

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 14.11.2014 • Poprawiono/Corrected: 25.11.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 27.11.2014

© Akademia Medycyny

### **Jak stworzyć dobrze funkcjonującą antybiotykoterapię empiryczną Oddziału Intensywnej Terapii opartą na mapowaniu bakteriologicznym?**

### ***How to create a well-functioning empirical antibiotic therapy ICU mapping based on bacteriological?***



**Joanna Zorska<sup>1</sup>, Jarosław Woron<sup>1,2</sup>, Wojciech Serednicki<sup>1</sup>, Jolanta Kędzierska<sup>3</sup>, Wiktor Zajchowski<sup>4</sup>, Elżbieta Dobrowolska<sup>1</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii UJ CM, Kraków

<sup>3</sup> Zakład Mikrobiologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>4</sup> Polpharma Biuro Handlowe, Warszawa

## Streszczenie

Antybiotykoterapia empiryczna w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w dobie narastającej oporności bakterii i grzybów stanowi istotne wyzwanie dla każdego szpitala. W chwili obecnej poszukiwane są skuteczne narzędzia kliniczne, które pozwalają z wysokim prawdopodobieństwem skuteczności podejmować decyzję terapeutyczną w sytuacji, gdy jesteśmy zmuszeni stosować antybiotykoterapię empiryczną. Jedną z takich metod jest mapowanie mikrobiologiczne, które pozwala na korelację izolowanych patogenów oraz fenotypu ich lekowrażliwości. W naszej pracy przedstawiliśmy doświadczenia własne dotyczące implementacji danych mikrobiologicznych do standardów antybiotykoterapii empirycznej prowadzonej w Oddziale Intensywnej Terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 415-428.*

*Słowa kluczowe: antybiotyki, leczenie empiryczne, Oddział Intensywnej Terapii*

## Abstract

Empirical antibiotic therapy in the Intensive Care Departments in the era of increasing resistance of bacteria and fungi is a major challenge for any hospital. At the moment they are looking for effective clinical tools that allow a high probability of success to make therapeutic decisions in a situation where we are forced to use empirical antibiotic therapy. One such method is to map microbial, which allows the correlation of isolated pathogens and their susceptibility phenotype. In our paper, we presented our experience concerning the implementation of microbiological data to the standards of empirical antibiotic therapy conducted in the Intensive Care Unit. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 415-428.*

*Keywords: antibiotics, empirical therapy, Intensive Care Unit*

Mapowanie jest to narzędzie epidemiologii, które ma za zadanie wykryć i podać do wiadomości klinicyści czasowe i przestrzenne trendy w etiologii zakażeń na danym terenie, jak też przemiany zachodzące w kryjących się za nimi drobnoustrojach, np. zmiany wartości MIC antybiotyków.

Zakażenie szpitalne definiuje się jako „problem zdrowotny, który powstaje w trakcie lub w efekcie leczenia, ale nie jest związany z naturalnym przebiegiem choroby”. Zakażeniem szpitalnym może być każde zakażenie związane z pobytem w placówce opieki zdrowotnej, które nie było w stadium wylęgania w momencie przyjęcia chorego do tej placówki. Czynniki etiologiczne zakażenia szpitalnego mogą być bakterie, grzyby, pasożyty, wirusy. Za większość zakażeń w oddziałach zabiegowych oraz intensywnej terapii (OIT) odpowiadają patogeny środowiska szpitalnego. Złuszczają bakterie tego środowiska wyróżniają się zdolnością do przeżycia w wysokich stężeniach licznych antybiotyków i środków dezynfekcyjnych, nierzadko poza organizmem człowieka.

U pacjentów, u których podejrzewa się ostre zakażenie włączana jest wstępna empiryczna terapia aż do uzyskania wyników badań mikrobiologicznych. Wybór tej terapii opiera się na charakterystyce pacjenta, diagnozie klinicznej, prawdopodobnym pochodzeniu czynnika etiologicznego (szpitalne lub pozaszpitalne) oraz niezwiązanych z pacjentem danych epidemiologicznych, jakimi są analiza etiologii i odsetka lekowrażliwości. Pacjent hospitalizowany otrzymuje antybiotykoterapię na podstawie skumulowanego antybiogramu, tworzonego indywidualnie dla placówki leczniczej i bazującego na izolatach wykrywanych wcześniej u pacjentów tej placówki. Żle dobrana terapia empiryczna ma szczególnie istotne skutki u pacjentów w stanie zagrożenia życia [1,2].

Mapa epidemiologiczna, obok swojego znaczenia praktycznego, jest także narzędziem służącym ochronie antybiotyków jako leków, których skuteczność zmienia się w czasie. Jednym z największych problemów współczesnego leczenia jest zjawisko wyczerpywania się wrażliwości bakterii na antybiotyki. Przejawia się ono w powstawaniu nowych mechanizmów oporności, jak też w pogłębianiu się oporności na poszczególne antybiotyki w granicach istniejących mechanizmów. Oddziały zabiegowe i OIT stanowią krytyczne punkty rozwoju i rozprzestrzeniania się antybiotkooporności bakterii ze względu na wysoki odsetek pacjentów z zakażeniami (do 40%),

wielokrotnie większe niż w innych oddziałach szpitala zużycie antybiotyków, skutkujące dużym tempem selekcji fenotypów oporności, obecność dróg efektywnego przenoszenia się drobnoustrojów oraz obecność środowiskowych rezerwuarów bakterii. Szczególnie palącym jest problem narastania oporności wśród niefermentujących pałeczek Gram(-), dla których nie należy się spodziewać żadnej nowej alternatywy terapeutycznej w najbliższych latach. Racjonalna antybiotykoterapia i ochrona antybiotyków wydają się jedynym rozwiązaniem, niezdołnym co prawda powstrzymać, ale przynajmniej spowalniającym utratę działania antybiotyków. Co więcej, drobnoustroje zwiększają swoją zjadliwość, potencjał epidemiczny, narastają też trudności z ich eradykacją z organizmu pacjenta, jak i ze środowiska [1,2]. Celom koordynacji działań, analizy, optymalizacji profilaktyki antybiotykowej i edukacji służy m.in. powołany w 2004 r. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA). Działania takie, realizowane na całym świecie, m.in. pod patronatem WHO (*World Health Organization*), CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), wyrastają ze szczególnej troski o antybiotyki jako leki, bez których trudno sobie wyobrazić jakiegokolwiek zabiegu medycznego. Wiele pospolitych obecnie zakażeń, jak np. zakażenia przyranne lub bakteryjne zapalenia gardła, bez antybiotykoterapii prowadziłoby do poważnych powikłań, ze śmiercią włącznie. Z drugiej strony te właśnie leki są szczególnie podatne na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie, ponieważ ich punktem uchwytu są populacje żywych organizmów, na których wywierają presję selekcyjną [2]. Oparcie o statystyczne miary lekooporności jest wciąż jedynym sposobem optymalizacji terapii przed otrzymaniem pełnej diagnozy mikrobiologicznej. Takie ciągle, systematyczne gromadzenie, analizowanie, interpretowanie danych na ten temat i podawanie ich do wiadomości klinicystów i specjalistów ochrony zdrowia określa się mianem monitorowania lekooporności.

Obecnie określa się główne cele, jakim sprostać musi monitorowanie lekooporności. Należą do nich:

- ilościowe określenie trendów etiologii zakażeń, zmian lekooporności i nabywania mechanizmów lekooporności;
- generowanie informacji o patogenach alarmowych kompetentnym podmiotom w strukturze szpitala i właściwym jednostkom kontrolnym;
- ujawnianie nowych mechanizmów oporności

i przesyłanie ich do weryfikacji do Krajowego Ośrodka Referencyjnego; wykrywanie szczepów bakteryjnych o szczególnym fenotypie oporności, np. na karbapenemy u pałeczek Gram(-), metycylinę u *S. aureus* lub penicylinę i cefalosporyny III generacji u *S. pneumoniae*.

