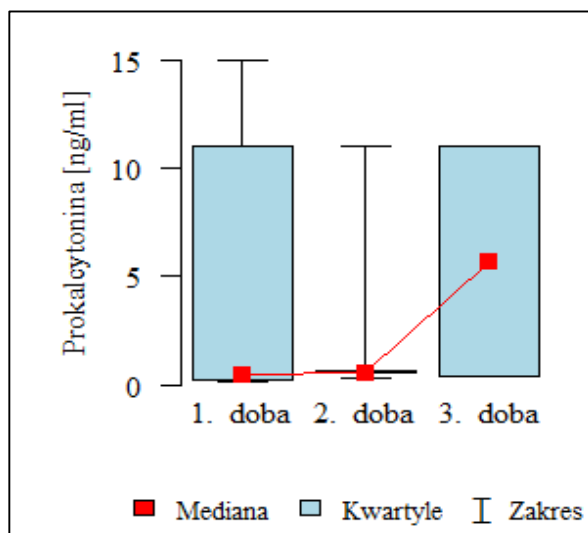
Trendy poziomu prokalcytoniny wśród pacjentów z trafną antybiotykoterapią empiryczną oraz z nietrafną antybiotykoterapią empiryczną.

Antybiotykoterapia skuteczna



Wykres 16. Trend poziomu prokalcytoniny u pacjentów, którzy otrzymywali trafną antybiotykoterapię

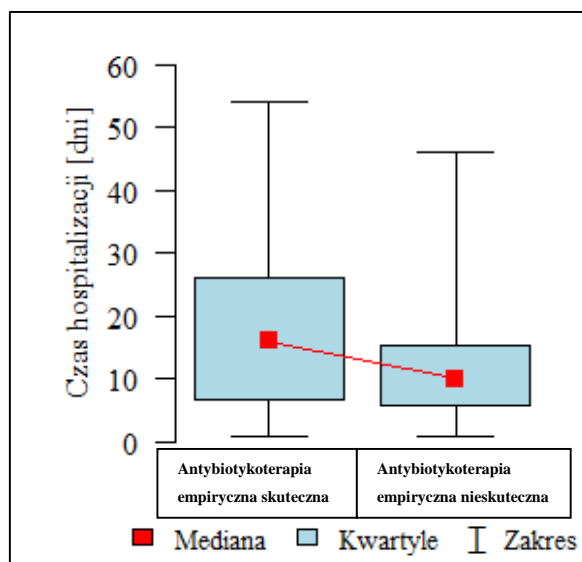
Antybiotykoterapia nieskuteczna



Wykres 17. Trend poziomu prokalcytoniny u pacjentów, którzy otrzymywali antybiotykoterapię empiryczną, która była skuteczna wobec wyizolowanej mikrobioty.

4.6.2. Skuteczność leczenia

Trafność antybiotykoterapii a czas hospitalizacji w OIT



Wykres 18. Trafność antybiotykoterapii a czas hospitalizacji w OIT wśród pacjentów poddanych analizie

Tab. 14. Skuteczność antybiotykoterapii a czas hospitalizacji w OIT wśród pacjentów poddanych analizie

| | N | Średnia | SD | Mediana | Min | Max | Q1 | Q3 | p* |
|-----------------|----|---------|-------|---------|-----|-----|------|------|-------|
| AE nieskuteczna | 44 | 17,41 | 12,27 | 16 | 1 | 54 | 6,75 | 26 | 0,059 |
| AE skuteczna | 39 | 12,69 | 10,5 | 10 | 1 | 46 | 6 | 15,5 | |

* Brak normalności rozkładu w grupach, test Manna-Whitney'a

N - liczność grupy

Q1 - kwartył dolny

SD - odchylenie standardowe

Q3 - kwartył górny

p - poziom istotności statystycznej

AE - antybiotykoterapia empiryczna

Zależność ta nie wykazała istotności statystycznej ($p > 0,05$), wyniki wskazują jednak wyraźne skrócenie czasu leczenia w OIT kiedy empiryczne leczenie jest skuteczne.

4.6.3. Wpływ skutecznej antybiotykoterapii na przeżycie w OIT

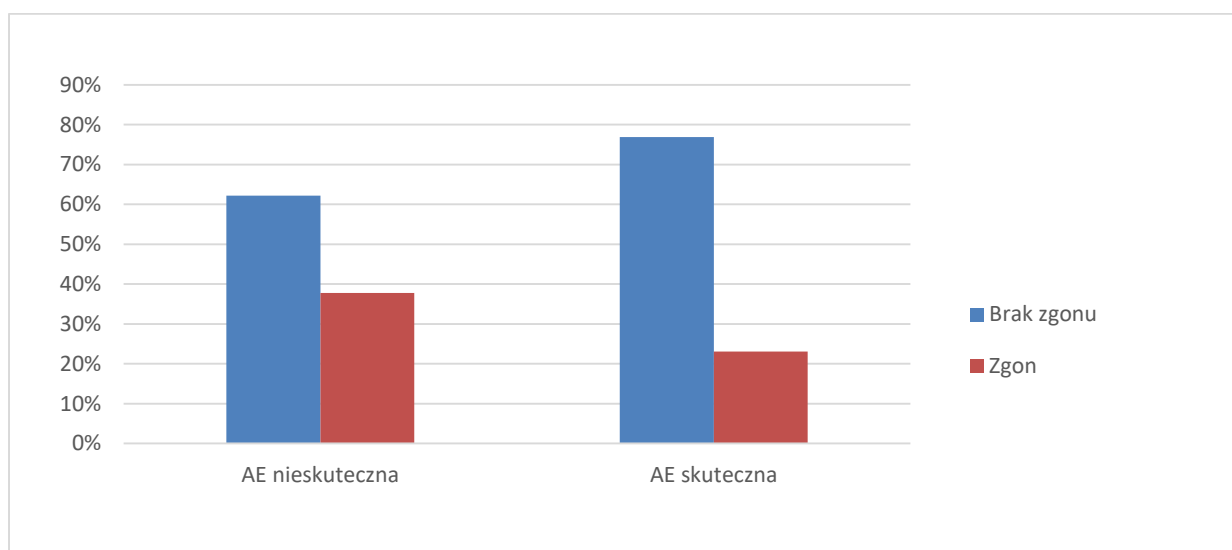
Tab. 15. Zależność między trafnością antybiotykoterapii a zgonem w OIT

| | AE nieskuteczna (N=45) | | AE skuteczna (N=39) | | p * |
|------------|------------------------|-------|---------------------|-------|-------|
| | N | % | N | % | |
| Brak zgonu | 28 | 62,22 | 30 | 76,92 | 0,224 |
| Zgon | 17 | 37,78 | 9 | 23,08 | |

* Test chi-kwadrat

N - liczność grupy

p - poziom istotności statystycznej



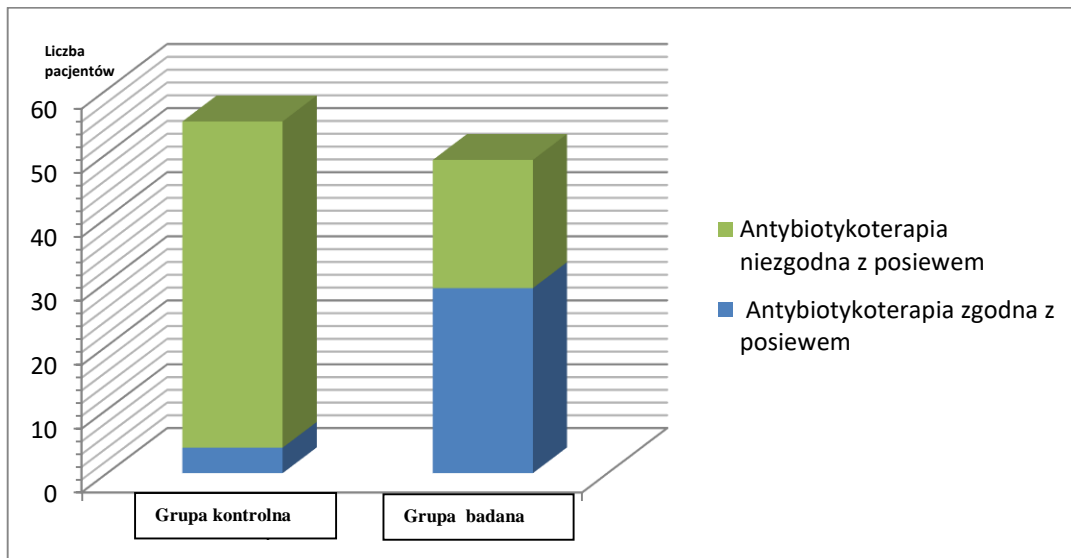
Wykres 19. Zależność między skutecznością antybiotykoterapii a zgonem w OIT

Liczba zgonów w grupie pacjentów leczonych trafną antybiotykoterapią jest mniejsza i wynosi 23%, podczas gdy liczba zgonów wśród pacjentów z antybiotykoterapią empiryczną nieskuteczną jest wyższa i wynosiła ponad 37%. Zależność między skutecznością antybiotykoterapii a zgonem w OIT nie jest istotna statystycznie ($p > 0,05$).

4.7. Skuteczność antybiotykoterapii empirycznej

Z analiz grupy badanej -algorytm leczenia oparty na mapach mikrobiologicznych Oddziału wynika, że antybiotykoterapia empiryczna była skuteczna w 59% oraz zgodna z wynikami badań otrzymanych z Pracowni Mikrobiologii-materiał mikrobiologiczny został

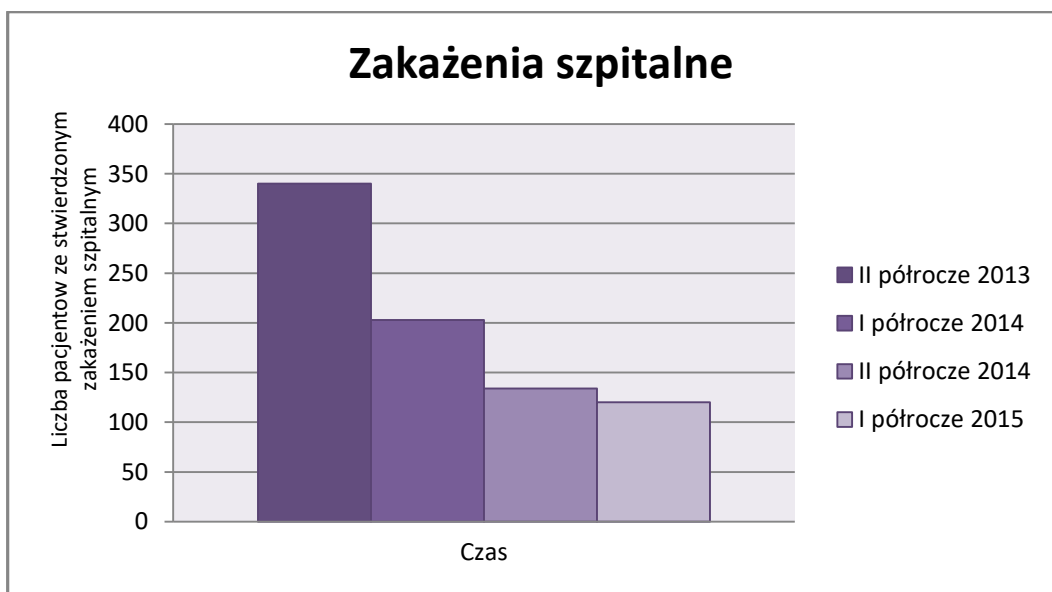
pobrane przed włączeniem leczenia empirycznego. Natomiast w grupie kontrolnej, opartej na „Dawnych zasadach” obserwowano zgodność z wynikiem antybiogramu tylko w 8%.



Wykres 20. Skuteczność antybiotykoterapii w grupie badanej i kontrolnej

Zgodność antybiotykoterapii empirycznej została stwierdzona na podstawie wyników posiewów z Zakładu Mikrobiologii, które były pobierane przed włączeniem leczenia (MIC <2, lub S-sensitive tam, gdzie nie określono MIC).

