LECZENIE RAN 2018;15(2):85–91
© Evereth Publishing, 2018

OPIS PRZYPADKU

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

MONIKA BUDZICH | BEATA MROZIKIEWICZ-RAKOWSKA | LESZEK CZUPRYNIAK

# SUPERBAKTERIA W ZESPOLE STOPY CUKRZYCOWEJ – WYGRANA W NIERÓWNEJ WALCE

## SUPERBACTERIA IN DIABETIC FOOT SYNDROME – WINNING AN UNEVEN FIGHT

**STRESZCZENIE:** Wzrost oporności bakterii na antybiotyki jest coraz większym problemem współczesnej medycyny. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej (ZSC), u których owrzodzenia są podatne na zakażenia różnymi szczepami bakterii, w tym także szczepami wielolekoopornymi (tzw. superbugs). Infekcje patogenami wielolekoopornymi są trudne do leczenia, kosztochłonne, a przede wszystkim mogą indukować liczne działania niepożądane. Jeżeli dojdzie do krwiopochodnego rozsiewu takiego szczepu, prawie zawsze wiąże się to z ryzykiem zgonu chorego. Z tego powodu w leczeniu ran zaleca się ograniczenie wskazań do antybiotykoterapii i stosowania antyseptyków w istotnych klinicznie przypadkach oraz wykorzystywanie różnych form terapii niefarmakologicznych. Należą do nich: głębokie i powtarzane opracowywanie owrzodzeń, bezwzględne stosowanie systemów odciążających ranę oraz różne terapie alternatywne, np. terapia fagami. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny pacjenta z ZSC, u którego stwierdzono obecność bakterii wielolekoopornej zagrażającej życiu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** *Acinetobacter baumannii*, leczenie ran, wielolekooporność bakteryjna, zespół stopy cukrzycowej

**ABSTRACT:** The increase of bacterial resistance to antibiotics is undoubtedly a developing problem of modern medicine. Close attention should be paid to patients with diabetic foot syndrome, whose sores are susceptible to infection with various bacterial strains, including multi-drug resistant strains (so-called superbugs). Infections with multi-drug resistant pathogens require difficult and cost-consuming treatment and, above all, can induce numerous adverse reactions. The case of blood-borne spreading of such a strain nearly always entails the risk of death of the patient. For this reason, it is recommended to limit the indications for antibiotic therapy and the use of antiseptics in the treatment of wounds in clinically relevant cases. Instead, it is advisable to use various forms of non-pharmacological therapies which include deep and repeated debridement of ulcers, absolute use of wound offloading systems and various alternative therapies, e.g. phage therapy. In this study, we present a clinical situation in which a patient with a diabetic foot syndrome reveals presence of a multi-drug-resistant, life-threatening bacteria.

**KEY WORDS:** *Acinetobacter baumannii*, bacterial multidrug resistance, diabetic foot syndrome, wound treatment

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

BEATA MROZIKIEWICZ-RAKOWSKA
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,
e-mail: rakowskab123@gmail.com

Wpłynęło: 10.04.2018
Zaakceptowano: 19.04.2018
DOI: dx.doi.org/10.15374/LR2018011

## WSTĘP

Problem rozprzestrzeniania się oporności bakterii na leki dotyczy coraz większej liczby pacjentów, zwłaszcza leczonych z powodu przewlekłych zakażeń.

W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) z 2014 roku, dotyczącym globalnego nadzoru nad opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, ujawniono, że zjawisko oporności na antybiotyki stało się istotnym problemem terapeutycznym, który może

© Evereth Publishing, 2018

*Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

zagrażać leczeniu spotykanych na co dzień, pospolitych infekcji [1]. Zapadalność na zakażenia oporne na leki wzrasta – szacunkowe dane wskazują, że z powodu infekcji antybiotykoopornych w Europie i Stanach Zjednoczonych każdego roku umrze nawet 50 000 osób. Obecnie na świecie z powodu zakażeń wywołanych przez szczepy wielolekooporne (ang. multidrug-resistant – MDR) umiera 700 000 osób rocznie [2]. Jeśli superbakterie będą nadal się rozprzestrzeniać, możliwe będzie osiągnięcie punktu, w którym zbyt niebezpieczny będzie kontakt pacjenta z placówkami służby zdrowia ze względu na ryzyko zakażenia tymi szczepami [3].