Czynniki etiologiczne ulegają wymianie i podlegają przypadkowym zmianom. Taka sytuacja stwarza potrzebę nieustannego uaktualniania wiedzy lekarzy o czynnikach przeważających w podległych im oddziałach i o najbardziej racjonalnej wobec nich antybiotykoterapii.

Mapa epidemiologiczna jest narzędziem mającym dać odpowiedź jaka terapia empiryczna nadaje się do zastosowania w danym oddziale szpitala i w danej postaci zakażenia. Jest to narzędzie dwufazowe, w którym wyodrębnić można mapę etiologiczną i mapę antybiotykooporności. Pierwsza z nich przedstawia odsetkowy udział poszczególnych czynników etiologicznych, zidentyfikowanych co najmniej do gatunku (niekiedy podgatunku) w poszczególnych postaciach zakażeń. Statystyczna mapa epidemiologiczna wydaje się jedynym sposobem wglądu w status pacjentów oddziałów intensywnej terapii, których ze względu na ciężki stan zdrowia nie włącza się do klinicznych randomizowanych badań skuteczności antybiotyków.

Drugim celem tworzenia map jest cel epidemiologiczny. Mapa dostarcza koniecznych informacji o rozkładzie występowania najgroźniejszych patogenów i rozpowszechnieniu fenotypów oporności, pomaga też zlokalizować i wygasić ogniska epidemiczne. Wykrywane i monitorowane są trendy antybiotykooporności, ze szczególnym uwzględnieniem jej narastania.

Mianem mapy epidemiologicznej określamy takie opracowanie fachowe, które dostarcza ilościowej informacji na temat struktury gatunkowej oraz o skali oporności na antybiotyki u drobnoustrojów będących przyczyną infekcji w określonym miejscu i czasie. Obszarem mapowania może być np. cały kraj lub jego część albo też instytucja, która ze względu na pełnioną funkcję obciążona jest szczególnym ryzykiem nagromadzenia drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym ryzykiem narastania lekooporności wskutek intensywnego zużycia antybiotyków. Taką instytucją może być np. szpital, dom opieki lub inny zakład opieki zdrowotnej. Mapa epidemiologiczna opiera się na rzetelnych danych mikrobiologicznych, które ujmowane są w zestawienia zbiorcze (raporty). Surowe dane zawarte w raportach podlegają przetwarzaniu

i selekcji, po czym przedstawiane są w formie tabel, wykresów, diagramów, histogramów oraz krzywych regresji. Stwierdzone różnice między grupami podlegają rygorystycznej weryfikacji statystycznej [1].

Na ekosystem szpitalny składają się organizmy preferujące środowisko nieożywione (posadzki, ściany, sprzęt medyczny), jak też związane częściej z powierzchnią skóry i błon śluzowych personelu i pacjentów. Drobnoustroje z obu grup mogą stanowić bezobjawową kolonizację bądź wywoływać zakażenia szpitalne. Biologia drobnoustrojów określa takie ich cechy, jak potencjał chorobotwórczy, zakaźność, zjadliwość, łatwość przenoszenia się z człowieka na człowieka, zdolność do przeżycia poza organizmem człowieka, odporność na środki bakteriobójcze, specyficzne dla warunków (np. temperatury) tempo podziałów komórkowych. Drobnoustroje różnią się między sobą zdolnością nabywania mutacji lub pobierania obcego DNA zawierającego geny oporności, jak i stopniem ekspresji posiadanych genów oporności. Wiele z nich to obligatoryjne patogeny, posługujące się całym arsenalem środków służących dostaniu się do organizmu gospodarza, utrzymania się w nim i rozwoju jego kosztem. Takie czynniki wirulencji to np. śluzowe otoczki (np. u *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), odpowiednie białka adhezyjne, białka enzymatyczne trawiące tkanki gospodarza lub upośledzające jego system odpornościowy oraz cała gama toksyn. Inne wiodą saprofityczny tryb życia, od czasu do czasu, jako oportuniści, stając się przyczyną chorób, najczęściej u pacjentów pozbawionych stale lub przejściowo odporności. Bakterie różnią się między sobą zarówno tempem podziałów, jak odpornością na fagocytozę. Szczególna odporność na fagocytozę pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* decyduje o tym, że tempo ich namnażania w płucach jest wyższe niż tempo ich eliminacji z płuc.

Populacja ludzka jest zróżnicowana zarówno pod względem ogólnej podatności na infekcje, jak też indywidualnie na infekcje wywołane przez konkretne patogeny. Nie wnikając w przyczyny tego zróżnicowania, jako fakt bezsporny przyjmujemy, że odporność osób hospitalizowanych znajduje się z różnych względów raczej poniżej przeciętnej. Chorzy hematologiczni, onkologiczni, pacjenci hospitalizowani w oddziałach intensywnej terapii i neonatologicznych stanowią pod tym względem grupę szczególną, w dużej mierze lub całkiem pozbawioną naturalnej odporności na infekcje.

Stwierdzono doświadczalnie, że neutropenia utrudnia lub uniemożliwia eradykację z płuc takich bakterii jak *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* nawet wówczas, gdy funkcja makrofagów pęcherzykowych pozostaje nienaruszona. Prawidłowe funkcjonowanie układu granulocytarnego wydaje się niezbędne, gdy bakterie pojawiają się w dużych mianach lub w stosunku do określonych grup bakterii np. Gram(-). Czynniki takie jak: hipoksja, obrzęk płuc, kwasica, zatrucie etanolem lub azotemia mogą upośledzać wrodzone mechanizmy oczyszczania dróg oddechowych z bakterii, czyniąc chorego podatnym na zapalenie płuc. Przy stałej obecności drobnoustrojów w powietrzu wdychanym oraz aspiracji flory bakteryjnej obficie zasiedlającej gardło i nos, infekcje dróg oddechowych zdarzają się zadziwiająco rzadko, najczęściej wskutek zarażenia mikroblem o szczególnej wirulencji lub występującego w szczególności dużym zagęszczeniu, któremu nie mogą sprostać miejscowe mechanizmy obronne, a zatem dochodzi do nich tylko wyjątkowo. Nawracające infekcje dróg oddechowych lub ciężki ich przebieg nasuwa podejrzenie wyłączenia lub upośledzenia któregoś z elementów obrony, do których należą np.: sprawna ewakuacja śluzu za pomocą ruchu rzęsek, szczelne zespolenie komórek nabłonka dróg oddechowych, bariery anatomiczne chroniące przed wnikaniem drobnoustrojów, aktywność fagocytarna, produkcja immunoglobulin i ich obecność w śluzie itd. Prawdopodobieństwo zaistnienia warunków sprzyjających infekcji dróg oddechowych stwarza obecność rurki tracheostomijnej, która wprowadza powietrze bezpośrednio do tchawicy i oskrzeli z pominięciem licznych struktur ochronnych, osłabiony odruch kaszlu, hipolub agammaglobulinemia. Podobnie jest u pacjentów, u których obniżenie odporności zostało indukowane np. chemioterapią przeciwnowotworową lub mającą zapobiec odrzuceniu przeszczepu, lub też u pacjentów, u których czy to nie doszło jeszcze do utworzenia skutecznych barier ochronnych, co można powiedzieć o noworodkach patologicznych, czy też zostały one zniszczone w konsekwencji wielonarządowego urazu lub rozległego zabiegu. U pacjentów tych nawet zetknięcie z drobnoustrojami o niskim potencjale zakaźnym może prowadzić do poważnej infekcji w każdej lokalizacji anatomicznej, ze szczególnym ryzykiem przejścia drobnoustroju do krwi. Drobnoustroje o niskiej wirulencji, ale o wysokim poziomie naturalnej oporności na antybiotyki, takie jak enterokoki, gronkowce koagulaz(-), *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter baumannii*,

stają się wyspecjalizowanymi patogenami atakującymi chorych o obniżonej odporności, szczególnie, jeżeli stan ten trwa przez dłuższy czas, co nierzadko zdarza się między innymi na oddziałach zabiegowych. Bakterie te stają się istotnym czynnikiem śmiertelności w oddziałach szpitalnych właśnie przez swoją wielolekooporność [2]. Pacjent chirurgiczny doznaje zakażenia ran drobnoustrojami występującymi najczęściej w środowisku sal szpitalnych.