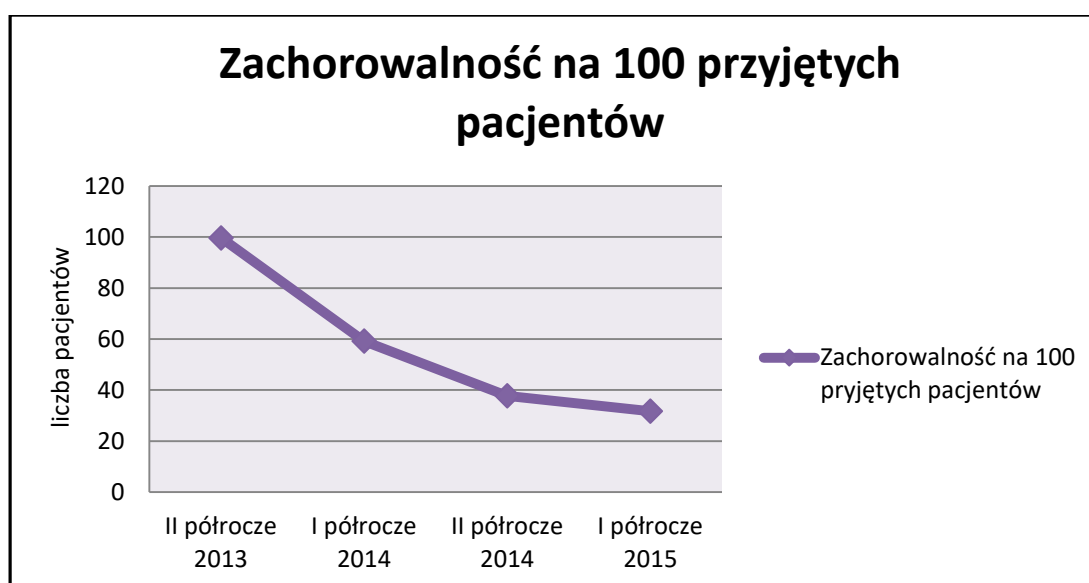
4.8. Wpływ zastosowanej metody na epidemiologię Oddziału



Wykres 21. Zmniejszanie się liczby zakwalifikowanych zakażeń szpitalnych w Oddziale Intensywnej Terapii

Zmniejszanie się liczby zakwalifikowanych zakażeń szpitalnych oraz zachorowalności w Oddziale po wdrożeniu procedury leczenia antybiotykoterapią empiryczną opartej na mapach mikrobiologicznych Oddziału.

Zachorowalność to liczba nowych przypadków zdarzeń dotyczących stanu zdrowia np. rozwój określonej choroby, które mają miejsce w określonym czasie i w obrębie określonej populacji. Zachorowalność jest także miarą ryzyka doświadczenia zdarzenia dotyczącego stanu zdrowia w określonym czasie. Po wprowadzeniu zmian w stosowaniu antybiotykoterapii empirycznej w OIT, opisywanych w grupie badanej zaobserwowano spadek zachorowalności na choroby o etiologii bakteryjnej.



Wykres 22. Zmniejszenie zachorowalności w Oddziale po wdrożeniu procedury leczenia antybiotykoterapią empiryczną opartej na mapach mikrobiologicznych Oddziału.

5. Dyskusja

Organizacja leczenia empirycznego przeciwdrobnoustrojowego w wieloprofilowym OIT jest bardzo skomplikowanym i żmudnym procesem. Trwają poszukiwania najlepszej metody, stawianych jest wiele pytań i sprawdzane są najodpowiedniejsze drogi prowadzenia antybiotykoterapii empirycznej w OIT. Problem został dostrzeżony już kilkanaście lat temu przez zespoły eksperckie, zajmujące się narastaniem oporności wśród bakterii oraz towarzystwa intensywnych terapii i chorób zakaźnych w wielu krajach.

Towarzystwo Chorób Zakaźnych w USA (Infectious Diseases Society of America - IDSA) wydało wytyczne, oparte na analizie artykułów opublikowanych w Pub Med, a dotyczących sposobu stosowania antybiotyków u pacjentów w stanie ciężkim. Powiązано sposób stosowania antybiotykoterapii empirycznej u najciężej chorych z ilością szczepów wielolekoopornych, obserwowanych w zależności od sposobu prowadzenia terapii w Oddziale [Dellit T.H., Owens R.C. i wsp., 2007].

W badaniu własnym wykazano taką samą zależność, istniejącą między sposobem doboru empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego a ilością zakażeń w oddziale oraz czasem trwania terapii w OIT. Średni czas trwania leczenia w OIT pacjentów ze skuteczną antybiotykoterapią empiryczną wynosił 12,69 doby (+/- SD 10,5), a u pacjentów z leczeniem empirycznym nieskutecznym - 17,47 doby (+/-SD 12,27). Zachorowalność podczas leczenia w OIT na choroby bakteryjne w okresie, kiedy terapia empiryczna była skuteczna zaledwie w 8%, wynosiła 95/100 pacjentów, a po wprowadzeniu zmian zachorowalność spadła aż do 33/100 pacjentów, co potwierdzają badaniami Garnacho-Montero J., Luyt C.E. oraz Vincenta J.L [Garnacho-Montero J., 2008, Luyt C.E., 2014, Vincenta J.L., 2009]

Zaobserwowano również, że wprowadzenie algorytmu stosowania antybiotyków w Oddziale Intensywnej Terapii powoduje zwrócenie większej uwagi na czas trwania leczenia, a zatem zmniejsza prawdopodobieństwo promowania narastania lekooporności wśród bakterii. Do takich samych wniosków prowadzi analiza przedstawiona przez Dellita i Owensa [Dellit T.H., Owens R.C., 2007].

Trudności prowadzenia terapii przeciwdrobnoustrojowej związane są z bardzo różnorodną grupą pacjentów w stanie nagłego pogorszenia zdrowia, zarówno przyjmowanych z innych oddziałów szpitalnych, jak i spoza szpitala. W badaniu własnym wykazano, iż antybiotykoterapia stosowana w grupie kontrolnej była skuteczna i trafna zaledwie w kilku procentach zleconych terapii. Skuteczność terapii empirycznej przekłada się znacząc na

przeżycie pacjentów leczonych w OIT co potwierdzają badania Alvareza-Lemara, Relo, i Ferrera [Alvareza-Lemara F., 1996, Rello J, 1997, Ferrer R.i wsp., 2014].

Kolejną trudnością jest ustalenie punktu wyjścia potencjalnej infekcji w czasie oczekiwania na wyniki badań mikrobiologicznych, i podjęcie decyzji jaki lek będzie najodpowiedniejszy dla podejrzanego zakażenia. Jak wykazano w prezentowanej rozprawie doktorskiej, taką decyzję bardzo dobrze wspomaga algorytm leczenia oparty na mapach mikrobiologicznych oddziału i pozwala zastosować antybiotykoterapię empiryczną z blisko 60% trafnością. W dostępnym piśmiennictwie nie opisywano skuteczności antybiotykoterapii empirycznej prowadzonej w badanej formie, jednak obecnie zarówno europejskie jak i amerykańskie towarzystwa mikrobiologiczne zalecają prowadzenie terapii empirycznych w oparciu o lokalne dane epidemiologiczne.

Jak bardzo istotne dla przeżycia pacjenta w OIT jest zastosowanie adekwatnej antybiotykoterapii empirycznej opisał w 2002 r. S. Ewig, pokazując, że śmiertelność maleje wraz z zastosowaniem odpowiedniej terapii empirycznej, a wzrasta kiedy terapia jest chybiona. Dodatkowo wykazuje, że odpowiednio dobrana antybiotykoterapia wpływa na skrócenie pobytu w OIT [Ewig S. i wsp., 2002].

Nieprawidłowa, czyli nieskuteczna, a także związana z występowaniem działań niepożądanych antybiotykoterapia empiryczna zwiększa śmiertelność wśród pacjentów leczonych w OIT - w zależności od źródła: od 38 do 75%. Alvarez-Lerma w badaniu z 1996 r. podaje wzrost o 38%, a Luna i Garnacho-Moreno w badaniach z 2003 i 2008 r. pokazują wzrost śmiertelności aż do 75% [Alvarez-Lerma F. i wsp., 1996; Luna C.M., i wsp., 2003; Garnacho-Moreno i wsp., 2008].

Badanie własne pokazało większą śmiertelności w grupie pacjentów leczonych według „Dawnych zasad” - antybiotykoterapią empiryczną, która nie była oparta na mapach mikrobiologicznych Oddziału (zgon - grupa kontrolna vs. grupa badana: 44% do 29%, $p=0,195$), chociaż zależność ta nie okazała się istotna statystycznie.

Od kilku lat w piśmiennictwie coraz częściej poruszany jest temat tworzenia wzorców czy też strategii antybiotykoterapii ze względu na to, że w OIT w 30 - 60% prowadzona jest nadmierna i niewłaściwa antybiototerapia empiryczna [Bergmans D.C., Bonten M.J., Gaillard C.A.i wsp., 1997]. Takie same wyniki wykazano w badaniu własnym, w którym zgodność antybiotykoterapii empirycznej z wychodowaną florą bakteryjną wynosiła prawie 60%, podczas gdy w grupie kontrolnej zaledwie 8%. Stąd płynie wniosek, że w grupie kontrolnej aż 90% terapii było stosowane nadmiernie i niewłaściwie. W leczeniu empirycznym w grupie

kontrolnej w 48% przypadków stosowano antybiotyków, na który potencjalnie wrażliwe szczepy posiadały 80% oporności w badanej populacji pacjentów. W leczeniu przeciwdrobnoustrojowym empirycznym, prowadzonym zgodnie z „Nowymi zasadami” antybiotyki, na które narasta oporność w mapowanym oddziale, są wycofywane z użycia w schemacie antybiotykoterapii empirycznej na etapie tworzenia zaleceń.

Tezę tę potwierdza Charl-Eduard Luyt w swoim artykule w Critical Care [Luyt i wsp., 2014], w którym autorzy przedstawiają dane kliniczne mówiące, że w obecnej dobie narastania oporności wśród bakterii musimy tworzyć strategie terapii antybiotykowej w Oddziałach Intensywnej Terapii. Strategie te powinny być oparte na znajomości lokalnej sytuacji epidemiologicznej, aby prowadzić racjonalne leczenie najciężej chorych pacjentów. Podobny wniosek płynie z przeprowadzonego badania własnego. Jak wspomniano wcześniej, skuteczność antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznych w OIT wynosiła aż 59%, w przeciwieństwie do leczenia empirycznego stosowanego wcześniej, gdzie skuteczność antybiotykoterapii empirycznej sięgała zaledwie 8%.

Dodatkowo, stosowanie opracowanego wzorca antybiotykoterapii empirycznej pozwoliło eliminować stosowanie antybiotyków, na które narasta oporność. Skutkowało to profilaktyką narastania lekooporności wśród mikrobioty w OIT.

Wiele badań i publikacji (Ewig S. i wsp., *The pulmonary physician in critical care*, Thorax 2002, Alvez-Lerma i wsp., *ICM* 1996, Povoia P i wsp., *ERJ* 2005, Garnacho-Montreo, *JAC* 2008, Ibrahim E.H., i wsp., *Chest*, 2000) wskazuje, że odpowiednio szybkie wdrożenie antybiotykoterapii empirycznej jest głównym czynnikiem warunkującym zakończenie procesu terapeutycznego w OIT sukcesem. Wdrożenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego przynosi skutek tylko wtedy, gdy mamy do czynienia z pogorszeniem stanu pacjenta na tle infekcyjnym [Kibe S. i wsp., *JAC* 2011].

Dostępne markery stanu zapalnego, takie jak PRC, CRP czy IL-6 nie są specyficzne w zachorowaniach na tle infekcyjnym [Sager R., 2017] Często ich poziom podnosi się również wskutek urazu tkanek - po operacjach, urazach wielonarządowych, u pacjentów oparzonych i po udarach mózgu [Dębińska-Kieć A., 2009]. Dlatego wśród najciężej chorych bardzo trudno podjąć decyzję terapeutyczną w aspekcie antybiotykoterapii. Problem jest na tyle duży, że wiele ośrodków próbuje stworzyć systemy wsparcia decyzji swoich lekarzy, opracowując wskazówki i strategie postępowania leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W *British Journal of Anesthesia* w 2017 r. ukazał się artykuł Iana Johnsona „Antibiotic stewardship in criticalcare” [Johnson I., 2017], w którym opisuje on m.in wytyczne

Departamentu Zdrowia Wielkiej Brytanii, odnoszące się do zasad stosowania antybiotykoterapii, zakładających niestosowanie antybiotyków przy braku objawów klinicznych i zaleca postępowanie zgodnie z lokalnymi wytycznymi leczenia przeciwdrobnoustrojowymi - właściwie mapami mikrobiologicznymi dla danej populacji. Dalej zaleca on ocenę kliniczną po 48-72 h i rozważenie skuteczności leczenia, wyników badań mikrobiologicznych i podjęcie decyzję o kontynuowaniu antybiotykoterapii, zakończeniu leczenia, deeskalacji leczenia lub jego zmiany.

Zalecenia, które przedstawił Ian Johnson w „Antibiotic stewardship in critical care” są zbieżne z zaleceniami, przyjętymi w badaniu własnym w interdyscyplinarnym OIT. Kluczowe założenia to: włączenie antybiotykoterapii w chwili stwierdzenia klinicznych cech infekcji, leczenie oparte na lokalnym algorytmie i ocena skuteczności leczenia po 2-3 dobach kuracji. Jak wykazała prezentowana rozprawa doktorska, postępowanie takie przynosi pozytywny efekt leczenia, gdyż pozwala w około 60% stosować trafną antybiotykoterapię już kilka dni przed identyfikacją patogenu, co jest zgodne z wytycznymi europejskich i amerykańskich towarzystw mikrobiologicznych.

