



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

**Pilotní studie výskytu rezistentních bakteriálních
kmenů u pacientů Thomayerovy nemocnice v Praze**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program:

SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ

Autor: Natálie Ježková

Vedoucí práce: doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.

České Budějovice 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem Pilotní studie výskytu rezistentních bakteriálních kmenů u pacientů Thomayerovy nemocnice v Praze jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2. 8. 2018

.....

Natálie Ježková

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat vedoucímu své bakalářské práce doc. MUDr. Pavlovi Čermákovi CSc. za odbornou pomoc, ochotu a za čas, který věnoval tomu, aby mohla tato práce vzniknout. Dále bych ráda poděkovala celé své rodině za jejich trpělivost a podporu během celého mého studia.

Pilotní studie výskytu rezistentních bakteriálních kmenů u pacientů Thomayerovy nemocnice v Praze

Abstrakt

Cílem práce bylo zjistit výskyt nejvýznamnějších bakteriálních patogenů u pacientů Thomayerovy nemocnice v Praze a možnosti využití získaných dat pro prevenci nozokomiálních infekcí. Byla analyzována data z mikrobiologických vyšetření provedených v letech 2015 -2017. Rezistence bakteriálních kmenů byla stanovena na základě výsledků testování citlivosti na antibiotika a stanovením produkce beta-laktamáz. Pro zpracování dat byl použit software obsažený v laboratorním informačním systému, který umožnil eliminaci stejných nálezů u jednoho pacienta. Byly získány údaje o nejčastěji se vyskytujících patogenech v Thomayerově nemocnici, jejich distribuci v rámci klinik a výskytu fenotypické rezistence. Nejčastějšími patogeny byly *E. coli* a kmeny rodu *Klebsiella*. Nejvyšší počty rezistentních kmenů byly zjištěny u klebsiel. V časovém horizontu tří let byl zaznamenán nárůst rezistentních kmenů na dětské klinice a oddělení geriatric, na ostatních klinikách byl výskyt rezistentních kmenů konstantní nebo naopak v některých případech poklesl. Nejvýznamnější pokles byl zaznamenán v případě rezistentních kmenů klebsiel na plicní klinice a na urologické klinice. Za velmi zajímavý lze považovat i nízký celkový výskyt acinetobakterů a významný pokles jejich rezistence. Spektrum detekovaných kmenů odpovídá výsledkům podobných studií prováděných v České republice. Výsledky ukazují na relativně příznivý stav výskytu rezistentních kmenů v Thomayerově nemocnici, což svědčí o úspěšném zavádění a aplikaci zásad boje proti nozokomiálním nákazám.

Klíčová slova

Bakteriální patogeny; antibiotika; rezistence; betalaktamázy; nozokomiální infekce

Incidence of resistant bacterial strains isolated from patients of Thomayer Hospital in Prague - pilot study

Abstract

Purpose of my thesis was to determine presence of the most notable bacterial agents of patients in Thomayer hospital in Prague and possibilities of usage of aquired data for nosocomial infections prevention. Data from microbiological examinations throughout years 2015-2017 were analyzed. Resistance of individual bacterial strains was determined and based on results of sensibility of antibiotics and determination of beta-lactamase production. Software of laboratory information system was used for data processing, which allowed elimination of identical findings of the same patient. Data of the most present pathogens in Thomayer hospital was aquired, their distribution within clinics and presence of fenotypical resistance. Most common pathogens were *E. coli* and strains of genus *Klebsiella*. Highest numbers of resitatnt genes were found within klebsiellas. During three years time horizon rising tendecies of resistant genes were found on children's clinic and geriatric unit. Presence in other clinics, had either constant or in some cases decreasing tendencies. Most notable decrease was recorded in case of resistant genes of klebsiellas in pulmonary clinic and urology clinic. Quite interresting is total low presence of acinetobacters and significant decrease of its resistance. Spectrum of detected genes responds to results of similar studies realized in Czech Republic. Resluts indicate quite beneficial state of presence of resistant genes in Thomayer hospital, which testifies to successful implementation principles of actions against nosocomial infections.

Key words

Bacterial pathogens; antibiotics; resistance; beta-lactamases; nosocomial infections

Obsah

Obsah	6
1. Úvod	9
2. Teoretická část	11
2.1. Rezistence vůči antibiotikům	11
2.1.1. Beta-laktamázy.....	12
2.1.1.1. Širokospektré beta-laktamázy typu ESBL.....	12
2.1.1.2. Beta-laktamázy typu AmpC.....	13
2.1.2. Rozdíly mezi rezistencí u grampozitivních a gramnegativních bakterií	14
2.2. Antibiotika.....	14
2.2.1. Historie antibiotik.....	14
2.2.2. Systém antibiotik.....	14
2.2.2.1. Inhibitory syntézy buněčné stěny	14
2.2.2.1.1. Beta-laktamová antibiotika	15
2.2.2.1.2. Glykopeptidy	17
2.2.2.2. Inhibitory funkce nukleových kyselin.....	17
2.2.2.2.1. Inhibitory DNA topoizomerázy - Fluorochinolony	17
2.2.2.3. Inhibitory syntézy bílkovin	18
2.2.2.3.1. Makrolidy - Inhibitory syntézy bílkovin působící na 50 s	18
2.2.2.3.2. Aminoglykosidy - Inhibitory syntézy bílkovin působící na 30s	18
2.3. Úvod do problematiky nozokomiálních infekcí (NI).....	19
2.3.1. Historie NI	19
2.3.2. Proces vzniku NI	20
2.3.3. Proces šíření NI.....	20
2.4. Dělení NI.....	20
2.4.1. Dělení podle zdroje infekčního agens	21
2.4.1.1. Infekce endogenní.....	21
2.4.1.2. Infekce exogenní	21
2.4.2. Dělení podle epidemiologického hlediska	21
2.4.2.1. Specifické infekce.....	21
2.4.2.2. Nеспецифické infekce.....	22
2.4.3. Dělení podle infikovaného orgánu nebo systému	22
2.4.3.1. Infekce pooperačních ran.....	22
2.4.3.2. Infekce močového ústrojí.....	22
2.4.3.3. Infekce krevního řečiště	23
2.4.3.4. Infekce dolních a horních cest dýchacích.....	23

2.4.4.	Dělení podle původců infekce.....	24
2.4.4.1.	Vlastnosti původců NI	24
2.5.	Bakteriální původci NI	24
2.5.1.	GRAMPOZITIVNÍ BAKTERIE	24
2.5.1.1.	Grampozitivní koky rostoucí aerobně	24
2.5.1.1.1.	Stafylokokové infekce	25
2.5.1.1.2.	Pneumokokové infekce	26
2.5.1.1.3.	Streptokokové infekce	27
2.5.1.1.4.	Enterokokové infekce.....	28
2.5.2.	GRAMNEGATIVNÍ BAKTERIE.....	29
2.5.2.1.	Enterobacteriaceae	29
2.5.2.1.1.	Infekce vyvolané <i>Escherichia coli</i>	30
2.5.2.1.2.	Infekce vyvolané klebsiellami	31
2.5.2.1.3.	Infekce vyvolané rody <i>Morganella</i> – <i>Proteus</i>	31
2.5.2.1.4.	Infekce vyvolané rody <i>Enterobacter</i> – <i>Citrobacter</i> – <i>Serratia</i>	32
2.5.2.2.	Nefermentující bakterie	33
2.5.2.2.1.	Pseudomonádové infekce.....	33
2.5.2.2.2.	Infekce vyvolané rodem <i>Acinetobacter</i>	35
3.	Cíle práce a hypotézy	36
3.1.	Cíle práce.....	36
3.2.	Hypotézy	36
4.	Metodika	37
5.	Výsledky	40
5.1.	Výsledky dle jednotlivých bakterií.....	40
5.1.1.	Výsledky u grampozitivních bakterií	40
5.1.1.1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	40
5.1.1.2.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40
5.1.1.3.	<i>Streptococcus agalactiae</i> a <i>Streptococcus pyogenes</i>	41
5.1.1.4.	Rod <i>Enterococcus</i>	42
5.1.2.	Výsledky u gramnegativních bakterií z čeledi <i>Enterobacteriaceae</i>	43
5.1.2.1.	Rod <i>Citrobacter</i>	43
5.1.2.2.	Rod <i>Enterobacter</i>	44
5.1.2.3.	<i>Escherichia coli</i>	45
5.1.2.4.	Rod <i>Klebsiella</i>	47
5.1.2.5.	Rod <i>Morganella</i>	48
5.1.2.6.	Rod <i>Proteus</i>	49

5.1.2.7.	Rod Serratia.....	51
5.1.2.8.	Celkový přehled bakterií čeledi Enterobacteriaceae	52
5.1.3.	Výsledky u gramnegativních nefermentujících bakterií.....	53
5.1.3.1.	Pseudomonády.....	53
5.1.3.2.	Rod Acinetobacter.....	54
5.2.	Výsledky dle jednotlivých oddělení.....	54
5.2.1.	Výsledky u grampozitivních bakterií	54
5.2.2.	Výsledky u gramnegativních bakterií z čeledi Enterobacteriaceae.....	60
5.2.3.	Výsledky u gramnegativních nefermentujících bakterií.....	66
6.	Diskuze	67
7.	Závěr.....	69
8.	Seznam použitých zdrojů	70
9.	Přílohy	75
10.	Seznam zkratk.....	76

1. Úvod

Mezi hlavní problémy při léčbě bakteriálních infekcí patří v posledních letech zvyšující se výskyt rezistentních bakteriálních kmenů a snižující se počty nových antibiotik, která jsou uváděna do klinické praxe. V této situaci je velmi důležitá účelná a správná antibiotická terapie, vycházející z poznatků a zkušeností lokální epidemiologické situace, kterou zároveň doprovází tzv. deeskalační terapie, při které jsou nasazována širokospektrá antibiotika, která jsou poté měněna na základě mikrobiologického vyšetření na antibiotika s užším spektrem působnosti.

Je také nutné zredukovat šíření multirezistentních kmenů pomocí opatření nařízenými hygienicko – epidemiologickým oddělením. Tato problematika má zároveň velký dopad na ekonomiku nemocnic. Souvisí přímo s nozokomiálními infekcemi (NI) a se sledováním ukazatelů kvality poskytované péče.

Thomayerova nemocnice nemá zavedený žádný systém kontinuálního sledování bakteriálních infekcí, a to vzhledem k tomu, že činnosti, které jsou s tímto sledováním spojeny, jsou velmi obtížné, a byly zde omezovány pouze na jednorázové studie.

V posledních letech došlo v Thomayerově nemocnici ke zlepšení laboratorního informačního systému (LIS) na oddělení klinické mikrobiologie, díky němuž je již možné alespoň z části automatizované zpracování výsledků mikrobiologického vyšetření. Zároveň se hygienicko – epidemiologické oddělení Thomayerovy nemocnice v posledních třech letech zapojilo do celostátního systému sledování NI.

Racionální indikace antibiotické terapie bude umožněna pomocí kontinuálního sledování a vytváření přehledů o přítomnosti bakteriálních infekcí na jednotlivých klinikách a odděleních, a to na základě znalostí aktuální epidemiologické situace. Díky tomuto sledování bude také umožněna optimalizace hygienických opatření a možnost rychlé reakce na přítomnost multirezistentních bakteriálních kmenů za pomoci předpisů hygienicko – epidemiologického oddělení.

Vytvořený průběžný přehled poskytne možnost zpětnou vazbou působit na správné a účelné stanovení způsobu léčení, ale i na kvalitu laboratorního vyšetření takovým způsobem, aby byla zdrojem validních dat. Za pomoci těchto získaných dat bude

umožněno jejich využití pro řešení problematiky NI a zároveň zvyšování kvality poskytované péče.

Racionální terapie antibiotiky a celkové zlepšení metod řízení v oblasti bakteriálních infekcí by se následně mohlo i promítnout do snižování nákladů na poskytovanou zdravotní péči.

2. Teoretická část

2.1. Rezistence vůči antibiotikům

Jako rezistentní můžeme nazývat takový organismus, který nelze inhibovat či usmrtit antimikrobiální látkou při takové koncentraci léku, které lze v těle při podání běžné dávky dosáhnout. Některé bakterie jsou rezistentní přirozeným způsobem, jiné naopak rezistenci získaly, nebo si ji vytvořily (Goering et al., 2016). Přirozená (inherentní) rezistence je vlastnost, kterou určuje stavba nebo metabolismus některých bakterií, která může sloužit jako prostředek pro jejich identifikaci, ale lze jí využívat i pro selektivní izolaci. Přirozeně rezistentní jsou například gramnegativní bakterie ke glykopeptidům (Beneš, 2018). U přirozeně citlivých kmenů bakterií se rezistence k antibiotikům vyvinula až v době rychlého rozvoje širokého spektra antibakteriálních látek. Od roku 1940 se ukazuje, že některé bakterie jsou schopny si snadno vytvořit rezistenci na každou novou látku, která se objeví (Goering et al., 2016). Mechanismů vzniku rezistence je hned několik:

- a) Enzymatická inaktivace antibiotik - některé enzymy mohou modifikovat antibiotikum např. adenylací, fosforylací nebo acetylací. S tím se lze setkat u aminoglykosidů, kdy se část jednoduché molekuly naváže na molekulu aminoglykosidu. Dalším mechanismem je inaktivace bakterií jejich rozštěpením pomocí enzymů, tzv. **beta-laktamázy**. K tomuto jevu dochází typicky u penicilinů a cefalosporinů (Schindler, 2014).
- b) Zabránění vstupu antibiotika do buňky - na vnější membráně gramnegativních bakterií se nachází poriny, díky kterým si bakterie vyměňuje některé molekuly s vnějším prostředím. K zamezení průniku antibiotik může dojít změnou vlastností porinů. Tento mechanismus se tedy uplatňuje hlavně u gramnegativních bakterií, převážně pseudomonád (Beneš, 2009). Další zábranou vstupu může být pouzdro, které díky svému náboji může odpuzovat některá antibiotika, nebo cytoplazmatická membrána, která může omezit aktivitu transportu látek důsledkem mutací (Beneš, 2018).
- c) Eflux (aktivní transport antibiotika z buňky bakterie) - Dochází tím ke snížení koncentrace antibiotika v bakteriální buňce a tím i ke snížení účinnosti antibiotika. Tímto způsobem jsou odstraňovány např. chinolony nebo makrolidy (Beneš, 2009).

- d) Nahrazení metabolické dráhy, která byla zablokována – Pokud byla některá metabolická dráha bakterií zablokována antibiotikem, mohou se bakterie bránit využitím jiné alternativní dráhy za cenu menší výkonnosti (Beneš, 2018).
- e) Změna cílového místa - antibiotika fungují na principu navázání se na cílovou strukturu podle afinity. Změnou cílové struktury např. mutací genu kódujícího cílový enzym dojde ke snížení nebo vymizení afinity antibiotika (Schindler, 2014). Příkladem je rezistence k vankomycinu (Beneš, 2018).

2.1.1. Beta-laktamázy

Jsou to enzymy bakterií, které jsou nejrozšířenější formou rezistence k beta-laktamovým antibiotikům, převážně penicilinům a cefalosporinům. Napodobují enzymy, které mají za úkol dokončovat tvorbu peptidoglykanu, tzv. PBPs (penicillin binding proteins). Funkcí těchto enzymů je štěpit, a tím inaktivovat molekuly beta-laktamových antibiotik. Štěpeny mohou být úzké skupiny substrátů za pomoci specifitějších beta-laktamáz (penicilináz, cefalosporináz), některé z těchto enzymů štěpí většinu nebo všechny beta-laktamová antibiotika tzv. širokospektré beta-laktamázy (Beneš, 2018). Tyto enzymy jsou produkovány gramnegativními tyčinkami, převážně enterobakteriemi *Pseudomonas aeruginosa*. Tyto bakterie produkují širokospektré beta-laktamázy ESBL (extended-spectrum beta-lactamases), beta-laktamázy typu AmpC, v některých případech i karbapenemázy (Ibadin et al., 2017)

2.1.1.1. Širokospektré beta-laktamázy typu ESBL

ESBL mají schopnost štěpit beta-laktamová antibiotika, která obsahují oxyiminovou skupinu, cefalosporiny 4. generace a také cefalosporiny proti MRSA. Nejvíce ESBL je odvozeno od enzymů, které patří podle Amblera do skupiny A, tedy z TEM a SHV beta-laktamáz nebo CTX-M rodiny. Tyto enzymy obsahují genetické determinanty, které se z velké části přenášejí pomocí přenosných plazmidů, ty jsou schopny horizontálního přenosu mezi druhy. ESBL mohou být více či méně inhibovány inhibitory beta-laktamáz, jako jsou např. kyselina klavulanová nebo sublaktam. Byly blízce spojovány s rezistencí i k jiným třídám antibiotik. Organismy, které produkují tyto enzymy, se stávají multirezistentními, tudíž na infekce, které jsou vyvolány těmito patogeny je pouze omezený počet dostupných léčiv (Ghafourian et al., 2015; Ibadin et al., 2017).

U producentů ESBL se může při vyšetření citlivosti uplatňovat tzv. efekt inokula. K tomu dochází při vyšetření diskovou difusní metodou i metodou diluční v rutinním uspořádání, to totiž vyžaduje, aby koncentrace inokula bakterií byla zhruba 10^5 buněk na mililitr. Při tomto vyšetření se však některé cefalosporiny mohou *in vitro* jevit falešně jako citlivé, protože pokud probíhá infekce, tak je přítomna vyšší koncentrace buněk původce, než 10^5 na mililitr. V tomto případě dochází potom i k vyšší produkci enzymu, toto množství je potom dostačující k inaktivaci cefalosporinů a selhání léčby (Hrabák et al., 2008).

2.1.1.2. Beta-laktamázy typu AmpC

Tyto enzymy patří podle Amblera do skupiny C, jsou to enzymy, které mají schopnost hydrolyzovat amidovou vazbu některých beta-laktamových antibiotik (Urbášková et al., 2009). Od ESBL se odlišují podle jejich schopnosti hydrolyzovat a inaktivovat cefalosporiny (například ceftriaxon, cefotaxim a ceftazidim) a aminopeniciliny. Ukázalo se, že tento enzym má mechanismus rezistence zprostředkovaný chromozomálně i pomocí plazmidů (Ibadin et al., 2017). AmpC štěpí peniciliny, cefalosporiny 1. až 3. generace, někdy i cefalosporiny 4. generace a nejsou inhibovány inhibitory beta-laktamáz (Urbášková et al., 2009).

Geny kódující AmpC jsou běžně kódovány na chromozomech některých bakterií, např. enterobakterií a pseudomonád. Exprese beta-laktamáz může být i **inducibilní**, a to u druhů, jako jsou *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae* nebo *Citrobacter* spp. K produkci enzymu (indukci exprese) zde dojde až po interakci induktoru (cefoxitin, kyselina klavulanová) s PBP, následně dojde ke spuštění signální cesty. Pokud dojde k mutaci v genech signální cesty, dojde k tzv. **konstitutivní**, trvalé produkci beta-laktamázy (derepresi) (Jacoby, 2009; Urbášková et al., 2009). Kmeny, u kterých k mutaci došlo, hyperprodukuje beta-laktamázu a jsou většinou odolné vůči mnoha penicilinům a cefalosporinům (Hrabák et al., 2008).

Při inducibilní produkci enzymu je gen exprimován pouze za určitých podmínek, hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) nebo inhibiční zóny u beta-laktamů jsou v kategorii citlivosti, zároveň jsou dané kmeny k příslušným cefalosporinům citlivé i v praxi (Hrabák et al., 2008).

2.1.2. Rozdíly mezi rezistencí u grampozitivních a gramnegativních bakterií

Gramnegativní bakterie mají díky anatomickému uspořádání buněčné stěny více možností, jak odolávat antibiotikům. Mají například zevní membránu obsahující poriny, což jim přináší spoustu výhod. Enzymatická inaktivace je také výhodná spíše pro gramnegativní bakterie, protože u grampozitivních bakterií by např. při obklopení proudící tekutinou docházelo k odplavení těchto enzymů, tudíž by jejich užitek byl pouze malý. Také by při vypouštění těchto enzymů do okolí došlo k ochránění nejen dané bakterie, ale i okolních konkurujících mikrobů. Schopnost produkce beta-laktamáz si z grampozitivních bakterií osvojily pouze stafylokoky (Beneš, 2018).

2.2. Antibiotika

Antibiotika je možné charakterizovat jako látky, řadící se mezi tzv. antiinfektiva, které mají za úkol působit proti patogenním mikroorganismům, konkrétně bakteriím, ale zároveň co možná nejméně uškodit lidským buňkám a tkáním. Mohou být buď přirozeného, nebo syntetického původu (Beneš, 2018).

2.2.1. Historie antibiotik

K vytvoření prvního použitelného antimikrobního léku došlo až v roce 1940 skupinou vědců, kteří vycházeli z objevu Alexandra Fleminga, avšak vývoj antibiotik zde byl již o mnoho let dříve (Beneš, 2018). Díky objevu antibiotik byla počátkem druhé světové války zahájena enormní antimikrobní léčba (Schindler, 2014). Jejich objevení a uvedení do klinické praxe znamenalo velmi velký pokrok v medicíně, protože i velmi vážné a život ohrožující onemocnění způsobené bakteriemi, jež měly v té době velmi vysokou mortalitu, bylo najednou možné úspěšně léčit (Jindrák, 2014).

2.2.2. Systém antibiotik

Antibiotika je možné rozdělit podle několika aspektů, např. podle způsobu jejich vzniku, podle toho, v kterém prostředí se rozpouští atd. (Beneš, 2018). Vzhledem k rozsahu mé bakalářské práce se v teoretické části budu zabývat pouze antibiotiky, které jsou zahrnuty v mém výzkumu.

2.2.2.1. Inhibitory syntézy buněčné stěny

Úkolem antibiotik je ničení buněk bakteriálních, ale přesto neporušit buňky lidské, působení antibiotik musí být tedy selektivní. Z tohoto důvodu je ideální, pokud je cílem působení antibiotik peptidoglykan, který je pro buňky bakterií velmi důležitý, protože bez něj mají bakterie pouze omezenou vitalitu a mohou přežívat pouze v amorfní

podobě. Peptidoglykan je přítomen u grampozitivních i gramnegativních bakterií v buněčné stěně (Beneš, 2018).

2.2.2.1.1. Beta-laktamová antibiotika

Beta-laktamy se vážou na proteiny vázající penicilin (PBP), čímž inhibují syntézu buněčné stěny, obsahují beta-laktamový kruh. Dělí se na různé podskupiny, kterých je celkem pět: peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy a inhibitory beta-laktamázy. Za strukturu bakteriální buněčné stěny jsou v závěrečné fázi síťování zodpovědné právě PBP, jejichž inhibicí dochází postupně k nahromadění jednotek prekurzorů buněčné stěny, čímž se aktivuje autolytický systém buňky a dojde k rozpadu buňky (Goering et al., 2016). Získaná rezistence k beta-laktamům probíhá různými mechanismy: inaktivací antibiotika, změnou propustnosti nebo počtu porinů, které se nachází na zevní membráně, vylučováním antibiotika z periplasmatického prostoru nebo změnou PBP (Beneš, 2018).