Zwróćmy uwagę, że mapy epidemiologiczne tworzone są nie dla pacjenta indywidualnego, ale dla statystycznego, którego stan zdrowia i podatność na zakażenie (dowolnym czynnikiem lub konkretnym) jest uśrednieniem stanu zdrowia i podatności licznych pacjentów, których danych użyto w analizie. Przedmiotem analizy nie są więc indywidualne predyspozycje pacjenta ani też inne czynniki losowe. Jakkolwiek mają one wpływ na wystąpienie i charakter zakażenia, nie są możliwe do oszacowania i przejawiają się jako fluktuacje, rodzaj szumów w skonsolidowanej analizie skutkowo-przyczynowej. Można się jedynie zastanowić, czy typy oddziałów szpitalnych nie różnią się czasem od siebie stopniem zróżnicowania pacjentów. Indywidualne zróżnicowanie predyspozycji pacjentów wobec czynników chorobotwórczych może być np. większe w oddziałach chorób metabolicznych, hematologicznych bądź neonatologicznych, a np. mniejsze w oddziałach chirurgicznych. Jeżeli dałoby się to stwierdzić, wówczas należałoby przypuszczać, że użyteczność map jest większa w oddziałach o bardziej jednorodnym typie pacjenta.

Oddziały intensywnej terapii stanowią szczególny przypadek, w którym podwyższone jest ryzyko każdej postaci zakażenia. Dla OIT odnotowuje się w różnych badaniach podwyższony odsetek zakażeń krwi, zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, a w przypadku oddziałów urazowych również ran. Chorzy przewlekle intubowani narażeni są na podwyższone ryzyko zapalenia płuc na drodze aspiracji drobnoustrojów kolonizujących górne drogi oddechowe. Stwierdzono, że zawiesina *Streptococcus pneumoniae* w mianie  $10^6$  podana zwierzętom doświadczalnym w postaci aerozolu nie jest w stanie wywołać zapalenia płuc, natomiast wywołuje je miano  $10^3$  zakrapiane w postaci płynnej do dróg oddechowych i aspirowane do płuc. Pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* nie stanowią flory fizjologicznej zdrowych ludzi, podczas gdy często kolonizują śluzówki osób poważnie chorych i drogą aspiracji mogą przedostawać się do płuc.

Szczególnie niebezpiecznym źródłem skażenia jest nieprawidłowo lub niedokładnie odkażony sprzęt, taki jak: narzędzia i chusty chirurgiczne, endoskopy, rurki intubacyjne i tracheostomijne, cewniki naczyniowe, wenflony i cewniki Foleya, rękawiczki, igły i strzykawki.

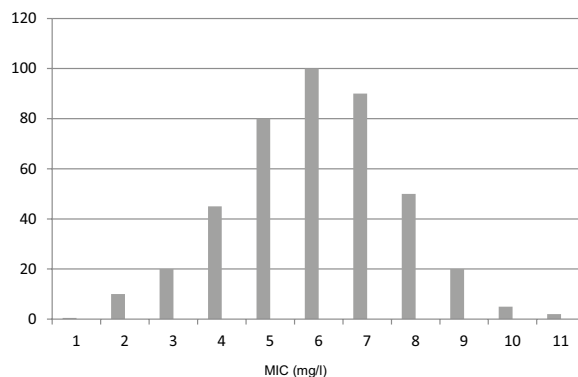
Optymalną jednostką taksonomiczną do celów mapowania jest gatunek. Identyfikacja drobnoustroju w sprawozdaniu z badań powinna być tak dokładna, jak to jest możliwe przy użyciu standardowych narzędzi używanych w laboratorium i jak to jest niezbędne dla ustalenia odpowiedniej terapii. Błędem jest zbyt ogólna identyfikacja drobnoustroju, nawet jeżeli jest wystarczająca do ustalenia optymalnej terapii. Przykładem jest grupa gronkowców koagulazo(-). Często laboratorium w porozumieniu z klinicystami, kierując się redukcją kosztów badań, odstępuje od identyfikacji gronkowca do gatunku, zamieszczając w wyniku określenie „gronkowiec koagulazo(-)” lub „coagulase(-) *Staphylococcus*”. Wyniki takie nie są przydatne w raportach epidemiologicznych. Jedną z kluczowych czynności w analizie etiologii zakażeń jest ustalenie tożsamości czynnika etiologicznego pojawiającego się w kolejnych wynikach pacjenta. W tej sytuacji konieczne staje się usunięcie z analizy izolatów sklasyfikowanych zbyt ogólnie, wskutek czego z kolei tracone są dane o faktycznych infekcjach, np. odcewnikowych zakażeniach krwi o etiologii *S. epidermidis*.

Mapa epidemiologiczna jako całość przedstawiana jest zawsze w formie ilościowej. Wynika to stąd, że oszacowanie prawdopodobieństwa jest wartością ułamkową lub odsetkową. Jakkolwiek wielu autorów, jako wygodniejsze i bardziej przemawiające do wyobraźni, wybiera przedstawienia procentowe (odsetkowe), jednak mnożenie ułamka przez 100 nie ma sensu, kiedy próba jest mniej liczna niż sto. W pozostałych przypadkach bardziej logiczne wydaje się używanie ułamka dziesiątego, tzn. przykładowo zapisu 0,9 zamiast 90%. W mapowaniu epidemiologicznym oddziałów szpitala mała liczność prób stanowi jedną z zasadniczych przeszkód. Ponieważ tylko wyjątkowo  $N \geq 100$ , ze względu na potrzebę ujednolicenia zapisu wydaje się godne polecenia rozszerzenie stosowania ułamków do całej analizy. Tym samym właściwszym określeniem niż odsetek jest proporcja albo frekwencja.

Dobór antybiotyków w raporcie powinien być jak najszerzy, z uwzględnieniem jedynie antybiotyków skutecznych wobec danego typu drobnoustroju

i stosownie do postaci zakażenia. Należy uwzględnić w analizie także wrażliwość na antybiotyki niebędące w rutynowym użyciu, choć nie muszą być one zamieszczone w oficjalnych publikacjach. Ma to na celu zarówno jak najpełniejsze sprofilowanie szczepu, jak i wykrycie subtelnych trendów narastania oporności, czego przykładem jest oznaczanie wrażliwości *Enterobacteriaceae* na ertapenem w celu wczesnego wykrycia szczepów KPC przy zachowanej jeszcze wrażliwości na inne karbapenemy. Kategoria „średniowrażliwy” (I) winna być łączona z kategorią „oporny” (R), a jedynym raportowanym parametrem pozostać proporcja szczepów w pełni wrażliwych (S) na antybiotyki. Przykładowe dane uzyskane w ten sposób przedstawia poniższa tabela. Zamieszczone w niej proporcje szczepów *Enterobacteriaceae* izolowanych z moczu wrażliwych (S) na każdy antybiotyk z osobna nie sumują się ze sobą [2,3].

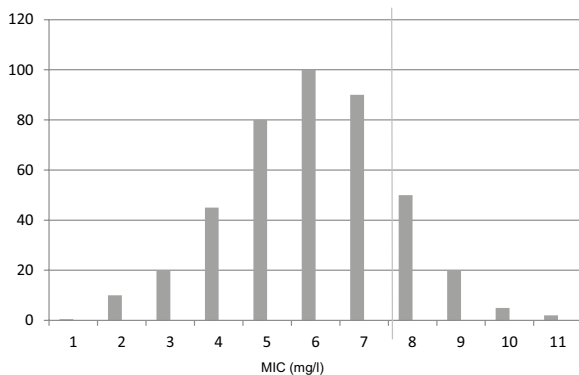
Wartość lekowrażliwości na antybiotyki może być podana w wyniku w formie ilościowej jako wartość minimalnego stężenia antybiotyku hamującego wzrost bakterii w jednostkach mg/L. Taka forma, przedstawiona w sposób skumulowany, staje się rozkładem (histogramem) wartości MIC, jak przedstawiono poniżej (rycina 1).