Zarówno zalecenia Johnsona, jak i te opisywane w rozprawie doktorskiej zwracają uwagę na wczesną ocenę skutku klinicznego leczenia antybiotykiem. We wspomnianym artykule Johnson kładzie również nacisk na to, aby decyzje terapeutyczne były podejmowane w wielodyscyplinarnym zespole. Te same założenia towarzyszyły tworzeniu zaleceń i programu „Nowych zasad” antybiotykoterapii, przy których pracował zespół wielospecjalistyczny znający potrzeby i możliwości każdej z grup biorących udział w decyzjach leczniczych w naszym ośrodku.

Wnioski płynące zarówno z badania własnego jak i wyniki badania Iana Johnsona są zbieżne. Tworzenie programów antybiotykowych zmniejsza nieracjonalne stosowanie antybiotyków oraz sprzyja spowolnieniu narastania lekooporności wśród bakterii w Oddziałach Intensywnych Terapii. Przedstawiony powyżej artykuł oraz badanie własne pokazują sposób, w jaki obecnie powinno się prowadzić leczenie przeciwdrobnoustrojowe w OIT. Problemem pozostaje nadal trafność i skuteczność terapii empirycznej, która może być realizowana w różny sposób.

Należy podkreślić, że antybiotykoterapia empiryczna jest najczęstszą przyczyną nadużywania tej grupy leków i narastania oporności wśród mikrobioty szpitalnej. Obecnie nadal dominującym poglądem jest zasada, że leczenie empiryczne w OIT powinno być rozpoczęte antybiotykiem o możliwie najszerszym spektrum [Dzierżanowska D., 2018], gdyż

zlecamy lek bez znajomości czynnika etiologicznego i wrażliwości na antybiotyki. Decyzje terapeutyczne w przypadku infekcji bakteryjnych powinny być podejmowane szybko i trafnie, jednak spora ilość niewiadomych skutecznie utrudnia podjęcie dobrej decyzji. W rozprawie doktorskiej wykazano iż w grupie badanej już na etapie tworzenia zaleceń eliminowane są leki na które zaczyna narastać oporność, a szybkiej decyzji terapeutycznej sprzyja praktyczna procedura.

Skalę problemu, jakimi są zakażenia w OIT pokazują badania EPIC I [Vincent J.L.,1995] i EPIC II [Vincent J.L., 2009] prowadzone przez Vincenta i zespół - badania wielośrodkowe obejmujące 1417 i 1265 Oddziałów OIT na terenie Europy, które wykazały że około 50% pacjentów leczonych w OIT jest z powodu infekcji lub pobyt jest powikłany infekcją bakteryjną. W grupie badanej i kontrolnej około 40% pacjentów hospitalizowana była w przebiegu stanu chorobowego wymagającego stosowania leku przeciwdrobnoustrojowego przy przyjęciu do OIT.

Doświadczenia, jakie zdobyto w 2013 i 2014 roku w Wielodyscyplinarnym OIT Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie pokazały, że zaszła potrzeba usystematyzowania i stworzenia algorytmów postępowania w leczeniu empirycznym infekcji, gdyż dotychczas stosowane metody nie spełniały kryteriów trafnej terapii.

Algorytm terapii empirycznej poddany badaniu został opracowany na zasadach proponowanych przez prof. Piotra B.Heczko [Heczko P.B., 2015]. Powinien być „przyjazny” w użyciu, aktualny i dopasowany do warunków Oddziału, szczególnie w zakresie epidemiologii, a także musi być dostosowanych do cech pacjenta hospitalizowanego w OIT

W badaniu własnym zwrócono uwagę na problem decyzyjności, który towarzyszy włączaniu terapii przeciwdrobnoustrojowej u najcięższej chorych. W przeprowadzonym badaniu ankietowym wykazano że aż 96% lekarzy pracujących w OIT stosuje antybiotykoterapię empiryczną. Rozważając problem decyzji czy i kiedy włączyć leczenie, należy zwrócić uwagę na artykuł opublikowany w Critical Care przez Ferrera i wsp. [Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program, Ferrer R., Crit Care Med, 2014], który pokazuje jak bardzo na wzrost śmiertelności w ciężkiej sepsie wpływa opóźnienie rozpoczęcia antybiotykoterapii. Takie samo stanowisko związane z czasem wdrożenia antybiotykoterapii przedstawia Surviva Sepsis Campaign, w każdym kolejnych wytycznych. Opóźnianie decyzji o kolejne godziny powoduje logarytmiczny wzrost śmiertelności u najcięższej chorych pacjentów. Sepsa oraz ciężkie infekcje bakteryjne są zaliczane rokowniczo do zachorowań

zależnych od czasu rozpoczęcia leczenia chorób. Sposób prowadzenia antybiotykoterapii empirycznej w grupie badanej sprzyja podejmowaniu szybkich decyzji terapeutycznych, oraz zakłada wczesną deeskalację w razie nieskuteczności leczenia. Wczesną deeskalację proponuje również [Campion J. i wsp., 2018], jako profilaktykę narastania oporności wśród bakterii poprzez antybiotykoterapię empiryczną.

Mając to na uwadze staje się oczywiste, dlaczego ponad 80% lekarzy pracujących w OIT, zapytanych o chęć skorzystania z wytycznych antybiotykoterapii empirycznej opartych na mapach swojego Oddziału, była korzystnie nastawiona do takiej formy wsparcia decyzji.

Dzięki zmianom procesu decyzyjnego analizowanym w pracy doktorskiej udało się osiągnąć zmiany w leczeniu przeciw drobnoustrojowym w Interdyscyplinarnym OIT, które zaleca Narodowy Program Ochrony Antybiotyków [Hryniewicz W., Ozorkowski T., Warszawa 2011] - a więc racjonalną antybiotykoterapię.

Dodatkowo zmiana sposobu stosowania antybiotykoterapii empirycznej w Interdyscyplinarnym OIT „niejako” wymusiła zmianę sposobu myślenia o infekcjach i ich leczeniu. Zaczęto kłaść nacisk na poszukiwanie miejsca wyjścia infekcji, a więc poszukiwać jej przyczyn, co istotnie poprawiło efektywność postępowania terapeutycznego.

Badane „Nowe zasady” sprzyjają poszukiwaniu miejsca infekcji, monitorowaniu trendu parametrów zapalnych oraz wczesnej deeskalacji leczenia jeśli wykluczono tło infekcyjne lub stan pacjenta poprawiał się. Wszystkie te założenia sprzyjają racjonalizacji stosowanej antybiotykoterapii empirycznej oraz dają większą szansę na wychwycenie narastających oporności wśród bakterii i ewentualne wyrotowanie antybiotyków, na które narosły oporności.

Badanie wykazało również, że u pacjentów, którzy byli leczeni według „Nowych zasad” antybiotykoterapii empirycznej, czas hospitalizacji w OIT był krótszy i wynosił średnio 10,88 dni przy 16,06 dni przedtem ($p < 0,021$). Wynik jest zgodny z sugestiami Narodowego Komitetu Ochrony Antybiotyków, które mówią, że racjonalna antybiotykoterapia sprzyja skracaniu czasu leczenia pacjenta [Hryniewicz W. i wsp., 2011]. Dalsze analizy w zakresie „Nowych zasad” przyniosły pozytywne efekty i poprawę sytuacji epidemiologicznej w oddziale, manifestujące się zmniejszeniem ilości zakażeń szpitalnych w Oddziale: 347 zakażeń szpitalnych w II półroczu 2013 r. przy 125 zakażeń szpitalnych w I półroczu 2015 r. oraz zachorowalności na choroby o etiologii bakteryjnej z 95/100 pacjentów do 31/100 pacjentów.

Podsumowując, zaproponowany model leczenia „Nowe zasady”, ujęty w pracy doktorskiej podziela poglądy prezentowane we współczesnej literaturze. Ponadto poprzez połączenie modelu empirii, opartego na mapach mikrobiologicznych oraz klinicznego ujęcia problemu, „Nowe zasady” zwiększają prawdopodobieństwo skutecznej antybiotykoterapii do około 60%.

Stosowany algorytm zawęża dobór antybiotyków i dawek leków oraz zwraca szczególną uwagę na antybiotyki, na które narosła odporność, a także pozwala je wyeliminować z terapii.

Dzięki stosowanej metodzie łatwiej uniknąć opóźnień włączenia odpowiedniego leczenia podczas podejrzenia ciężkiej infekcji lub sepsy.

W związku z otrzymanymi wynikami badań oraz prezentowanym powyżej ogólnościowym poglądem intensywiistów, należy uznać że jest to jedyny i właściwy kierunek zmian, jakie powinny zachodzić w Wielodyscyplinarnych OIT, biorąc szczególnie pod uwagę to, z czym medycyna zakażeń ma współcześnie największy problem, czyli narastającą lekoopornością wśród mikrobioty.

6. Wnioski

1. Mapowanie bakteriologiczne OIT pozwala celniej dobrać skuteczną antybiotykoterapię empiryczną (59% do 8%) - dzięki mapowaniu i badanej metodzie 59% włączanych empirycznych terapii przeciwdrobnoustrojowych jest niejako „celowanymi terapiami”, co pozwala szybciej rozpocząć właściwe leczenie, nie dopuścić do uogólnionej infekcji a w konsekwencji uzyskać wcześniejszą poprawę stanu ogólnego pacjenta.
2. Prowadzenie antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznych zmniejsza ilość zakażeń szpitalnych w Oddziale Intensywnej Terapii - infekcje są wcześniej i skutecznie leczone.
3. Prowadzenie antybiotykoterapii empirycznej w badany sposób zwraca większą uwagę lekarzy na konieczność poszukiwani punktu wyjścia infekcji i prowadzenie racjonalnej antybiotykoterapii, co przyczynia się do mniejszego powstawania szczepów wielolekoopornych w Oddziale Intensywnej Terapii.
4. Systematycznie prowadzone mapowanie pozwala uniknąć stosowania antybiotyków, na które wytworzyły się oporności. Pozwala również chronić antybiotyki zagrożone wytworzeniem oporności.
5. Poprzez ustalenie zalecanych dawek antybiotyków unika się terapii zbyt małymi dawkami, zwraca uwagę iż niektóre terapie stosowane w OIT zwiększają objętość dystrybucji leków a także mogą zmieniać inne parametry farmakokinetyczne.
6. Algorytmizacja antybiotykoterapii empirycznej w OIT oparta na mapach mikrobiologicznych ułatwia decyzje terapeutyczne lekarza w Wieloprofilowym Oddziale Intensywnej Terapii, a w przypadku podejrzenia sepsy skraca czas podjęcia decyzji o włączeniu leczenia.
7. Stosowanie antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznych istotnie skraca czas hospitalizacji pacjenta w OIT, jednocześnie obniżając koszty leczenia.
8. Badana metoda poprawia organizację i zarządzanie leczeniem przeciwdrobnoustrojowym w Oddziale Intensywnej Terapii, promując prowadzenie racjonalnej antybiotykoterapii u najciężej chorych pacjentów.

7. Piśmiennictwo

1. Vincent J.L.i wsp., The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44
2. Vincent J.L.i wsp., International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323-9
3. Bulanda M. i wsp., Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej, PZWL, Warszawa 2017
4. Dzierżanowska D., Zakażenia szpitalne, Medica-pres, Warszawa 2008
5. Campion M., Scully G., Antibiotic use in the Intensive Care Unit: optimization and de-escalation. J Intensive Care Med. 2018 Dec;33(12):647-655.
6. Marino P. i wsp., Intensywna Terapia, Edra Urban & Partner, 2016
7. Claeys K.C., Zasowski E.J., Trinh T.D.i wsp., Antimicrobial stewardship opportunities in critically ill patients with gram-negative lower respiratory tract infections: a multicenter cross-sectional analysis. Infect Dis Ther, 2018
8. Heczko P.B. i wsp., Zakażenia szpitalne, PZWL, Warszawa 2015
9. Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P., Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited, BMC Med, 2017
10. Gandra S. I wsp. The Mortality Burden of Multidrug-resistant Pathogens in India: A Retrospective, Observational Study, Clin Infect Dis. 2019 Aug 15; 69(4): 563–570
11. Zielińska-Borkowska U., Woron J., Antybiotykoterapia w intensywnej terapii, Medical Education, 2018
12. Penberthy T.W., Jiang Y., Graves D.T., Leukocyte adhesion molecules, Crit Rev Oral Biol Med, 1997
13. Dembińska-Kieć A., Naskalski J., Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2009
14. Nowak J., Boncler M., Watała C., Zastosowanie testów point-of-care do oznaczania białka C-reaktywnego w podstawowej opiece zdrowotnej. Diagnostyka laboratoryjna Journal of Laboratory Diagnostics, 2014, s.53-60
15. Ozorowski T., Woron J., Misiewska-Kaczur A., Polityka antybiotykowa. Program szpitalnej polityki antybiotykowej. Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków 2015