PENICILINY – Tato antibiotika jsou převážně baktericidní. Jejich využití je velmi široké, a to hlavně jako základní léky, které se používají pro léčbu jak nemocničních, tak i komunitních onemocnění, které jsou vyvolané citlivými bakteriemi (Jindrák, 2014). Většinou se rozdělují do 4-6 skupin dle vlastností na:

- peniciliny základní - patří k vysoce účinným antibiotikům, která jsou získaná z produktů plísně *Penicillium chrysogenum*. Patří sem např. **penicilin G** (benzylpenicilin), který má vysokou aktivitu na grampozitivní bakterie a je určen pro intravenózní podávání nebo **penicilin V** (fenoxymethylpenicilin), který je stabilní i v kyselém prostředí, je tedy vhodný k orálnímu podávání (Jindrák, 2014; Beneš, 2018). Ve své praktické části analyzují rezistenci k penicilinu u pneumokoků.
- peniciliny proti stafylokokům – tato antibiotika jsou odolná vůči penicilináze stafylokoků, byla vyvinuta a základem vývoje v populaci *Staphylococcus aureus*, která byla původně citlivá k penicilinům, ale během několika let tato populace vůči nim získala rezistenci, která je založena na tvorbě penicilinázy. Mezi tyto peniciliny patří např. **meticilin** a **oxacilin**, ale některé kmeny, tzv. meticilin-rezistentních kmeny *S. aureus* (MRSA), jsou rezistentní i k těmto antibiotikům díky i jiným mechanismům rezistence, jako je např. změna cílového místa. V České republice je jediným používaným protistafylokokovým penicilinem oxacilin (Beneš, 2018). Ve své práci sleduji, kolik procent rezistentních kmenů

MRSA se identifikovalo vzhledem k celkovému výskytu bakterií *Staphylococcus aureus*.

- aminopeniciliny – antibiotika řadící se do této skupiny mají oproti klasickým penicilinům rozšířený účinek na některé gramnegativní bakterie, u grampozitivních bakterií mají tato antibiotika podobné spektrum účinku jako penicilin. Lékem volby tato antibiotika bývají v případě infekcí dýchacích a močových cest. Zástupcem těchto antibiotik je **ampicilin** (Jindrák, 2014). Aminopeniciliny jsou např. na kmen *Enterococcus faecalis* účinnější, než penicilin G (Beneš, 2018). Rezistencí k ampicilinu se v mé práci zabývám u enterokoků.
- antipseudomonádové – účinek těchto antibiotik je rozšířen díky ještě více modifikovanému postrannímu řetězci, díky čemuž mají tyto antibiotika rozšířený účinek na pseudomonády. Nejvýhodnější vlastností z tohoto typu antibiotik má **piperacilin**, který se postupně nahradil kombinací **piperacilin/tazobaktam**. Tazobacam se řadí mezi inhibitory beta-laktamázy (Beneš, 2018). Rezistenci k piperacilin/tazobaktamu sleduji u pseudomonád.

CEFALOSPORINY - Účinnost cefalosporinových antibiotik je převážně baktericidní a dělí se do čtyř základních generací podle účinnosti, ale i podle toho, jak odolávají mechanismům rezistence, především hydrolýze některých beta-laktamázy. Cefalosporiny 1. generace účinkují proti stafylokokům citlivým k oxacilinu, streptokokům a pneumokokům citlivým k penicilinům. Cefalosporiny 2. generace jsou rozšířené o účinky na některé gramnegativní bakterie, které produkují beta-laktamázu. Cefalosporiny 3. generace mají vysokou účinnost na gramnegativní bakterie. Cefalosporiny 4. generace mají nejširší spektrum účinku a působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie, jsou odolné i k beta-laktamáze AmpC. Mechanismem rezistence k ceftazidimu je produkce ESBL nebo karbapenemázy (Jindrák, 2014; Beneš, 2018).

- cefalosporiny 3. generace – antipseudomonádové – tato antibiotika mají podobnou účinnost na gramnegativní bakterie jako ostatní cefalosporiny 3. generace, ke všemu jsou ale velmi účinná proti kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, je však snížena jejich účinnost na grampozitivní bakterie. Do této skupiny antibiotik patří převážně **ceftazidim** (Jindrák, 2014). Ve své praktické části sleduji rezistenci k ceftazidimu u pseudomonád.

KARBAPENEMY - Jedná se o širokospektrá antibiotika, která mají baktericidní účinek. Mezi tato antibiotika se řadí např. **meropenem** nebo **imipenem**. Antibiotika působí na grampozitivní, gramnegativní i anaerobní bakterie, ale i k těmto antibiotikům jsou některé bakterie rezistentní, např. *Enterococcus faecium* nebo MRSA. Neúčinkují ani na atypické bakterie vzhledem k absenci cílové struktury zásahu (buněčné stěny) (Koblihová a Suchopár, 2008). Karbapenemy mají také velmi vysokou odolnost vůči serinovým beta-laktamázám. Meropenem má v lidském organismu velmi dobrou stabilitu (Beneš, 2018).

Mechanismy rezistence, které jsou uplatněny u karbapenemů jsou: produkce beta-laktamázy a metalo-beta-laktamázy nebo efluxní pumpy (Koblihová a Suchopár, 2008).

V praktické části se budu zabývat rezistencí k meropenemu u acinetobakterů a u pseudomonád.

2.2.2.1.2. Glykopeptidy

Glykopeptidová antibiotika jsou léčivé látky, které jsou podávány jako poslední možnost léčby velmi vážných infekcí, které jsou způsobeny multirezistentními grampozitivními bakteriemi. Mezi glykopeptidová antibiotika patří **vankomycin** a **teikoplanin**, ty byly izolovány z půdní aktinomycety (Macrone et al., 2018). Glykopeptidy inhibují tvorbu peptidoglykanu, ale vazbou na koncovou část jeho stavebního prvku, takže tento mechanismus je odlišný než u jiných beta-laktamů. Jejich účinek je omezen pouze na grampozitivní bakterie, proto jsou považovány za antibiotika úzkého spektra působnosti. Rezistence k těmto antibiotikům je zapříčiněna mechanismem změny cílového místa (Beneš, 2018). Na rezistenci k vankomycinu se v praktické části zaměřím u enterokoků.

2.2.2.2. Inhibitory funkce nukleových kyselin

Nukleové kyseliny v buňce uchovávají a přenášejí genetické informace, které jsou zde přítomny ve formě DNA (Beneš, 2018).

2.2.2.2.1. Inhibitory DNA topoizomerázy - Fluorochinolony

Topoizomerázy jsou enzymy, které mají za úkol sbalování a rozbalování DNA. Inhibitory topoizomeráz zabraňují buňkám, proti kterým působí, aby účelně zacházely se svou DNA. Inhibitory zablokují DNA ve stavu přerušení jejího jednoho nebo obou vláken i na více místech, čímž je stabilita molekuly výrazně narušena a tento proces vede postupně k buněčné smrti (Beneš, 2018).

Fluorochinolony jsou širokospektrá antibiotika syntetického původu, která byla široce užívána k léčbě mnohých komunitních i nemocničních infekcí, a také v potravinářském průmyslu a zemědělském odvětví. Byl zaznamenán zvyšující se výskyt rezistencí k fluorochinolonům v klinických izolátech enterobakterií (Abdelmegeed et al., 2017). Jedním z mechanismů rezistence k fluorochinolonům je pravděpodobně trvalá tvorba opravných bílkovin buňky, které mají schopnost bakterií znovu spojit rozštíženou DNA i za cenu různých mutací buňky (Beneš, 2018). Nejvýznamnějším zástupcem je **ciprofloxacin**, který působí převážně na gramnegativní bakterie, včetně *Pseudomonas aeruginosa*, proti kterým má ze všech fluorochinolonů nejvyšší účinnost (Jindrák, 2014). Rezistenci k ciprofloxacinu budu sledovat u acinetobakterů a pseudomonád.

2.2.2.3. Inhibitory syntézy bílkovin

Díky rozdílům mezi eukaryotními ribozomy a ribozomy bakterií jsou antibiotika schopna selektivně inhibovat činnost bakteriálních ribozomů pouze s minimálním vlivem na ribozomy eukaryotní (Beneš, 2018).

2.2.2.3.1. Makrolidy - Inhibitory syntézy bílkovin působící na 50s

Makrolidy vyvolávají poměrně málo nežádoucích účinků a jsou poměrně dobře snášeny. Zabraňují RNA-dependentní syntéze proteinů (proteosyntéze) u citlivých bakterií, a to zpětnou vazbou na 50S podjednotku ribozomu. Mechanismů vzniku rezistence k těmto antibiotikům je více, např. produkce ribozomální metylázy nebo eflux antibiotika z buňky. Významným zástupcem těchto antibiotik je **erytromycin** (SKAP, 2016a).

Tato antibiotika jsou bakteriostatická, účinkují hlavně na grampozitivní bakterie, naopak neúčinkují na enterobakterie, enterokoky, pseudomonády a anaeroby. Erytromycin může také sloužit jako náhrada penicilinu k léčbě např. streptokokové tonzilofaryngitidy u jedinců alergických na beta-laktamy (Jindrák, 2014). Rezistenci k erytromycinu v praktické části budu sledovat u pneumokoků.

2.2.2.3.2. Aminoglykosidy - Inhibitory syntézy bílkovin působící na 30s

Aminoglykosidy jsou baktericidní antibiotika, která patří mezi antibiotika se širokým spektrem účinku, převážně na gramnegativní bakterie, mají však riziko toxicity. Jsou významná při léčbě infekcí způsobených rezistentními a multirezistentními bakteriálními kmeny. Vratně, ale pevně se vážou na 30S podjednotku ribozomu, čímž zabraňují RNA-dependentní proteosyntéze. Podstatou této vazby je interakce mezi

záporně nabitou fosfátovou skupinou RNA a kladně nabitou aminoskupinou aminoglykosidů (SKAP, 2016b). Aminoglykosidy mohou však působit i na dezintegraci buněčné stěny bakterií (Beneš, 2018).

Rezistence k těmto antibiotikům vzniká několika mechanismy, jako jsou např. inaktivace specifických bakteriálních enzymů, efluxem, mutací nebo metylací místa na rRNA, kam se aminoglykosid váže (SKAP, 2016b). Do této skupiny se řadí např. **gentamicin** nebo **amikacin**. Amikacin má oproti gentamicinu nižší toxicitu, může být proto podáván ve vyšších dávkách. Má také vyšší odolnost vůči bakteriálním modifikujícím enzymům (Beneš, 2018). Rezistencí k amikacinu se budu zabývat u acinetobakterů.

2.3. Úvod do problematiky nozokomiálních infekcí (NI)

Jsou to takové infekce (nákazy), které vznikají při pobytu pacientů v nemocnicích, ale mohou vznikat i v jiných zdravotnických zařízeních. Za infekce spojené se zdravotní péčí se nepovažují ty infekce, které byly u pacienta zjištěny při, nebo vznikly do 48 hodin po jeho příjmu do nemocnice, naopak se za nozokomiální považují i takové infekce, které se projeví po pacientově propuštění ze zdravotnického zařízení (Šrámová et al., 2013).

2.3.1. Historie NI

Není možné písemně doložit důkazy o vzniku prvních nemocnic, předpokládá se však, že začaly vznikat po roce 973 n. l. Původ nozokomiálních infekcí je spjat právě se vznikem různých typů těchto nemocničních zařízení (Svobodný, 2004).

K vysokému nárůstu úmrtí na sepse, ke kterým docházelo v nemocničních zařízeních kvůli špatné hygieně, došlo ve 40. letech 19. století, a to díky rozvoji různých narkotik tlumících bolest. Proti sepsi totiž v tehdejší době nebyla známa žádná preventivní opatření (Porter, 2001).

Na problematiku NI měly velký vliv lékařské objevy ovlivňující jak diagnostiku, tak i léčbu infekcí. Významně zde zasáhl například Antony van Leeuwenhoek sestrojením prvního mikroskopu a pozorováním prvních bakterií, ale i Oliver Wendell Holmes a I. F. Semmelweis svým průkazem o tom, že je nutné, aby měli lékaři i zdravotní sestry čisté a dezinfikované ruce. Významných objevitelů bylo však mnohem více (Šrámová et al., 2013). I přes to, že byly uskutečněny významné objevy pro léčbu infekčních

onemocnění, jako např. objev Flemingova penicilinu nebo Domagův objev sulfonamidů, nedocházelo v té době k dodržování známých hygienických opatření. Až od 60. let se začaly provádět studie a získávala se data o infekcích. Zároveň docházelo ke kontrolám postupů, které měly za úkol omezovat šíření nákaz ve zdravotních zařízeních (Göpfertová, 2002).

Ani objevy dalších antibiotik v pozdějších letech, které slibovaly vymizení nákaz spojených se zdravotní péčí, nedokázaly tuto problematiku vyřešit. Naopak došlo k jejich nadužívání, což vedlo k vytvoření rezistentních a multirezistentních populací mikrobů (Šrámová et al., 2013).

2.3.2. *Proces vzniku NI*

Nozokomiální infekce vznikají stejným způsobem, jako vznikají běžná infekční onemocnění. Dochází k nim po střetu hostitele a mikroorganismu, ovšem u nemocničních nákaz s tím rozdílem, že jsou zde i další specifika, jako to, že původcem u těchto nákaz bývají rezistentní, až multirezistentní mikroorganismy, odolné vůči antibiotikům a dezinfekčním prostředkům, které jsou součástí nemocniční flóry, a hostitelem bývá jedinec oslabený i více než jednou vážnou chorobou (Šrámová et al., 2013).

2.3.3. *Proces šíření NI*

Způsob přenosu nemocniční infekce a prostředí, které je individuální pro zdravotnická zařízení, jsou hlavním specifikem pro původce dané infekce (Podstatová, 2009). Proces šíření nákaz spojených se zdravotní péčí se skládá ze tří základních částí, kterými jsou: zdroj, způsob přenosu infekce a vnímavý jedinec, kterým je u nemocničních nákaz právě pacient (Šrámová et al., 2013).

2.4. Dělení NI

Infekce spojené se zdravotní péčí lze rozdělit hned podle několika hledisek (Vytejková, 2011). V některých literárních pramenech, jako u Göpfertové et al. (2013) jsou tyto nákazy rozděleny podle původu infekčního agens a podle epidemiologického hlediska. V jiných publikacích, jako u Beneše (2009) je toto rozdělení navíc rozšířeno o rozdělení podle infikovaného orgánu nebo systému, a také podle původce infekce.

2.4.1. Dělení podle zdroje infekčního agens

Podle původu infekčního agens lze infekce spojené se zdravotní péčí rozdělit na infekce endogenní a infekce exogenní (Göpfertová et al., 2013).

2.4.1.1. Infekce endogenní

Původcem infekce bývá agens, které pochází z pacientovy vlastní mikroflóry (Šrámová et al., 2013). Tato infekční agens se v těle pacienta vyskytuje zcela běžně, onemocnění však může být vyvoláno při jeho oslabení imunity (Kapounová, 2007). Pacient se tedy v tomto případě může stát zdrojem infekce sám sobě, v tomto případě může také dojít k proniknutí patogenu do tkání (Podstatová, 2009).

2.4.1.2. Infekce exogenní

V případě exogenních infekcí proniká patogen do těla z vnějšího prostředí, mikroorganismus se tedy v těle pacienta původně nenacházel (Kapounová, 2007). Tyto nákazy jsou typické pouze pro zdravotnická zařízení, protože jejich vznik souvisí s činnostmi, které provádí zdravotnický personál (Podstatová, 2009).

Exogenní infekce se mohou šířit nejen prostřednictvím personálu, ale také pomocí různých předmětů či jiných pacientů (Beneš, 2009).

2.4.2. Dělení podle epidemiologického hlediska

Dle epidemiologického hlediska můžeme infekce spojené se zdravotní péčí rozdělit na infekce **specifické** a infekce **nespecifické** (Šrámová et al., 2013)

2.4.2.1. Specifické infekce

Specifické infekce vznikají v souvislosti s diagnostickými a terapeutickými zákroky a přímo souvisí s léčbou a ošetřováním pacienta (Šrámová et al., 2013).

Zdrojem těchto infekcí bývají ošetřující pracovníci nemocnice, ale i pacient sám, přeložený z jiného oddělení nebo zařízení (Beneš, 2009). Specifické nákazy jsou často způsobeny nemocničními kmeny bakterií, ty pak bývají zavlečeny do těla pacientů (Melicherčíková, 2015).

Správným způsobem dezinfekce a sterilizace, držet se zásad aseptických postupů a hygienicko-epidemiologických postupů, nebo specializací zdravotnických pracovníků, se dá výskyt těchto specifických nákaz pozitivně ovlivnit (Navrátil et al., 2008).

2.4.2.2. Nespecifické infekce

Nespecifické infekce jsou odrazem epidemiologického stavu v dané oblasti nebo v jejím blízkém okolí (Šrámová et al., 2013). Běžně se tyto infekce vyskytují i jinde než ve zdravotnických zařízeních (Podstatová, 2009).

2.4.3. Dělení podle infikovaného orgánu nebo systému

Podle toho, který orgán či systém je infekce napadají, se tyto infekce dají rozdělit do několika skupin (Jindrák, 2014).

2.4.3.1. Infekce pooperačních ran

K infekci pooperačních ran může dojít na základě mikrobiální kontaminace při operačním výkonu. Rána ale může být kontaminována i jiným způsobem, a to například přes porušenou kůži u popálenin nebo ekzémů. Infekce se projevuje bolestivostí rány a její zejména hnisavou sekrecí a horečkou (Šrámová et al., 2013).

Rány lze rozdělit z hlediska kontaminace na rány chirurgicky infikované - znečištěné, chirurgicky kontaminované, chirurgicky čisté kontaminované a chirurgicky čisté (Jirouš, 2012). Endogenní nákazy vyvolané gramnegativními mikroby se nejčastěji vyskytují v chirurgicky kontaminovaných ranách a exogenní nákazy bývají nejčastěji v chirurgicky čistých ranách (Šrámová et al., 2013).

V těchto případech je tedy nutné minimalizovat počet a pohyb osob nacházejících se na sále, dodržovat správné postupy asepse, chránit ránu po zákroku obvazem, který je sterilní, alespoň 48 hodin a převazy provádět také asepticky. V neposlední řadě je důležité poučovat personál o správných zásadách při péči o pacienta (Maďar, 2006; Jirouš, 2012b).

2.4.3.2. Infekce močového ústrojí

Infekce močového ústrojí souvisí s urologicko-endoskopickým vyšetřením, ale hlavně se zaváděním močových katetrů. Patří mezi nejčastější infekce spojené se zdravotní péčí, tvoří jich totiž 30 – 40 % z celkového počtu. K zavlečení infekce do močových cest může dojít v případě, že nejsou dodržovány aseptické postupy např. při zavádění katétru (Maďar, 2006; Mlýnková, 2010; Vytejčková, 2011).

Infekce může postihovat dolní (uretritidy, cystitidy) i horní (prostatitidy, urosepse, pyelonefritidy) cesty močové. Klinické projevy těchto onemocnění mohou být časté močení, dysurické potíže, či suprapubický tlak v případě postižení dolních cest

močových, u infekcí horních cest močových se pak projevují příznaky jako třesavka, febrilie, bolesti v bederní oblasti nebo zvracení (Šrámová et al., 2013).

Rizikovými faktory těchto nemocí bývají: katetrizace trvající déle než 6 dní, permanentní močové katétry, současně probíhající jiná infekce i nevhodná antibiotická terapie. Mezi další rizikový faktor vzniku infekce močových cest se u žen řadí onemocnění *diabetes mellitus* (Maďar, 2006; Jirouš, 2012a). Močový katetr by měl být zavádět pouze na nezbytně dlouhou dobu. Pokud dochází k péči o pacienta se zavedeným katetrem, musí být vždy striktně dodržovány zásady hygieny rukou (Jirouš, 2012a).

2.4.3.3. Infekce krevního řečiště

Nejvíce ohrožujícími infekcemi krevního řečiště spojenými se zdravotní péčí jsou infekce katéetrové, které nejvíce ohrožují pacienty, u kterých je katétr ponechán *in situ* a u kterých došlo ke kanylaci krevního oběhu (Šrámová et al., 2013).

Tyto infekce jsou typické svojí vysokou nemocností a úmrtností. Úmrtnost na sepsu způsobené zavedením katétru se zde pohybuje okolo 10 – 20 % (Vytejková, 2011; Šrámová et al., 2013). Katétr bývá kontaminován mikroorganismy, které přestupují z místa zavedení katétru k jeho špičce. Tento druh infekcí bývá často přenášen různými pomůckami a rukama personálu (Jirouš, 2012d).

Nejvíce závažnými infekcemi tohoto typu bývají infekce stafylokokové, kandidové a infekce způsobené gramnegativní flórou. Rizikové faktory v případě těchto infekcí jsou: materiály katétru a jejich vlastnosti, postupy, které byly použity při zavádění katétru, při jeho manipulaci a péči o něj, ale i příprava roztoků (Šrámová et al., 2013).

2.4.3.4. Infekce dolních a horních cest dýchacích

Nejzávažnějším infekčním onemocněním dýchacích cest je nozokomiální pneumonie, a to i přes to, že se respirační onemocnění řadí až na třetí místo v pořadí infekcí spojených se zdravotní péčí. Až 50 % pacientů s pneumonií tomuto onemocnění totiž podlehne, což je důvod, proč se toto onemocnění řadí k těm nejzávažnějším nozokomiálním infekcím (Šrámová et al., 2013).

K nejčastějším pneumoniím patří pneumonie ventilátorová, která se objevuje převážně na odděleních ARO a JIP. Právě na těchto odděleních totiž dochází nejčastěji k invazivnímu zajištění dýchacích cest (Kapounová, 2007; Vytejková, 2011).

Rizikovými faktory zde mohou být: kontaminování pomůcek potřebných k provedení umělé plicní ventilace, intubace, bronchoskopie, nebo také počet dnů, během kterých je pacient napojen na umělou plicní ventilaci. Preventivně proto dochází u pacientů, kteří podstoupili operaci a jsou bez zajištění dýchacích cest, k dechovým cvičením nebo fyzioterapii (Maďar, 2006; Jirouš, 2012c).

2.4.4. Dělení podle původců infekce

Nozokomiální infekce lze dle Beneše (2009) rozdělit díky klasickému taxonomickému třídění mikroorganismů na infekce **virové**, **bakteriální**, **parazitární** a **mykotické**. Šrámová et al. (2013) pak tyto původce rozšiřuje o **kvasinky** a **prvky**.

2.4.4.1. Vlastnosti původců NI

Společným prvkem agens těchto infekcí bývají mikroorganismy schopné proniknout do hostitele za pomoci ochranných bariér. Po proniknutí mikroorganismů do těla pacienta pak dochází k jejich pomnožení, na základě čehož jsou pak schopny způsobit morfologické a funkční změny tkání. Právě tyto mikroorganismy jsou nazývány jako mikroorganismy patogenní (Podstatová, 2009).

2.5. Bakteriální původci NI

Bakterie, jakožto infekční agens spojené se zdravotní péčí, jsou ze všech původců popsány nejlépe. Jejich flóra se postupně mění během pobytu v nemocnici (Göpfertová et al., 2013). Vzhledem k tomu, že se ve své bakalářské práci zaměřuji na výskyt pouze některých bakteriálních původců infekcí spojených se zdravotní péčí, budu blíže specifikovat pouze je.

2.5.1. GRAMPOZITIVNÍ BAKTERIE

Sítí vláken peptidoglykanu, která dokáže propouštět malé molekuly, jako jsou např. antibiotika nebo aminokyseliny, jsou tvořeny buněčné stěny všech grampozitivních bakterií. Tato stěna však musí zároveň propouštět i některé větší molekuly, jako jsou molekuly exoenzymů, díky nimž jsou bakterie schopny rozkládat některé organické látky a zajišťují si tak výživu (Beneš, 2009).

2.5.1.1. Grampozitivní koky rostoucí aerobně

Grampozitivní koky se většinou neškodně přiživují na povrchu sliznic u člověka, při vhodné příležitosti jsou však schopni pronikat do tkání, protože jsou vybaveni i faktory patogenity (Beneš, 2009).

2.5.1.1.1. *Stafylokokové infekce*

Stafylokoky se považují za nejčastější agens nálezů spojených se zdravotní péčí, i když se v posledních letech stávají v této problematice významné i nákazy vyvolané gramnegativními tyčinkami (Šrámová et al., 2013).

Některé druhy stafylokoků se na lidských sliznicích a kůži nachází zcela běžně, v nemocnicích se však nalézají spíše polyrezistentní kmeny odolné vůči dezinfekčním prostředkům a antibiotikům (Podstatová, 2002). Původců z rodu *Staphylococcus* je více, nejvýznamnějším původcem nozokomiálních infekcí je ale *Staphylococcus aureus* (Šrámová et al., 2013).