Leczenie przewlekłych owrzodzeń jest szczególną sytuacją, w której powstaje ryzyko selekcji szczepów opornych, zaliczanych do tzw. superszczepów (ang. superbugs). Należą do nich: oporne na karbapenemy *Enterobacteriaceae* (ang. carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* – CRE), metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (ang. methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA), *Enterobacteriaceae* wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended-spectrum β-lactamases – ESBL), oporny na wankomycynę *Enterococcus* (ang. vancomycin-resistant *Enterococcus* – VRE), wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (MDR *Pseudomonas aeruginosa*, MDR *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* H30-Rx) [4].

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pacjenta z zespołem stopy cukrzycowej (ZSC) i klinicznymi cechami infekcji, u którego stwierdzono obecność MDRAB (ang. multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*).

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent (lat 67), chorujący na cukrzycę typu 2. od 30 lat, zgłosił się do Poradni Stopy Cukrzycowej z powodu dynamicznego powiększenia się wielkości owrzodzenia, które powstało po amputacji przodostopia stopy lewej. Amputację przodostopia z powodu ropowicy przeprowadzono 4 miesiące przed zgłoszeniem się chorego do poradni w rejonowym oddziale chirurgicznym. Operację poprzedził dwukrotny zabieg resekcji tkanek martwiczych.

Z powodu braku możliwości natychmiastowej oceny angiograficznej ukrwienia tętniczego kończyn dolnych w okresie pooperacyjnym, 4 tygodnie po przeprowadzeniu zabiegu wykonano arteriografię z jednoczasową rewaskularyzacją tętnic podudzia: PTA (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty) tętnicy strzałkowej, piszczelowej przedniej i tylnej kończyny dolnej lewej. Następnie z powodu restenozy w tym samym miesiącu wykonano także PTA tętnicy piszczelowej przedniej, z uwagi na obniżone wartości wskaźnika ABI (ang. ankle-brachial index) – 0,3 oraz kliniczne cechy rozpoczynającego się niedokrwienia. Pomimo zabiegu, który istotnie poprawił cechy ukrwienia tkanek wymagających gojenia po amputacji, wciąż obserwowano utrzymywanie się zmian osteolitycznych w dnie rany.

Prowadzący pacjenta chirurg regularnie dokonywał opracowania rany, ponadto skierował chorego na cykl sesji w komorze hiperbarycznej.

Ryc. 1. Stan stopy lewej podczas pierwszej wizyty w poradni stopy cukrzycowej.

Ryc. 2. Obraz radiologiczny stopy lewej (skos).

© Evereth Publishing, 2018

*Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta podczas hospitalizacji.

| Stężenie badanych parametrów | 3. dzień hospitalizacji | 7. dzień hospitalizacji | 9. dzień hospitalizacji | 11. dzień hospitalizacji |
|---|---|---|---|---|
| RBC (106/µl) | 3,09 | 3,14 | 3,09 | 3,73 |
| Hgb (g/dl) | 9,3 | 8,87 | 8,4 | 10,66 |
| HCT (%) | 26,0 | 26,6 | 26,0 | 31,4 |
| PLT (103/µl) | 446 | 437 | 332 | 323 |
| Żelazo (µg/dl) | 47 | | | |
| Ferrytyna (ng/ml) | 238 | | | |
| Transferryna (mg/dl) | 166 | | | |
| HbA1c% (%) | 7,6 | | | |
| CRP (mg/l) | 17,9 | 3,2 | | |

Tabela 2. Wynik antybiogramu uzyskany po pobraniu posiewu z martwaka kostnego.

| Antybiotyki | *Acinetobacter baumannii* |
|---|---|
| β-laktamowe – penicyliny | |
| Amoksycylina/kwas klawulanowy | OP |
| Ampicylina/sulbaktam | OP [32] |
| Piperacylina/tazobaktam | OP |
| β-laktamowe – cefalosporyny | |
| Cefuroksym | OP |
| Ceftriakson | OP |
| Ceftazydym | OP |
| β-laktamowe – monobaktamy i karbapenemy | |
| Imipenem | OP [>32] |
| Meropenem | OP [>32] |
| Aminoglikozydy | |
| Gentamycyna | OP |
| Amikacyna | OP |
| Netylmycyna | OP |
| Chinolony | |
| Cyprofloksacyna | OP |
| Inne | |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol | OP |