16. Jones A.E., Fiechtl J.F., Brown M.D. i wsp., Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.*, 2007
17. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. i wsp., Empiric antibiotic treatment reduces guideline-based performance improvement program, *Crit Care Med*, 2014 Aug;42(8):1749-55
18. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. i wsp., Surviving Sepsis campaign. International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care*, 2017
19. Heczko P.B., Pietrzyk A., Wróblewska M., *Mikrobiologia lekarska*, PZWL, Warszawa 2014
20. Guilhaumou R. i wsp., Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation - SFAR), *Critical Care*, 2019
21. Damas M. i wsp. Use of beta-lactams antibiotics in ICU patients, *Intensive Care MedExp*. 2015
22. Heczko P.B., Wójkowska-Mach J., *Zakażenia szpitalne. Podręcznik dla zespołów kontroli zakażeń*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2015
23. Geoffroy H, i wsp. Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study, *Ann Intensive Care*. 2017
24. Vincent J-L, Bassetti M., *Advances in antibiotic therapy in the critically ill*, *Critical Care*, 2016
25. Bennett J.E, Dolin R., Blaser M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition 2-Volume Set, 2019
26. Rello J., Vallés J., Kollef M., *Critical Care Infectious Diseases Textbook*, 2001
27. Dzierżanowska D. *Antybiotykoterapia praktyczna*, Medica Press, Bielsko-Biała 2008
28. Kostowski W., *Farmakologia*, PZWL, Warszawa 2010
29. Rello J., Kollef M., Díaz E., Rodríguez A., *Infectious Diseases in Critical Care*, Springer Science & Business Media, 2010
30. Woron J. i wsp., *Nowe możliwości antybiotykoterapii w Oddziale Intensywnej Terapii, Anestezjologia i Ratownictwo*, 2019

31. Baughman R. Use of Carbapenems in the Treatment of Serious Infections,
Jurnal of Intensive care Medicine 2009
32. Dellit T.H., Owens R.C. I wsp., Infectious Diseases Society of America [IDSA] and Society for Developing an Institutional Program Enhance Antimicrobial Stewardship, CID 2007;44]
33. Ewig S. i wsp., The pulmonary physician in critical care, Thorax 2002
34. Alvarez-Lerma F. ,Valles J, Palomar M, Blanco A, Escoresca A, Armestar F, Sirvent Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J., Bacteremia and severe sepsis ok. ICU patients, ICM 1996
35. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., Matarucco W., Baredes N.C., Desmery P., Palizas, F., Menga G., Rios F., Apezteguia C., Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med. 2003 Mar;31(3):676-82.
36. Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Herrera-Melero I. i wsp., Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 61, Issue 2, February 2008, Pages 436-441
37. Bergmans D.C., Bonten M.J., Gaillard C.A., van Tiel F.H., van der Geest S., de Leeuw P.W., Stobberingh E.E.: Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. J Antimicrob Chemother. 1997, 39: 527-535
38. Luyt Ch., Bréchet N., Trouillet J., Chastre J., Antibiotic stewardship in the intensive care unit, Critical Care, 2014
39. Kibe S., Adams K., Barlow G., Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care, JAC,2011
40. Vincent J.L. i wsp.,International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units., JAMA, 2009
41. Ferrer R. i wsp., Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program, Crit Care Med, 2014 Aug
42. Rello J., Gallego M., Mariscal D., Sonora R., Valles J, The value of routine microbial investigation ok. ventilator-associated pneumonia, American journal of respiratory and critical care medicine 156 (1), 196-200, 1997

43. Hryniewicz W., Ozorowski T., Szpitalna Polityka Antybiotykowa Propozycje dla polskich szpitali, Warszawa 2011
44. Śliwa B., Zorska J., Analiza epidemiologiczna OIT nr 1 SU w Krakowie za lata 2013-2015,
45. Bergmans D.C., Bonten M.J., Gaillard C.A., van Tiel F.H., van der Geest S., de Leeuw P.W., Stobberingh E.E., Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother*
46. Penberthy T.W., Jiang Y., Graves D.T., Leukocyte adhesion molecules, *Crit Rev Oral Biol Med.*, 1997
47. Marino P.L., Intensywna Terapia, Edra Urban & Partner, 2016
48. Nowak J., Boncler M., Watała C., Zastosowanie testów point-of-care do oznaczania białka C-reaktywnego w podstawowej opiece zdrowotnej. Diagnostyka laboratoryjna, *Journal of Laboratory Diagnostics Diagn Lab*, 2014
49. Johnson I. i wsp., Antibiotic stewardship in critical care. *British Journal of Anesthesia*, 2017
50. Jones A.E., Fiechtl J.F., Brown M.D. i wsp., Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.*, 2007
51. Dembińska-Kieć A., Naskalski J., Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2009
52. Campion M., Scully G., Antibiotic use in the Intensive Care Unit: optimization and de-escalation., *J Intensive Care Med.* 2018
53. Bergmans D.C., Bonten M.J., Gaillard C.A., van Tiel F.H., van der Geest S., de Leeuw P.W., Stobberingh E.E., Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother*
54. Bulanda M. i wsp., Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej, PZWL, Warszawa 2017
55. Bulanda M., Wójcikowska-Mach J., Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej, PZWL, Warszawa 2017

8. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Zestawienie jednostek chorobowych oraz leków [Zorska, Woron i wsp., AiR, Warszawa 2014]..... | 29 |
| Tab. 2. Podane dawki są dawkami zalecanymi dla pacjenta o masie ciała ok. 80 kg [Bennett J.E., 2019, Dzierżanowska D., 2018; Zielińska-Borkowska U., Woron J., 2018]..... | 33 |
| Tab. 3. Wiek badanych grup | 44 |
| Tab. 4. Płeć badanych grup | 45 |
| Tab. 5. Czas hospitalizacji badanych grup | 46 |
| Tab. 6. Rozpoczęcie antybiotykoterapii do 4. doby hospitalizacji..... | 49 |
| Tab. 7. Rozpoczęcie antybiotykoterapii po 4. dobie hospitalizacji..... | 50 |
| Tab. 8. Wpływ poziomu leukocytozy na stosowanie antybiotykoterapii empirycznej..... | 51 |
| Tab. 9. Wpływ poziomu CRP na stosowanie antybiotykoterapii empirycznej..... | 52 |
| Tab. 10. Ryzyko zgonu w OIT związane z wiekiem | 53 |
| Tab. 11. Przeżycie w grupie badanej i kontrolnej | 53 |
| Tab. 12. Porównanie zastosowanych leków w badanych grupach | 54 |
| Tab. 13. Czynniki wpływające na decyzję o włączeniu antybiotykoterapii empirycznej u pacjentów leczonych w OIT | 56 |
| Tab. 14. Skuteczność antybiotykoterapii a czas hospitalizacji w OIT wśród pacjentów poddanych analizie | 58 |
| Tab. 15. Zależność między trafnością antybiotykoterapii a zgonem w OIT | 59 |

9. Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Częstość stosowania antybiotykoterapii empirycznej | 42 |
| Wykres 2. Decyzja o wyborze antybiotykoterapii empirycznej..... | 43 |
| Wykres 3. Stosowanie schematu antybiotykoterapii empirycznej..... | 44 |
| Wykres 4. Porównanie wieku grupy badanej i kontrolnej. | 45 |
| Wykres 5. Udział kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej..... | 46 |
| Wykres 6. Czas hospitalizacji w grupie kontrolnej i badanej | 47 |
| Wykres 7. Stężenie białka C-Reaktywnego (CRP) w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia..... | 47 |
| Wykres 8. Stężenie prokalcytoniny w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia..... | 48 |
| Wykres 9. Poziom leukocytozy w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych dobach leczenia..... | 48 |
| Wykres 10. Rozpoczęcie antybiotykoterapii do 4 doby hospitalizacji | 49 |
| Wykres 11. Rozpoczęcie antybiotykoterapii po upływie 4. dobie hospitalizacji..... | 50 |
| Wykres 12. Wpływ poziomu leukocytozy na stosowanie antybiotykoterapii empirycznej | 51 |
| Wykres 13. Rozkład procentowy pacjentów, którzy przeżyli do wypisu poza OIT w grupie badanej i kontrolnej..... | 53 |
| Wykres 14. Porównanie zastosowanych leków w badanych grupach. | 55 |
| Wykres 15. W grupie badanej częściej oceniano dodatkowo poziom prokalcytoniny i monitorowano jej trendy niż w grupie kontrolnej..... | 56 |
| Wykres 16. Trend poziomu prokalcytoniny u pacjentów, którzy otrzymywali trafną antybiotykoterapię..... | 57 |
| Wykres 17. Trend poziomu prokalcytoniny u pacjentów, którzy otrzymywali antybiotykoterapię empiryczną, która była skuteczna wobec wyizolowanej mikrobioty..... | 57 |
| Wykres 18. Trafność antybiotykoterapii a czas hospitalizacji w OIT wśród pacjentów poddanych analizie..... | 58 |
| Wykres 19. Zależność między skutecznością antybiotykoterapii a zgonem w OIT | 59 |
| Wykres 20. Skuteczność antybiotykoterapii w grupie badanej i kontrolnej | 60 |
| Wykres 21. Zmniejszanie się liczby zakwalifikowanych zakażeń szpitalnych w Oddziale Intensywnej Terapii..... | 60 |
| Wykres 22. Zmniejszenie zachorowalności w Oddziale po wdrożeniu procedury leczenia antybiotykoterapią empiryczną opartej na mapach mikrobiologicznych Oddziału. | 61 |

10. Aneks I

Ankieta wysłana do specjalistów Anestezjologii i Intensywnej Terapii pracujących w Małopolskich Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT).

Serdecznie proszę o wypełnienie ankiety dotyczącej antybiotykoterapii empirycznej w Oddziałach OIT. Ankieta ta uzupełni badanie jakie prowadzę w kierunku organizacji antybiotykoterapii w oddziałach OIT. Ankieta jest anonimowa i dobrowolna.

Bardzo dziękuję za poświęcony czas i pomoc.

*lek. Joanna Zorska
specjalista anestezjologii i intensywnej terapii*

Ankieta

1. Ile lat pracujesz w OIT?

- a) 1-5
- b) 5-10
- c) 10-15
- d) 15-20
- e) >20

2. Oddział w którym pracujesz liczy:

- a) do 6 łóżek
- b) 6-12
- c) 12-18
- d) 18-26
- e) powyżej 26

3. Jak często w swojej pracy codziennej wprowadzasz do leczenia antybiotyk u pacjenta leżącego w OIT nie czekając na wynik posiewu (chory jest za ciężki)?

- a) codziennie
- b) co drugi dzień
- c) raz w tygodniu
- d) raz w miesiącu
- e) nigdy nie stosuję, zawsze czekam na wynik posiewu

4. Czym kierujesz się przy wyborze antybiotyku empirycznie włączanego w OIT przed wynikiem posiewu?

- a) doświadczeniem i wiedzą
- b) mapą mikrobiologiczną oddziału
- c) raczej nie stosuję empirii, czekam na wyniki posiewu
- d) często daję jeden lek, do którego mam przekonanie
- e) korzystam z indywidualnych zaleceń antybiotykoterapii empirycznej Oddziału

5. Jeśli stosujesz (bo stan pacjenta jest ciężki) antybiotyk empirycznie, to zazwyczaj jest to:

- a) jeden antybiotyk
- b) dwa lub więcej antybiotyków

6. Czy w szpitalu w którym pracujesz są tworzone mapy mikrobiologiczne OIT?

- a) tak
- b) nie

7. Czy w Oddziale którym pracujesz istnieje schemat antybiotykoterapii empirycznej?

- a) tak
- b) nie

8. Czy jeśli miałbyś możliwość stosowania schematu antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapie mikrobiologicznej, robiłbyś to?

- a) chętnie i z przekonaniem
- b) tylko wtedy kiedy byłby to obowiązek
- c) nie robiłbym tego
- d) uważam tego typu rozwiązanie za nieskuteczne

9. Jaki antybiotyk najczęściej stosujesz w terapii empirycznej?

- a) pochodne B-laktamów
- b) cefalosporyny
- c) antybiotyki o jak najszerszym spektrum
- d) inne.....(proszę podać)

10. Jakie markery zapalne oznaczacie w Oddziale OIT?

- a) CRP
- b) prokalcytonina
- c) leukocytoza
- d) antygen mannanowy

e) inne.....(proszę podać)

11. Jaką macie Państwo śmiertelność w Oddziale?

a) <30%

b) 40-50%

c) 60-70%

d) >80%

Aneks II

Mapa Mikrobiologiczna wykonana przez Zakład Mikrobiologii Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie
JEDNOSTKA ORGANIZACYJNA
CENTRUM URAZOWE MEDYCZYNY RATUNKOWEJ I KATASTROF
2013
KOMÓRKA ORGANIZACYJNA
ODDZIAŁ KLINICZNY ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII NR1
II ODDZIAŁ ANASTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII
(ul. Kopernika 50)

Tabela 1. Etiologia prawdopodobnych zakażeń krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego w okresie 01.07-31.12 2013 r. *N* - liczba izolatów, *f* – frekwencja w ogólnej liczbie izolatów.

| Drobnoustroje | <i>N</i> | <i>f</i> |
|--------------------------------|----------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 20 | 0,43 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | 0,19 |
| <i>Escherichia coli</i> | | 0,11 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | | 0,11 |
| <i>Rahnella aquatilis</i> | | 0,02 |
| Pałeczki niefermentujące | 8 | 0,17 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | | 0,13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | 0,04 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 11 | 0,23 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 2 | 0,04 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 0,02 |
| <i>Candida krusei</i> | 1 | 0,02 |
| <i>Candida albicans</i> | 2 | 0,04 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 1 | 0,02 |
| <i>Candida glabrata</i> | 1 | 0,02 |
| Pałeczki Gram-ujemne | 28 | 0,60 |
| Ziarenkowce Gram-dodatnie | 14 | 0,30 |
| Grzyby drożdżopodobne | 5 | 0,10 |
| Łącznie | 47 | 1,0 |

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie udziału poszczególnych drobnoustrojów w etiologii prawdopodobnych zakażeń krwi i PMR w 2013 r.