Staphylococcus aureus je jedním z koaguláza – pozitivním stafylokokem, má tedy schopnost produkovat koagulázu. Také má schopnost tvořit žlutě pigmentované kmeny (Beneš, 2009; Šrámová et al., 2013). Ze všech stafylokoků je nevíce virulentní, díky tomu dokáže velmi dobře osidlovat kůži a sliznice a zároveň má nejvyšší invazivitu. Na sliznicích v lidském těle se sice mohou vyskytovat i běžně, v některých případech ale vyvolávají infekce, které ohrožují život (Beneš, 2009).

Mezi infekce, které vyvolává u vnímavých jedinců nejčastěji, patří: infekční záněty kůže, pneumonie, zánět středního ucha, infekce krevního řečiště nebo endokarditidu (Jindrák, 2014). Dále má *Staphylococcus aureus* schopnost produkovat toxiny, jako jsou exotoxin TSST 1 (toxic shock syndrome toxin 1), ty mohou vyvolat tzv. syndrom toxického šoku, nebo enterotoxin způsobující potíže gastrointestinálního traktu (Pharma – Reports, 2012).

V padesátých letech došlo k situaci, že stafylokoky získaly rezistenci k penicilinu, ke kterému byly původně citlivé (Beneš, 2009). Čím dál častěji dochází k objevům kmenů rezistentních k methicilinu (oxacilinu) tzv. MRSA (methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*). Poměrně dlouhou dobu byly stafylokoky citlivé k vankomycinu, ale často se objevují kmeny se sníženou citlivostí k vankomycinu (VISA – Vancomycin intermediate-resistant *S. aureus*) nebo dokonce i vysoce rezistentní kmeny (VRSA – Vancomycin-resistant *S. aureus*). Tyto kmeny poukazují na problém absolutního selhávání antibiotické terapie, což je velký ekonomický a celosvětový klinický problém (Šrámová et al., 2013; Schindler, 2014).

Gen *mecA*, který je umístěný na chromozomu, určuje syntézu PBP2a (penicillin-binding protein), u kterého došlo na rozdíl od normálního PBP2 proteinu k chromozomové mutaci. Aberantní PBP2a má až tisíckrát nižší afinitu k penicilinům než normální PBP2, čímž je zapříčiněna rezistenci k oxacilinu, protože syntéza buněčné stěny je díky tomu neovlivněna. Největší komplikací je to, že v tomto případě rezistence k jednomu antibiotiku znamená i rezistenci na spoustu dalších antibiotik, tedy na všechny beta-laktamy, linkosamidy, aminoglykosidy a makrolidy (Šrámová et al., 2013; Schindler, 2014).

Výskyt rezistentních kmenů MRSA v roce 2016 v Evropě: Dle ECDC (2017) byl v Evropě v roce 2016 nejnižší výskyt MRSA v Nizozemsku a Norsku (1,2 %), nejvyšší výskyt byl naopak v Rumunsku (50,5 %), v České republice byl jejich výskyt 13,2 %.

2.5.1.1.2. Pneumokokové infekce

Významným patogenem, který způsobuje pneumonie, záněty středního ucha, meningitidu, infekce krevního řečiště nebo také endokarditidu, je *Streptococcus pneumoniae* (Pharma – Reports, 2012). Je to kataláza - negativní, na krevním agaru částečně hemolyzující diplokok, jehož tvar je lancetovitý, připomínající lancetu skalpelu (Beneš, 2009). Mezi jeho další charakteristické znaky patří přítomnost polysacharidového pouzdra, a že v jeho stěně není přítomný polysacharid C, což ho odlišuje od ostatních pyogenních streptokoků (Schindler, 2014).

Rezistence *S. pneumoniae* je umožněna na základě změn PBP, tedy enzymu, který katalyzuje vznik vazby mezi jednotkami polymeru, díky němuž dochází k syntéze peptidoglykanu v buněčné stěně u gram pozitivních bakterií. Právě změna těchto PBP proteinů může mít za následek sníženou afinitu k penicilinu, ale i k ostatním beta – laktamovým antibiotikům. Změny PBP jsou způsobeny důsledkem inserce DNA fragmentů, které nesou sekvence genů PBP proteinů. Vznikají pak tzv. mozaikové geny, které nahrazují běžnou sekvenci pneumokoků. Geny *S. pneumoniae* jsou poté nahrazeny geny *pbp* od příbuzných streptokoků nacházejících se v orální mikroflóře, jejichž *pbp* geny mají mnohem nižší schopnost vázat penicilinová antibiotika (ECDC, 2017). K jeho léčbě se proto podávají spíše makrolidová antibiotika (Schindler, 2014).

Výskyt kmenů *S. pneumoniae* rezistentních k penicilinu v roce 2016 v Evropě: jejich nejnižší výskyt byl v roce 2016 v Belgii (0,4 %), nejvíce rezistentních jich pak bylo Rumunsku (41,1 %), v České republice byl jejich výskyt 4,5 % (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *S. pneumoniae* rezistentních k makrolidům v roce 2016 v Evropě: Nejlépe na tom byl s rezistencí na makrolidy ostrov Island, kde se nevyskytl žádný rezistentní kmen *S. pneumoniae* k tomuto typu antibiotik. Nejhorší situace byla na Kypru, kde se vyskytovalo celkem 60 % rezistentních kmenů *S. pneumoniae* na makrolidy. V tomto případě byla rezistence k makrolidům v některých zemích mnohem vyšší, než rezistence k penicilinům. V České republice jich rezistentních k makrolidům bylo stejně, jako rezistentních k penicilinu, tedy 4,5 % (ECDC, 2017).

2.5.1.1.3. Streptokokové infekce

Do rodu *Streptococcus* spadají grampozitivní kataláza-negativní koky, které se nejčastěji uspořádávají do řetízků. Rozlišují se na beta-hemolytické a non-beta-hemolytické streptokoky. Nyní se klasifikují podle antigenních vlastností pouzdrného polysacharidu C do skupin označených písmeny A až Z. Ty, které však polysacharid C neobsahují, jsou neklasifikovatelné (Beneš, 2009).

Streptococcus pyogenes se řadí do skupiny A, je jedním z nejvýznamnějších patogenů člověka. Může způsobovat akutní bakteriální faryngitidu, infekce v místě chirurgického výkonu, růži nebo spálu (Kalenic, 2011). Jeho následky jsou akutní revmatická horečka nebo poststreptokoková glomerulonefritida. Ve světě jsou významné svou nemocností a úmrtností. Hyaluronové pouzdro, které se u mikroba nachází v jeho časně fázi růstu, brání fagocytóze, M protein zakotvený na membráně je pak faktorem virulence, jehož funkcí je přilnavost (Beneš, 2009).

Streptococcus agalactiae se řadí do skupiny B a nachází se v lidském gastrointestinálním traktu jako komenzál, u vnímavých jedinců s oslabenou imunitou je však podmíněným patogenem, zároveň je také významným původcem novorozeneckých sepsí. Nachází se také v urogenitálním traktu žen (Beneš, 2009; Čekanová a Kolář, 2008).

Lékem volby u obou typů streptokoků je penicilin, jako alternativu u alergických jedinců na beta-laktamová antibiotika je možné podat makrolidová antibiotika nebo linkosamidy. K těmto alternativním léčivům se však v posledních letech vytváří rezistence a to právě u streptokoků (Čekanová a Kolář, 2008).

Mechanismus rezistence k makrolidům u těchto grampozitivních koků spočívá v modifikaci cílového místa působení antibiotik a ve vylučování antibiotik z buňky.

Geny *erm* (erythromycin ribosomal methylase) podmiňují tvorbu ribozomální metylázy, která modifikuje cílové místo působení antibiotik na rRNA (Čekanová a Kolář, 2008).

2.5.1.1.4. Enterokokové infekce

Jde o grampozitivní koky, které se vyskytují v řetězcích o něco větších než streptokoky. Je jich více než 50 různých druhů, nejvýznamnější jsou však *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. V jejich stěně je přítomen C-polysacharid (Schindler, 2014).

Enterokoky jsou součástí běžné bakteriální mikroflóry gastrointestinálního traktu lidí. Jsou považováni za neškodné komenzály, pokud ale dojde k narušení tohoto vztahu s hostitelem, mohou se enterokoky stát původci některých nozokomiálních infekcí, jako jsou např. infekce krevního řečiště, infekce močových cest, endokarditidy, ale i abscesy v břiše (ECDC, 2017).

Na rozdíl od ostatních koků v lidském těle jsou relativně rezistentní k fyzikálním a chemickým vlivům (Schindler, 2014). Enterokoky jsou přirozeně rezistentní k cefalosporinům, sulfonamidům a k nízko koncentrovaným aminoglykosidům. Mají také sníženou citlivost k beta-laktamovým antibiotikům z důvodu nízké afinity PBP proteinů (ECDC, 2017).

Do nedávna patřily k účinným antimikrobním látkám glykopeptidy (vankomycin a teikoplanin), jejich léčebné použití však bylo omezeno z důvodu vzniklé rezistence k těmto antibiotikům. Enterokoky rezistentní k vankomycinu (VRE) byly poprvé popsány v roce 1986 v Evropě (Šrámová et al., 2013). Antibiotikem volby u VRE bývá linezolid (Jindrák, 2014).

Aminoglykosidy a peniciliny nebo glykopeptidy působí navzájem synergicky, účinkují tak proti enterokokům bez zisku vysoké úrovně rezistence ke glykopeptidům. Některé enterokoky však získaly geny kódující produkci bifunkčního enzymu, poskytující vysokou rezistenci vůči aminoglykosidům kromě streptomycinu, a tím zároveň došlo ke ztrátě synergického účinku mezi beta-laktamy a aminoglykosidy (Jindrák, 2014; ECDC, 2017).

Rezistence ke glykopeptidům je zprostředkována díky zisku genů *VanA* nebo *VanB*. Fenotyp *VanA* je vysoce rezistentní k vankomycinu, a s proměnlivou úrovní rezistence k teikoplaninu. Fenotyp *VanB* má pak ve většině případů proměnlivou úroveň rezistence pouze k vankomycinu (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *E. faecum* rezistentních k vankomycinu v roce 2016 v Evropě: Rezistence těchto kmenů k vankomycinu nebyla zaznamenána hned v několika státech Evropy (Estonsko, Finsko, Island, Lucembursko, Slovinko). Poměrně vysoké procento rezistentních *E. faecalis* k vankomycinu bylo na Kypru (46,3 %), v České republice jich rezistentních bylo 7,8 % (ECDC, 2017).

V České republice je u *E. faecalis* rezistence k ampicilinu nízká, a k vankomycinu velmi nízká, HLR (high-lever resistance) k aminoglykosidům je vysoká. U *E. faecium* je extrémně vysoká rezistence k ampicilinu a HLR k aminoglykosidům je také velmi vysoká, k vankomycinu je jeho rezistence poměrně nízká (Jindrák, 2014).

2.5.2. GRAMNEGATIVNÍ BAKTERIE

Oproti grampozitivním bakteriím mají tenčí, ale za to složitější buněčnou stěnu. Mají také výhodu na všech místech, kde jsou obklopeny proudící tekutinou, protože nedochází k odnosu exoenzymů a jejich produktů jako u grampozitivních bakterií, infekce močových nebo žlučových cest jsou proto vyvolány nejčastěji gramnegativními bakteriemi. Jejich vnější membrána je hydrofobní, tudíž má nižší přilnavost k různým povrchům, proto mají vyvinuté fimbrie, které se k tomuto účelu vyvinuly (Beneš, 2009).

2.5.2.1. Enterobacteriaceae

Svým metabolismem jsou si tyto bakterie geneticky příbuzné, jsou fakultativně anaerobní a dokáží okyselit glukózu za vzniku plynu. Díky dovednosti kvasit cukr se jim také říká fermentující tyčinky. Součástí jejich vnější membrány je lipopolysacharid, díky němuž lze rozlišit 150 odlišitelných druhů na základě antigenů a chemických vlastností. Kolonizují gastrointestinální trakt, převážně pak sliznice tlustého střeva (Beneš, 2009; Schindler, 2014).

Bakterie z čeledi *Enterobacteriaceae* se řadí k multirezistentním bakteriálním původcům infekcí spojených se zdravotní péčí. Ve většině případů produkují enzymy beta-laktamázy. Základní enzymy těchto bakterií jsou TEM-1, TEM-2 a SHV-1, od kterých je odvozena řada širokospektrých beta-laktamáz ESBL, které se nejčastěji vyskytují u nemocničních kmenů klebsiel a *E. coli* (Šrámová et al., 2013).

Beta-laktamázy typu AmpC, které jsou kódované na chromozomech, je možné nalézt u nemocničních kmenů, jako jsou *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter* sp. a *Morganella morganii* (Šrámová et al., 2013).

2.5.2.1.1. *Infekce vyvolané Escherichia coli*

Escherichia coli je ze všech escherichií nejvýznamnější, je pravidelný kmenzál v tlustém střevě. Za určitých podmínek je schopna přijímat plazmidy, jež nesou metabolické geny, geny rezistence (např. beta-laktamáz), ale i geny pro produkci toxinů. Mají různé projevy virulence, podle toho se také řadí do několika skupin, které mohou vyvolat i řadu lidských onemocnění (Schindler, 2014). Nejčastějším onemocněním, které vyvolává, jsou průjemová onemocnění, ale také infekce žlučových cest, nebo sepsy (Beneš, 2009).

Léčba antibiotiky je u průjemových onemocnění zbytečná, v některých případech může být dokonce nebezpečná, protože by mohla usnadnit vznik hemolyticko-uremického syndromu. Žádoucí je v tomto případě podání antibiotik v případě infekcí způsobených enteropatogenní *E. coli*, která vyvolává průjemy u novorozenců, v tomto případě se podává gentamicin (Beneš, 2009).

K léčbě infekcí, které probíhají mimo střevo, se pak podává např. kotrimoxazol nebo nitrofurantoin k léčbě infekcí močových cest, u těhotných žen se pak podávají aminopeniciliny, podle výsledku citlivosti z kultivace se podávají buď samostatně, v případě dobré citlivosti vyvolávajícího kmene, nebo společně s inhibitory beta-laktamáz. U léčby závažných infekcí se pak podávají cefalosporiny 2. až 3. generace, kdy mohou být k léčbě potenciálně přidány aminoglykosidy do kombinace. V nemocnicích se však mohou vyskytovat multirezistentní kmeny *E. coli*, v tom případě se pak léčba antibiotiky striktně řídí výsledky citlivosti (Beneš, 2009).

Rezistence *E. coli* vůči antibiotikům se často rozvíjí buďto mutací, což lze pozorovat u rezistence k fluorochinolonům, nebo získem mobilních genetických elementů, které kódují mechanismy rezistence, jako je produkce širokospektrých beta-laktamáz (ESBL) a karbapenemáz. ESBL jsou enzymy, které udělují rezistenci k většině beta-laktamovým antibiotikům, včetně cefalosporinů 3. generace, často jsou u nich pozorovány i kombinace s jinými mechanismy rezistence, díky čemuž vznikají multirezistentní kmeny (ECDC, 2017).

Karbapenemy obvykle účinku ESBL odolávají, někdy mohou být pouze jednou z mála možností léčby těžkých infekcí. Nově hrozící hrozbou je však u *E. coli* rezistence vůči karbapenemům, která je způsobena tzv. karbapenemázami. Karbapenemázy jsou

enzymy, které by prakticky mohly způsobit rezistenci ke všem dostupným beta-laktamovým antibiotikům (ECDC, 2017).

2.5.2.1.2. Infekce vyvolané klebsielami

Klebsiely mají mohutné polysacharidové pouzdro, díky tomu jsou nepohyblivé a mají mukózní vzhled, právě toto pouzdro je jedním z faktorů virulence. Rod *Klebsiella* je tvořen několika druhy, největší význam z nich mají *K. pneumoniae* a *K. oxytoca* (Beneš, 2009; Schindler, 2014).

Klebsiely jsou běžně přítomny ve stolici, malá část se jich nachází i na kůži. Jsou často původci močových infekcí v komunitě, ale i druhým nejčastějším původcem močových infekcí v nemocnici, také způsobují vážná onemocnění, jako jsou novorozenecké meningitidy, sepse a gastroenteritidy, velký význam mají ale i u infekcí plic (Schindler, 2014).

Podobně jako u *E. coli* může být *K. pneumoniae* rezistentní na mnoho antimikrobiálních látek a jejich rezistence je často způsobena prostřednictvím plazmidů. Rozdíl od *E. coli* spočívá v tom, že *K. pneumoniae* má chromozomálně zakódovanou beta-laktamázu třídy A, je tedy přirozeně rezistentní k aminopenicilinům. Mnoho nových variant ESBL bylo původně identifikováno u *K. pneumoniae*, následně pak byly nalezeny i u *E. coli* (ECDC, 2017).

2.5.2.1.3. Infekce vyvolané rody *Morganella* – *Proteus*

Tyto rody mají spoustu stejných vlastností, protože vznikly rozpadem z původního jediného rodu *Proteus*. Jsou producenti ureázy, která štěpí močovinu, takže jejich růst doprovází typický zápach. Co se týká patogenity, ta je u těchto bakterií poměrně nízká, tyto bakterie se běžně nachází v lidském střevě, u zdravých jedinců vyvolávají pouze infekce močových cest. U osob, které jsou oslabené, mohou být tyto bakterie původci infekcí ran, nozokomiálních pneumonií, ale i sepsí (Beneš, 2009).

Rod *Morganella* s jediným zástupcem *M. morganii* nebývá původcem nozokomiálních infekcí příliš často. Většinou tento kmen bývá identifikován v moči a v ránách, při bakteriémií mohou být původci infekcí žlučových cest u pacientů, kteří mají drenáž žlučových cest. Tyto kmeny bývají většinou rezistentní k ampicilinu a k cefalosporinům 1. a 2. generace (Beneš, 2009).

Rod *Proteus* zahrnuje dva medicínsky významné druhy, a to *P. vulgaris* a *P. mirabilis*. Jejich společná vlastnost je nenáročnost a plazivý pohyb. *P. mirabilis* netvoří indol, je to tedy „indol negativní proteus“, jehož faktorem virulence je např. toxická ureáza, způsobuje u dětí nozokomiální infekce močových cest, u žen komplikuje urolitiázu a v nemocnicích bývá komplikací u delší dobu zavedených katétrů. *P. vulgaris* způsobuje infekce v menší míře. U novorozenců může způsobovat průjmy, má na svědomí ale i infekce bércových vředů (Schindler, 2014).

2.5.2.1.4. Infekce vyvolané rody *Enterobacter* – *Citrobacter* – *Serratia*

Tyto bakterie mají velmi nízkou patogenitu, nevyvolávají tudíž primární infekce u zdravých osob, patří však mezi příležitostné původce infekcí spojených se zdravotní péčí, kde způsobují infekce převážně respirační nebo urogenitální, mohou také způsobit infekce dekubitů. Rozlišit skutečné onemocnění a pouhou kolonizaci může být poměrně složité (Beneš, 2009).

Tyto bakterie jsou přirozeně rezistentní na běžná antibiotika, většinou je možné předpokládat rezistenci k aminopenicilinům a cefalosporinům 1. a 2. generace, některé bakterie ještě navíc získaly rezistenci zprostředkovaně pomocí plazmidů, proto je jejich citlivost v laboratoři stanovována individuálně (Beneš, 2009).

Rod *Enterobacter* – tyto bakterie jsou velmi podobné klebsielám, zejména pak *E. cloacae* je velmi podobný *K. pneumoniae*. Bakterie jsou přítomné v tlustém střevě, a podobně jako klebsiely mohou vyvolat meningitidy nebo sepse u starších osob a novorozenců, tyto dvě bakterie se navzájem pak odlišují pomocí biochemických testů. K cefalosporinům 1. generace a k penicilinům je rezistentní, k cefotaximu bývá citlivý. Problémem bývá inducibilní tvorba beta-laktamázy (Schindler, 2014).

Rod *Serratia* je specifická tím, že produkuje červený pigment, který je nerozpustný a zbarvuje tak kolonie. Významným zástupcem je *Serratia marcescens*. Způsobuje infekce spojené se zdravotní péčí, jako jsou respirační infekce, a to hlavně při asistovaném dýchání, infekce močových cest nejsou příliš časté. Je rezistentní k penicilinům a cefalosporinům 1. generace (Schindler, 2014).

Bakterie rodu *Citrobacter* využívá jako zdroj energie citrát, jsou součástí flóry tlustého střeva, antigenně a biochemicky jsou podobné salmonelám, mají však mnohem nižší

patogenitu než enterobakter. Mohou ojediněle způsobovat enterokolitidy, novorozenecké meningitidy, sepse, nebo infekce močových cest (Beneš, 2009).

2.5.2.2. Nefermentující bakterie

Tyto bakterie žijí saprofytičky, nejsou schopné růst bez přístupu kyslíku a produkují oxidázu. Jsou odolné a nenáročné. Nejsou vybaveny mechanismy pro překonávání imunity, takže po průniku do organismu jsou většinou ničeny mechanismy nespecifické imunity. Proto tyto bakterie vyvolávají nebezpečné infekce pouze při těžkých poškození imunitních mechanismů, nebo při destrukci přirozených bariér (Beneš, 2009; Schindler, 2014).

Pseudomonas aeruginosa i *Acinetobacter* sp. obsahují enzymy, které jsou kódované na plazmidech, ale i chromozomálně. Velmi často se tento typ rezistence kombinuje i s jinými mechanismy, jako je snížení propustnosti vnější membrány nebo cytoplazmatické membrány (Šrámová et al., 2013).

2.5.2.2.1. Pseudomonádové infekce

Nejčastěji se u člověka vyskytuje *Pseudomonas aeruginosa*, v prostředí se vyskytuje spíše v biofilmu. Má poměrně vysokou rezistenci k fyzikálním a chemickým vlivům, může přežívat i v roztocích s nedostatečnou koncentrací dezinfekčních prostředků. Je producentem pouzderného polysacharidu nekrotoxinu A, což je jeho hlavní faktor virulence, produkuje však i jiné extracelulární enzymy, jako je např. proteáza, nebo elastáza (Schindler, 2014).

Většinou *P. aeruginosa* způsobuje vážné infekce, a to jak systémové, tak i lokální. Infekce jimi způsobené mohou být vnějšího původu, tedy z prostředí či od jiných pacientů nebo vnitřního původu ze stolice. Způsobuje infekční onemocnění kůže, dekubitů, popálených ploch, respiračního a urogenitálního traktu. Může také vyvolat sepse nebo meningitidy, pokud invaduje do tkání a do krevního řečiště (Schindler, 2014).

Tato bakterie je ke spoustě antibiotik přirozeně rezistentní, spousta kmenů si navíc osvojila rezistenci k dalším přípravkům. *P. aeruginosa* se může stát rezistentní i v průběhu léčby. Podávání antibiotik se v tomto případě řídí citlivostí izolovaného kmene u konkrétního pacienta (Beneš, 2009).

Antibiotikem volby mohou být cefalosporiny 3. – 4. generace (ceftazidim), karbapenemy (meropenem), či protipseudomonádové peniciliny (piperacilin). Vzhledem k tomu, že se stále rozšiřuje tvorba beta-laktamáz, přestal se postupně samotný piperacilin podávat a nyní se nahrazuje kombinací piperacilin/tazobaktam. Je také možné podávat ciprofloxacín, a to při léčbě respiračních infekcí, které doprovází cystickou fibrózu v případě zachované citlivosti, jinak se podávají inhalační cestou aminoglykosidy nebo kolistin (Beneš, 2009; Beneš, 2018).

Přirozená rezistence pseudomonád je umožněna na základě jejich selektivní schopnosti zabránit molekulám antibiotik, aby se dostaly přes jejich vnější membránu, nebo jsou antibiotika z buňky odstraněna za pomoci aktivního transportu (ECDC, 2017).