Rycina 1. Rozkład wartości MIC  
Figure 1. Distribution of MIC values

Wartości MIC przedstawione na jednym histogramie zawsze dotyczą jednego antybiotyku, np. cefepimu, imipenemu, ciprofloksacyny. Poszczególne kategorie wartości MIC zaznaczone są odrębnym kolorem i opisane w legendzie. Można zauważyć, że rozkład wartości MIC jest zbliżony do normalnego. Powszechnie uważa się, że rozkład wartości MIC jest złotym standardem w mapowaniu epidemiologicznym.

Oddziały zabiegowe oraz OIT powinny dysponować tego typu antybiogramem przynajmniej dla tych postaci zakażeń, których wyniki przedstawiane są z podaniem wartości MIC, a więc głównie dla zakażeń dolnych dróg oddechowych i krwi. Niezwykła przydatność tego typu przedstawień wynika z faktu, że możliwe jest naniesienie na wykres punktu odcięcia (cut-off), jak i epidemiologicznego punktu odcięcia (tzw. ecoff). Słupki histogramu obrazują zliczenia danej wartości MIC. Z powyższego histogramu można m.in. odczytać, że w badanej populacji stwierdzono 100 przypadków MIC o wartości 6 mg/L oraz 50 przypadków MIC = 8 mg/L. Słupki położone na lewo i prawo od cut-off można oznaczać różnymi kolorami, otrzymując w ten sposób istotną informację o narastaniu zjawisk oporności, jak to pokazano poniżej [3] (rycina 2).



Rycina 2. Rozkład wartości MIC a narastanie zjawisk oporności na leki przeciwbakteryjne

Figure 2 Distribution of MIC values and increase the phenomenon of resistance to antibacterial agents

Z wykresu można odczytać, że większość izolowanych szczepów jest już klinicznie oporna na antybiotyki. Naniesiona na wykres zielona linia oznacza epidemiologiczny punkt odcięcia, tzw. ecoff. Wartości MIC na lewo od punktu ecoff (tu = 7 mg/L) właściwe są dla szczepów dzikich (szczepy dzikie najczęściej występują w zakażeniach zewnątrzszpitalnych). Istotną informacją dla klinicysty może być to, że większość izolowanych szczepów znajduje się powyżej punktu ecoff. Pomimo że wykazują one po części wrażliwość na antybiotyki, nie należą już do populacji dzikiej. Posiadają nabyte mechanizmy oporności i w najbliższym czasie, o ile działać będzie presja selekcyjna (antybiotyków nadal będzie podawany, niejednokrotnie

nieprawidłowo – dawka, czas stosowania, odstępy pomiędzy dawkami), można spodziewać się również wzrostu ich klinicznej oporności na antybiotyki, a więc przesunięcia rozkładu w kierunku wyższych wartości MIC. Warto wiedzieć, że wartości ecoff ustalane są dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów i poszczególnych antybiotyków, a zatem aby je przedstawić konieczna jest odpowiednia liczba izolatów danego gatunku, np. *Klebsiella pneumoniae*, a nie izolatów w ogóle. Szczepy oporne przedstawiają słupki w kolorze czerwonym, a wartość odcięcia cut-off = 8. Graficzne przedstawienie wartości cut-off i ecoff dostępne są na stronie internetowej [www.eucast.org](http://www.eucast.org).

Obok przedstawień lekooporności niezwykle istotna jest informacja o występowaniu i liczebnych fluktuacjach najistotniejszych, możliwych do rutynowego wykrycia mechanizmów oporności bakterii. Dane te powinny być zamieszczane w sprawozdaniach z badań. Szczególnie użyteczna dla klinicystów jest proporcja szczepów pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających  $\beta$ -laktamazy typu ESBL i gronkowców metycylinoopornych MRSA, jak również dane na temat występowania izolatów VRE (*Vancomycin-resistant enterococci*) i wysokoopornych fenotypów pałeczek takich jak karbapenemazy KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), NDM (*New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase*), OXA.

## Zakażenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego

Śmiertelność z powodu sepsy nie uległa zmniejszeniu w ciągu ostatnich 20 lat. Jako jedną z najważniejszych przyczyn, obok nieprawidłowej diagnozy i błędów chirurgicznych, wymienia się błędy w antybiotykoterapii. W dokumencie HAI (*healthcare-associated infections* - zakażenia związane z opieką zdrowotną) (2004) wymienia się laboratoryjne kryteria potwierdzające zakażenie łożyska naczyniowego, wśród których jest jeden dodatni posiew krwi z wykryciem obecności uznanego patogenu. Za przedstawicieli flory skóry uznane są bakterie typu gronkowców koagulazo(-), mikrokoków, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus sp.*, koryneformy. Dokument dopuszcza uznanie powyższych bakterii skórnych jako patogenów pod warunkiem izolacji co najmniej dwukrotnej z niezależnych pobrań krwi dokonanych na ogół w odstępie nie większym niż 48 godzin. Definicja zakażenia odcewnikowego wymaga obecności cewnika centralnego do

48 godzin przed wystąpieniem objawów, nawet jeżeli brak potwierdzenia mikrobiologicznego. Typując prawdopodobne zakażenia łożyska naczyniowego uznaliśmy za wystarczające stwierdzenie dodatniego posiewu końcówki CVC (*Central Venous Catheter*) w połączeniu z dodatnim posiewem krwi pobranej przez CVC i jednego z reprezentatywnych materiałów (krew żylna, krew tętnicza, płyn mózgowo-rdzeniowy - PMR) niezależnie w odstępie 3 dni, jeżeli we wszystkich posiewach stwierdzono ten sam patogen. W sprawozdaniu z realizacji NPOA (2012) znajduje się informacja, że w dwóch badaniach porównawczych w ogóle nie wzięto pod uwagę gronkowców koagulazo(-), traktując je jako zanieczyszczenie pobrań krwi, lub też uwzględniane były tylko u pacjentów z linią centralną. Autorka rekomenduje uznanie za czynnik etiologiczny przedstawiciela flory skórnej izolowanego z co najmniej dwóch niezależnych pobrań krwi (z oddzielnych miejsc lub w różnych punktach czasowych) lub gdy objawy pacjenta nie mogą być wytłumaczone inaczej niż sepsą, lub też identyfikowane są czynniki ryzyka takie jak obecność centralnej linii naczyniowej.

Domniemane zakażenia krwi i PMR traktuje się łącznie, to znaczy wynik posiewu bakteriologicznego krwi traktuje się równorzędnie z wynikiem posiewu PMR. Jeżeli ten sam patogen wystąpił zarówno we krwi, jak PMR u tego samego pacjenta, wówczas do analizy brany jest pierwszy chronologicznie z wyników, a drugi traktowany jako powtórzenie.

Odrębne podejście stosowane jest do zakażeń krwi/PMR noworodków. Zgodnie z zaleceniami, gronkowiec koagulazo(-) i szerzej w ogóle flora skórna może być uznana za czynnik sprawczy, jeżeli dokonano izolacji nawet tylko raz, a obraz kliniczny dziecka odpowiada sepsie. Cenna jest praktyka konsultacji każdego wyniku wątpliwego z lekarzem. Uznaje się wtedy za zasadny każdy wykonany antybiogram i włącza się go do analizy. Praktykę tę rozszerzyć też można na inne oddziały, w których normą są poważne deficyty odporności u pacjentów, np. hematologiczne i onkologiczne.