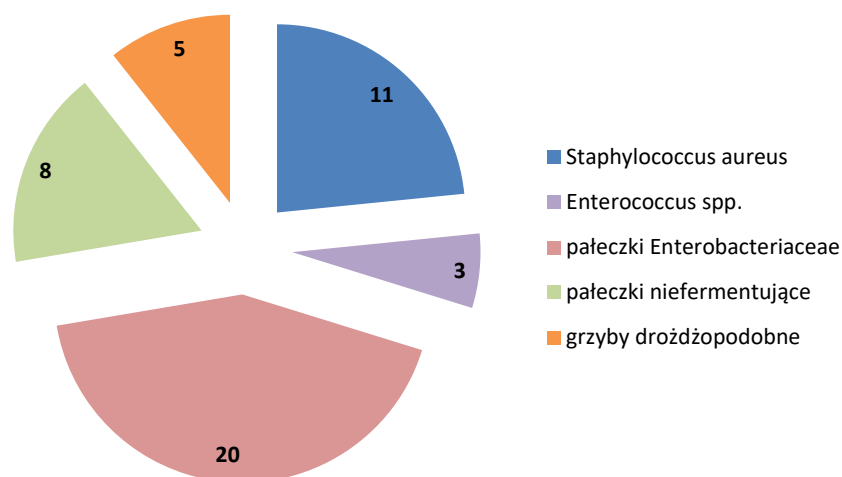


Tabela 2. Frekwencja szczepów wrażliwych (*fS*) na wybrane antybiotyki: pałeczki Gram-ujemne izolowane z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. Dane zbiorcze za 01.07-31.12 2013 r. N = 27÷28.

| Antybiotyki | <i>fS</i> |
|-------------------------|-----------|
| Amikacin | 0,56 |
| Cefepime | 0,32 |
| Cefotaxime | 0,21 |
| Ceftazidime | 0,39 |
| Ciprofloxacyn | 0,29 |
| Colistin | 0,71 |
| Gentamicyn | 0,43 |
| Imipenem | 0,57 |
| Meropenem | 0,71 |
| Netilmicin | 0,33 |
| Piperacillin | 0,15 |
| Piperacillin/tazobactam | 0,42 |
| Tobramycyn | 0,41 |

Rysunek 2. Graficzne przedstawienie frekwencji szczepów wrażliwych (*fS*) na wybrane antybiotyki: pałeczki Gram-ujemne izolowane z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. Dane zbiorcze za 01.07-31.12 2013 r. N = 27÷28.

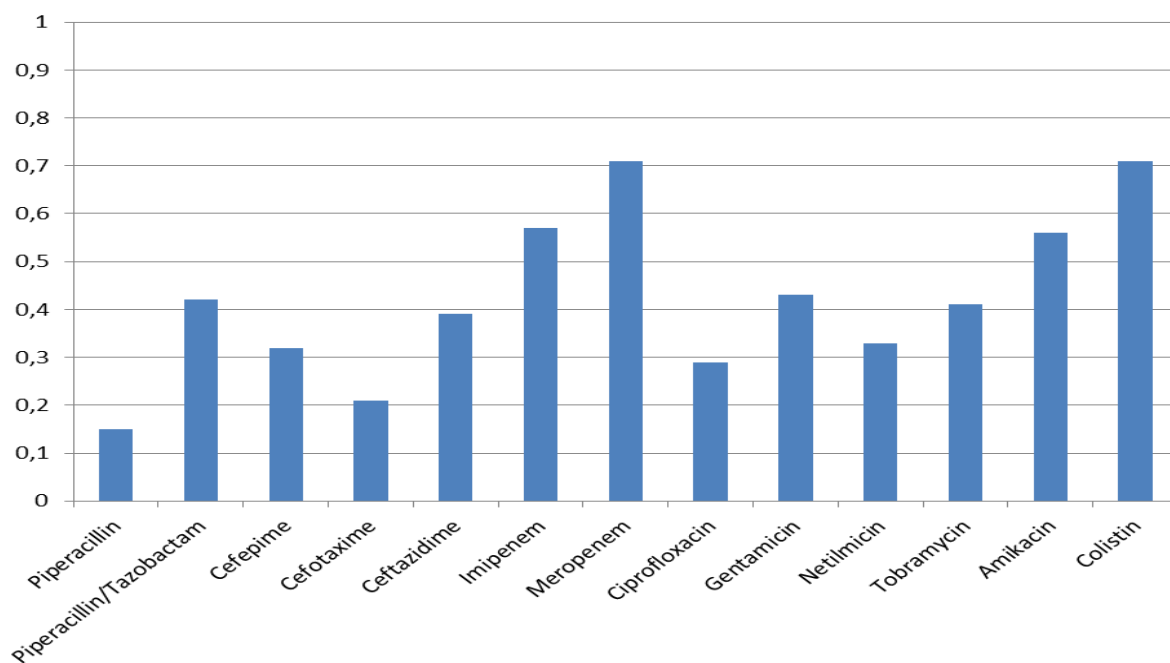


Tabela 3. Etiologia prawdopodobnych zakażeń dolnych dróg oddechowych w okresie 01.07-10.10 2013 r. *N* - liczba izolatów, *f* – frekwencja w ogólnej liczbie izolatów. NCh – liczba chorych (NCh = 120).

| Drobnoustroje | <i>N</i> | <i>f</i> |
|--------------------------------|----------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 65 | 0,38 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 13 | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 7 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 30 | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 8 | |
| <i>Proteus vulgaris</i> group | 1 | |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 | |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3 | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3 | |
| Pałeczki niefermentujące | 40 | 0,24 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 27 | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 13 | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 19 | |

| | | |
|------------------------------------|-----|------|
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 5 | |
| <i>Streptococcus haemolysans</i> | 2 | |
| <i>Candida albicans</i> | 16 | |
| <i>Candida lusitaniae</i> | 1 | |
| <i>Candida krusei</i> | 2 | |
| <i>Candida glabrata</i> | 8 | |
| <i>Candida tropicalis</i> | 4 | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 2 | |
| <i>Aspergillus niger</i> | 1 | |
| Pałeczki Gram-ujemne | 108 | 0,64 |
| Ziarenkowce Gram-dodatnie | 27 | 0,16 |
| Grzyby drożdżopodobne | 31 | 0,18 |
| Grzyby pleśniowe | 3 | 0,02 |
| Łącznie | 169 | 1,0 |

Tabela 4. Frekwencja szczepów wrażliwych (fS) na wybrane antybiotyki: pałeczki *Enterobacteriaceae* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za 01.07-10.10 2013 r. g , d – górna i dolna granica przedziału ufności obliczone testem Wilsona.

| Antybiotyki | fS | d | g |
|---------------------------|------|--------|--------|
| Amoksycylina/klawulanian* | 0,53 | 0,4238 | 0,6338 |
| Piperacylina | 0,17 | 0,1058 | 0,2695 |
| Piperacylina/tazobaktam | 0,72 | 0,6183 | 0,8047 |
| Cefuroksym | 0,55 | 0,4473 | 0,6564 |
| Cefotaksym | 0,65 | 0,5459 | 0,7435 |
| Ceftazydym | 0,73 | 0,6306 | 0,8147 |
| Cefepim | 0,71 | 0,606 | 0,7947 |
| Ciprofloksacyna | 0,60 | 0,499 | 0,7014 |
| Lewofloksacyna | 0,64 | 0,5292 | 0,7297 |
| Imipenem | 0,80 | 0,706 | 0,8728 |
| Meropenem | 0,99 | 0,937 | 0,9979 |
| Gentamycyna | 0,73 | 0,6306 | 0,8147 |
| Amikacyna | 0,80 | 0,706 | 0,8728 |
| Netylmycyna | 0,67 | 0,5652 | 0,7612 |
| Tobramycyna | 0,65 | 0,5459 | 0,7435 |
| Kolistyna | 0,70 | 0,5886 | 0,7842 |

* proporcja szczepów średniowrażliwych (I)

Rysunek 3. Proporcja szczepów wrażliwych (PS) na wybrane antybiotyki. Pałeczki *Enterobacteriaceae* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych

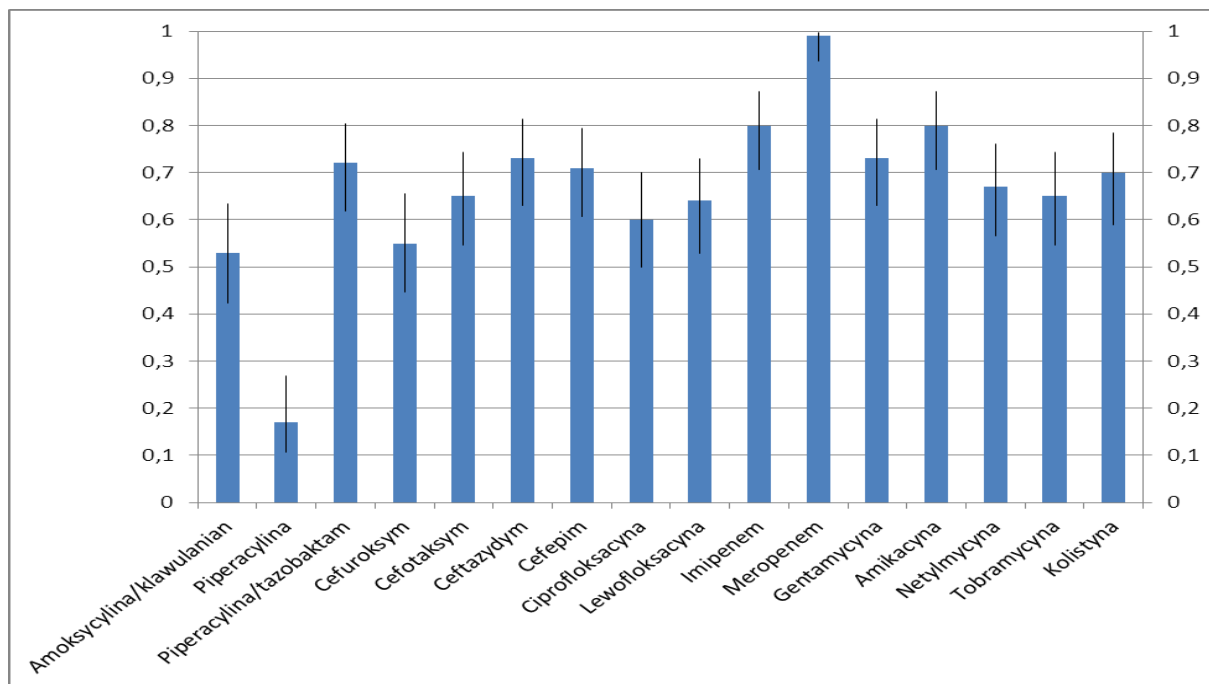


Tabela 5. Frekwencja szczepów wrażliwych (f_S) na wybrane antybiotyki: pałeczki *Klebsiella* spp. izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za 01.07-10.10 2013 r. g, d – górna i dolna granica przedziału ufności obliczone testem Wilsona.

| Antybiotyki | f_S | d | g |
|---------------------------|-------|--------|--------|
| Amoksycylina/klawulanian* | 0,59 | 0,4349 | 0,7365 |
| Piperacylina/tazobaktam | 0,58 | 0,4219 | 0,7215 |
| Cefotaksym | 0,61 | 0,4472 | 0,744 |
| Ceftazydym | 0,61 | 0,4472 | 0,744 |
| Cefepim | 0,61 | 0,4472 | 0,744 |
| Ciprofloksacyna | 0,61 | 0,4472 | 0,744 |
| Lewofloksacyna | 0,62 | 0,461 | 0,7594 |
| Imipenem | 1,00 | 0,9082 | 1,000 |
| Meropenem | 0,97 | 0,8651 | 0,9953 |
| Gentamycyna | 0,76 | 0,6079 | 0,8701 |
| Amikacyna | 0,74 | 0,5799 | 0,8503 |
| Netylmycyna | 0,63 | 0,4728 | 0,7662 |
| Tobramycyna | 0,61 | 0,4472 | 0,744 |
| Kolistyna | 0,94 | 0,8186 | 0,9846 |