Rezistence u pseudomonád může být i získaná, ta může mít i více možných mechanismů, včetně modifikace cílového místa působení antibiotik, efluxu a snížení propustnosti vnější membrány (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *P. aeruginosa* rezistentních k piperacilin/tazobaktamu v roce 2016 v Evropě: Žádný rezistentní kmen k tomuto antibiotiku se neobjevil na Islandu, nejvíce rezistentních kmenů bylo v Rumunsku (48,8 %), v České republice jich bylo rezistentních 25,3 % (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *P. aeruginosa* rezistentních k fluorochinolonům v roce 2016 v Evropě: Nejméně rezistentních těchto kmenů bylo v Estonsku (3,6 %), naopak nejvíce rezistentních pseudomonád k fluorochinolonům bylo v Rumunsku (51,7 %), v České republice 34,7 %, čímž jsme se umístili mezi 5 posledních států Evropy (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *P. aeruginosa* rezistentních k ceftazidimu v roce 2016 v Evropě: Nejlépe se umístil Island, kde se neobjevily žádné rezistentní kmeny, a Nizozemsko, kde jich bylo 3,3 %, nejhůře pak Rumunsko (44,2 %), Česká republika (19,2 %) se nacházela pod evropským průměrem, který byl 13 % (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *P. aeruginosa* rezistentních ke karbapenemům v roce 2016 v Evropě: Nejlépe na tom bylo Dánsko, kde se nevyskytl žádný rezistentní kmen k těmto antibiotikům, nejhůře se umístilo Rumunsko (51,6 %), Česká republika (8,8 %) byla nad evropským průměrem (15 %) (ECDC, 2017).

2.5.2.2.2. *Infekce vyvolané rodem Acinetobacter*

Medicínsky nejvýznamnějším druhem je *Acinetobacter baumannii*, který je původcem infekčních nemocničních onemocnění, jako jsou infekce močových cest, infekce dekubitů, katérové respirační infekce, a to převážně u oslabených pacientů na pracovištích intenzivní péče (Jindrák, 2014). Podobně jako u MRSA, VRSA a VRE, i u této bakterie v posledních letech narůstá její význam, protože multirezistentní kmeny této bakterie jsou problém nejen v evropských, ale i v amerických nemocnicích (Pharma – Reports, 2012).

Antibiotikem volby bývá imipenem/meropenem, jako alternativu lze podat amikacin nebo ciprofloxacin, u multirezistentních kmenů se podává kolistin (Jindrák, 2014).

Acinetobacter spp., a zejména *A. baumannii* je přirozeně rezistentní vůči spoustě antimikrobních látek, a to vzhledem k jejich schopnosti selekce, čímž zabraňují průniku různých molekul skrz vnější membránu. Získaná rezistence je výsledkem chromozomálních mutačních změn a získem genů rezistence pomocí plazmidů (ECDC, 2017).

Výskyt kmenů *Acinetobacter* spp. rezistentních k fluorochinolonům v roce 2016 v Evropě: žádný rezistentních kmenů k tomuto antibiotiku se neobjevil ve Finsku, v Irsku jich bylo 1,5 %, nejvíce rezistentních kmenů bylo Řecku a v Chorvatsku (94,9 %), Česká republika (17,5 %) byla nad evropským průměrem (39 %).

Výskyt kmenů *Acinetobacter* spp. rezistentních k aminoglykosidům v roce 2016 v Evropě: Nejlépe v této oblasti na tom bylo Dánsko, kde nebyl identifikován žádný rezistentní kmen, nejhůře na tom bylo Rumunsko (83,5 %), Česká republika 8,8 %) byla nad evropským průměrem (35,2 %).

Výskyt kmenů *Acinetobacter* spp. rezistentních ke karbapenemům v roce 2016 v Evropě: Žádné rezistentní kmeny nebyly izolovány v Dánsku, Finsku, Irsku, Holandsku a Norsku. Nejvíce rezistentních kmenů ke karbapenemům bylo identifikováno v Řecku (95,4 %), Česká republika měla rezistentních 1,8 % kmenů, což je nad evropským průměrem (35,1 %).

3. Cíle práce a hypotézy

3.1. Cíle práce

1. Možnosti detekce rezistentních bakteriálních patogenů v rutinní mikrobiologické diagnostice.
2. Retrospektivní analýza výsledků mikrobiologických vyšetření pacientů Thomayerovy nemocnice se zaměřením na výskyt rezistentních bakteriálních kmenů.
3. Možnosti využití získaných dat pro prevenci výskytu nozokomiálních infekcí.

3.2. Hypotézy

1. Nejvyšší výskyt rezistence na antibiotika bude u enterobakterií, zejména kmenů rodu *Klebsiella*.
2. Na základě znalostí dynamiky výskytu rezistentních bakteriálních patogenů je možné predikovat preventivní opatření proti výskytu nozokomiálních onemocnění.

4. Metodika

Data, která byla zpracována v této práci, jsou výsledky získané na základě mikrobiologických vyšetření pomocí diskové difúzní metody (DDT) a minimální inhibiční citlivosti (MIC). Na vyšetření některých kmenů jsem se podílela v listopadu roku 2017, a to pod odborným dohledem laborantky. Celkem jsem vyšetřila 20 citlivostí na gramnegativní tyčky a 10 citlivostí na stafylokoky pomocí metody DDT. Stanovení, která jsem si vyzkoušela, byla součástí výsledků, ze kterých jsem dělala následné analýzy. Výsledky dvou z těchto vyšetření jsou k vidění v **příloze č. 1**.

METODA DDT

Princip metody je založen na difúzi antibiotických molekul z disku do média na kultivační půdě za tvorby koncentračního gradientu s klesající koncentrací směrem od disku. Určitá koncentrace antibiotik potlačuje růst mikroba a na kultivační půdě se vytváří inhibiční zóna okolo antibiotickými disku. Průměry IH se měří a posuzují se citlivosti na dané ATB.

1. Příprava inokula

Jako první jsem si pro přípravu inokula připravila 2 ml fyziologického roztoku, do něj jsem, z narostlé čisté bakteriální kultury (po 24. hod. kultivaci, z neselektivní půdy), přenesla sterilní bakteriologickou kličkou 3-5 kolonií. Rozetřela v roztoku, aby vznikla suspenze bakteriálního kmene a změřila hustotu pomocí denzitometru, aby odpovídala hodnotě 0,5 McFarlanda. Inokulum musí být dobře udělané, aby po inkubaci na kultivační půdě vytvořilo splývavý nárůst.

2. Inokulace

Inokulaci jsem prováděla pomocí sterilního vatového tampónu, ten jsem ponořila do připraveného inokula ve zkumavce, odstranila přebytečnou tekutinu tlakem proti zkumavce a naočkovala valivým pohybem tamponu na celou plochu MH-agaru.

3. Aplikace antibiotických disků u diskové metody

Po naočkování půd jsem pomocí speciálního aplikátoru, u některých antibiotik také pomocí sterilní injekční jehly, umístila několik antibiotických disků. Aplikace musí být provedena do 15 minut od inokulace půd. Disků jsem aplikovala max. 6 tak, aby byly

2,5 cm od sebe (střed od středu). Kladla jsem velký důraz na to, aby se již aplikovaný disk nehýbal, což je velmi důležité, jelikož antibiotikum okamžitě difunduje.

4. Inkubace

Po max 15 minutách po naklazení všech disků potřebných k vyšetření citlivosti jsem misky dala kultivovat do termostatu víčkem dolů. JAK DLOUHO A JAKOU TEPLITOU – TO ZÁLEŽÍ NA KMENU

5. Odečet diskové metody

Po kultivaci jsem s panem docentem Čermákem měřila průměry zón inhibice růstu pomocí kalibrovaného měřítka. Naměřené hodnoty, tedy velikosti inhibičních zón jsem zapsala do programu LIS.

Na základě změřených inhibičních zón jsem hodnotila, zda je kmen citlivý nebo rezistentní.

Jako citlivý kmen jsem mohla označit ten, který měl průměr IH stejný nebo větší, než udává tabulka breakpointů/než přípustné rozmezí průměrů inhibičních zón vytvářenými referenčními kmeny (tabulka č. 4) a nebylo nutné provést metody ke stanovení rezistence.

Jako rezistentní jsem naopak mohla označit ten, kde byla zóna v okolí antibiotického disku je menší než předepsané rozmezí inhibičních zón. Rezistentní jsem označila i ta ATB, u kterých sice byla zóna inhibice, ale testovaný kmen měl přirozenou rezistenci k tomuto ATB, přirozená rezistence má vždy vyšší váhu nežli výsledek DDT.

Citlivost lze stanovovat i pomocí jiných metod, jako je metoda E-test nebo stanovení MIC.

METODA E-TEST

Princip metody je založen na stanovení minimální inhibiční koncentrace antibiotika pomocí diagnostického proužku, jenž je napuštěn postupně se snižující koncentrací ATB. Je to komerčně vyráběný test (proužek).

METODA STANOVENÍ MIC

Princip metody je založen na stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) v mikrotitrační destičce s ATB v různých koncentracích. Odečítá se nejmenší koncentrace, která inhibuje viditelný růstu bakterie

Dále jsem sbírala data z těchto vyšetření, a to pomocí programu KMB SYSTEM Envis[®] a zpracovávala jsem je v programu Microsoft Office Excel 2013. Při sběru dat v programu Envis[®] jsem si pro zamezení opakování stejného nálezu od jednoho pacienta při opakovaném vyšetření nastavila lhůtu 90 dní. V programu jsem si dále zadala název patogena a období, ze kterého jsem data o tomto původci zpracovávala. Postupně jsem tato data exportovala z programu Envis[®] do programu Microsoft Office Excel 2013. Do Excelu se exportovala tabulka s údaji o tom, na jakém oddělení se daný patogen vyskytoval, rodné číslo pacienta, u kterého byl tento patogen detekován, na jaký typ antibiotik byl patogen testován a jestli byl k tomuto antibiotiku citlivý nebo rezistentní, u producentů beta-laktamáz se zobrazovalo, který typ beta-laktamáz daný původce produkuje. Všechna data jsem srovnala abecedně podle oddělení a ručně počítala, kolik citlivostí se na daném oddělení na konkrétního patogena testovalo, a kolik z těchto patogenů je rezistentních. To jsem postupně zapisovala do vytvořené tabulky, kde jsem pak pomocí funkcí Excelu sečetla celkový výskyt patogena na daném oddělení a kolik procent z nich bylo tedy rezistentních k danému typu antibiotika, nebo kolik procent z nich produkovalo nějaký typ beta-laktamáz. Z těchto tabulek jsem pak vytvářela pomocí Excelu grafy, které jsou součástí výsledků této práce.

5. Výsledky

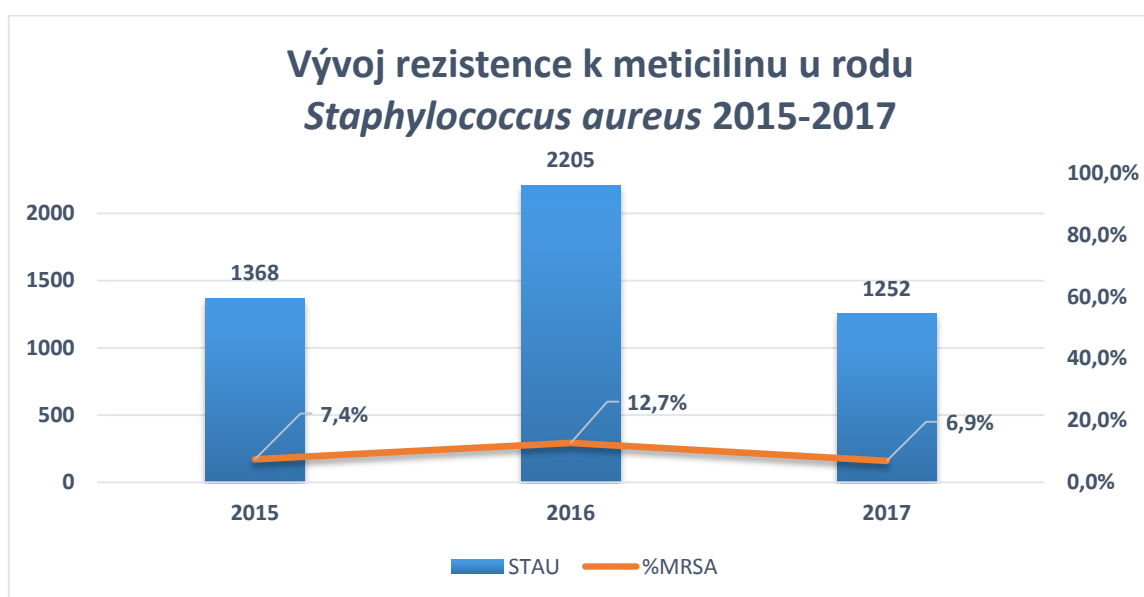
5.1. Výsledky dle jednotlivých bakterií

5.1.1. Výsledky u grampozitivních bakterií

U těchto bakterií byly testovány citlivosti k jednotlivým typům antibiotik. Citlivost byla testována u *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* a *S. aureus*.

5.1.1.1. *Staphylococcus aureus*

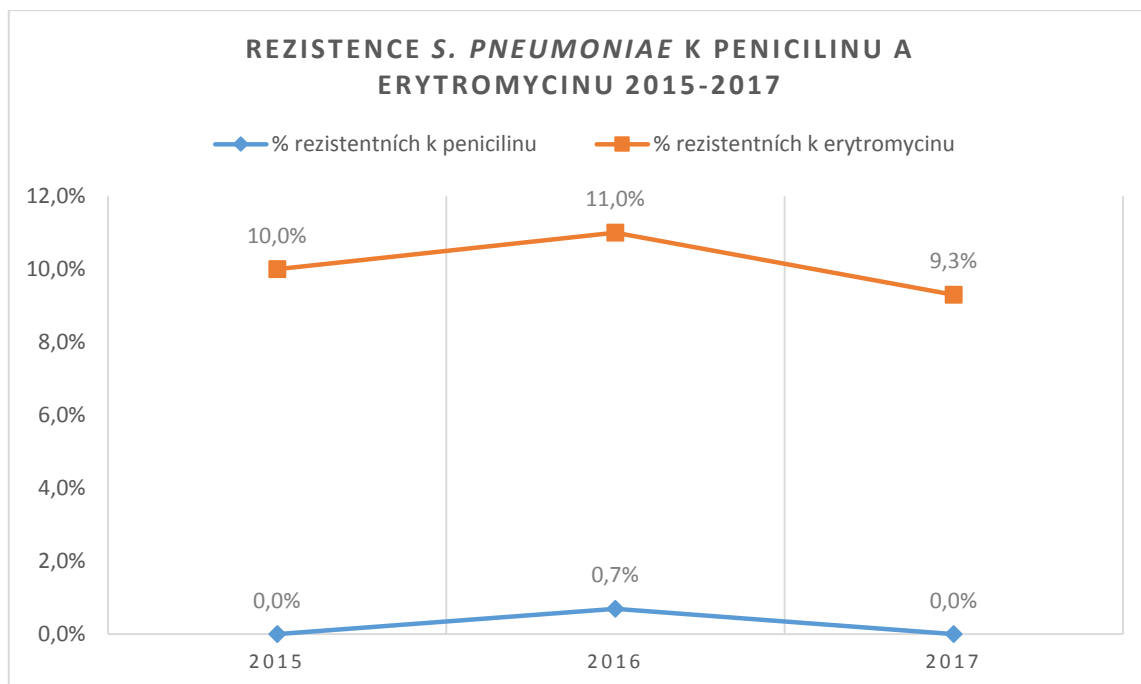
Vývoj rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* v letech 2015-2017 je zaznamenán v grafu (obr. 1). Lze vyčíst zvýšený výskyt MRSA v roce 2016, v roce 2017 došlo ale ke snížení počtu MRSA, a to na 6,9 % z celkem 1252 testovaných STAU.



Obrázek č. 1: Procentuální zastoupení MRSA vzhledem k celkovému počtu testovaných bakterií *Staphylococcus aureus* v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

5.1.1.2. *Streptococcus pneumoniae*

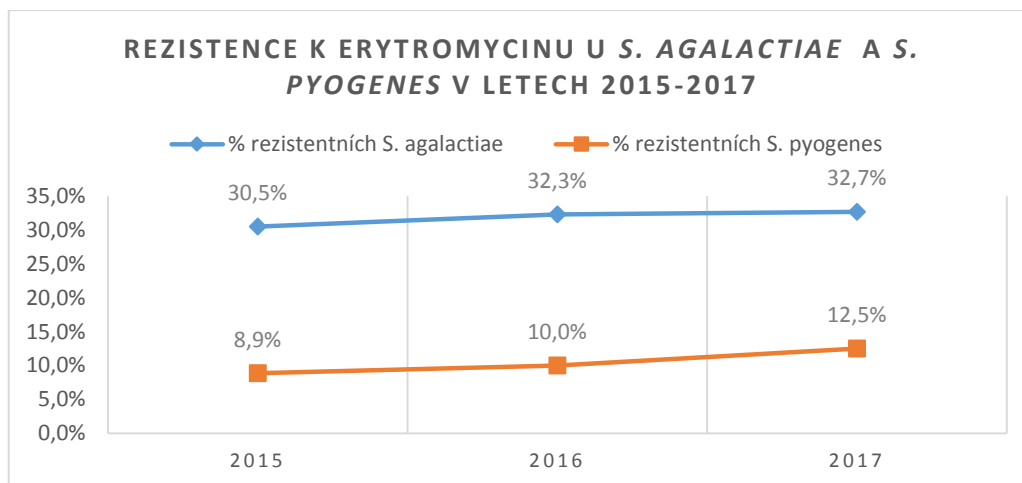
Graf (obr. 2) znázorňuje, kolik procent z celkového počtu testovaných *S. pneumoniae* bylo v letech 2015 -2017 rezistentních k erytromycinu a penicilinu. Celkem bylo v roce 2015 prováděno 150 testů citlivosti k erytromycinu a 154 k penicilinu, v roce 2016 bylo provedeno 145 testů citlivosti k erytromycinu a 148 k penicilinu, v roce 2017 pak bylo provedeno 118 testů citlivosti *S. pneumonie* k eryromycinu a 124 testů k penicilinu.



Obrázek č. 2: Vývoj rezistence *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu a erytromycinu v letech 2015-2017 v procentech vzhledem k celkovému počtu testovaných *S. pneumoniae* na citlivost k těmto antibiotikům. Zdroj: vlastní.

5.1.1.3. *Streptococcus agalactiae* a *Streptococcus pyogenes*

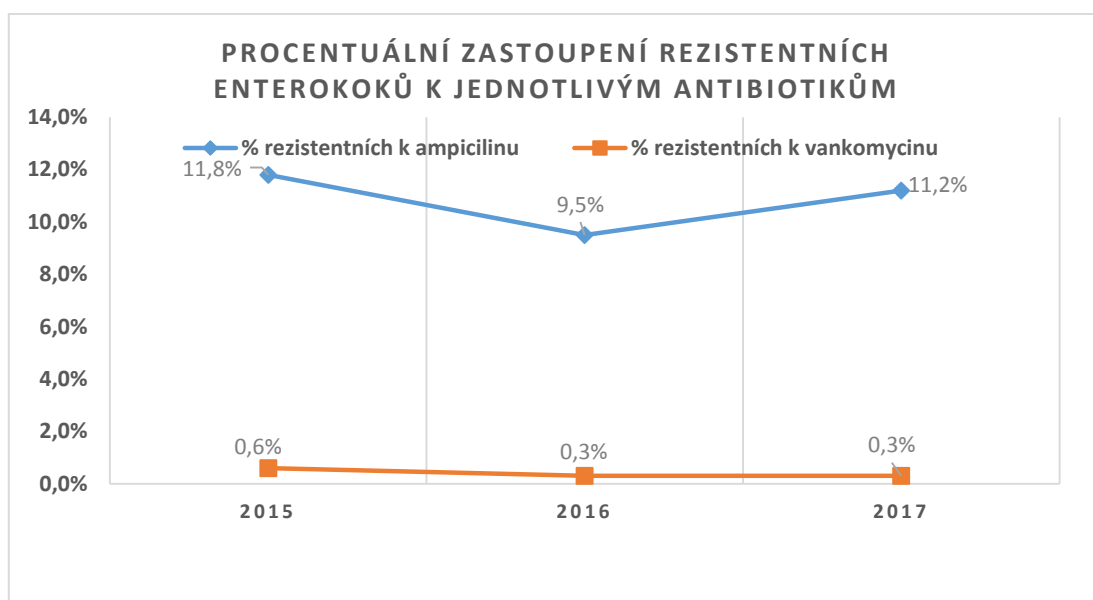
U těchto bakterií byla sledována rezistence k erytromycinu. Celkem bylo testováno v roce 2015 – 275 bakterií *S. agalactiae* a 460 bakterií *S. pyogenes*, v roce 2016 bylo testováno 291 bakterií *S. agalactiae* a 477 bakterií *S. pyogenes*, a v roce 2017 celkem 275 bakterií *S. agalactiae* 361 *S. pyogenes*. Vyšší procento rezistentních bakterií k erytromycinu se objevuje u *S. agalactiae*, kde jich bylo rezistentních celkem 32,7 % z celkového počtu testovaných. U *S. pyogenes* to v roce 2017 bylo celkem 12,5 %. Vývoj těchto rezistencí lze sledovat v grafu (obr. 3).



Obrázek č. 3: Rezistence bakterií *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus agalactiae* k erytromycinu v procentech k celkovému počtu jednotlivých testovaných druhů. Zdroj: vlastní.

5.1.1.4. Rod *Enterococcus*

Graf (obr. 4) znázorňuje rezistenci enterokoků v procentech k vankomycinu a ampicilinu v letech 2015-2017. Celkem bylo v roce 2015 provedeno 1376 testů citlivosti enterokoků k ampicilinu a 1375 testů k vankomycinu, v roce 2016 to pak bylo 1431 testů citlivosti k ampicilinu a 1425 testů k vankomycinu, v roce 2017 bylo provedeno 1388 testů citlivosti k ampicilinu a 1384 testů citlivosti k vankomycinu.



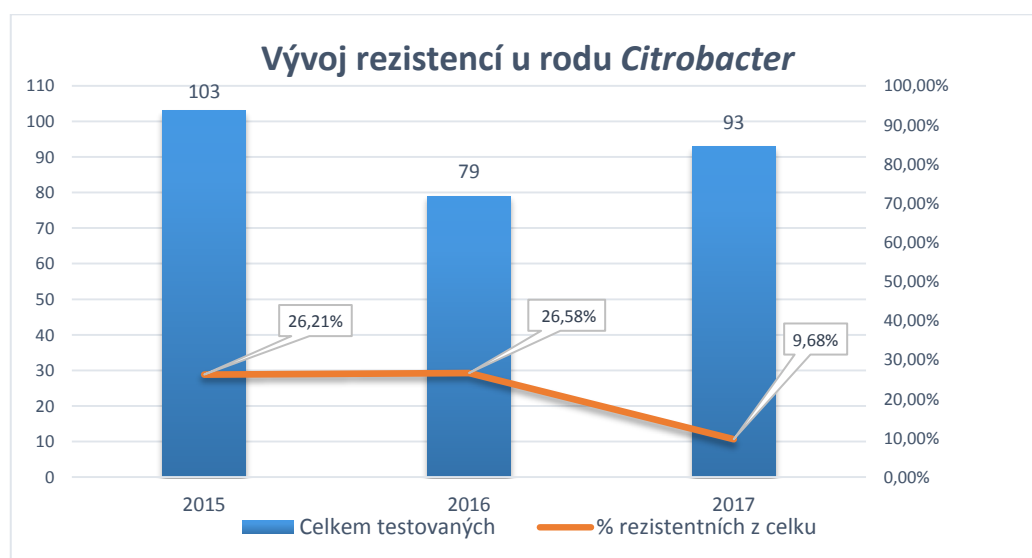
Obrázek č. 4: Vývoj rezistence enterokoků k ampicilinu a vankomycinu v letech 2015-2017 v procentech vzhledem k celkovému počtu testovaných enterokoků na citlivost k těmto antibiotikům. Zdroj: vlastní

5.1.2. Výsledky u gramnegativních bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae*

U bakterií, které patří do této čeledi, je typická jejich enzymatická inaktivace antibiotik, proto jsem se u těchto bakterií nezaměřovala na rezistenci ke konkrétním antibiotikům, ale pouze na to, které z nich produkují beta-laktamázu typu ESBL, AmpC inducibilní (AmpCi), AmpC konstitutivní (AmpCk) nebo dokonce kombinaci ESBL + AmpC. Podle toho jsem dále posuzovala, kolik procent z celkového počtu bakterií je producenty alespoň jednoho typu beta-laktamázy a kolik jich je nějakým způsobem rezistentních. Konkrétně se jedná o bakterie *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus* a *Serratia*.