## Zakażenia dolnych dróg oddechowych

Wg Definicji zakażeń HAI (2004) zapalenie dolnych dróg oddechowych można rozpoznać, gdy spełnione są cztery kryteria: zmiany w badaniach obrazowych, gorączka bądź zmiany w obrazie krwi (leukocytoza, leukopenia), jeden z objawów klinicznych (zmiany

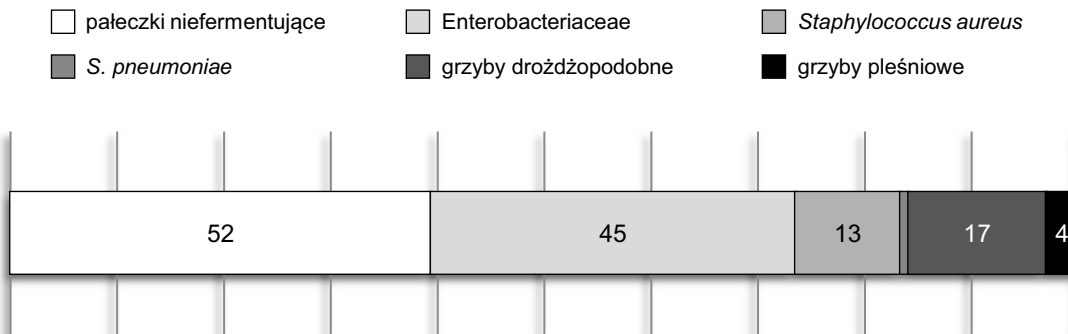
osłuchowe, odkrztuszanie ropnej wydzieliny, zaburzenia oddychania, zmniejszone utlenowanie krwi). Metody diagnostyki mikrobiologicznej są dodatkowym kryterium potwierdzającym zapalenie płuc, natomiast, na odwrót, nie można oprzeć diagnozy zapalenia płuc na samych wynikach badań mikrobiologicznych. Do reprezentatywnych dla zapalenia płuc materiałów zalicza się posiew popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL - *bronchoalveolar lavage*), chronionego wymazu szczoteczkowego bądź głębokiego chronionego aspiratu z dróg oddechowych. Dopuszczalne jest oparcie diagnozy na badaniach alternatywnych, mianowicie: dodatnim wyniku posiewu płynu z opłucnej lub krwi bez stwierdzonego innego ogniska zakażenia, dodatnim wyniku posiewu tkanek pobranych z dróg oddechowych oraz badaniu serologicznym, w tym wykryciu antygenów np. *Legionella* w moczu. Uwzględnia się także dodatnie wyniki posiewu innych materiałów z dolnych dróg oddechowych.

Jeżeli materiał (lub narzędzie pobierające) w trakcie pobierania przesuwają się przez górne drogi oddechowe, najczęściej ulega kontaminacji zasiedlającą je florą. Pałeczki Gram(-) izolowane są z górnych dróg oddechowych rzadko i jedynie w niskich mianach. Jakkolwiek możliwym jest, że kolonizacja górnych dróg oddechowych stanowi wstęp do bakteryjnej infekcji dolnych dróg oddechowych, jednak diagnostykę tych ostatnich wolno opierać jedynie na analizie próbek pozbawionych kontaminacji pochodzącej z górnych dróg oddechowych. Z tego względu w analizie epidemiologicznej bakterii należących do typowej fizjologicznej flory górnych dróg oddechowych nie uznaje się za czynniki etiologiczne zakażeń oskrzeli i płuc, nawet jeżeli izolowane są w wysokim mianie, chyba że bakterie te wykryto w płynie opłucnowym.

Kryteria ilościowe to wzrost  $\geq 10^4$  CFU (*colony forming unit*) w BAL,  $\geq 10^3$  CFU w chronionym wymazie szczoteczkowym lub  $\geq 10^6$  CFU w innych materiałach reprezentatywnych dla dolnych dróg oddechowych [2].

## Zakażenia układu moczowego

Wg dokumentu HAI (2004) możliwe jest stwierdzenie zakażenia układu moczowego z dodatnim wynikiem badań mikrobiologicznych lub bez niego. W każdym wypadku obligatoryjnymi kryteriami kwalifikacji pozytywnej są: gorączka  $>38^\circ\text{C}$ , parcie na mocz, częstomocz i dysuria. Granicznym mianem bakterii w moczu, przy którym wynik uznaje



Rycina 3. Udział poszczególnych patogenów w etiologii zakażeń  
Figure 3. The share of individual pathogens in the etiology of infections

się za reprezentatywny dla zakażenia, jest  $\geq 10^5$  CFU w 1 ml moczu i stwierdzenie nie więcej niż dwóch drobnoustrojów. W praktyce spotykamy się również z pojęciem bezobjawowej bakterii, opartym na wykryciu  $\geq 10^5$  bakterii CFU w 1 ml moczu w co najmniej dwóch posiewach lub tylko w jednym, jeżeli wprowadzony jest cewnik moczowy, przy braku innych objawów ZUM [2].

### Zakażenia rany pooperacyjnej

Wytyczne HAI (2004) nie podają minimalnego miana bakterii, w którym można je uznać za czynnik sprawczy zakażenia rany. Tym samym selekcję danych do tej kategorii zakażeń należy oprzeć przede wszystkim na dokładnym doborze reprezentatywnych materiałów. Kluczowe znaczenie ma zróżnicowanie posiewów z brzucha i ran pooperacyjnych od posiewów innych ran, zakażeń skóry i tkanki podskórnej, a w pierwszym rzędzie odleżyn, których etiologia jest zgoła inna. Należy podkreślić konieczność bezwzględnego opisywania przez pobierających próbki materiał, tzn. jaki charakter ma wymaz (np. śródoperacyjny vs powierzchniowy), skąd dokładnie i w jakich okolicznościach wymaz lub płyn został pobrany. Typowa flora skórna występująca w nieznamionym mianie ( $\leq 10^4$ ) może być wyłączana z analizy, chyba że na żądanie klinicysty wykonano antybiogram.

Należy pamiętać o uwzględnieniu w panelu antybiotyków tigeicykliny, a w przypadku pałeczek *Enterobacteriaceae* ertapenemu, które są dedykowane odpowiednio do zakażeń ran i tkanki podskórnej oraz jamy brzusznej. Nawet dla oddziałów chirurgicznych analiza zakażeń ran napotyka na duże trudności ze

względu na niewielką liczbę izolatów. Reprezentatywne materiały to: wymaz z jamy brzusznej, wymaz z rany pooperacyjnej, płyn z otrzewnej lub z brzucha, ropa, wydzielina z drenu chirurgicznego, wydzielina z rany, wycinek tkanki lub inny materiał śródoperacyjny [2].

### Prezentacja danych

Wskazane jest, aby dane zawarte w mapach epidemiologicznych przedstawiane były zarówno w formie liczbowej, jak graficznej. Analiza etiologii może być przedstawiona w formie diagramu kołowego lub słupkowego. Poniżej podano przykład z map epidemiologicznych. Forma graficzna ma postać diagramu skumulowanego. Powierzchnia diagramu odpowiadająca każdemu czynnikowi etiologicznemu jest proporcjonalna do jego procentowego udziału w etiologii zakażeń. Na diagram naniesiono etykiety danych, które informują o liczbie przypadków każdego czynnika [1-3], (rycina 3).

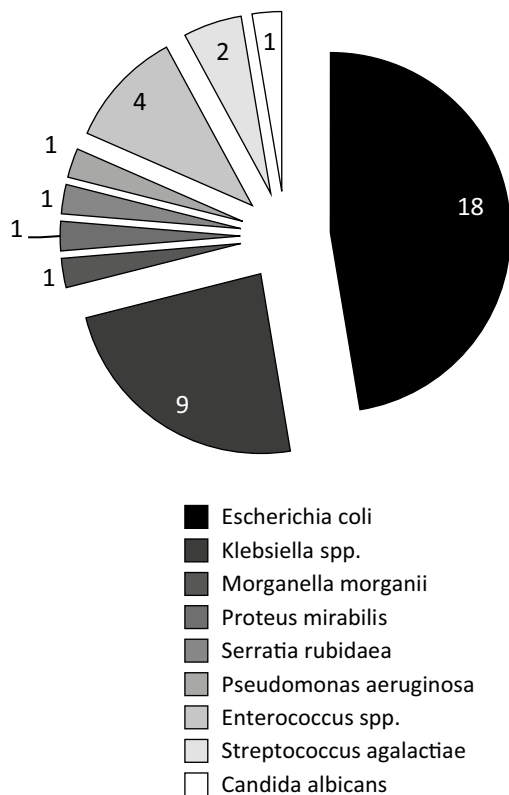
W diagramie zastosowano kod kolorystyczny. Bakterie zostały podzielone na grupy wg podobieństw lekowrażliwości i w zgodzie z wytycznymi EUCAST (*Enterobacteriaceae*, pałeczki niefermentujące, *H. influenzae*, *S. aureus*). Kod kolorystyczny jest jednolity w całej mapie epidemiologicznej. Poniżej diagram kołowy z etykietami oznaczającymi *N* przypadków (rycina 4).