Podczas przyjęcia do poradni u chorego stwierdzono cechy ropowicy. Owrzodzenie po amputacji pokryte było grubą warstwą szaroniebieskiego biofilmu, w dnie rany obecne były liczne, luźno zawieszone martwaki kostne o najdłuższych wymiarach do 3 cm, ostro zakończone, łamliwe. Przy kontakcie z pęsetą ziarnina łatwo ulegała krwawieniu. Brzegi rany były uwałowane, otoczenie zaczerwienione, obrzęknięte, bolesne do wysokości stawu skokowego, stopa po stronie owrzodzenia wykazywała asymetryczny obrzęk, nasilony do wysokości połowy ud (Ryc. 1). Stwierdzono także nieznacznie podwyższoną temperaturę ciała – do 37,2°C.

W badaniu morfologicznym krwi obserwowano cechy niedokrwistości normocytarnej (pomimo że pacjent podczas ostatniej hospitalizacji otrzymywał przetoczenia masy erytrocytarnej) oraz podwyższoną liczbę płytek krwi. Z tego powodu podjęto decyzję o hospitalizacji chorego.

Podczas przyjęcia do szpitala, poza klinicznymi cechami zakażenia stwierdzonymi w poradni, obserwowano cechy aktywnej osteolizy w obrazie radiologicznym (Ryc. 2). Pobrano posiewy z rany oraz materiał kostny do oceny mikrobiologicznej. Początkowo zastosowano antybiotykoterapię celowaną na podstawie antybiogramu uzyskanego podczas poprzedniej hospitalizacji (piperacylina z tazobaktamem aktywna wobec *Morganella morganii*).

Dokonano także głębokiego oczyszczenia rany, które wiązało się z intensywnym krwawieniem (Ryc. 3). Obserwowano stopniową anemizację (stężenie hemoglobiny 9,3 g/dl) (Tabela 1). Z tego powodu choremu przetoczono preparaty masy erytrocytarnej. Dodatkową przesłanką do transfuzji był fakt współistnienia u pacjenta choroby wieńcowej (stan po trzykrotnym zabiegu plastyki oraz implantacji stentu do tętnic wieńcowych).

Pobrano posiewy z martwaka kostnego, z którego wyhodowano: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* i *Acinetobacter baumannii* MDR (Tabela 2). Wobec wyhodowania MDRAB – brak wrażliwości na dostępne testy mikrobiologiczne (nie oznaczono jedynie wrażliwości na kolistynę z uwagi na brak krążków) – na powierzchni rany dwukrotnie przeprowadzono cykl terapii podciśnieniowej (ang. negative pressure wound therapy). Choremu polecono stosowanie obuwia odciążającego oraz zastosowano specjalną trójwarstwową wkładkę (Saluber®) (Ryc. 4 i 5). Jej dolna warstwa składa się z małych elementów (puzzli), które – w celu zminimalizowania uścisku na ranę – można wyjmować w miejscu, ponad którym znajduje się owrzodzenie.

Z uwagi na poprawę parametrów morfologicznych krwi obwodowej oraz ustępowanie klinicznych cech zakażenia pacjenta wypisano do domu, ustalając terminy wizyty w poradni stopy cukrzycowej co dwa tygodnie (Ryc. 6). W warunkach ambulatoryjnych regularnie dokonywano głębokiego oczyszczania rany z usuwaniem zalegającego biofilmu (Ryc. 7 i 8).

Uzyskano całkowite ustąpienie klinicznych cech zakażenia. Cyklicznie obserwowano zmniejszanie się powierzchni

© Evereth Publishing, 2018

*Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Ryc. 3. Stan stopy po opracowaniu owrzodzenia.

Ryc. 4. Zastosowanie obuwia odciążającego.

Ryc. 5. Wkładka Saluber® M494-15PZ.