* proporcja szczepów średniowrażliwych (I)

Rysunek 4. Proporcja szczepów wrażliwych (PS) na wybrane antybiotyki. Pałeczki z rodzaju *Klebsiella* spp. izolowane z materiału z dolnych dróg oddechowych

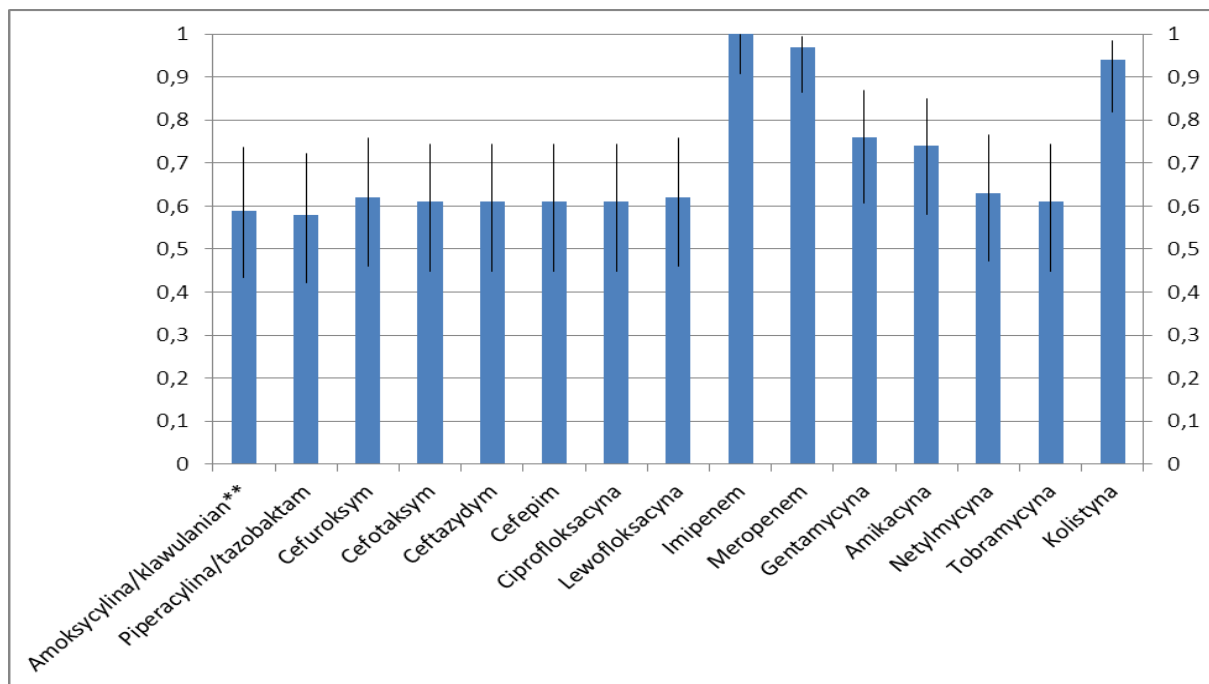


Tabela 6. Frekwencja szczepów wrażliwych (fS) na wybrane antybiotyki: pałeczki niefermentujące izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za 01.07-10.10 2013 r. g , d – górna i dolna granica przedziału ufności obliczone testem Wilsona.

| Antybiotyki | fS | d | g |
|-------------------------|------|----------|--------|
| Piperacylina | 0,18 | 0,08978 | 0,3267 |
| Piperacylina/tazobaktam | 0,18 | 0,08746 | 0,3195 |
| Ceftazydym | 0,24 | 0,1383 | 0,3934 |
| Cefepim | 0,27 | 0,157 | 0,4193 |
| Ciprofloksacylina | 0,05 | 0,01348 | 0,1614 |
| Lewofloksacylina | 0,02 | 0,004427 | 0,1288 |
| Imipenem | 0,05 | 0,01348 | 0,1614 |
| Meropenem | 0,05 | 0,01348 | 0,1614 |
| Gentamycyna | 0,32 | 0,1957 | 0,4698 |
| Amikacylina | 0,34 | 0,2156 | 0,4945 |
| Netilmycyna | 0,08 | 0,02651 | 0,2032 |
| Tobramycyna | 0,29 | 0,1761 | 0,4448 |
| Kolistyna | 1,00 | 0,9143 | 1,00 |

Rysunek 5. Proporcja szczepów wrażliwych ($fS \pm$ przedziały ufności Wilsona, CL) na wybrane antybiotyki. Pałeczki niefermentujące izolowane z materiału z dolnych dróg oddechowych

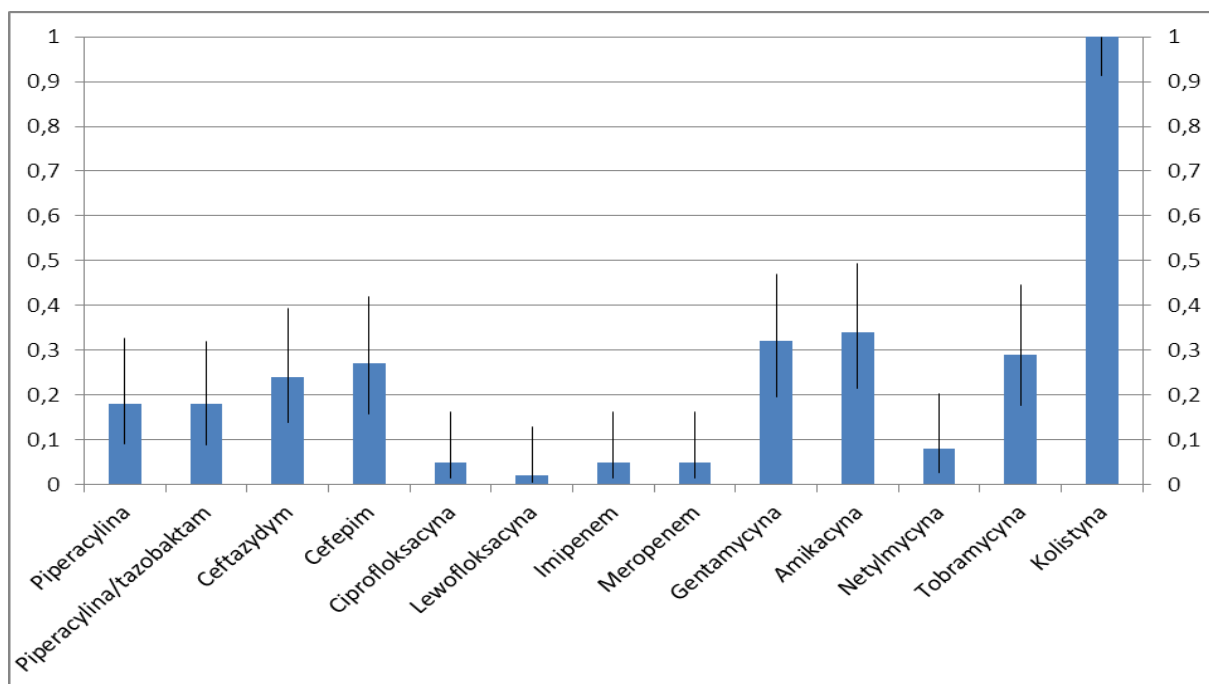


Tabela 7. Frekwencja szczepów wrażliwych (fS) na wybrane antybiotyki: ziarenkowce *Staphylococcus aureus* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za 01.07-10.10 2013 r. g , d – górna i dolna granica przedziału ufności obliczone testem Wilsona.

| Antybiotyki | fS | d | g |
|-----------------------------|------|--------|--------|
| Erytromycyna | 0,74 | 0,5793 | 0,8584 |
| Klindamycyna | 0,77 | 0,6098 | 0,8793 |
| Ciprofloksacyna | 0,76 | 0,5988 | 0,8664 |
| Moksifloksacyna | 0,77 | 0,6098 | 0,8793 |
| Lewofloksacyna | 0,83 | 0,6644 | 0,9266 |
| Amikacyna | 0,78 | 0,6281 | 0,8861 |
| Netylmycyna | 0,81 | 0,658 | 0,9052 |
| Tobramycyna | 0,73 | 0,5702 | 0,846 |
| Gentamycyna | 0,81 | 0,658 | 0,9052 |
| Wankomycyna | 1,00 | 0,906 | 1,00 |
| Teikoplanina | 1,00 | 0,9036 | 1,00 |
| Tetracyklina | 0,83 | 0,6732 | 0,919 |
| Trimetoprim/sulfametoksazol | 0,97 | 0,8583 | 0,9951 |
| Linezolid | 1,00 | 0,9011 | 1,00 |
| Metacylina* | 0,69 | 0,5202 | 0,8145 |

* antybiotyk wskaźnikowy

Rysunek 6. Proporcja szczepów wrażliwych (PS \pm przedziały ufności Wilsona, CL) na wybrane antybiotyki. Szczepy *Staphylococcus aureus* izolowane z materiału z dolnych dróg oddechowych

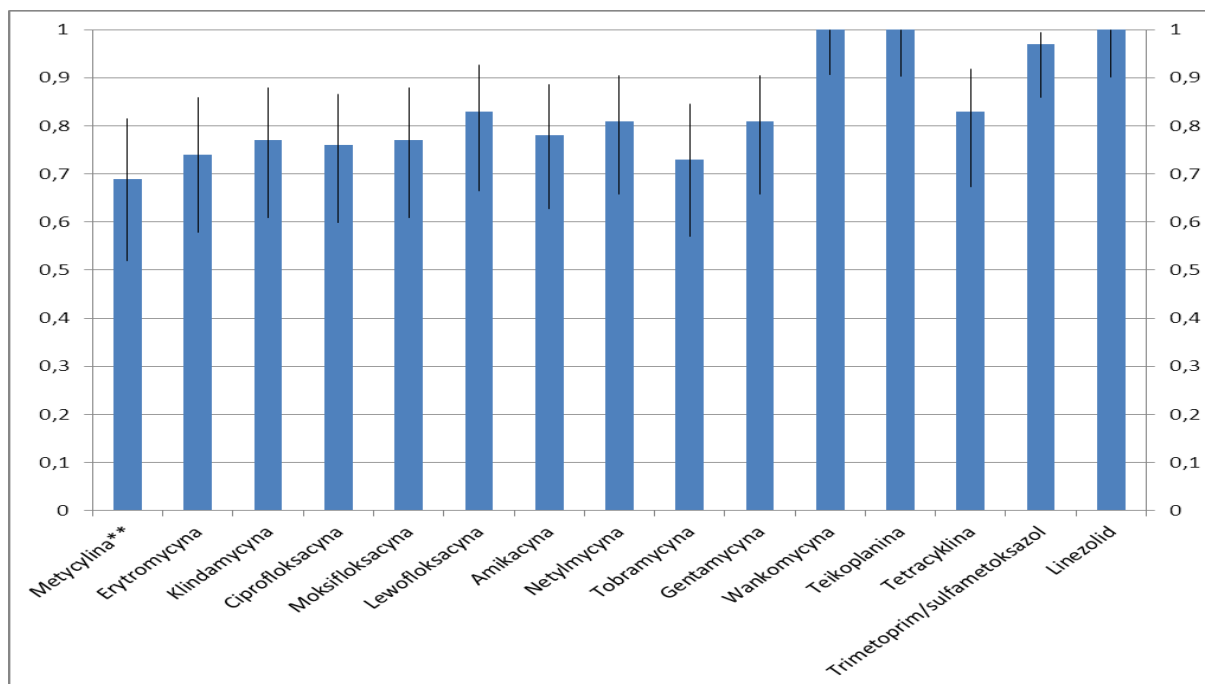


Tabela 8. Etiologia prawdopodobnych zakażeń dolnych dróg oddechowych w okresie 01.07-31.12 2013 r. *N* - liczba izolatów, *f* – frekwencja w ogólnej liczbie izolatów.