Poniższy diagram słupkowy pochodzi ze sprawozdania z Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków za rok 2012 [1,3] (rycina 5).

Jednym z ważniejszych przeznaczeń map epidemiologicznych jest troska o pacjenta. Warto zwrócić uwagę, że na probabilistykę stanu chorobowego



składają się liczne czynniki labilne, niosące ze sobą element niepewności. Zlecenie badań, w tym laboratoryjnych, ma na celu właśnie redukcję tego elementu niepewności. W sprawach zakaźnych mamy dodatkowo do czynienia z niepewnością wynikającą z nieprzewidywalności populacji bakterii i grzybów bytujących w oddziale, grożącej w każdej chwili wszczęciem nowej infekcji. Mapa epidemiologiczna, ujmując to ryzyko ilościowo, pozostawia lekarzowi wolną od niepewności przestrzeń dla i tak niełatwych decyzji terapeutycznych.

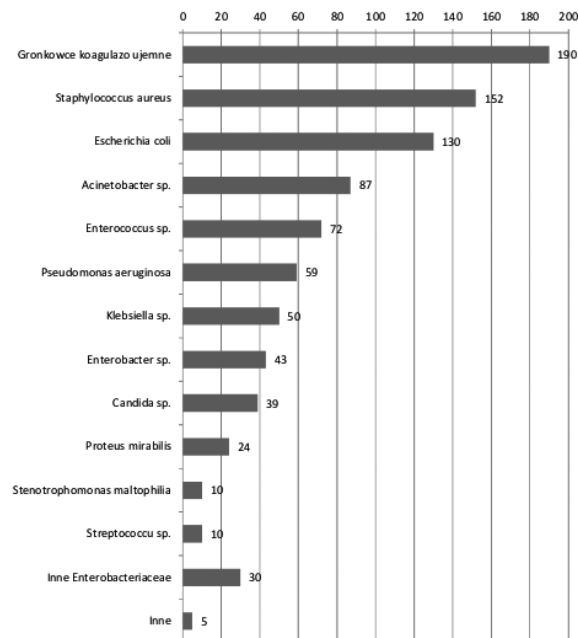


Rycina 4. Podział patogenów bakteryjnych oraz grzybiczych na grupy według kryteriów podobieństwa lekowrażliwości

Figure 4. Distribution of bacterial and fungal pathogens into groups according to the criteria of similarity susceptibility

W czerwcu 2013 roku w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie oddano do użytku nowoczesne Centrum Urazowe wyposażone m.in. w 30-łóżkowy Oddział Intensywnej Terapii leczący około 300 pacjentów rocznie. Zespoły lekarski oraz pielęgniarski Oddziału

Intensywnej Terapii zostały wyłonione z wcześniej działających OIT na terenie szpitala. Pierwsze trzy miesiące działania wieloprofilowej IT, zaopatrującej pacjentów o szerokim przekroju, począwszy od wyjściowo zdrowych ludzi, którzy ulegli urazom wielonarządowym, po pacjentów leczonych już dłuższy czas w szpitalu, postawiło całemu zespołowi wiele nowych wyzwań.



Rycina 5. Etiologia bakteriemii szpitalnych, 906 przypadków

Figure 5. The etiology of bacteremia hospital, 906 cases

Jednym z problemów przy tak zróżnicowanej populacji pacjentów okazało się dobrane odpowiednie leczenia przeciwdrobnoustrojowego, kiedy nieznanne są jeszcze wyniki posiewów lub stan pacjenta pogarsza się tak szybko, że odsuwanie terminu włączenia leczenia przeciwdrobnoustrojowego nawet o kilka godzin znacznie zmniejsza szanse pacjenta na przeżycie.

Do czasu wprowadzenia w Oddziale antybiotykoterapii empirycznej opartej na mapowaniu bakteriologicznym każdy z lekarzy prowadzących zmuszony był do rozwiązania tego problemu terapeutycznego samodzielnie wedle własnego doświadczenia i przeświadczenia.

Pacjent leczony w OIT jest pacjentem szczególnym, najczęściej posiada niewydolność więcej niż jednego układu, utrzymanie i stabilizacja podstawowych funkcji życiowych wymaga wsparcia wentylacją mechaniczną, licznymi infuzjami dożylnymi oraz wykonania szeregu inwazyjnych procedur. Każda interwencja łączy się najczęściej z przerwaniem ciągłości tkanek oraz implantacją kaniuli i drenów, które będąc ciałami obcymi (ulegają kolonizacji bakteriami produkującymi biofilm utrudniający docieranie środków bakteriobójczych i przeciwciał) stają się dodatkowymi wrotami zakażenia.

Wentylacja mechaniczna sprzyja rozwojowi zapalenia płuc. Zapalenie płuc występuje u 25-30% pacjentów leczonych w OIT, z czego 90% u wentylowanych mechanicznie [4,5].

Etiologia zapalenia płuc w OIT jest wielobakteryjna, przy czym lepiej rokowują pacjenci z wczesną postacią zapalenia płuc (do 3 dni pobytu w szpitalu) niż późną [6]. Wśród pacjentów niezaintubowanych najczęstszą przyczyną zapalenia są gronkowce (w tym MRSA), u osób z obniżoną odpornością - zakażenia grzybicze i wirusowe. Zakażenie bakteriami beztlenowymi występuje, gdy doszło do aspiracji lub zaciekania treści pokarmowej do płuc. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną powyżej 3 dnia pobytu w OIT, częściej narażeni są na florę szpitalną, zwłaszcza bakterie z grupy *Pseudomonas*, *Acinetobacter* i *Enterobacteriaceae*, często szczepy te są lekooporne. Ponadto należy brać pod uwagę dodatkowe obciążenia pacjenta POChP, cukrzycę czy przewlekłą steroidoterapię, które upośledzając odporność predysponują do szybszego nadkażenia.

Kaniulacja dużych naczyń, która jest standardem i koniecznością we współczesnej IT, jest również obciążona 10-20% ryzykiem zakażenia krwi, a prawdopodobieństwo takie rośnie od 5-6 dnia utrzymywania kaniuli w żyłę [5].

Przewód pokarmowy jest największym rezerwuarem bakterii w organizmie człowieka i - jak wynika z badań Polskiej Grupy Roboczej ds. Sepsy - jest najczęstszą przyczyną (47%) ciężkich zakażeń w OIT. Głównym źródłem zakażenia są perforacje przewodu pokarmowego, zapalenia dróg żółciowych, martwica trzustki [5]. Za najważniejsze w opanowaniu toczącego się procesu zapalnego w obrębie jamy brzusznej uważa się odpowiednią interwencję chirurgiczną i usunięcie ogniska zakażenia. Flora bakteryjna jamy brzusznej

jest mieszana: szczepy Gram-dodatnie, Gram-ujemne, tlenowe i beztlenowe, z bardzo dużą przewagą tych ostatnich. Należy pamiętać, że wśród pacjentów OIT kolonizacja potencjalnie patogennymi szczepami, takimi jak *Pseudomonas*, *Acinetobacter* sięga 80%.

Kolejną procedurą stosowaną w OIT u prawie wszystkich pacjentów jest cewnikowanie pęcherza moczowego, które wiąże się z 2-16% ryzykiem wystąpienia zakażenia w obrębie układu moczowego [2,5]. Wśród flory szpitalnej najczęstszym patogenem jest *E. coli* (51%), następnie pałeczki z grupy *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* a także enterokoki.

Pacjenci z urazem wielonarządowym, u których występują obrażenia penetrujące poszczególne narządy, są grupą obciążoną od początku większym ryzykiem infekcji. Urazy penetrujące to rany skażone lub brudne, a więc zagrożone 20% i 40% ryzykiem zakażeń. Pamiętać trzeba, że każda penetrująca rana pourazowa niezaopatrzona chirurgicznie w ciągu 4 godzin, z rany skażonej staje się raną brudną.