Ryc. 6. Stan rany po zakończonej hospitalizacji.

owrzodzenia oraz całkowite zamknięcie dostępu do kości. Na poszczególnych fotografiach przedstawiono dynamikę zmniejszania się wielkości owrzodzenia (Ryc. 9).

## OMÓWIENIE I WNIOSKI

Terminem (ang.) superbugs określane są szczepy bakterii opornych na większość powszechnie stosowanych antybiotyków. Liczba różnych leków, na które drobnoustrój może być oporny, determinuje stopień superbakterii w klasyfikacji stworzonej w tym celu. W literaturze medycznej, aby scharakteryzować różne wzorce oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, wprowadzono następujące pojęcia: bakteria oporna na wiele leków (MDR), bakteria oporna na większość dostępnych antybiotyków (ang. extensively drug-resistant – XDR) i oporna na wszystkie antybiotyki (ang. pandrug-resistant – PDR). Oporne drobnoustroje wywołują trudne do leczenia: zakażenia ran, zapalenia płuc, infekcje dróg moczowych oraz infekcje skóry [5].



© Evereth Publishing, 2018

*Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Ryc. 7. Stan opatrunku po zdjęciu – widoczna warstwa biofilmu.

Ryc. 8. Stan rany podczas wizyty w poradni stopy cukrzycowej.

Ryc. 9. Stan stopy pół roku po wykryciu MDR *Acinetobacter baumannii*.

Oporność powstaje w wyniku jednego z trzech mechanizmów: u niektórych szczepów bakterii w wyniku naturalnego procesu, u innych w wyniku mutacji genetycznych, u jeszcze innych poprzez przekazywanie mechanizmów oporności między gatunkami [6]. W związku z tym zwalczanie oporności wielolekowej za pomocą tradycyjnych antybiotyków staje się coraz trudniejsze. Co za tym idzie, wzrasta też zapotrzebowanie na opracowanie antybiotyków o innych niż dotychczasowe mechanizmach działania, które zapobiegną zbyt wczesnemu pojawieniu się szczepów na nie opornych [7].

Ponieważ szeroko zakrojone prace nad stworzeniem takich antybiotyków nie dały dotychczas pozytywnych efektów, poszukuje się innych, alternatywnych sposobów walki ze szczepami MDR oraz wdraża nowe sposoby minimalizacji ich powstawania. Należą do nich m.in. głębokie, powtarzane oczyszczanie owrzodzeń oraz terapia podciśnieniowa. Dąży się w ten sposób do minimalizacji tworzenia formacji biofilmu opornego nie tylko na antybiotykoterapię, lecz także wnikającego w głębokie warstwy tkankowe – w tym mięśnie, ścięgna i kości – co nawet przy

© Evereth Publishing, 2018

*Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

chirurgicznej resekcji wspomnianych ognisk nie zawsze wiąże się z ich eliminacją z ustroju.

Szacuje się, że wśród szczepów bakteryjnych powodujących klinicznie istotnie cechy zakażenia około 5% dotyczy przypadków owrzodzeń u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej. Infekcje najczęściej obejmują tylko tkanki miękkie, ale jedna na pięć dotyczy także kości [8]. Dlatego też tak ważnym elementem walki ze szczepami MDR jest opracowanie owrzodzenia, ze zwróceniem szczególnej uwagi na tkankę kostną w obrębie zakażonej rany.