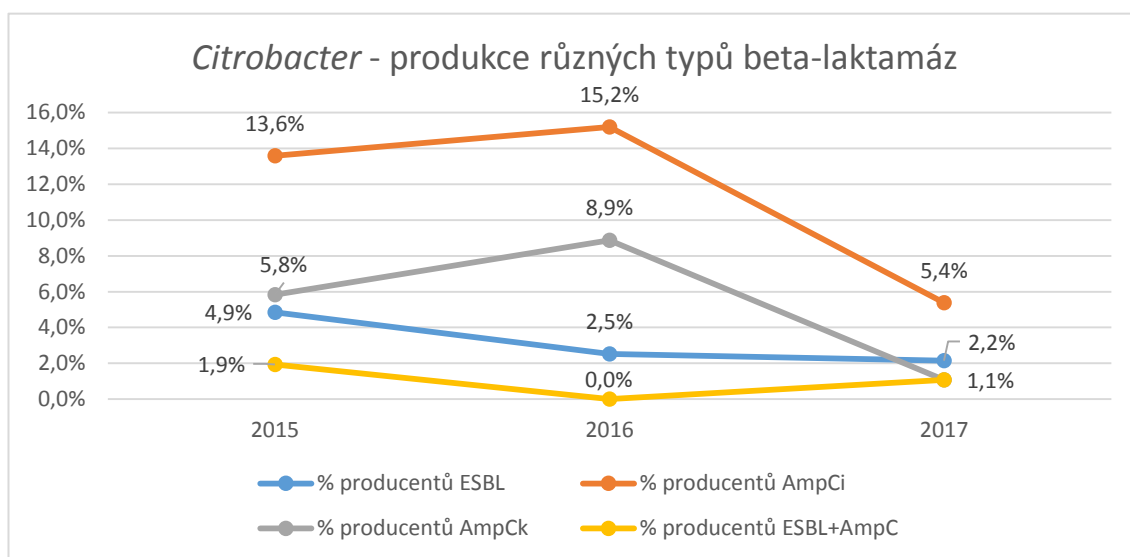
5.1.2.1. Rod *Citrobacter*

V grafu (obr. 5) je pomocí křivky znázorněno, jak se postupně snižuje procento citrobakterů produkujících beta-laktamázu i přes to, že od roku 2016 došlo ke zvýšení celkového počtu těchto bakterií, u kterých byla testována produkce nějakého typu beta-laktamáz. Sledovány jsou zde různé druhy citrobakterů, které se v Thomayerově nemocnici vyskytly. Tento kombinovaný typ grafu byl zvolen z důvodu znázornění dvou odlišných údajů (absolutní počty a procenta nestejně velkých souborů). Křivka tudíž neodpovídá přesnému procentuálnímu zastoupení na sloupcovém grafu, který je zde znázorněn pouze pro představu, jak se v průběhu let měnil počet testovaných bakterií na citlivost. Podobně to platí i u dalších kombinovaných typů grafů, které jsem použila u všech sledovaných bakterií z rodu *Enterobacteriaceae*.



Obrázek č. 5: Znázornění pomocí grafu procenta citrobakterů, u kterých byla prokázána produkce některého z typu beta-laktamáz, vzhledem k celkovému počtu testovaných v letech 2015, 2016 a 2017. Zdroj: vlastní.

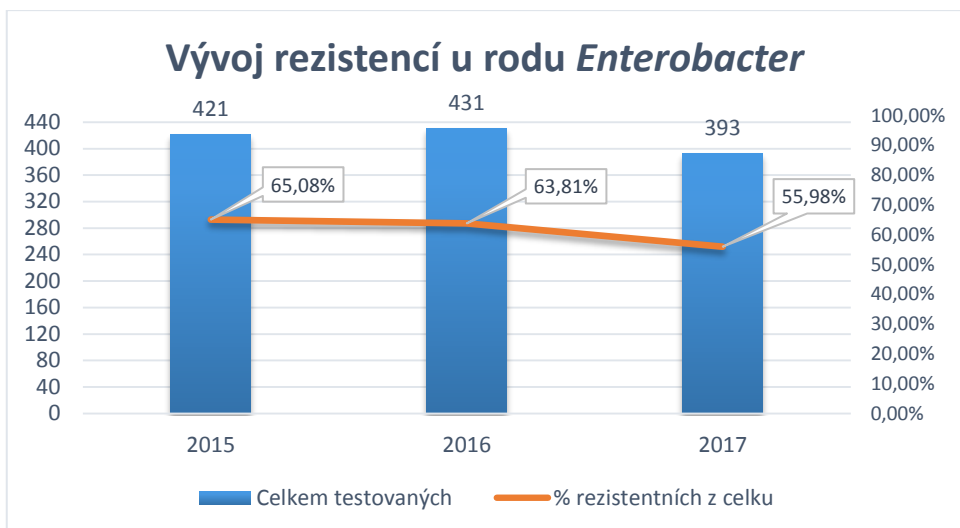
Typy beta-laktamáz, které byly produkovány některými citrobaktery, jsou znázorněny v grafu (obr. 6). Lze tedy pozorovat, že došlo ke snížení producentů AmpCi, což vedlo ke snížení celkové rezistence v roce 2017. Produkce ESBL a AmpCk v roce také poměrně poklesla



Obrázek č. 6: Znázornění typů beta-laktamáz produkovaných u citrobakterů vyjádřený v procentech z celkového počtu testovaných citrobakterů v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní

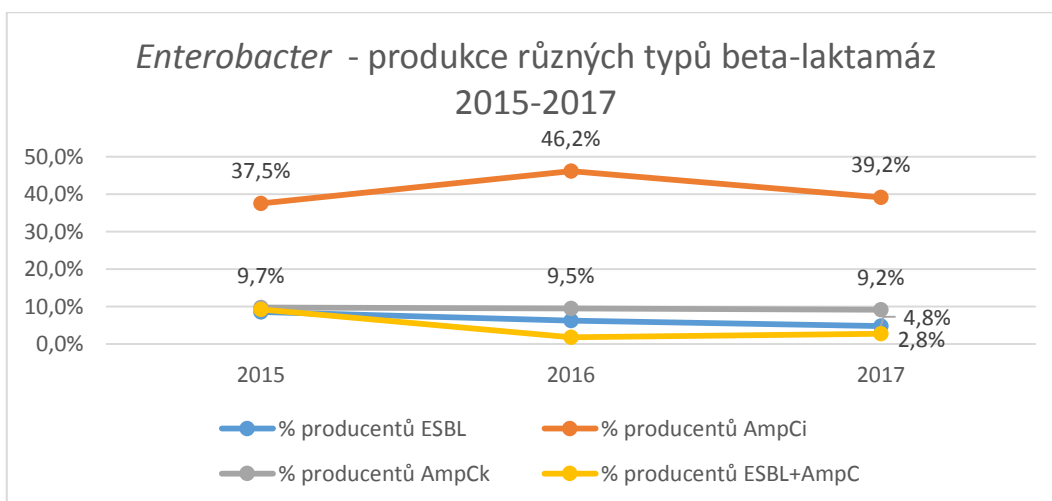
5.1.2.2. Rod *Enterobacter*

U této bakterie lze pozorovat mnohem vyšší procento rezistentních bakterií, než u citrobakterů. V grafu (obr. 7) lze ale podobně jako u citrobakterů pozorovat mírné snížení počtu enterobakterů produkujících beta-laktamázu. I v tomto případě byl sledován vývoj různých druhů enterobakterů, jako např. *E. aerogenes* nebo *E. cloacae*.



Obrázek č. 7: Znázornění procent enterobakterů produkujících beta-laktamázu z celkového množství enterobakterů testovaných na produkci beta-laktamáz v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

U enterobakterů lze v grafu (obr. 8) pozorovat poměrně vysoký nárůst produkce AmpCi v roce 2016. V roce 2017 ale opět došlo ke snížení této produkce, tudíž 39,2 % z celkového počtu testovaných enterobakterů bylo v roce 2017 producenty AmpCi.

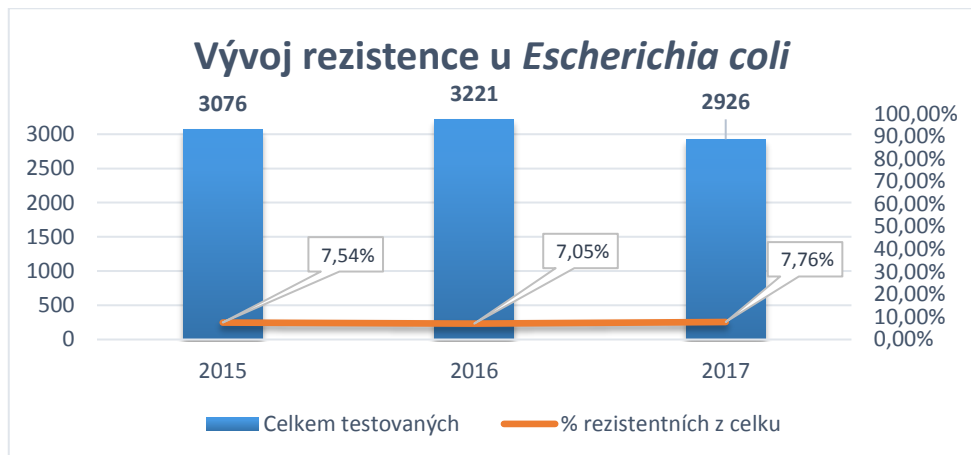


Obrázek č. 8: Znázornění produkce beta-laktamáz různých typů u enterobakterů vyjádřený v procentech z celkového počtu testovaných enterobakterů v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní

5.1.2.3. *Escherichia coli*

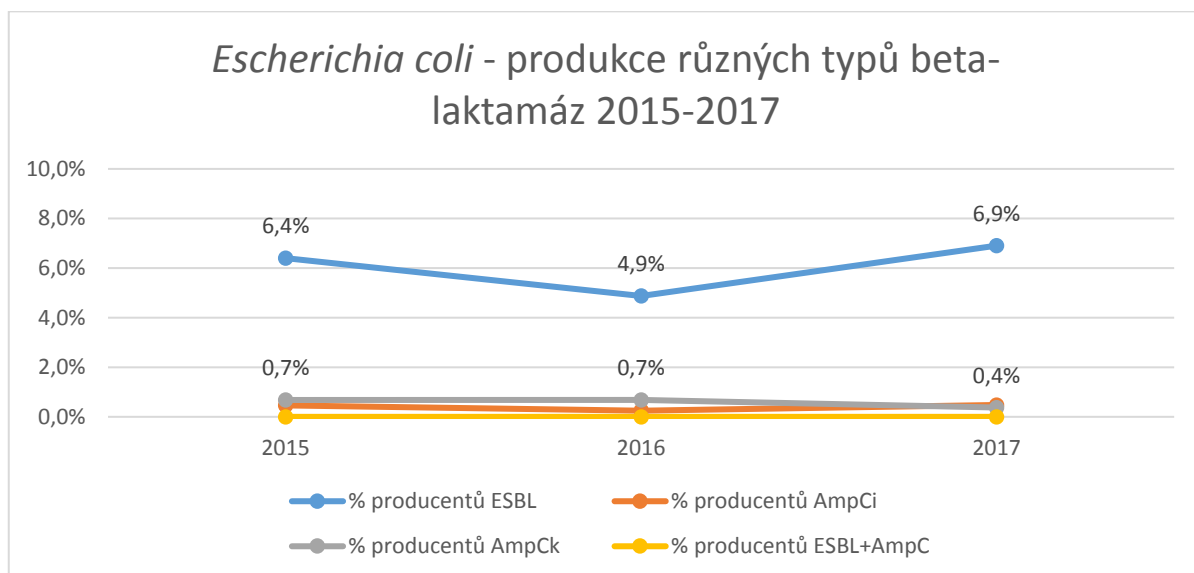
U bakterie *Escherichia coli* je téměř shodné procento producentů beta-laktamáz v letech 2015-2017. V grafu (obr. 9) lze také pozorovat, že ani celkové počty testovaných bakterií se během let příliš nemění. V roce 2017 produkovalo v Thomayerově

nemocnici beta-laktamázu necelých 8 % bakterií *E. coli* testovaných na produkci enzymů beta-laktamáz.



Obrázek č. 9: Graf znázorňující produkci beta-laktamáz u *Escherichia coli* v procentech z celkového počtu těchto bakterií testovaných na produkci beta-laktamáz v letech 2015 - 2017. Zdroj: vlastní.

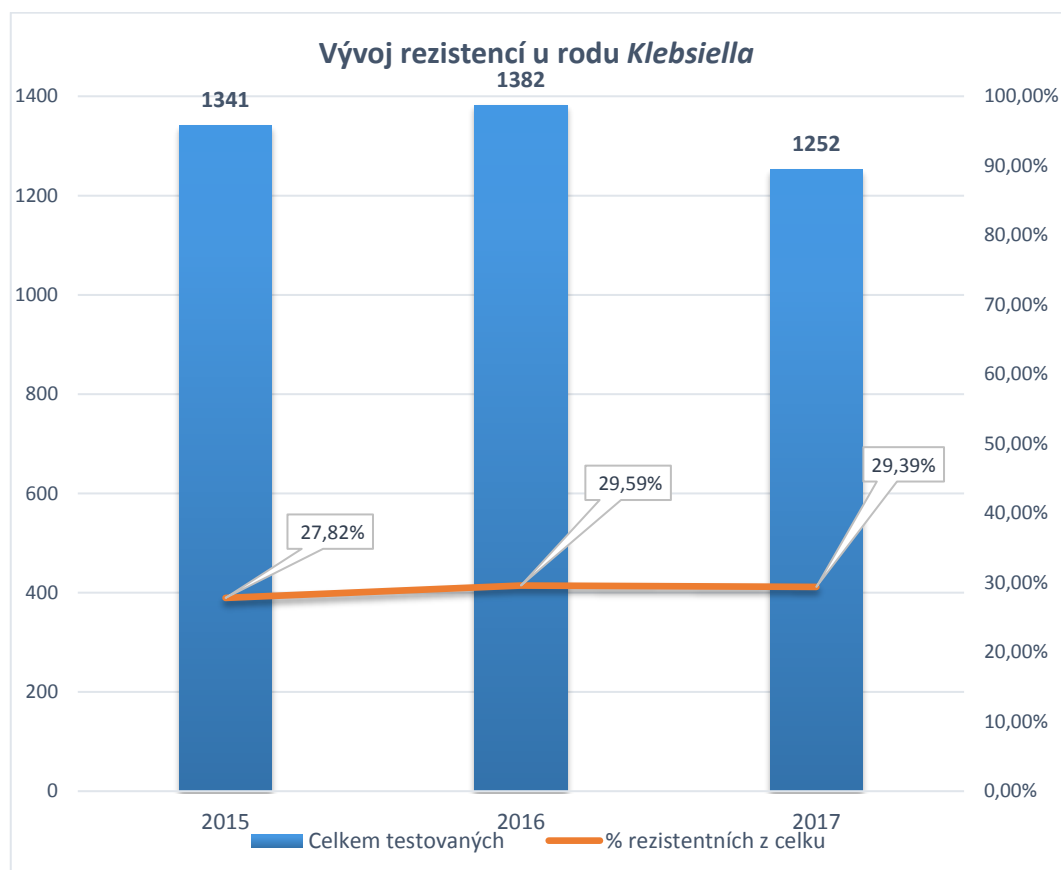
U *Escherichia coli* převládá produkce beta-laktamázy typu ESBL, což lze pozorovat v grafu (obr. 10). Nejnižší produkce ESBL byla u *E. coli* v Thomayerově nemocnici v roce 2016, kdy ESBL produkovalo 4,9 % testovaných bakterií *E. coli*.



Obrázek č. 10: Graf zobrazující typy beta-laktamáz produkovaných u *E. coli* vyjádřený v procentech z celkového počtu testovaných bakterií na tuto produkci v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní

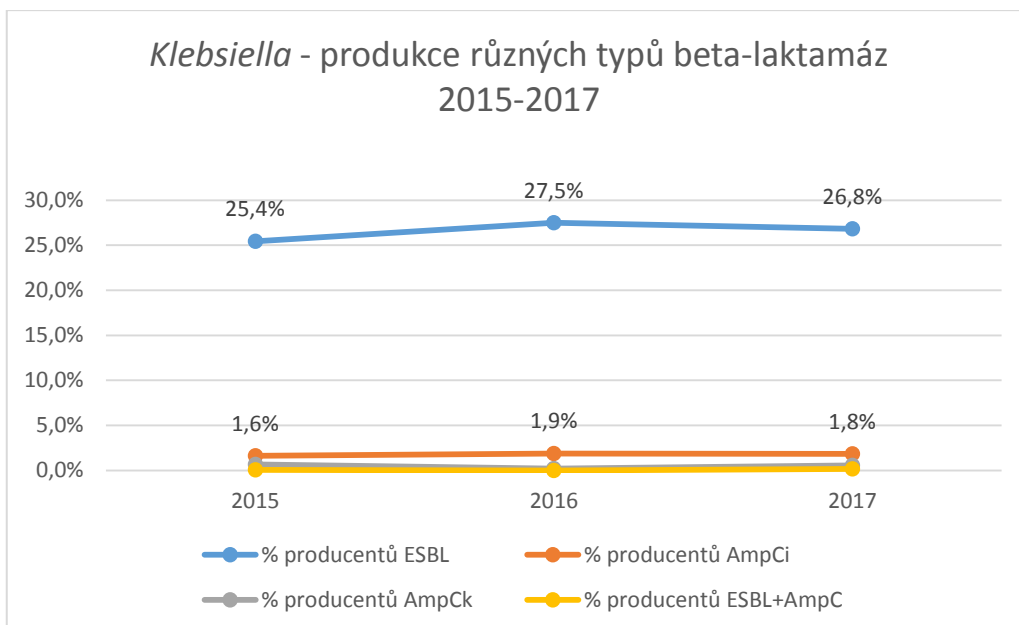
5.1.2.4. Rod *Klebsiella*

V grafu (obr. 11) lze vidět, že produkce beta-laktamáz u klebsiel je poměrně konstantní, Zde už ale k produkci beta-laktamáz dochází u poměrně vysokého procenta klebsiel, na rozdíl od *E. coli*. V roce 2017 bylo v Thomayerově nemocnici téměř 30 % klebsiel, které produkovaly alespoň jeden typ beta-laktamázy z celkem 1252. V tomto čísle jsou započítány všechny druhy klebsiel, na které se v Thomayerově nemocnici testovala produkce beta-laktamáz.



Obrázek č. 11: Graf znázorňující produkci beta-laktamáz u klebsiel v procentech vzhledem k celkovému počtu testovaných kmenů v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

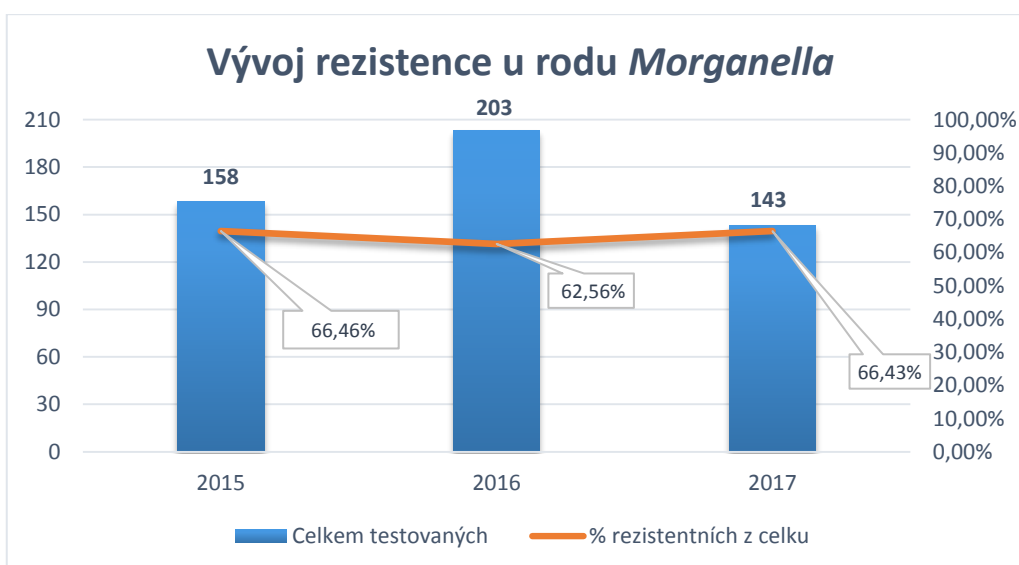
V grafu (obr. 12) lze vyčíst, že necelých 27 % z celkového počtu testovaných klebsiel v roce 2017 produkovalo širokospektrou beta-laktamázu typu ESBL. Produkce ostatních typů beta-laktamáz je v poměrně nízkém zastoupení do 2 %.



Obrázek č. 12: Graf znázorňující typy beta-laktamáz, které se objevovaly u klebsiel v letech 2015-2017 v procentech vzhledem k celkovému počtu testovaných. Zdroj: vlastní.

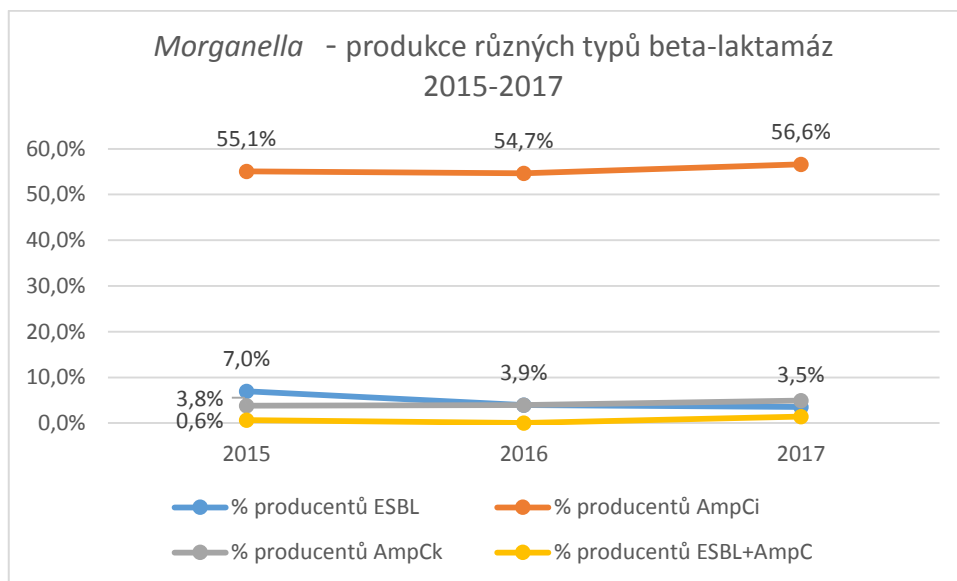
5.1.2.5. Rod *Morganella*

Graf (obr. 13) znázorňuje procentuální zastoupení morganel produkujících beta-laktamázu vzhledem k testovaným bakteriím. U tohoto grafu lze pozorovat, že křivka neodpovídá přesnému procentuálnímu zastoupení na sloupcovém grafu, což je tady způsobeno nízkým výskytem morganel. Celkem jich v roce 2017 byla v Thomayerově nemocnici testováno 143, z čehož 66,4 % produkovalo nějaký typ beta-laktamázu. V tomto případě byl testován druh pouze *Morganella morganii*.