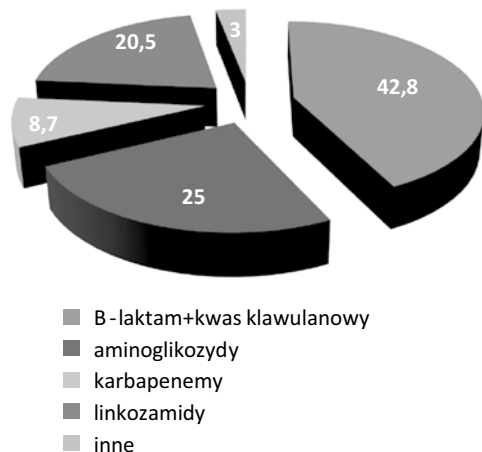
Aby ustabilizować stan pacjenta w OIT, często sięgamy po preparaty krwiopochodne, które są niezależnym czynnikiem predysponującym do rozwoju zakażeń, ze względu na działanie immunomodulujące. Powyżej pokrótce przedstawiono potencjalne możliwości, miejsca i ewentualną etiologię punktów wyjściowych zakażeń pacjenta leczonego w OIT.

Z klinicznego punktu widzenia obraz jest następujący: pacjent przebywający w OIT zaczyna gorączkować, często temperatura nie daje się łatwo obniżyć, parametry zapalne narastają, badania obrazowe nie dają jednoznacznej odpowiedzi a na wyniki posiewów trzeba czekać od 12 godzin do kilku lub kilkunastu dni. Klinicznie pacjent staje się septyczny, a lekarz ma poczucie, że u podłoża pogorszenia się stanu pacjenta leży proces infekcyjny i należy włączyć leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Problemem pozostaje jaki lek wybrać, na czym oprzeć własne przekonanie o słuszności decyzji. Lekarz decydujący o doborze antybiotykoterapii empirycznej, a pozbawiony możliwości oparcia swojej decyzji na mapie epidemiologicznej oddziału, wydaje się mieć o wiele mniejsze szanse na trafny dobór leku, a zatem również na zahamowanie rozwijającej się spirali zakażenia.

Po przeanalizowaniu prowadzonej antybiotykoterapii empirycznej w przypadkach, jakie opisano powyżej, przez pierwsze trzy miesiące w Oddziale wnioski były następujące:

- 1) chętnie włączano antybiotyki w monoterapii;
- 2) często w nieadekwatnej dawce;
- 3) stosowano empirycznie antybiotyki, na które w tutejszym szpitalu jest wysoka oporność (nawet 80%);
- 4) stosowano antybiotyki zalecone do profilaktyki okołozabiegowej.

Najczęściej wybierane grupy leków przedstawiono na rycinie 6. Zaobserwowano również, że włączenie celowanej antybiotykoterapii po otrzymaniu wyniku posiewu, w niektórych przypadkach nie poprawiało stanu ogólnego pacjenta ze względu na zaawansowany już proces septyczny.



Rycina 6. Stosowanie antybiotykoterapii empirycznej przed wprowadzeniem mapowania bakteriologicznego – 51 przypadków

Figure 6. The use of empirical antibiotic therapy before the introduction of bacteriological mapping - 51 cases

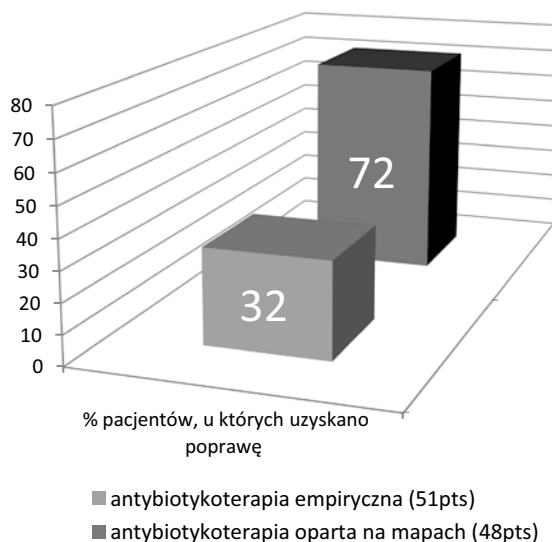
Wcześniejsze doświadczenia z funkcjonujących OIT w szpitalu oraz zdarzające się niepowodzenia terapeutyczne powodowane niemożnością opanowania toczących się zakażeń u niektórych pacjentów doprowadziły do poszukiwania sposobu ustalenia i zawężenia grupy leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych empirycznie u określonych grup pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii.

Korzystając z wiedzy i doświadczenia Zakładu Mikrobiologii SU w Krakowie, tworzonych przez Zakład map mikrobiologicznych oddziałów szpitalnych, we współpracy z farmakologiem klinicznym

i lekarzami oddziału IT, wypracowano schemat antybiotykoterapii empirycznej pacjentów leczonych w OIT. Przedstawiono je w tabeli I.

Pamiętać należy, że stosowanie tego schematu jest uzasadnione tylko w tym przypadku, jeżeli lekarz prowadzący pacjenta na podstawie stanu ogólnego, badań laboratoryjnych i obrazowych podejrzewa, że przyczyną jest zakażenie a stan chorego może się istotnie pogorszyć zanim dostępne będą wyniki posiewów, umożliwiające włączenie antybiotykoterapii celowanej.

To, co prezentujemy powyżej, oparte jest na mapowaniu oddziałów Szpitala Uniwersyteckiego w latach 2012-2013, wybór konkretnych leków poparty był zakresem penetracji i wrażliwości potencjalnych patogenów chorobotwórczych oraz sytuacją kliniczną, która najczęściej zmuszała lekarza do włączenia antybiotykoterapii empirycznej.



Rycina 7. Skuteczność terapii przeciwbakteryjnej podejmowanej w oparciu o mapy mikrobiologiczne

Figure 7. The efficacy of antimicrobial therapy undertaken on the basis of the map of microbiological

Początkowo zaproponowana forma racjonalizowania polityki antybiotykowej Oddziału spotkała się ze sceptycznym przyjęciem, jednak po pewnym czasie funkcjonowania zaczęto obserwować korzyści. Przeprowadzono analizę porównawczą dwóch grup pacjentów (51 vs. 48), którzy mieli włączoną antybiotykoterapię empiryczną opartą na mapowaniu oddziału

Tabela I. Proponowane schematy przeciwbakteryjnej oraz przeciwgrzybiczej terapii empirycznej  
 Table I. Proposed antibacterial and antifungal regimens empiric therapy