U pacjenta przedstawionego w niniejszej pracy przeprowadzono wielokrotne opracowanie zakażonej rany i usunięto martwaki kostne oraz miękkie tkanki martwicze, a także hiperkeratotyczny brzeg rany, aż do zdrowej tkanki aktywnie krwawiącej. W leczeniu ran przewlekłych należy podkreślić znaczenie powtarzanej, mechanicznej i głębokiej eliminacji tkanek martwiczych. Z pozoru wyglądająca na zdrową, bujająca ziarnina (o wyglądzie tzw. dzikiego mięsa), krwawliwa i ulegająca oderwaniu po przetarciu gazikiem, może łatwo okazać się siedliskiem patogenów chorobotwórczych. Szczególnie dotyczy to pałeczek Gram-ujemnych, których miejscem bytowania są najgłębsze warstwy rany. Jeżeli pomimo regularnego zakładania opatrunków i odciążania rany chory lub jego rodzina obserwuje pojawianie się dużej ilości wysięku o charakterystycznej barwie i zapachu (np. w przypadku *Pseudomonas aeruginosa* – jasne zielononiebieskie zabarwienie opatrunku), wskazuje to na utrzymywanie się infekcji w ranie. Należy wówczas agresywnie mechanicznie usuwać taką tkankę, dochodząc do granicy zdrowych tkanek, które są położone około 2–3 cm pod warstwą zakażonej ziarniny. Problemem stają się zainfekowane fragmenty układu kostnego, których usunięcie w przypadku ZSC z jednej strony może wiązać się z brakiem możliwości efektywnego chodu, z drugiej natomiast brak jest wystarczająco swoistych metod oceniających doszczętność i efektywność zabiegu. Pośrednimi markerami świadczącymi o ustępowaniu cech zakażenia jest poprawa parametrów morfologicznych krwi obwodowej i stężenia żelaza. Niebezpieczne może okazać się założenie na zakażoną ziarninę terapii podciśnieniowej, co może zwiększać obszar zakażenia, w tym penetracji do układu kostnego, i nasilać ryzyko sepsy.

W przypadku pacjenta przedstawionego w niniejszej pracy terapię podciśnieniową zastosowano dopiero po upewnieniu się, że dno rany jest wolne od pozostałych w dnie wolnych fragmentów kostnych. W wielu metaanalizach wykazano, iż – w porównaniu ze standardowymi zmianami opatrunku – NPWT poprawia mikrokrążenie w ranie, dzięki czemu ułatwia tworzenie zdrowej ziarniny, skraca czas gojenia i zmniejsza wielkość rany, a opatrunek stosowany w tej terapii przyspiesza eliminację bakterii zasiedlających ranę [9].

Z usuniętego martwaka kostnego, który stanowił materiał do oceny mikrobiologicznej, wyhodowano MDR *Acinetobacter baumannii*. W codziennej praktyce szpitalnej jest on jednym z coraz powszechniejszych i groźniejszych dla życia szczepów. Należy do grupy patogenów szpitalnych, zwanych ESKAPE. Termin ten jest akronimem pochodzącym od należących do tej grupy szczepów: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp. [10].

Obecnie MDRAB jest jednym z najważniejszych patogenów mogących powodować poważne powikłania, takie jak bakteriemia i sepsa. Szczep ten posiada zdolność przetrwania w wilgotnych warunkach, jest także oporny na wysuszanie, co sprawia, że toleruje różne środowiska i nabywa oporność na różne środki przeciwdrobnoustrojowe [11]. Istnieje ograniczona liczba skutecznych antybiotyków wykorzystywanych do leczenia zakażeń wielolekoopornym *A. baumannii*. Do tej pory wykazano wrażliwość tego szczepu na kolistynę i tygecyklinę [12]. Jednakże skuteczność kolistyny jest ograniczona z uwagi na jej nefrotoksyczność i ciągły rozwój szczepów MDRAB opornych na ten antybiotyk [13]. Podobnie polimyksyny są skuteczne przeciwko *Acinetobacter*, ale ponieważ dawki terapeutyczne tych antybiotyków są nefrotoksyczne i neurotoksyczne, pozostają ostatnią opcją terapii [14].

Innym sposobem walki ze szczepami MDR jest stosowanie nowych kombinacji leków, tj. daptomycyna-kolistyna-teikoplanina, zintensyfikowana terapia meropenememem-polimyksyną B lub wykorzystywanie nowych analogów konwencjonalnych antybiotyków, takich jak tetracykliny [15]. Nanoterapeutyki są badane jako alternatywy, a ostatnie badania nad tzw. kropkami kwantowymi generującymi nadtlenki (QD) okazały się być ważnym elementem selektywnej terapii aktywowanej światłem, jednocześnie wzmacniając istniejące antybiotyki przeciwko superbakteriom MDR [16]. Pomimo kontynuacji prób maksymalizacji wykorzystania dostępnych antybiotyków i leków, ich toksyczność stanowi nadal istotny problem terapeutyczny. Szukając alternatywnych metod leczenia MDRAB, przeprowadzono badania w zakresie aktywności przeciwdrobnoustrojowej substancji pochodzenia roślinnego. Wyniki sugerują, że naturalnie bioaktywne związki roślinne mogą być w przyszłości źródłem nowych leków [17]. Niektóre z aktywnych związków wyekstrahowanych z ziół *Scutellaria barbata* wykazały potencjalną aktywność przeciwko *A. baumannii* i innym bakteriom Gram-ujemnym. Leki przeciwwirusowe także mogą być obiecującą alternatywą dla konwencjonalnych terapii antybiotykowych [18]. Trwają badania nad ponownym wykorzystaniem preparatów już obecnych na rynku, takich jak lek przeciwnowotworowy – mitomycyna C [19].