| Drobnoustroje | lipiec | | sierpień | | wrzesień | | październik | | listopad | | grudzień | |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>N</i> | <i>f</i> | <i>N</i> | <i>f</i> | <i>N</i> | <i>f</i> | <i>N</i> | <i>f</i> | <i>N</i> | <i>f</i> | <i>N</i> | <i>f</i> |
| Pałeczki <i>Enterobacteriaceae</i> | | 0,43 | | 0,40 | | 0,38 | | 0,50 | | 0,48 | | 0,37 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | | 0,18 | | 0,14 | | 0,24 | | 0,19 | | 0,17 | | 0,19 |
| <i>Escherichia coli</i> | | 0,15 | | 0,12 | | 0,02 | | 0,17 | | 0,11 | | 0,12 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | | 0,03 | | 0,09 | | 0,04 | | 0,03 | | 0,07 | | 0,03 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | | 0,03 | | - | | - | | 0,06 | | 0,02 | | - |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | 0,03 | | - | | - | | - | | - | | - |
| <i>Providencia rettgeri</i> | | 0,03 | | - | | - | | - | | - | | - |
| <i>Enterobacter spp.</i> | | - | | - | | 0,04 | | 0,03 | | 0,04 | | 0,02 |
| <i>Morganella morganii</i> | | - | | - | | - | | 0,03 | | 0,04 | | 0,02 |
| <i>Serratia marcescens</i> | | - | | 0,05 | | 0,02 | | - | | 0,02 | | - |
| Pałeczki niefermentujące | | 0,15 | | 0,14 | | 0,36 | | 0,19 | | 0,26 | | 0,31 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | | 0,08 | | 0,09 | | 0,24 | | 0,17 | | 0,22 | | 0,24 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | 0,08 | | 0,05 | | 0,11 | | 0,03 | | 0,04 | | 0,07 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | - | | 0,02 | | 0,02 | | - | | 0,02 | | 0,08 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | | - | | - | | - | | 0,03 | | 0,02 | | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | 0,18 | | 0,09 | | 0,11 | | 0,17 | | 0,15 | | 0,15 |
| <i>Streptococcus beta-haemolyans</i> | | 0,03 | | - | | 0,02 | | - | | - | | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | - | | 0,05 | | 0,02 | | 0,03 | | - | | 0,03 |
| <i>Peptostreptococcus prevotii</i> | | - | | - | | - | | 0,03 | | - | | - |
| <i>Candida albicans</i> | | 0,13 | | 0,12 | | 0,07 | | 0,03 | | 0,04 | | 0,03 |
| <i>Candida glabrata</i> | | 0,08 | | 0,09 | | - | | 0,03 | | - | | 0,02 |
| <i>Candida tropicalis</i> | | 0,03 | | 0,07 | | - | | - | | 0,02 | | - |
| <i>Candida krusei</i> | | - | | 0,02 | | - | | - | | - | | - |
| <i>Candida lusitanae</i> | | - | | - | | 0,02 | | - | | - | | - |
| Pałeczki Gram-ujemne | | 0,58 | | 0,56 | | 0,76 | | 0,72 | | 0,78 | | 0,76 |
| Ziarenkowce Gram-dodatnie | | 0,20 | | 0,14 | | 0,16 | | 0,19 | | 0,15 | | 0,19 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|
| Grzyby | | 0,23 | | 0,30 | | 0,09 | | 0,06 | | 0,07 | | 0,05 |
| ącznie | 40 | 1,0 | 43 | 1,0 | 45 | 1,0 | 36 | 1,0 | 46 | 1,0 | 59 | 1,0 |

Rysunek 7. Graficzne przedstawienie fluktuacji udziału poszczególnych drobnoustrojów w etiologii prawdopodobnych zakażeń dróg oddechowych w okresach miesięcznych (VII – XII 2013 r.).

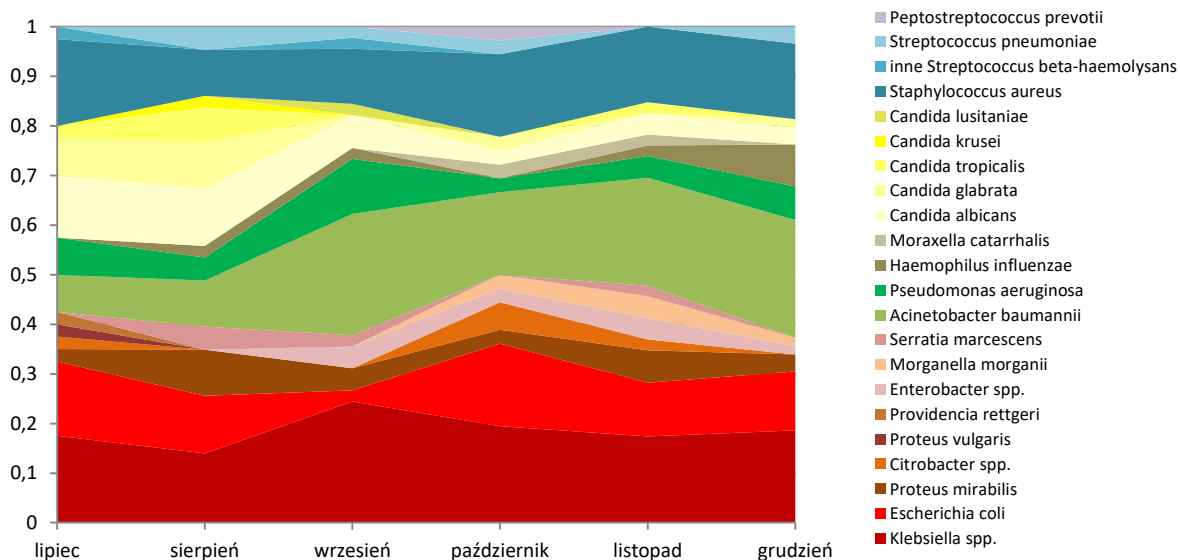


Tabela 9. Frekwencja szczepów wrażliwych (*fS*) na wybrane antybiotyki: pałeczki niefermentujące izolowane z materiałów dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres VII – IX oraz X - XII 2013 r. (III i IV kwartał 2013 r $N_{VII-IX} = 38 \div 40$; $N_{X-XII} = 47 \div 49$).

| Antybiotyki | <i>fS</i> | |
|-------------------------|-----------|---------|
| | VII – IX | X – XII |
| Ampicillin/sulbactam | 0,22 | 0,14 |
| Piperacillin | 0,16 | 0,13 |
| Piperacillin/tazobactam | 0,12 | 0,17 |
| Cefepime | 0,28 | 0,18 |
| Ceftazidime | 0,25 | 0,18 |
| Imipenem | 0,05 | 0,04 |
| Meropenem | 0,05 | 0,04 |
| Ciprofloxacin | 0,05 | 0,04 |
| Levofloxacin | 0,03 | 0,02 |
| Gentamicin | 0,30 | 0,35 |
| Netilmicin | 0,08 | 0,04 |
| Amikacin | 0,32 | 0,20 |
| Tobramycin | 0,30 | 0,22 |
| Colistin | 1,00 | 0,96 |

Rysunek 8. Graficzne przedstawienie frekwencji szczepów wrażliwych (*fS*) na wybrane antybiotyki: pałeczki niefermentujące izolowane z materiałów dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres VII – IX oraz X - XII 2013 r. (III i IV kwartał 2013 $N_{VII-IX} = 38 \div 40$; $N_{X-XII} = 47 \div 49$)

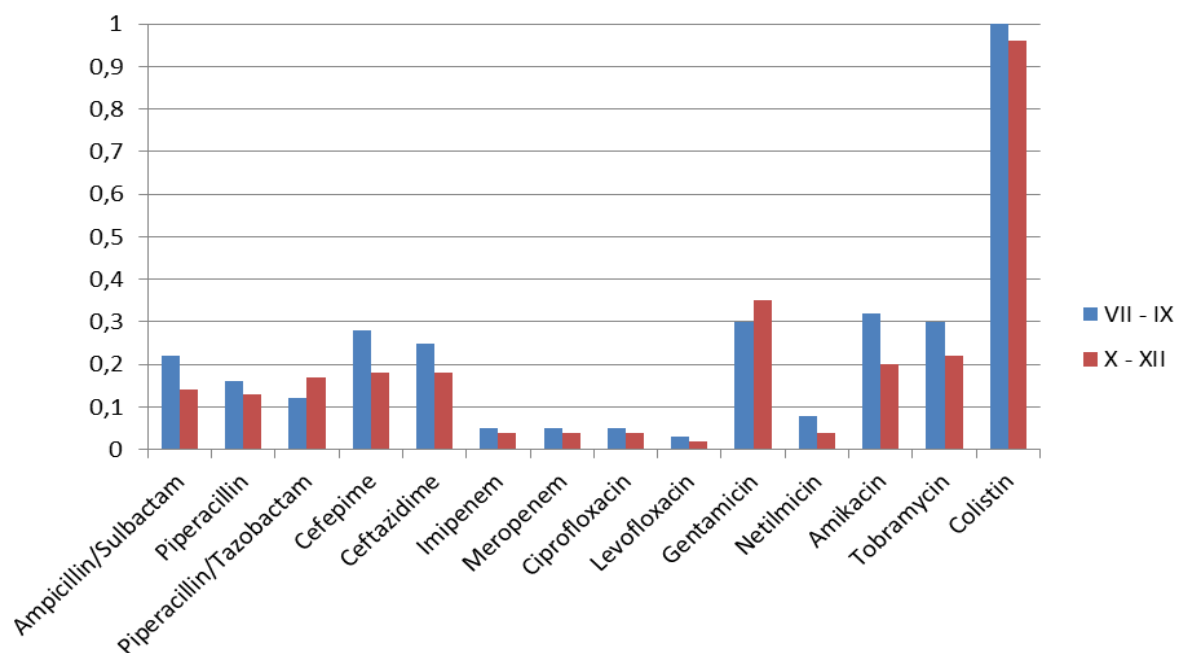


Tabela 10. Frekwencja szczepów wrażliwych (f_S) na wybrane antybiotyki: pałeczki *Enterobacteriaceae* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres: VII – VIII, IX – X oraz XI - XII 2013 r. N VII – VIII = 60; N IX – X = 55÷57; N XI – XII = 49÷51

| Antybiotyki | f_S | | |
|-------------------------|----------|------|--------|
| | VII-VIII | IX-X | XI-XII |
| Amikacin | 0,83 | 0,82 | 0,69 |
| Cefepime | 0,77 | 0,68 | 0,43 |
| Cefotaksym | 0,70 | 0,63 | 0,39 |
| Ceftazidime | 0,78 | 0,68 | 0,53 |
| Cefuroksym | 0,57 | 0,39 | 0,55 |
| Ciprofloxacin | 0,68 | 0,58 | 0,38 |
| Colistin | 0,60 | 0,79 | 0,65 |
| Gentamicin | 0,77 | 0,72 | 0,55 |
| Imipenem | 0,77 | 0,88 | 0,82 |
| Levofloxacin | 0,70 | 0,60 | 0,41 |
| Meropenem | 1,00 | 0,98 | 1,00 |
| Netilmicin | 0,75 | 0,63 | 0,45 |
| Piperacillin | 0,20 | 0,23 | 0,20 |
| Piperacillin/tazobactam | 0,78 | 0,61 | 0,57 |
| Tobramycyn | 0,72 | 0,65 | 0,45 |

Rysunek 9. Graficzne przedstawienie frekwencji szczepów wrażliwych (fS) na wybrane antybiotyki: pałeczki *Enterobacteriaceae* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres: VII – VIII, IX – X oraz XI – XII 2013 r. N VII – VIII = 60; N IX – X = 55÷57; N XI – XII = 49÷51

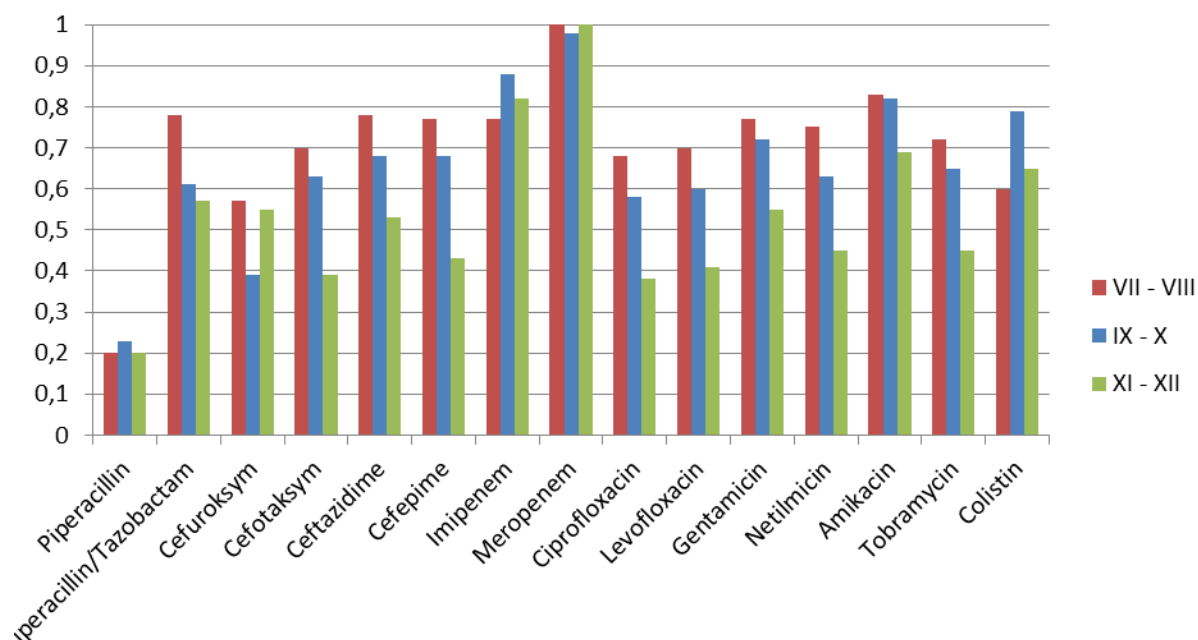


Tabela 11. Frekwencja szczepów wrażliwych (fS) na wybrane antybiotyki: ziarenkowce *Staphylococcus aureus* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres: I – VI oraz VII – XII 2013 r.

| Antybiotyki | fS | | |
|--------------------|------|-------------|-------------|
| | VI | I- XII | VII- XII |
| Levofloksacin | | 0,83 | 0,63 |
| Ciprofloksacin | | 0,75 | 0,56 |
| Moxifloksacin | | 0,76 | 0,59 |
| Gentamicin | | 0,81 | 0,65 |
| Netilmicin | | 0,97 | 0,57 |
| Amikacin | | 0,93 | 0,49 |
| Tobramycyn | | 0,87 | 0,46 |
| Teicoplanin | | 1,00 | 1,00 |
| Vancomycin | | 1,00 | 1,00 |
| Clindamycyn | | 0,76 | 0,51 |
| Erythromycyn | | 0,74 | 0,50 |
| Metycylina* | | 0,71 | 0,56 |

* antybiotyk wskaźnikowy

Rysunek 10. Graficzne przedstawienie frekwencji szczepów wrażliwych (f_s) na wybrane antybiotyki: ziarenkowce *Staphylococcus aureus* izolowane z materiałów z dolnych dróg oddechowych. Dane zbiorcze za okres: I – VI oraz VII – XII 2013 r.