Jednostka chorobowa	Antybiotykoterapia
<b>zapalenie płuc</b>	
< 4 doby w szpitalu (po intubacji, zabiegu chirurgicznym w immunosupresji)	ceftazydym + ciprofloksacyna
> 4 doby w szpitalu	ceftazydym + amikacyna
<b>w trakcie steroidoterapii</b>	ceftazydym + klaritromycyna
<b>z zaburzeniami odporności</b>	cefepim + amikacyna + ciprofloksacyna
<b>podejrzenie zakażenia <i>Pneumocystis sp.</i></b>	trimetoprim/sulfametoksazol
<b>z chorobami współistniejącymi</b> - niewydolność nerek, cukrzyca	ceftazydym + wankomycyna
<b>wentylacja mechaniczna</b> - gdy podejrzenie <i>Pseudomonas sp.</i> - gdy podejrzenie <i>Acinetobacter baumannii</i>	ceftazydym + ciprofloksacyna + metronidazol ceftazydym + karbapenem ampicylina/sulbactam
<b>zaostrzenie POChP</b>	ciprofloksacyna + ceftazydym
<b>zachłystowe zapalenie płuc</b>	metronidazol + antybiotykoterapia 1a) lub 1b) w zależności od etiologii
<b>Szpitalne zakażenia wewnątrzbrzuszne</b>	
umiarkowanie ciężkie	amikacyna + ciprofloksacyna + metronidazol
ciężkie	meropenem + metronidazol
<b>pozaszpitalne wewnątrzbrzuszne ze źródłem innym niż drogi żółciowe</b>	
średnio ciężkie	ceftriakson + metronidazol
ciężkie	meropenem + ciprofloksacyna + metronidazol
<b>biegunka z podejrzeniem <i>Clostridium difficile</i></b>	metronidazol doustnie
<b>ciężkie martwicze zapalenie trzustki</b>	meropenem + metronidazol
<b>ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego pozaszpitalne</b>	
średnio ciężkie	ceftriakson
ciężkie	ciprofloksacyna + amikacyna + metronidazol
<b>zapalenie dróg żółciowych szpitalne</b>	piperacylina/tazobaktam + metronidazol + wankomycyna
<b>zapalenie układu moczowego</b>	
średnio ciężki	amikacyna + ciprofloksacyna
podejrzenie urosepsy	meropenem + amikacyna
<b>sepsa</b> (niehospitalizowana wcześniej w szpitalu)	meropenem + amikacyna + wankomycyna + metronidazol
<b>sepsa</b> (u osób z obniżoną odpornością, np. po chemioterapii, intensywnym leczeniu immunosupresyjnym)	meropenem + amikacyna + wankomycyna + metronidazol + w uzasadnionych przypadkach podejrzenia tła grzybiczego – kaspofungina lub mikafungina - zależnie od stanu pacjenta, w sytuacji, gdy podejrzewamy VRE ( <i>Vancomycin-Resistant Enterococcus</i> ) zamiast wankomycyny zalecany jest linezolid
<b>pacjent po operacji neurochirurgicznej z drenażem w głowie - gorączkujący</b>	ceftriakson + ciprofloksacyna + wankomycyna
<b>urazy penetrujące (brudne rany) głowy</b>	
<b>głowy</b>	ceftriakson + metronidazol + ciprofloksacyna
<b>klatki piersiowej</b>	karbapenem + wankomycyna + ciprofloksacyna + metronidazol
<b>brzucha</b>	meropenem + ciprofloksacyna + metronidazol
<b>z perforacją układu moczowego</b>	ciprofloksacyna + amikacyna
<b>otwarte złamania kości (mnogie)</b>	klindamycyna + ceftriakson
<b>politrauma (bez przerwania ciągłości skóry) z towarzyszącą gorączką</b>	cefuroksym + metronidazol

Tabela II. Dawkowanie leków przeciwbakteryjnych oraz leków przeciwgrzybiczych stosowanych w terapii empirycznej (podane dawki są dawkami zalecanymi dla pacjenta o masie ciała około 80 kg, w innych przypadkach – u pacjentów otyłych, jak i z masą ciała poniżej 60 kg podane dawki należy modyfikować)

Table II. The dosage of antimicrobial drugs and antifungal drugs used for empiric therapy (given doses are recommended doses for a patient weighing about 80 kg, and in other cases - in obese patients, and with the weight below 60 kg doses should be given)

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 mc./dobę w pojedynczej dawce- <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Ampicylina / sulbaktam	2 g co 6 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Cefepim	2 g co 12 godzin, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można podawać 2 g cefepimu co 8 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Ceftazydim	2 g co 12 godzin, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można podawać 2 g ceftazydimu co 8 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Ceftriakson	1 g co 12 godzin, w ciężkich przypadkach dawkę leku można zwiększyć do 2 g - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek, przy niewielkim upośledzeniu funkcji nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna</b>
Cefuroksym	1,5 g co 8 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Ciprofloksacyna	400 mg co 12 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Imipenem / cylastatyna	1 g co 6 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Klaritromycyna	500 mg co 12 godzin, <b>gdy CI Kr &lt; 30/min dawkę leku należy zmodyfikować o połowę</b>
Linezolid	600 mg co 12 godzin
Metronidazol	500 mg co 8 godzin, <b>konieczność modyfikacji dawki przy CI Kr &lt; 10 ml/min</b>
Meropenem	1 g co 8 godzin - potencjalizację działania przeciwbakteryjnego leku można uzyskać poprzez zastosowanie 3-godzinnej wlewu dożylnego, przed zastosowaniem meropenemu należy sprawdzić trwałość dostępnego preparatu; na chwilę obecną do wlewów przedłużonych może być stosowany Meronem - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Piperacylina / tazobaktam	4,5 g co 8 godzin, lek można stosować we wlewach przedłużonych trwających 3-6 godzin, <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Trimetoprim / sulfametoksazol	960 mg co 12 godzin - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Wankomycyna	1 g co 12 godzin, wlew leku nie może być krótszy niż 30 minut z uwagi na zwiększone ryzyko uwalniania histaminy - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Kasopfungina	70 mg dożylnie 1 dnia, od dnia następnego 50 mg przy masie ciała poniżej 80 kg oraz 70 mg przy masie ciała powyżej 80 kg, <b>nie ma konieczności modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
Mikafungina	dożylna dawka dobową wynosi 100 mg, powinna być podawana w co najmniej 1-godzinnym wlewie dożylnym - <b>nie ma konieczności modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>

oraz antybiotykoterapię empiryczną stosowaną wcześniej - bez mapowania. Pacjentów oceniano w 3 dobie stosowania empirycznej antybiotykoterapii, brano pod uwagę cechy ustępowania zakażenia - obniżenie temperatury, < 37,5 st., trend spadkowy leukocytozy oraz parametrów zapalnych. W grupie pacjentów, którzy byli leczeni antybiotykoterapią empiryczną opartą na mapowaniu bakteriologicznym zaobserwowano w około 70% skuteczność leczenia, natomiast w grupie drugiej około 30% (rycina 7).

Rozpoczynając empiryczną antybiotykoterapię u pacjenta OIT należy pamiętać, że są to pacjenci często z zagrażającą niewydolnością nerek, hipoalbuminemią, zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej oraz leczeni wieloma lekami jednocześnie. Odpowiedni sposób dawkowania antybiotyków jest również bardzo istotny dla ich skuteczności a potrzeba zmiany dawki leku np. przy obniżonym GFR musi być adekwatna do ocenianych wartości filtracji kłębkowej. Z tego względu schemat antybiotykoterapii empirycznej uzupełniono o dawki najczęściej używanych leków oraz informacje o ewentualnej konieczności modyfikacji dawki (tabela II).

Podsumowując wykorzystanie mapowania bak-

teriologicznego w OIT należy zauważyć, że pozwala ono celniej dobrać skuteczną antybiotykoterapię empiryczną i uzyskać wcześniejszą poprawę stanu ogólnego pacjenta a ciągłe monitorowanie MIC antybiotyków stosowanych w schemacie pozwala wcześniej wykluczyć stosowanie antybiotyków, na które tworzą się oporności.

Algorytmizacja antybiotykoterapii empirycznej oparta na mapach ułatwia decyzje terapeutyczne lekarza i ujednolica schemat postępowania, szczególnie lekarzom dyżurnym, którzy nie są na co dzień zaangażowani w proces terapeutyczny danego pacjenta.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Joanna Zorska

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Nr 1, Szpital Uniwersytecki

ul. Kopernika 50, 31-501 Kraków

☎ (+48 12) 351 67 00

✉ joanna\_zorska@o2.pl

#### Piśmiennictwo

1. Bartlett JG. Antibigram surveillance method using cumulative susceptibility data, 2006. CDC. Leczenie zakażeń układu oddechowego. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2006.
2. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious disease. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
3. Hryniewicz W, Oszorowski T. Szpitalna Lista Antybiotyków. Warszawa: NPOA; 2011.
4. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L i wsp. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. Chest 2006;129:1210-8.
5. Mayzner-Zawadzka E (red.). Anestezjologia kliniczna z elementami intensywnej terapii i leczenia bólu. Warszawa: PZWL; 2009. str.: 1329-1355.
6. Łazowski T, Maciejewski D. Specyfika zakażeń w OIT. Zapalenie płuc związane ze stosowaniem wentylacji mechanicznej (cz. I). Zakażenia 2006;6:121-5.