Obrázek č. 13: Znázornění pomocí grafu procenta morganel, u kterých byla prokázána produkce některého z typu beta-laktamáz, vzhledem k celkovému počtu testovaných v letech 2015, 2016 a 2017. Zdroj: vlastní.

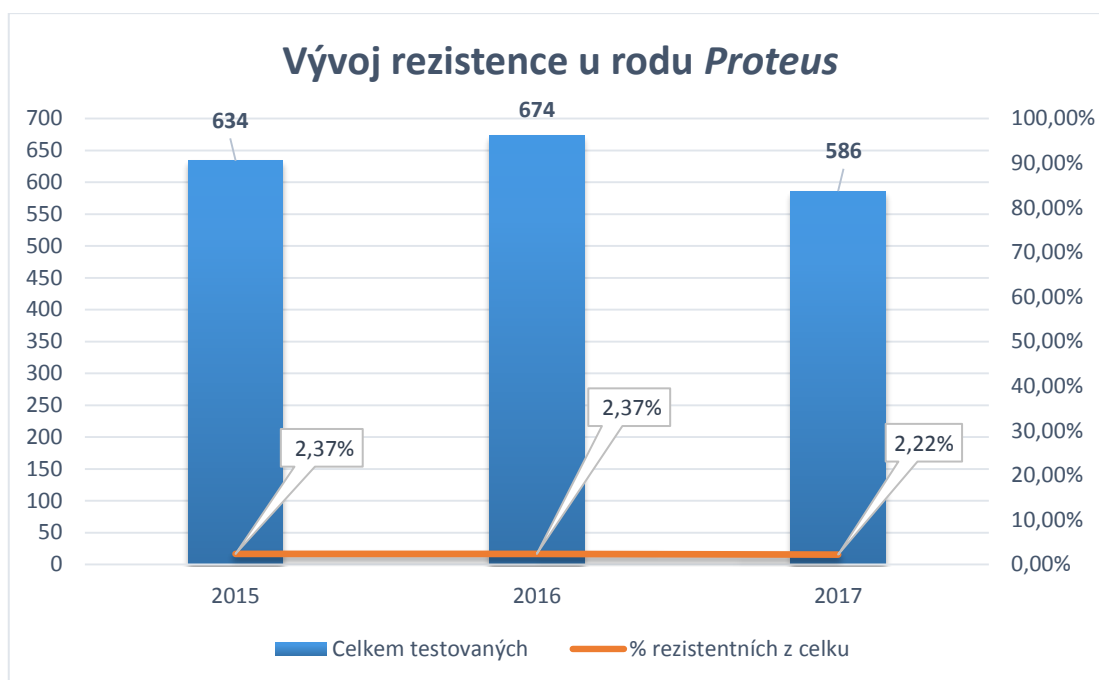
Graf (obr. 14) ukazuje, že u morganel v Thomayerově nemocnici dochází k produkci převážně beta-laktamázy typu AmpCi, a to v roce 2017 až v téměř v 57 % ze všech testovaných morganel.



Obrázek č. 14: Graf zobrazující typy beta-laktamáz produkovaných u morganel vyjádřený v procentech z celkového počtu testovaných bakterií na tuto produkci v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní

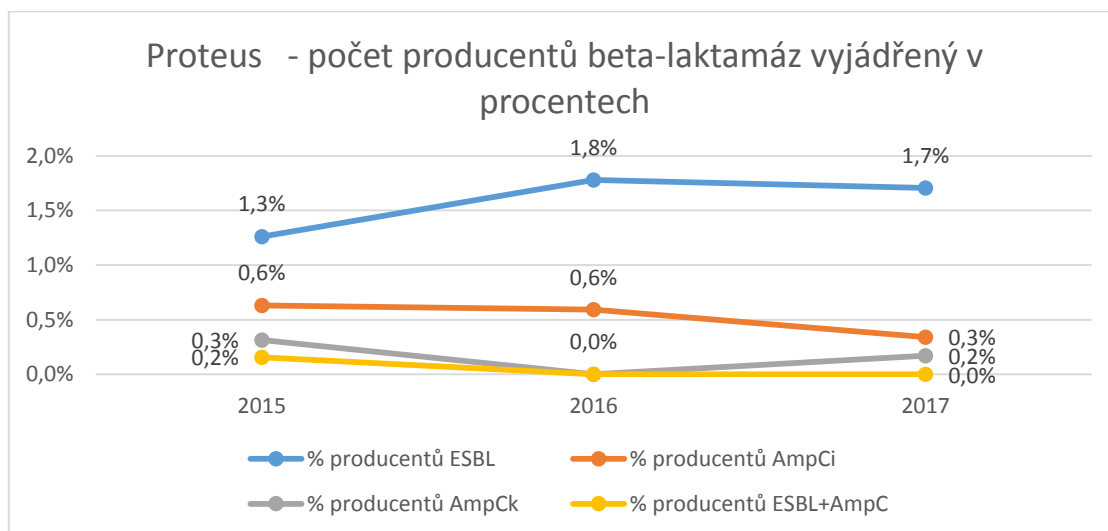
5.1.2.6. Rod *Proteus*

Z grafu (obr. 15) lze vyčíst, že procento proteů produkujících beta-laktamázu je velmi nízké. V roce 2017 navíc došlo i k mírnému snížení. Testováni byli druhy *Proteus mirabilis* a *Proteus vulgaris*.



Obrázek č. 15: Graf znázorňující produkci beta-laktamáz u rodu *Proteus* v procentech z celkového počtu těchto bakterií testovaných na produkci beta-laktamáz v letech 2015 - 2017. Zdroj: vlastní.

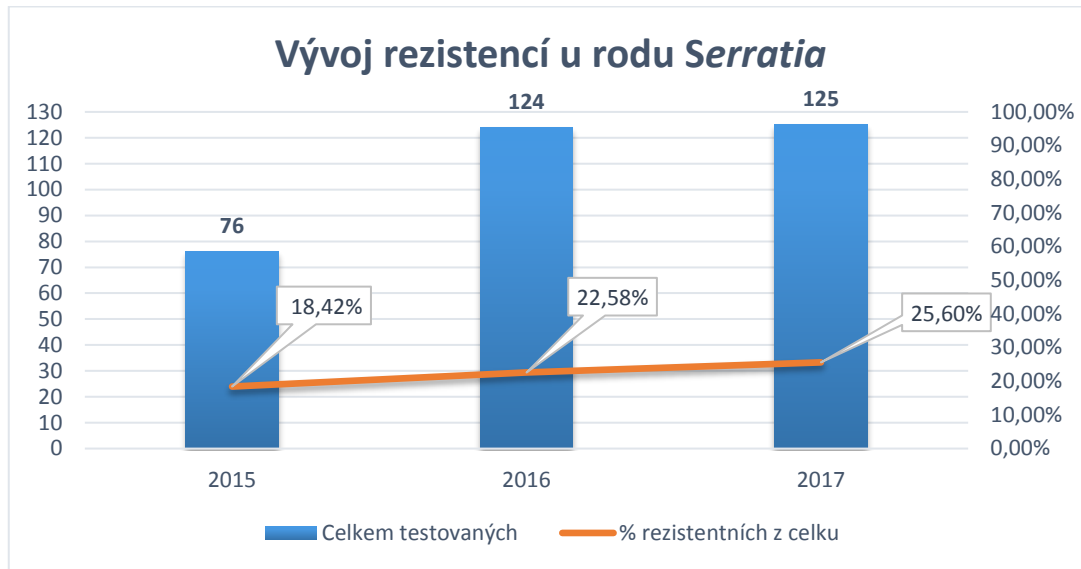
U rodu *Proteus* je v grafu (obr. 16) vidět, že převládá produkce beta-laktamáz typu ESBL, tedy širokospektrých beta-laktamáz. Ostatní typy beta-laktamáz, které produkuje, se objevují v minimálním množství.



Obrázek č. 16: Znárodnění typů beta-laktamáz produkovaných u proteů vyjádřený v procentech z celkového počtu těchto testovaných bakterií v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní.

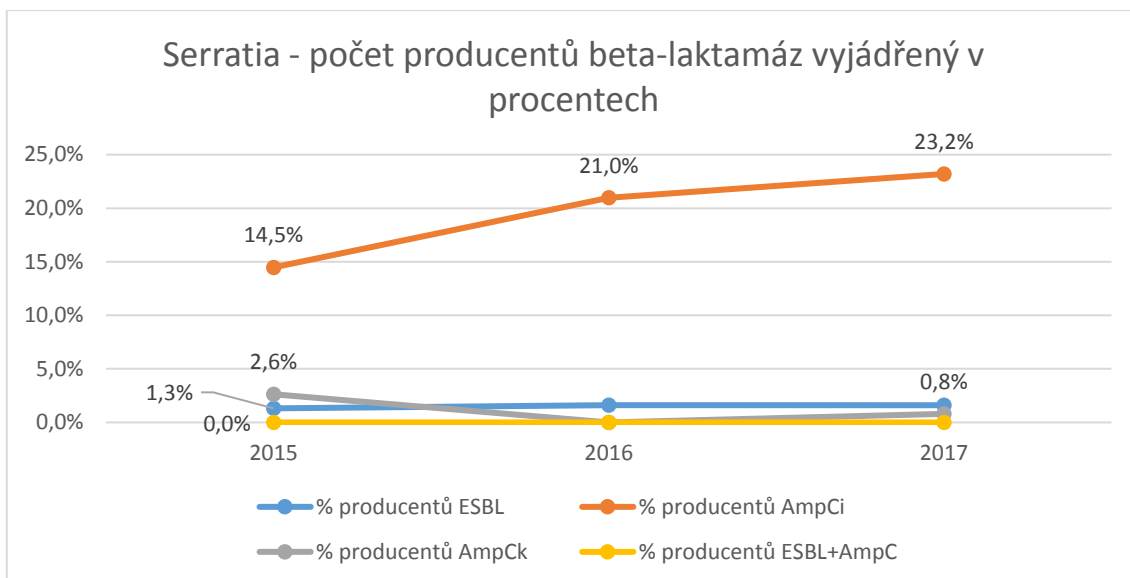
5.1.2.7. Rod *Serratia*

U rodu *Serratia* lze v grafu (obr. 17) sledovat zvyšující se procento testovaných bakterií produkujících širokospektrou beta-laktamázu, které v roce 2017 dosahovalo hodnoty 27 %. Vzhledem k nízkému počtu testovaných bakterií to však není tak klinicky významné, jako u klebsiel. Testovány na produkci beta-laktamáz byly různé druhy seratií, které se v Thomayerově nemocnici vyskytly.



Obrázek č. 17: Znázornění procent serratií produkujících beta-laktamázu z celkového množství těchto kmenů testovaných na produkci beta-laktamáz v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

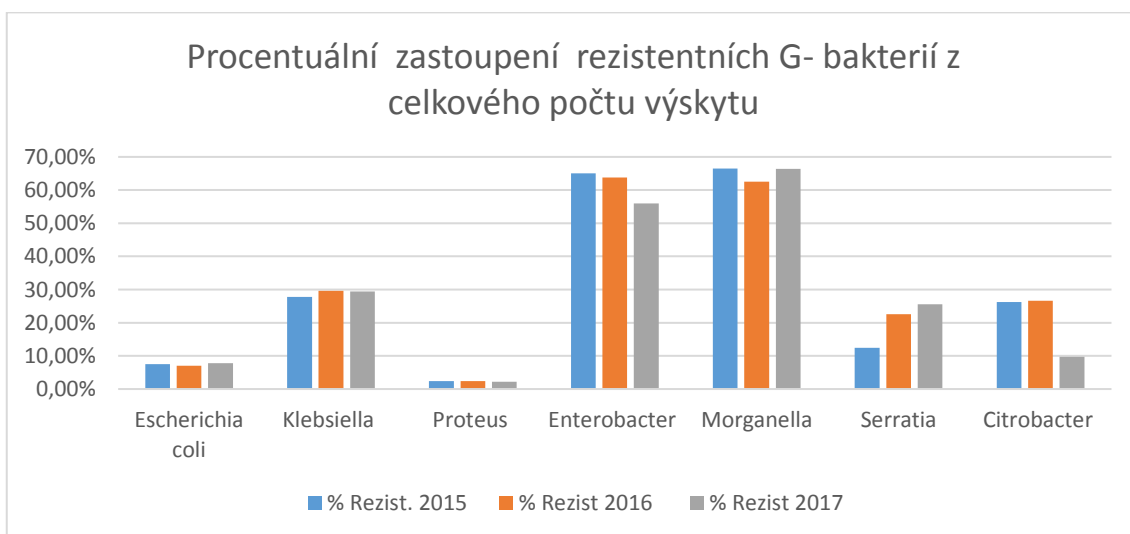
Graf (obr. 18) zobrazuje, že nejvíce seratií produkujících beta-laktamázu, produkuje tento enzym typu AmpCi. V roce 2017 to bylo 23,2 % z celkového počtu testovaných seratií na produkci beta-laktamáz.



Obrázek č. 18: Graf zobrazující typy beta-laktamáz produkovaných u seratií vyjádřený v procentech z celkového počtu testovaných bakterií na tuto produkci v letech 2015 – 2017. Zdroj: vlastní

5.1.2.8. Celkový přehled bakterií čeledi *Enterobacteriaceae*

V grafu (obr. 19) je vyjádřené, kolik procent z celkového počtu testovaných bakterií na produkci nějakého typu beta-laktamázy, ji skutečně produkovalo. Lze zde pozorovat, že nejvíce rezistentních bakterií z celkového počtu testovaných, se v Thomayerově nemocnici vyskytuje u rodu *Morganella*, ale vzhledem k nízkému počtu testovaných vzorků to nemá až tak velký klinický význam. Vysoké procento produkce je i u kmenů *Enterobacter*, u něj lze ale pozorovat mírné snížení produkce enzymů inhibujících antibiotika.



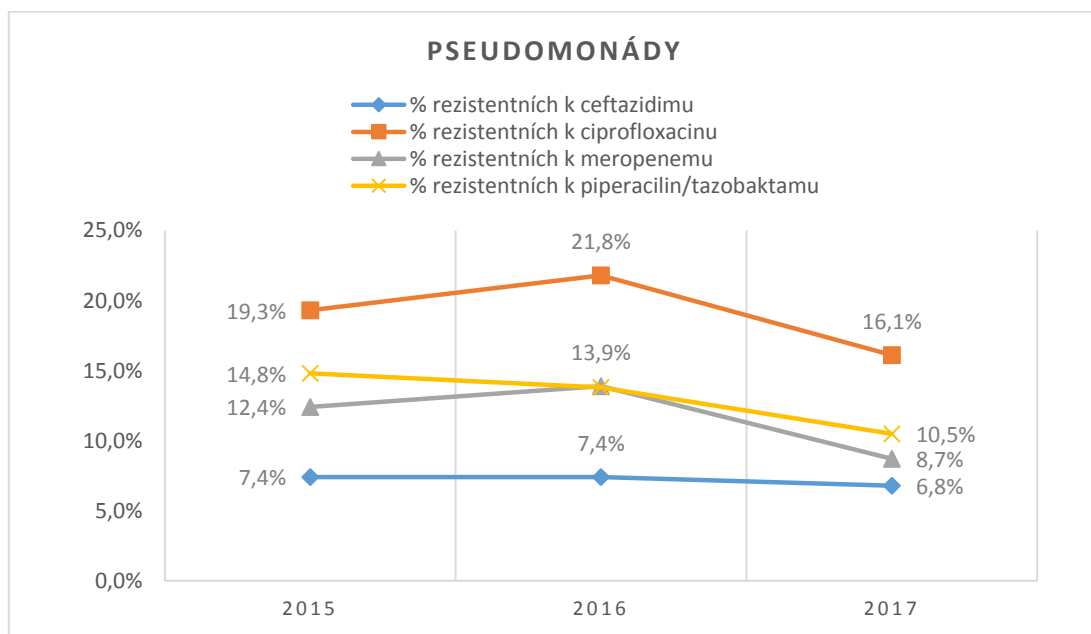
Obrázek č. 19: Procentuální zastoupení jednotlivých baterií produkující nějaký typ beta-laktamázy vyjádřené z celkového počtu testovaných bakterií na jejich produkci v letech 2015, 2016 a 2017. Zdroj: vlastní.

5.1.3. Výsledky u gramnegativních nefermentujících bakterií

U těchto bakterií byla sledována podobně jako u grampozitivních bakterií rezistence ke konkrétním antibiotikům, a to u rodu *Acinetobacter* a *Pseudomonas aeruginosa*.

5.1.3.1. Pseudomonády

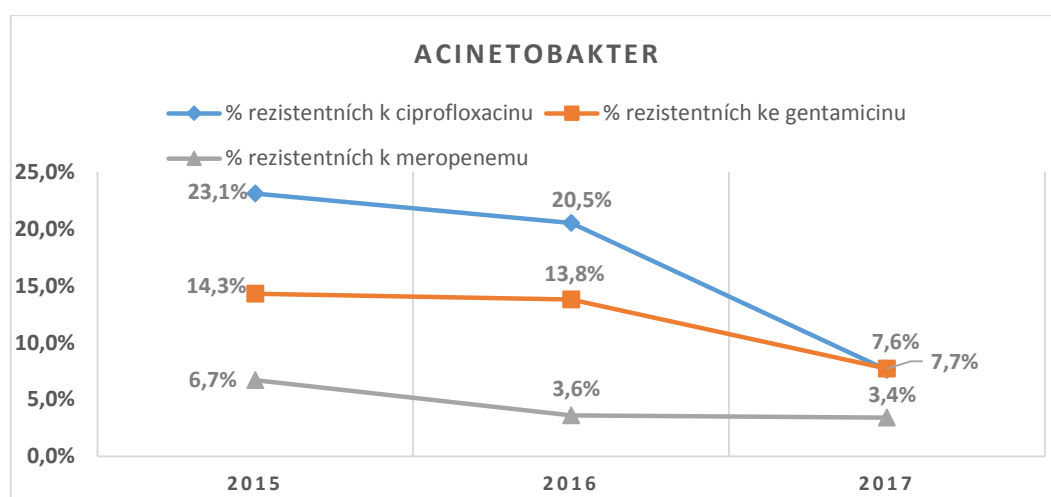
Rezistence pseudomonád byla sledována ke čtyřem různým antibiotikům, a to k ceftazidimu, ciprofloxacinu, meropenemu a piperacilin/tazobaktamu. Procento pseudomonád rezistentních k jednotlivým antibiotikům z celkového počtu testovaných kmenů na tato antibiotika v letech 2015-2017 je znázorněno v grafu (obr. 20). V roce 2015 bylo provedeno celkem 597 testů citlivosti k ceftazidimu, 626 k ciprofloxacinu, 437 k meropenemu, a 452 k piperacilin/tazobaktamu, v roce 2016 to pak bylo 582 testů citlivosti k ceftazidimu, k ciprofloxacinu 577 testů citlivosti, k meropenemu celkem 425 testů, a k piperacilin/tazobaktamu 436. V roce 2017 bylo provedeno 542 testů citlivosti k ceftazidimu, 528 k ciprofloxacinu, 414 k meropenemu a celkem 438 k piperacilin/tazobaktamu.



Obrázek č. 20: Grafické znázornění procentuálního zastoupení rezistentních pseudomonád k ceftazidimu, ciprofloxacinu, meropenemu a piperacilin/tazobabaktamu v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

5.1.3.2. Rod *Acinetobacter*

U acinetobakterů lze v grafu (obr. 21) pozorovat snížení rezistence ke všem třem sledovaným antibiotikům, tedy ciprofloxacinu, gentamicinu i meropenemu. Rezistence byla sledována u všech druhů acinetobakterů vyskytujících se během let 2015-2017 v Thomayerově nemocnici, a u kterých byla testována citlivost k danému antibiotiku. V roce 2015 byl provedeno celkem 65 testů citlivosti k ciprofloxacinu, 91 ke gentamicinu a 60 k meropenemu, v roce 2016 to pak bylo 83 testů citlivosti k ciprofloxacinu, ke gentamicinu 123 testů citlivosti a k meropenemu celkem 84, v roce 2017 se provedlo 66 testů citlivosti k ciprofloxacinu, 104 testů ke gentamicinu a 59 testů k meropenemu.



Obrázek č. 21: Rezistence acinetobakterů k jednotlivým typům antibiotik vyjádřená v procentech z celkového počtu acinetobakterů, u kterých byla k těmto antibiotikům testována citlivost

5.2. Výsledky dle jednotlivých oddělení

5.2.1. Výsledky u grampozitivních bakterií

V této podkapitole je zobrazen výskyt významných rezistentních grampozitivních patogenů na jednotlivých odděleních v Thomayerově nemocnici. Grafy znázorňují, kolik procent jednotlivých patogenů bylo v letech 2015-2017 rezistentních ke konkrétnímu antibiotiku vzhledem k celkovému počtu těchto patogenů, u nichž k těmto antibiotikům byla testována citlivost. Na vývoj rezistencí bakterií na konkrétních odděleních jsem vybírala pouze ty bakterie, u kterých byl výskyt na tomto oddělení více než 50, aby nedocházelo k chybě malých čísel. Patogeny s malým výskytem byly

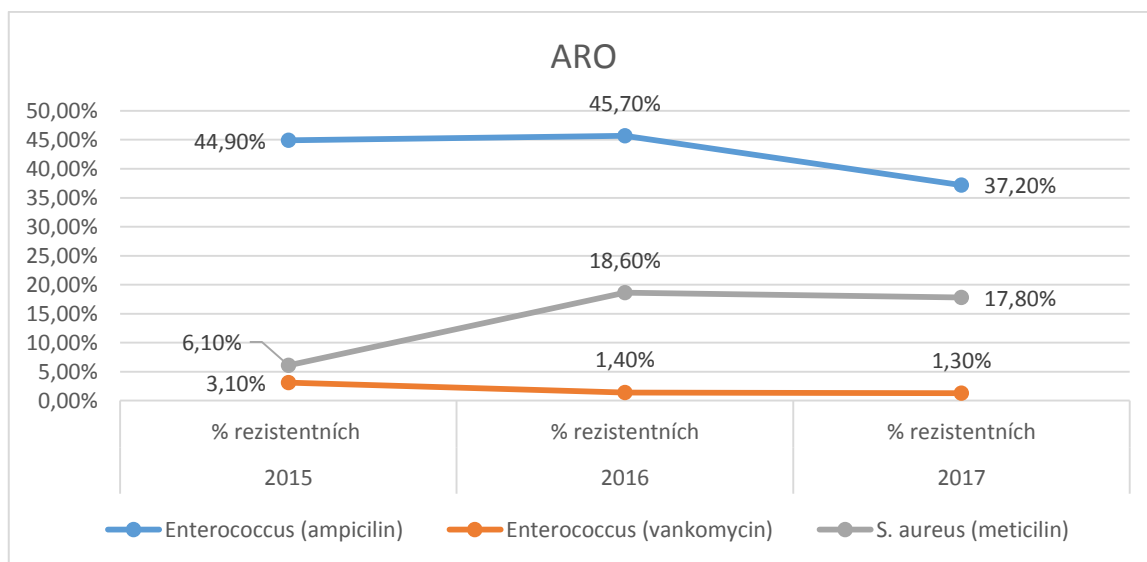
sledovány pouze v případě náhlého nárůstu, či naopak, pokud došlo k propadu rezistentních kmenů.

V tabulce (tab. 1) je znázorněn celkový počet jednotlivých testovaných bakterií v daném roce, a zároveň, kolik procent z těchto testovaných bakterií bylo rezistentních ke konkrétnímu antibiotiku.