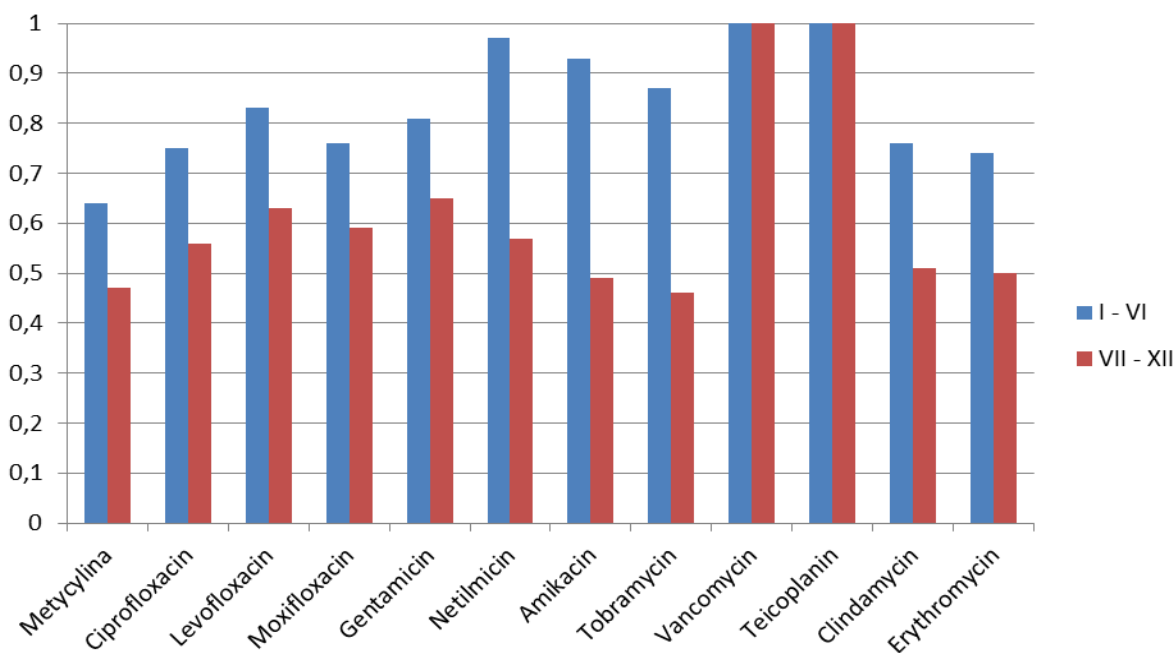


Tabela 12. Etiologia prawdopodobnych zakażeń dróg moczowych w okresie VII – IX (N=43) i X – XII (N=65) 2013 r. N - liczba izolatów, f – frekwencja w ogólnej liczbie izolatów.

| Drobnoustroje | VII - IX | X – XII |
|--------------------------------|-------------|------------|
| | f | f |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 0,46 | 0,43 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,21 | 0,11 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 0,14 | 0,15 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0,07 | 0,12 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 0,02 | 0,02 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 0,02 | - |
| <i>Morganella morganii</i> | - | 0,02 |
| <i>Providencia spp.</i> | - | 0,02 |
| Pałeczki niefermentujące | 0,14 | 0,20 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 0,12 | 0,06 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0,02 | 0,14 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 0,14 | 0,12 |
| <i>Candida albicans</i> | 0,21 | 0,14 |
| <i>Candida glabrata</i> | 0,05 | 0,02 |
| <i>Candida lusitanae</i> | - | 0,03 |
| <i>Candida tropicalis</i> | - | 0,03 |
| <i>Candida krusei</i> | - | 0,02 |
| Pałeczki Gram-ujemne | 0,60 | 0,63 |
| Ziarenkowce Gram-dodatnie | 0,14 | 0,14 |
| Grzyby drożdżopodobne | 0,26 | 0,23 |
| Łącznie | 1,0 | 1,0 |

Rysunek 11. Graficzne przedstawienie fluktuacji udziału poszczególnych drobnoustrojów w etiologii prawdopodobnych zakażeń układu moczowego w okresach dwumiesięcznych (2013 r.).

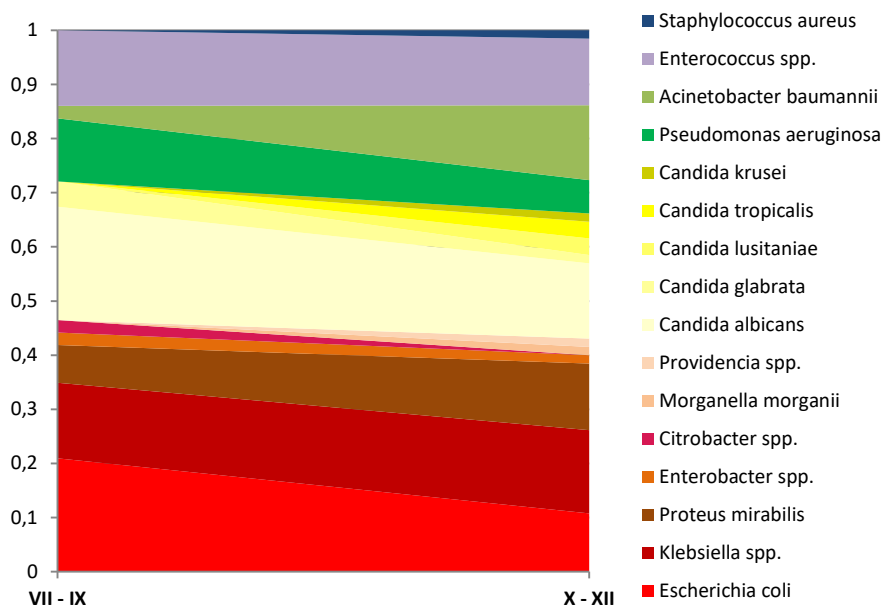


Tabela 13. Frekwencja szczepów wrażliwych (*fS*) na wybrane antybiotyki: pałeczki *Enterobacteriaceae* izolowane z moczu. Dane zbiorcze za okres: VII – IX oraz X - XII 2013 r. (III i IV kwartał 2013 r.) $N_{VII-IX} = 30 \div 32$; $N_{X-XII} = 35 \div 36$.

| Antybiotyki | <i>fS</i> | |
|-------------------------------|-----------|-------|
| | VII-IX | X-XII |
| Amoxicillin/clavulanic acid | 0,28 | 0,44 |
| Piperacillin | 0,12 | 0,14 |
| Piperacillin/tazobactam | 0,50 | 0,69 |
| Cefuroksym | 0,25 | 0,25 |
| Cefotaksym | 0,44 | 0,33 |
| Ceftazidime | 0,56 | 0,47 |
| Cefepime | 0,53 | 0,31 |
| Imipenem | 0,72 | 0,72 |
| Meropenem | 1,00 | 1,00 |
| Ciprofloxacin | 0,44 | 0,36 |
| Levofloxacin | 0,44 | 0,36 |
| Norfloxacin | 0,47 | 0,36 |
| Ofloxacin | 0,47 | 0,36 |
| Gentamicin | 0,53 | 0,31 |
| Netilmicin | 0,44 | 0,31 |
| Amikacin | 0,62 | 0,64 |
| Tobramycyn | 0,44 | 0,29 |
| Nitrofurantoina | 0,31 | 0,22 |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole | 0,34 | 0,23 |

Opracowanie:

mgr Anna Kujawska – Zakład Mikrobiologii SU

mgr Maciej Mikołajczyk – Zakład Mikrobiologii SU

mgr Łukasz Pojnar – Zakład Mikrobiologii SU

12. Streszczenie

12.1. Streszczenie w języku polskim

Organizacja empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w Interdyscyplinarnym Oddziale Intensywnej Terapii

Problem antybiotykoterapii empirycznej w OIT jest szeroko opisywany w piśmiennictwie, jednak dotychczas nie opracowano skutecznej metody ani koncepcji prowadzenia leczenia empirycznego. Hospitalizowani są tu pacjenci ze schorzeniami różnych układów, zarówno leczeni wcześniej w szpitalach, jak i niehospitalizowani. Antybiotykoterapia empiryczna w OIT jest koniecznością u większości pacjentów, a jej prowadzenie wymaga dużej rozważliwości, szczególnie w czasach narastających oporności lekowych wśród bakterii.

Celem podejmowanego badania była retrospektywna ocena, czy wprowadzony model antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznych jest skuteczniejszą formą terapii niż wcześniej stosowany.

Badaniem retrospektywnym zostali objęci pacjenci, wybrani metodą doboru losowego spośród leczonych w latach 2014-2015 w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 SU w Krakowie. W grupie badanej (n=50) znaleźli się pacjenci leczeni antybiotykoterapią empiryczną opartą na mapach mikrobiologicznych Oddziału. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni tradycyjną metodą empirycznego doboru antybiotyków. Analizie statystycznej poddano stosowane leki, wyniki badań mikrobiologicznych, trafność doboru leków, czas stosowania terapii empirycznej, czas leczenia w OIT, śmiertelność oraz wpływ terapii na zachorowalność i chorobowość w badanych grupach.

Prowadzone badanie pokazało, że mapowanie bakteriologiczne OIT pozwala celniej dobrać skuteczną antybiotykoterapię empiryczną (59% do 8%). Przez zastosowanie mapowania i badanej metody 59% włączanych terapii empirycznych przeciwdrobnoustrojowych jest niejako „celowanymi terapiami”, co pozwala szybciej rozpocząć właściwe leczenie, a w konsekwencji uzyskać wcześniejszą poprawę stanu ogólnego pacjenta. Prowadzenie antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznej zmniejsza ilość zakażeń szpitalnych w OIT - infekcje są wcześniej i skutecznie leczone. Pokazano również, iż stosowanie antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapach mikrobiologicznych istotnie skraca czas hospitalizacji pacjenta w OIT jednocześnie obniżając koszty leczenia.

*Antybiotykoterapia empiryczna - mapy mikrobiologiczne - racjonalna antybiotykoterapia -
Oddział Intensywnej Terapii – lekooporność*

12.2. Streszczenie w języku angielskim

Organization of empirical antimicrobial treatment in the Interdisciplinary Intensive Care Unit

Challenges of empirical antibiotic therapy in Intensive Care Units (ICUs) are widely described in the literature, however, no effective method or paradigm of empirical treatment has been developed so far. Patients admitted to ICU can have a wide variety of health conditions, history of admissions and treatment as inpatients, history of treatment as out-patients or being newly admitted.

Empirical antibiotic therapy in the ICU is a necessity in most patients, and choice of antibiotics requires most careful consideration, especially in the view of increasing drug resistance.

The aim of this study was to compare whether empirical antibiotic therapy based on microbiological maps is more effective than the method used previously.

Analysis included data from trials conducted at Clinical Hospital of Anaesthesiology and Intensive Therapy No. 1 SU in Krakow in 2014-2015.

Patients were randomly allocated in to a study group (n=50) and received empirical antibiotic therapy based on Department's microbiological maps. Paired controls were treated with a traditional selection of empirical antibiotics.

The following was included in statistical analysis: selection of drugs, results of microbiological tests, appropriateness of drug choice, duration of empirical therapy, ICU treatment duration, mortality and morbidity.

This study showed that bacteriological mapping in ICU resulted in more appropriate selection of empirical antibiotic therapy (59% vs 8%) which allowed to start treatment earlier and resulted in quicker recovery.

Microbiological map based empirical antibiotic therapy reduces number of hospital acquired infections in ICU, infections are treated earlier and more effectively.

It has also shown to reduce duration of hospital stay in ICU and as a result treatment cost reduction.

*Empirical antibiotic therapy - microbiological maps - rational antibiotic therapy-
Intensive Care Unit - drug resistance*