Pomimo iż *A. baumannii* jest obecnie uznawany za pierwszy patogen na liście priorytetów WHO w zakresie opracowywania nowych antybiotyków, nadal nie wynaleziono skutecznej farmakologicznej metody w walce z infekcjami przez niego wywoływanymi [20]. MDRAB pozostaje zatem wyzwaniem w leczeniu zakażeń zagrażających



© Evereth Publishing, 2018

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

życiu, w tym: bakteriemii, zapalenia płuc i infekcji ran.

Przedstawiony przypadek kliniczny pacjenta udowadnia, że – poza terapią antybiotykami – kluczowym elementem w algorytmie leczenia przewlekłych owrzodzeń jest doszczętne miejscowe usunięcie zakażonych tkanek.

**KONFLIKT INTERESÓW:** nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO


1. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. WHO (online) 2014; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=2E3A22B365EBB5E84E32055A4F74BD8A?sequence=1
2. Review on Antimicrobial Resistance; https://amr-review.org/
3. Explainer: What is a superbug? The University of Queensland (online) 2017; https://imb.uq.edu.au/article/2017/11/explainer-what-superbug
4. Medical definition of superbug. MedicineNet (online); https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=38448
5. Teerawattanapong N, Panich P, Kulpokin D, Na Ranong S. A systematic review of the burden of multidrug-resistant healthcare-associated infections among intensive care unit patients in southeast Asia: the rise of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Infect Control Hosp Epidemiol 2018;39:525–533.
6. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. General background: about antibiotic resistance. APUA (online); http://emerald.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibioticres.shtml
7. Khurana, C, Chudasama B. Nanoantibiotics: strategic assets in the fight against drug-resistant superbugs. Int J Nanomedicine 2018;13:3–6.
8. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. Infect Dis Clin North Am 1990;4(3):409–432.
9. Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2014;134(1):141–151.
10. Lei J, Han S, Wu W, Wang X, Xu J, Han L. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. Am J Infect Control 2016;44(11):1280–1284.
11. Biglari S, Hanafiah A, Mohd Puzi S, Ramli R, Rahman M, Lopes BS. Antimicrobial resistance mechanisms and genetic diversity of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a teaching hospital in Malaysia. Microb Drug Resist 2017;23(5):545–555.
12. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis 2008;8:751–762.
13. Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. Pharmacotherapy 2015;35(1):28–33.
14. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* Infections: a century of challenges. Clin Microbiol Rev 2017;30(1):409–447.
15. Lenhard JR, Bulitta JB, Connell TD et al. High-intensity meropenem combinations with polymyxin B: new strategies to overcome carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2017;72(1):153–165.
16. Godman SM, Levy M, Li FF et al. Designing superoxide-generating quantum dots for selective light-activated nanotherapy. Front Chem 2018;6:46.
17. Savoia D. Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. Future Microbiol 2012;7(8):979–980.
18. Huebinger RM, Stones DH, de Souza Santos M et al. Targeting bacterial adherence inhibits multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection following burn injury. Scientific Reports 2016;6:39341.
19. Cruz-Muniz MY, Lopez-Jacome E, Hernandes M et al. Repurposing the anticancer drug mitomycin C for the treatment of persistent *Acinetobacter baumannii* infections. Int J Antimicrob Agents 2017;49(1):88–92.
20. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Biomed Res Int (online) 2016; https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2475067/


© Evereth Publishing, 2018