Tabulka č. 1: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* a *S. aureus* k vybraným antibiotikům z celkového počtu těchto kmenů, u nichž byla k těmto antibiotikům testována citlivost na oddělení ARO v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

ARO	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>Enterococcus</i> (ampicilin)	98	70	78	44,90%	45,70%	37,20%
<i>Enterococcus</i> (vankomycin)	97	70	78	3,10%	1,40%	1,30%
<i>S. aureus</i> (metilicilin)	49	145	45	6,10%	18,60%	17,80%

Z grafu (obr. 22) lze vyčíst, že v roce 2017 došlo k významnému poklesu rezistence enterokoků k ampicilinu. Zároveň ale také došlo ke zvýšenému výskytu MRSA.



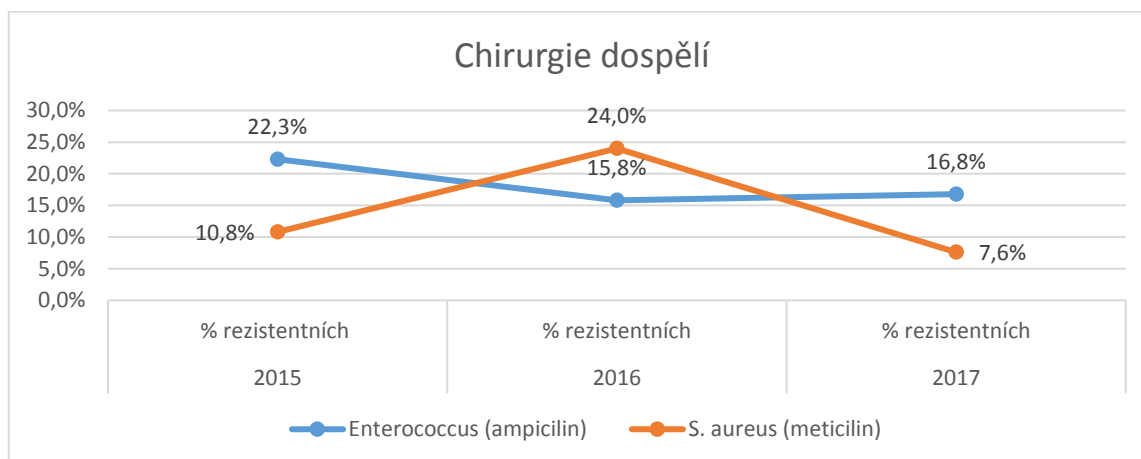
Obrázek č. 22: Graf znázorňující procentuální zastoupení MRSA z celkového počtu testovaných STAU, a také zastoupení enterokoků rezistentních k ampicilinu a vankomycinu na oddělení ARO v letech 2015-2017.

Výskyt rezistentních enterokoků a MRSA v procentech na oddělení chirurgie z celkového počtu těchto bakterií testovaných na citlivost ke konkrétním antibiotikům v letech 201-2017 je znázorněn v tabulce (tab. 2)

Tabulka č. 2: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* a *S. aureus* k vybraným antibiotikům z celkového počtu těchto kmenů, u nichž byla k těmto antibiotikům testována citlivost na oddělení chirurgie dospělí v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Chirurgie dospělí	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních	celkem	celkem	celkem
<i>Enterococcus</i> (ampicilin)	22,3%	15,8%	16,8%	188	171	161
<i>S. aureus</i> (meticilin)	10,8%	24,0%	7,6%	288	375	224

V grafu (obr. 23) lze sledovat vývoj rezistencí *S. aureus* a enterokoků na oddělení chirurgie pro dospělé. O obou těchto kmenů došlo v roce 2017 na tomto oddělení k významnému poklesu rezistencí.



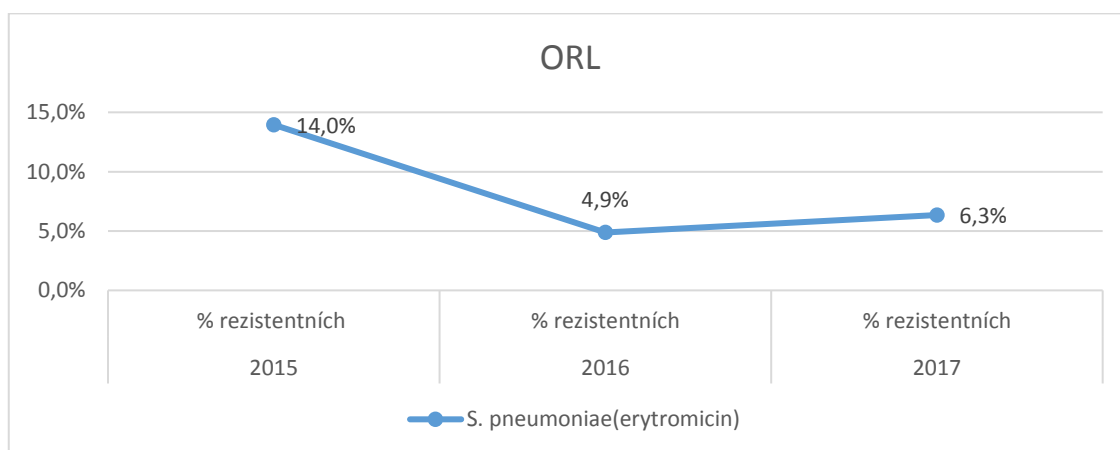
Obrázek č. 23: Graf znázorňující procentuální zastoupení MRSA z celkového počtu testovaných STAU a také zastoupení enterokoků rezistentních k ampicilinu na oddělení chirurgie v letech 2015-2017.

Vývoj rezistence u *S. pneumoniae* na oddělení ORL je znázorněn v tabulce (tab. 3).

Tabulka č. 3: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* a *S. aureus* k vybraným antibiotikům z celkového počtu těchto kmenů, u nichž byla k těmto antibiotikům testována citlivost na oddělení chirurgie dospělí v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

ORL	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních	celkem	celkem	celkem
<i>S. pneumoniae</i> (erytromycin)	14,0%	4,9%	6,3%	43	41	63

V grafu (obr. 24) je jasně viditelný pokles rezistence *S. pneumoniae* k erytromycinu na oddělení ORL v roce 2016. V roce 2016 však došlo k mírnému nárůstu této rezistence.



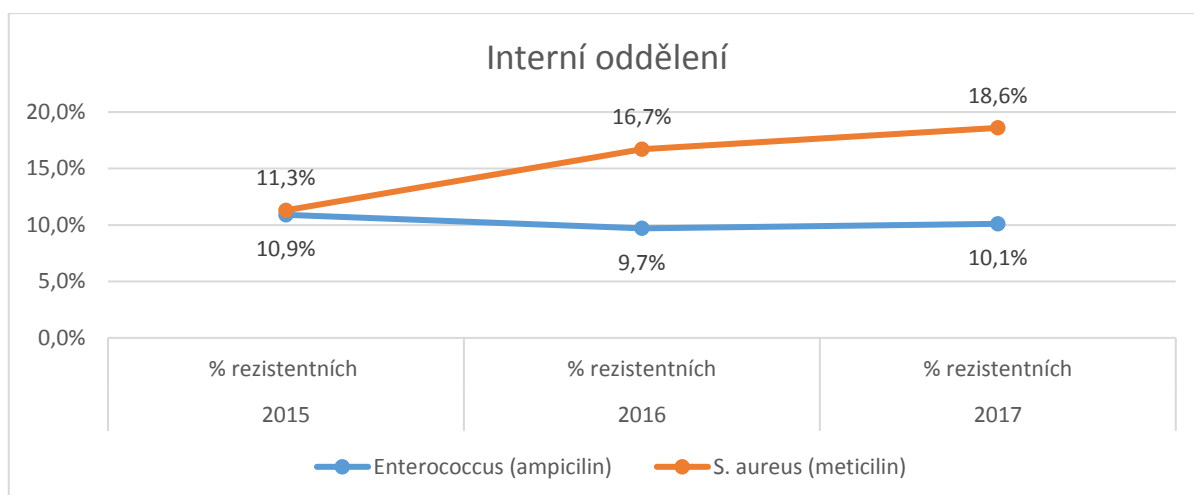
Obrázek č. 24: Graf znázorňující rezistenci *S. pneumoniae* k erytromycinu na oddělení ORL v letech 2015-2015. Zdroj: vlastní.

Rezistenci enterokoků k ampicilinu a STAU k meticilinu na interním oddělení v letech 2015-2017 znázorňuje tabulka (tab. 4).

Tabulka č. 4: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* k ampicilinu a *S. aureus* k meticilinu z celkového počtu těchto kmenů, u nichž byla k těmto antibiotikům testována citlivost na interním oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Interní oddělení	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních	celkem	celkem	celkem
<i>Enterococcus</i> (ampicilin)	10,9%	9,7%	10,1%	311	288	326
<i>S. aureus</i> (meticilin)	11,3%	16,7%	18,6%	194	276	118

V grafu (obr. 25) znázorňující situaci na interním oddělení v letech 2015-2017 lze pozorovat zvyšující se procento rezistentních STAU k meticilinu. Rezistence enterokoků k erytromycinu je poměrně konstantní.



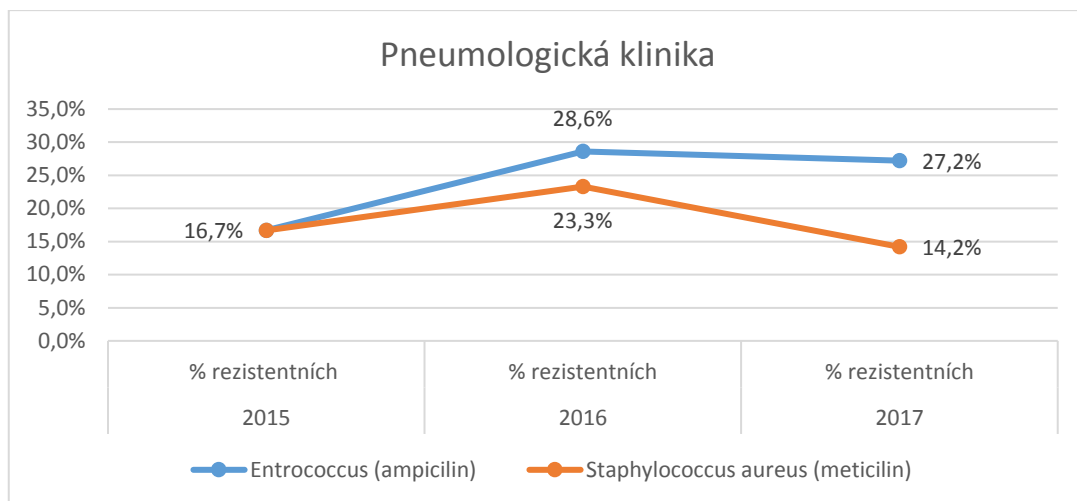
Obrázek č. 25: Graf znázorňující rezistenci *S. aureus* k meticilinu a kmenů enterokoků k ampicilinu na interním oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

Situace některých patogenů na pneumologickém oddělení v letech 2015-2017 je znázorněna v tabulce (tab. 5).

Tabulka č. 5: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* k ampicilinu a *S. aureus* k meticilinu z celkového počtu těchto kmenů testovaných na citlivost k daným antibiotikům na plicním oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Pneumologická klinika	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních	celkem	celkem	celkem
<i>Enterococcus</i> (ampicilin)	16,7%	28,6%	27,2%	96	91	92
<i>Stafylokokus aureus</i> (meticilin)	16,7%	23,3%	14,2%	108	189	127

Graf (obr. 26) ukazuje, že v roce 2017 došlo k významnému snížení rezistence u rodu STAU k meticilinu. U rodu *Enterococcus* došlo v roce 2016 ke zvýšení rezistence k ampicilinu, která začala v roce 2017 mírně klesat.



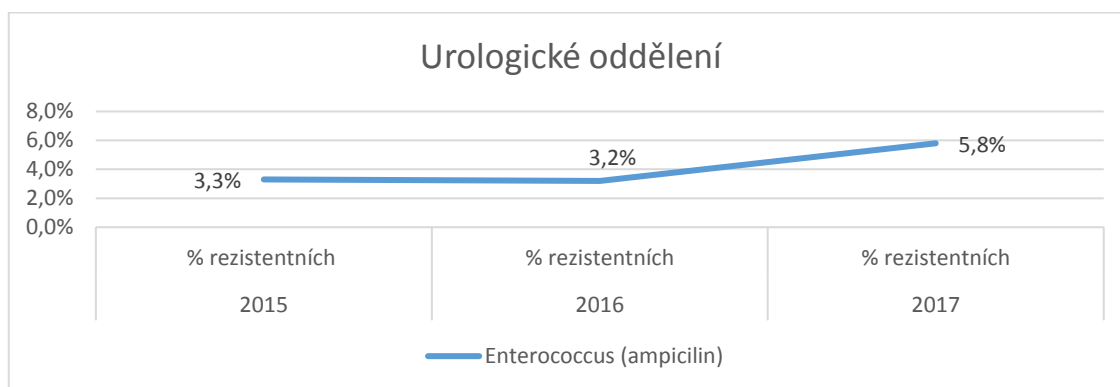
Obrázek č. 26: Graf znázorňující rezistenci *S. aureus* k metecilinu a kmenů enterokoků k ampicilinu na plicním oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

Situaci vývoje rezistence u enterokoků na urologickém oddělení znázorňuje tabulka (tab. 6).

Tabulka č. 6: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterococcus* k ampicilinu a *S. aureus* k metecilinu z celkového počtu těchto kmenů testovaných na citlivost k daným antibiotikům na urologickém oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Urologické oddělení	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie (rezistence k ATB):	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních	celkem	celkem	celkem
<i>Enterococcus</i> (ampicilin)	3,3%	3,2%	5,8%	270	314	295

V grafu (obr. 27) lze pozorovat zvyšující se počet rezistentních enterokoků k ampicilinu v roce 2017 na oddělení urologie.



Obrázek č. 27: Graf znázorňující rezistenci enterokoků k meticilinu na urologickém oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

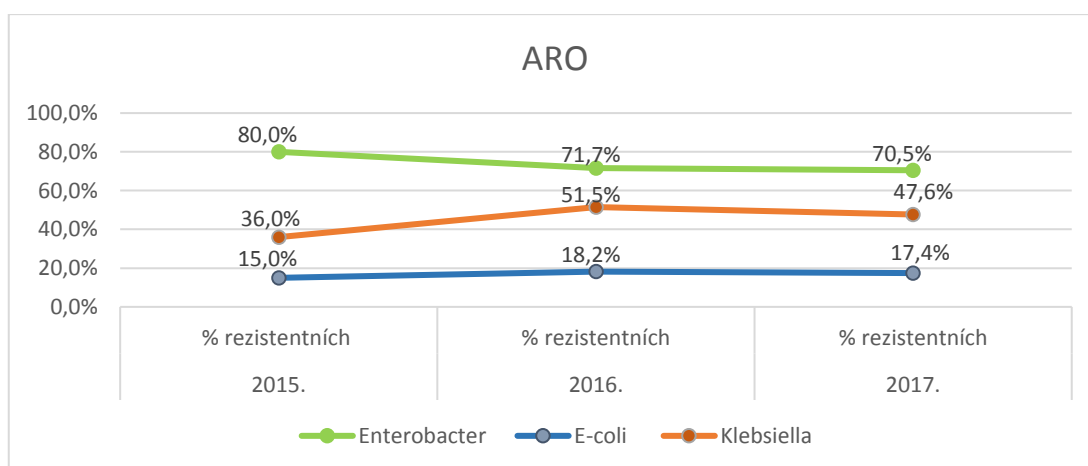
5.2.2. Výsledky u gramnegativních bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae*

To, jak se vyvíjela situace s rezistentními kmeny produkujícími beta-laktamázu na oddělení ARO je znázorněno pomocí tabulky (tab. 7).

Tabulka č. 7: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* jakožto producentů beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na produkci beta-laktamáz na oddělení ARO v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

ARO	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>Enterobacter</i>	65	93	44	80,0%	71,7%	70,5%
<i>E-coli</i>	80	55	69	15,0%	18,2%	17,4%
<i>Klebsiella</i>	86	130	105	36,0%	51,5%	47,6%

V grafu (obr. 28) je patrné, že na oddělení ARO v Thomayerově nemocnici došlo k poklesu produkce beta-laktamáz u enterobakterů. U klebsiel tato produkce kolísá, v roce 2016 produkovalo nějaký typ betalaktamázy více než polovina těchto testovaných kmenů. U *E. coli* je produkce těchto enzymů poměrně konstantní.



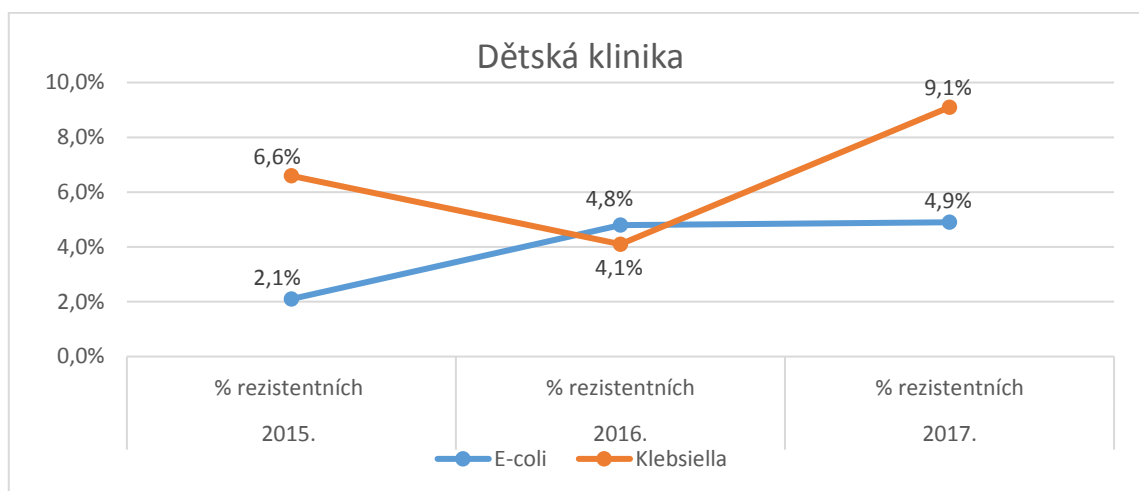
Obrázek č. 28: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* bylo producenty beta-laktamáz na oddělení ARO v letech 2015-2015. Zdroj: vlastní.

Situace s producenty beta-laktamáz na dětské klinice je znázorněna pomocí tabulky (tab. 8).

Tabulka č. 8: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *E. coli* a *Klebsiella* produkující různé typy beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na tuto produkci na dětské klinice v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Dětská klinika	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>E-coli</i>	341	349	366	2,1%	4,8%	4,9%
<i>Klebsiella</i>	61	74	77	6,6%	4,1%	9,1%

Pomocí grafu (obr. 28) lze sledovat vývoj produkce beta-laktamáz u klebsiel a *E. coli* na dětské klinice. Produkce beta-laktamáz u klebsiel během let celkem kolísá, u *E. coli* dochází v roce 2017 k mírnému zvýšení této produkce. Celkově ale není počet těchto producentů tak vysoký, procento producentů beta-laktamáz u klebsiel bylo v roce 2017 9,1.



Obrázek č. 29: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *E. coli* a *Klebsiella* bylo producenty beta-laktamáz na dětské klinice v letech 2015-2015. Zdroj: vlastní.

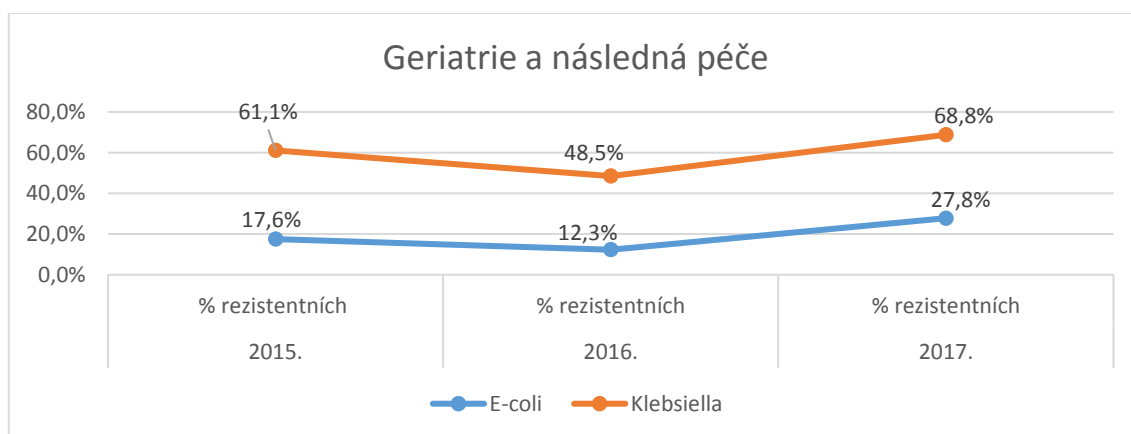
Rezistence bakterií kmenů *E. coli* a *Klebsiella* na oddělení geriatrie a následné péče znázorňuje tabulka (tab. 9)

Tabulka č. 9: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *E. coli* a *Klebsiella* produkující různé typy beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na tuto produkci na oddělení geriatrie a následné péče v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Geriatric and subsequent care	2015	2016	2017	2015	2016	2017
-------------------------------	------	------	------	------	------	------

Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>E-coli</i>	68	57	18	17,6%	12,3%	27,8%
<i>Klebsiella</i>	54	33	16	61,1%	48,5%	68,8%

V grafu (obr. 30) je patrné, že toto oddělení je jedno z nejvíce problémových v Thomayerově nemocnici co se rezistencí týká. u klebsiel i *E. coli* dochází k poměrně vysokému nárůstu producentů beta-laktamáz. U klebsiel v roce 2017 produkovalo beta-laktamázu 68,8 % ze všech těchto testovaných kmenů.



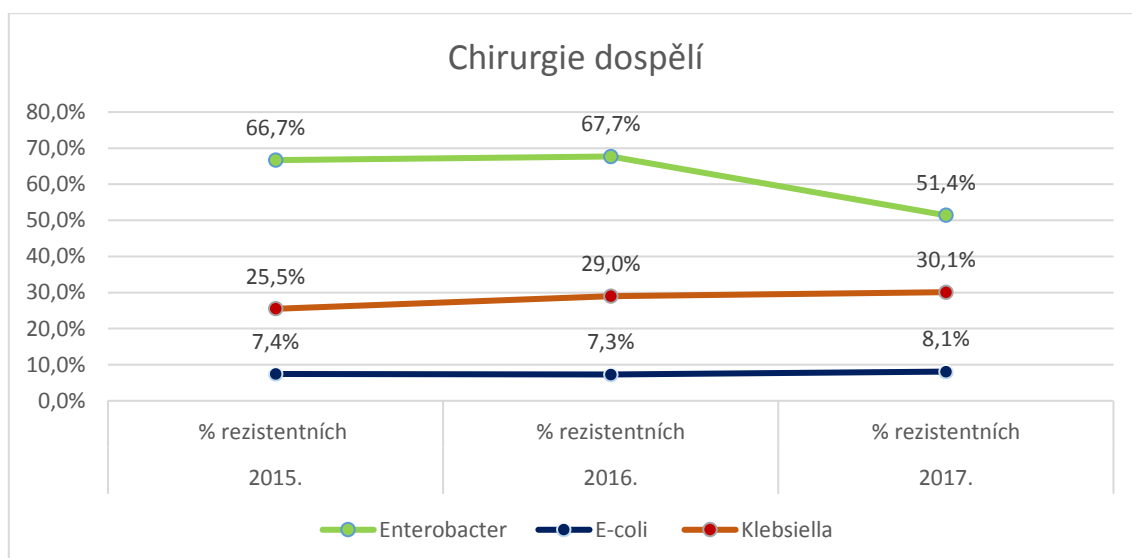
Obrázek č. 30: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *E. coli* a *Klebsiella* bylo producenty beta-laktamáz na oddělení geriatric a následné péče v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

Situace s bakteriemi produkujícími beta-laktamázu na oddělení chirurgie je znázorněna v tabulce (tab. 10)

Tabulka č. 10: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* produkujících beta-laktamázu z celkového počtu těchto kmenů testovaných na tuto produkci na chirurgii v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Chirurgie dospělí	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>Enterobacter</i>	81	93	72	66,7%	67,7%	51,4%
<i>E-coli</i>	326	358	297	7,4%	7,3%	8,1%
<i>Klebsiella</i>	206	176	176	25,5%	29,0%	30,1%

Na grafu (obr. 31) lze pozorovat snížení produkce enzymů inaktivujících některé typy antibiotik u enterobakterů. U klebsiel dochází k mírnému nárůstu rezistentních kmenů, procento rezistentních kmenů *E-coli* je poměrně konstantní



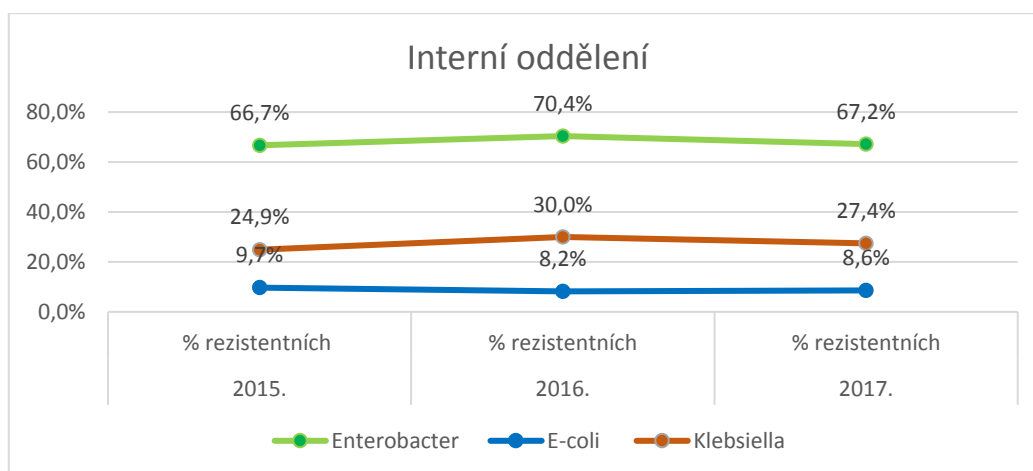
Obrázek č. 31: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* produkovalo beta-laktamázu na chirurgii v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

V tabulce (tab. 11) je znázorněna situace rezistentních kmenů enterobakterií na interním oddělení.

Tabulka č. 11: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* produkujících různé typy beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na tuto produkci na interním oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Interní oddělení	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>Enterobacter</i>	72	54	64	66,7%	70,4%	67,2%
<i>E-coli</i>	787	755	846	9,7%	8,2%	8,6%
<i>Klebsiella</i>	382	370	351	24,9%	30,0%	27,4%

V grafu (obr. 32) lze pozorovat, že situace na interním oddělení s producenty beta-laktamáz je poměrně konstantní. U enterobakterů došlo v roce 2017 pouze k mírnému poklesu kmenů produkujících tyto enzymy, stejně tak i u klebsiel.



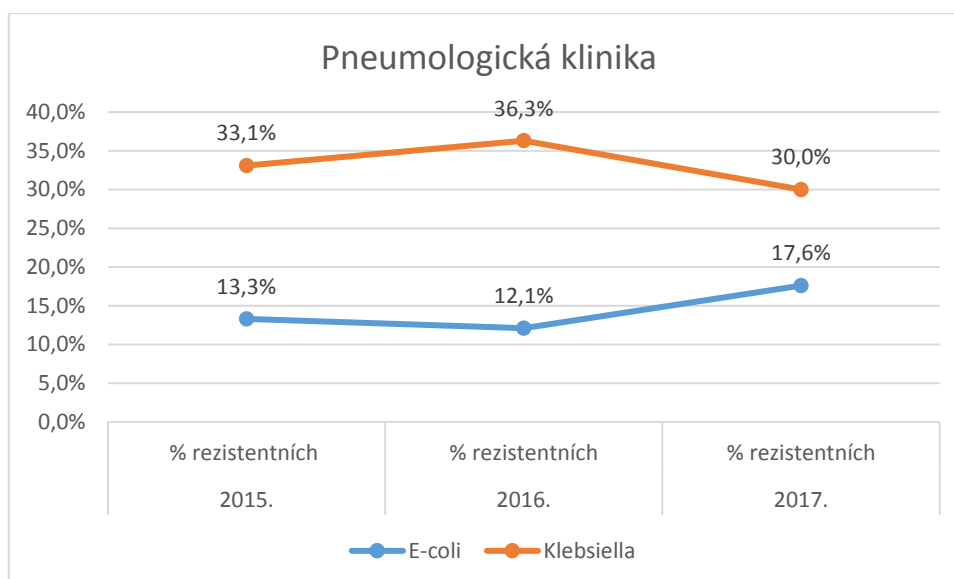
Obrázek č. 32: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* produkovalo beta-laktamázu na interním oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

Situace na pneumologickém oddělení v Thomayerově nemocnici je znázorněna v tabulce (tab. 12).

Tabulka č. 12: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *E. coli* a *Klebsiella*, kteří produkují různé typy beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na produkci těchto enzymů na pneumologickém oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Pneumologická klinika	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>E. coli</i>	143	149	170	13,3%	12,1%	17,6%
<i>Klebsiella</i>	151	157	170	33,1%	36,3%	30,0%

Na pneumologickém oddělení lze díky grafu (obr. 33) pozorovat snížení procenta klebsiel produkujících nějaký typ beta-laktamáz. V roce 2017 se objevovalo celkem 30,0 % klebsiel produkujících enzym beta-laktamázu. U kmenů *E. coli* dochází naopak ke zvýšení procenta těchto bakterií, které produkují nějaký typ těchto enzymů.



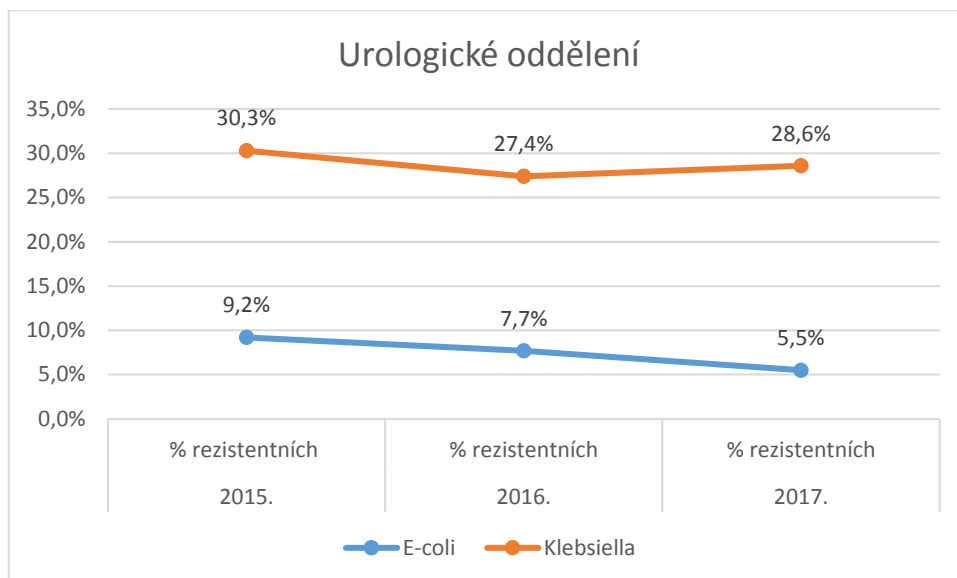
Obrázek č. 33: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *Enterobacter*, *E. coli* a *Klebsiella* bylo producenty beta-laktamáz na pneumologickém oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

Situace na urologickém oddělení znázorňuje tabulka (tab. 13), která zaznamenává výskyt klebsiel a *E. coli* na tomto oddělení.

Tabulka č. 13: Procentuální zastoupení rezistentních kmenů *E. coli* a *Klebsiella* produkující různé typy beta-laktamáz z celkového počtu těchto kmenů testovaných na tuto produkci na urologickém oddělení v letech 2015 -2017. Zdroj: vlastní.

Urologické oddělení	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Bakterie:	celkem	celkem	celkem	% rezistentních	% rezistentních	% rezistentních
<i>E-coli</i>	530	635	564	9,2%	7,7%	5,5%
<i>Klebsiella</i>	195	190	168	30,3%	27,4%	28,6%

V grafu (obr. 33) lze pozorovat, jak mírně kolísá procento klebsiel produkujících nějaký typ beta-laktamáz. U *E. coli* dochází na tomto oddělení k poklesu těchto producentů.



Obrázek č. 34: Graf znázorňující kolik procent bakterií rodu *E. coli* a *Klebsiella* bylo producenty beta-laktamáz na urologickém oddělení v letech 2015-2017. Zdroj: vlastní.

5.2.3. Výsledky u gramnegativních nefermentujících bakterií

Výskyt acinetobakterů byl poměrně nízký, proto také bylo testováno málo těchto bakterií na citlivost na jednotlivých odděleních. Většinou docházelo v roce 2017 na jednotlivých odděleních ke snížení rezistentních kmenů k vybraným antibiotikům, pokud docházelo ke zvýšení rezistentních kmenů, tak pouze k mírnému.

Podobně u pseudomonád docházelo na všech odděleních k postupnému snižování rezistentních kmenů.

6. Diskuze

Významní původci nemocničních infekcí jsou bakterie *E. coli*, klebsiela, acinetobakter, pseudomonády a enterokoky. Počet rezistentních kmenů *E. coli* se stabilně pohyboval okolo 7 %, u těchto bakterií převažuje produkce beta-laktamáz typu ESBL. Poměrně velkým problémem v Thomayerově nemocnici je výskyt rezistentních klebsiel, procento rezistence těchto bakterií se pohybuje okolo 30 %. Z celkového počtu testovaných klebsiel jich celkem 26,8 % produkovalo v roce 2017 širokospektrou beta-laktamázu typu ESBL, což potvrzuje hypotéza č. 1, že nejvyšší výskyt rezistence na antibiotika bude u enterobakterií, zejména kmenů rodu *Klebsiella*. U acinetobakterů naopak dochází ke snížení počtu rezistentních kmenů, v roce 2017 došlo k poklesu počtu rezistentních acinetobakterů k ciprofloxacinu z 20,5 % na 7,6 %, což je z klinického hlediska velmi významný poznatek. U pseudomonád dochází také ke snižování rezistentních kmenů, a to ke všem sledovaným antibiotikům, tedy k ceftazidimu, meropenemu, ciprofloxacinu a piperacilin/tazobaktamu.

Nejvyšší výskyt rezistentních bakteriálních kmenů byl zaznamenán na odděleních ARO, pneumologickém oddělení, oddělení geriatrické a následné péče a na chirurgii. Na oddělení geriatrické a následné péče bylo v roce 2017 detekováno velmi vysoké procento rezistentních kmenů enterobakterií, konkrétně klebsiel a *E. coli*, celkem se objevilo 68,8 % rezistentních klebsiel a 27 % rezistentních *E. coli*. Na oddělení ARO bylo v roce 2016 zaznamenáno přes 70 % rezistentních enterobakterů, přes 50 % rezistentních klebsiel a přes 45 % rezistentních enterokoků k ampicilinu. Poměrně vysoké procento rezistentních enterobakterií bylo zaznamenáno i na oddělení chirurgie, konkrétně enterobakterů bylo v roce 2016 rezistentních 67,7 %, v roce 2017 se toto procento snížilo na 51,4 %, klebsiel bylo v tomto roce na chirurgii rezistentních 30,1 %. Vysoké procento rezistentních klebsiel se objevovalo i na oddělení pneumologie, tam bylo v roce 2016 detekováno 36,6 % rezistentních kmenů, v roce 2017 došlo ke snížení na 30 %. Na tomto oddělení bylo také zaznamenáno 27,2 % bakterií *Staphylococcus aureus* rezistentních k meticilinu. Zvyšující se výskyt patogenů na jednotlivých odděleních může být způsoben vyšším příjmem pacientů, což je poměrně nepravděpodobné, vzhledem ke snaze o to, aby se nezvyšoval počet operačních výkonů. K přenosům

infekcí tedy pravděpodobně dochází mezi pacienty, tudíž by se hygienická služba měla na tato oddělení více zaměřit.

Získané informace v této práci je možné využít pro přibližný odhad výskytu nozokomiálních infekcí na různých odděleních. Celkově je však tento proces velmi složitý, pro správné stanovení toho, zda se jedná či nejedná o nozokomiální infekci, jsou důležitá ještě další data, která nejsou jednoduchým způsobem získatelná. Mezi tato data patří datum přijetí pacienta do nemocnice a znalosti mikrobiologické situace daného pacienta ihned po příjmu do nemocnice. Tomuto pacientovy by se musely ihned po přijetí do nemocnice udělat mikrobiologické odběry. Data o pacientech při přijetí do nemocnice se ale nachází v úplně jiném systému, který tato data nedokáže exportovat, jednalo by se tedy převážně o ruční práci s daty jednotlivých pacientů. Výskyt nozokomiálních infekcí je zatím záležitostí řešení jednotlivých případů. Tento způsob zatím není možné nějakým způsobem automatizovat, nelze tedy použít žádný podobný systém, který jsem použila pro zpracování dat mé bakalářské práce.

I v případě znalosti data přijetí pacienta do nemocnice se může stát, že danému pacientovy nebyly odebrány mikrobiologické vzorky, a tím pádem není možné určit, zda-li pacient s touto konkrétní bakterií, např. klebsielou produkující ESBL do nemocnice přišel, nebo jestli došlo k nákaze až po jeho přijetí do nemocnice. K tomu, aby bylo prokázáno, že se jedná o stejný typ dané bakterie, která je původcem nozokomiálních infekcí v dané nemocnici, musely by se provádět typizace jednotlivých kmenů, což není možné provádět v rutinní laboratoři kvůli nedostatku financí, protože se nejedná o léčebně-preventivní péči o pacienta.

Data získané z mé bakalářské práce je možné využít k detekci oddělení a klinik, které mají nevyšší výskyt rezistentních kmenů, a tím pádem je tam nejvyšší riziko nozokomiálních infekcí. Jestliže na nějakém oddělení dochází k vzestupu, mělo by se na těchto odděleních sledovat, zda se dodržují správné zásady hygieny.

7. Závěr

Na základě softwaru laboratorního informačního systému byl proveden výběr dat z výsledků mikrobiologických vyšetření prováděných v letech 2015 – 2017. Data byla analyzována na základě výskytu nejdůležitějších rezistentních bakteriálních patogenů a jejich výskytu na jednotlivých klinikách a odděleních Thomayerovy nemocnice. Jako rezistentní kmeny byly detekovány producenti beta-laktamáz v případě enterobakterií, u ostatních patogenů byla zjišťována rezistence na vybraná antibiotika. Nejčastěji zachycovanými patogeny byly z enterobakterií *E. coli* a klebsiely, dále *S. aureus* a streptokoky. Nejvyšší procento rezistentních kmenů bylo zjištěno na pracovištích s velkým počtem závažně nemocných pacientů, jako je ARO, plicní klinika, geriatric a další. S výjimkou dětské kliniky a geriatric nebyl zjištěn významnější nárůst rezistentních kmenů. V případě některých patogenů a klinik došlo dokonce k poklesu výskytu. Ze zjištěných údajů lze usuzovat na dobrou aplikaci prevence nozokomiálních onemocnění. Ve sledovaném období nedošlo k závažnému epidemiologickému šíření rezistentních bakteriálních patogenů. Údaje získané rutinním mikrobiologickým vyšetřením je možné stávajícím software využít pro hodnocení epidemiologické situace v nemocnici a pro posuzování kvality poskytované zdravotnické péče.

8. Seznam použitých zdrojů

1. ABDELMEGEED, Amal, Hadia BASSIM, Samia GIRGIS, Sally SABER, Dalia ABDELHAMID a Ramy MAHMOUD, 2017. Detection of Fluoroquinolones Resistance in Enterobacteriaceae and Pseudomonas species Using Molecular Techniques. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. **69**(6), 2698. DOI: 10.12816/0042252. ISSN 1687-2002.
2. BENEŠ, Jiří, 2009. *Infekční lékařství*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-644-1.
3. BENEŠ, Jiří, 2018. *Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0636-3.
4. ČEKANOVÁ, Luboslava a Milan KOLÁŘ, 2008. Rezistence komunitních kmenů *Streptococcus agalactiae* k makrolidovým antibiotikům. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Solen, **22**(2), 55-57[cit. 2018-04-19].
5. ECDC, 2017. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2016: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). In: *Surveillance report*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. DOI: 10.2900/296939. ISBN 978-92-9498-099-1. ISSN 2599-560X.
6. GHAFOURIAN, Sobhan, Nourkhoda SADEGHIFARD, Sara SOHEILI a Zamberi SEKAWI, 2015. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Mol. Biol.* [online]. **2015**(17), 11-22 [cit. 2018-01-13]. DOI: <http://dx.doi.org/10.21775/cimb.017.011>.
7. GOERING, Richard V., Hazel M. DOCKRELL, Mark A. ZUCKERMAN a Peter L. CHIODINI, JULÁK, Jaroslav, ed., 2016. *Mimsova lékařská mikrobiologie*. 5. vydání. Přeložil Jan BOBEK, přeložil Renáta ČERMÁKOVÁ, přeložil Karel HOLADA, přeložil Zora MĚLKOVÁ, přeložil Tibor MOŠKO, přeložil Jan NOVÁK, přeložil Ludmila PROKEŠOVÁ, přeložil Jiřina SUCHANOVÁ. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton. ISBN 978-80-7387-928-0.

8. GÖPFERTO VÁ, Dana, Petr PAZDIORA a Jana DÁŇOVÁ, 2002. *Epidemiologie infekčních nemocí: učebnice pro lékařské fakulty (bakalářské a magisterské studium)*. Praha: Karolinum. ISBN 80-246-0452-3.
9. GÖPFERTO VÁ, Dana, Petr PAZDIORA a Jana DÁŇOVÁ, 2013. *Epidemiologie: obecná a speciální epidemiologie infekčních nemocí. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2223-1.
10. HRABÁK, Jaroslav, Václav VANIŠ, Tamara BERGEROVÁ a Pavla URBÁŠKOVÁ, 2008. Průkaz beta-laktamáz širokého spektra (ESBL) a typu AmpC u enterobakterií. *STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV* [online]. [cit. 2018-02-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/prukaz-beta-laktamaz-sirokeho-spektra-esbl-a-typu-ampc-u>
11. IBADIN, Ephraim Ehidiamen, Richard OMOREGIE, Isaac Ohiorenuan IGBARUMAH, Nana Atinuke ATINUKE ANOGIE a Helen Oroboghae OGEFERE, 2017. Prevalence of Extended Spectrum β -Lactamase, AmpC β -Lactamase and Metallo- β -Lactamase Among Gram Negative Bacilli Recovered From Clinical Specimens in Benin City, Nigeria. *International Journal of Enteric Pathogens* [online]. **5**(3), 85-91 [cit. 2018-02-24]. DOI: 10.15171/ijep.2017.20. ISSN 2345-3362. Dostupné z: <http://enterpathog.abzums.ac.ir/PDF/ijep-5-85.pdf?t=636683161279443666>
12. JACOBY, George A., 2009. AmpC -Lactamases. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* [online]. **22**(1), 161–182 [cit. 2018-02-03]. DOI: 10.1128/CMR.00036-08. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2620637/pdf/0036-08.pdf>
13. JINDRÁK, Vlastimil, Dana HEDLOVÁ a Pavla URBÁŠKOVÁ, 2014. *Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici*. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2815-8.

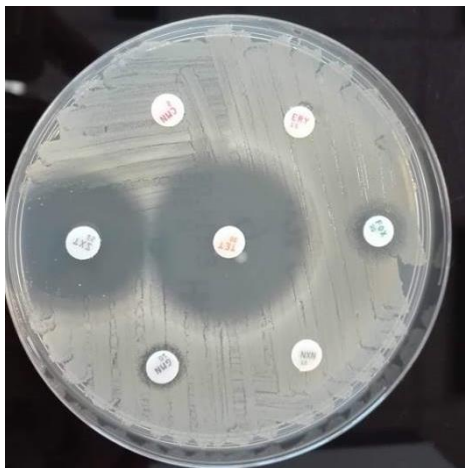
14. JIROUŠ, Jaroslav. *Prevence infekcí močových cest spojených s katetrizací*. Společnost nemocniční epidemiologie a hygieny SNEH [online]. 2012a [cit. 2018-04-17]. Dostupné z: <http://www.sneh.cz/soubory/clanky/30.pdf>
15. JIROUŠ, Jaroslav. *Prevence vzniku infekce v místě chirurgického výkonu*. Společnost nemocniční epidemiologie a hygieny SNEH [online]. 2012b [cit. 2018-04-20]. Dostupné z: <http://www.sneh.cz/soubory/clanky/28.pdf>
16. JIROUŠ, Jaroslav. *Prevence nozokomiálních pneumonií v souvislosti s umělou plicní ventilací*. Společnost nemocniční epidemiologie a hygieny SNEH [online]. 2012c [cit. 2018-04-22]. Dostupné z: <http://www.sneh.cz/soubory/clanky/29.pdf>
17. JIROUŠ, Jaroslav. *Prevence infekcí cévního řečiště spojených s intravaskulární katetrizací*. Společnost nemocniční epidemiologie a hygieny SNEH [online]. 2012d [cit. 2018-04-23]. Dostupné z: <http://www.sneh.cz/soubory/clanky/31.pdf>
18. KALENIC, Smilja, 2011. The Role of Microbiology Laboratory. In: FRIEDMAN, Candace a Wiliam NEWSON. *IFIC Basis Concepts of Infecion Control*. Portadown: IFIC. ISBN 978-0-9555861-0-1.
19. KAPOUNOVÁ, Gabriela, 2007. *Ošetrovatelství v intenzivní péči*. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-1830-9.
20. KOBLIHOVÁ, Helena a Josef SUCHOPÁR, 2008. Karbapenemy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia*. **2008**(3), 247-251. ISSN 0862-8947.
21. LEOŠ NAVRÁTIL A KOLEKTIV., 2008. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada. ISBN 9788024723198.
22. MAĐAR, Rastislav, Renata PODSTATOVÁ a Jarmila ŘEHOŘOVÁ, 2006. *Prevence nozokomiálních nákaz v klinické praxi*. Praha: Grada. ISBN 80-247-16739.

23. MARCONE, Giorgia, Elisa BINDA, Francesca BELINY a Flavia MARINELLI, 2018. Old and new glycopeptide antibiotics: From product to gene and back in the post-genomic era. *Biotechnology Advances*. **2018**(36). DOI: 0.1016/j.biotechadv.2018.02.009. ISSN 0734-9750.
24. MELICHERČÍKOVÁ, Věra, 2015. *Sterilizace a dezinfekce*. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-139-1.
25. MLÝNKOVÁ, Jana, 2010. *Pečovatelství: učebnice pro obor sociální péče - pečovatelská činnost*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3184-1.
26. PHARMA - REPORTS, 2012. *Klinicky významné bakterie*. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-588-6.
27. PODSTATOVÁ, Hana, 2009. *Základy epidemiologie a hygieny*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-597-0.
28. PODSTATOVÁ, Hana, 2002. *Hygiena provozu zdravotnických zařízení a nová legislativa*. Olomouc: EPAVA. ISBN 80-862-9710-1.
29. PORTER, Roy, 2001. *Největší dobrodiní lidstva: historie medicíny od starověku po současnost*. Praha: Prostor. Obzor (Prostor). ISBN 80-7260-052-4.
30. SCHINDLER, Jiří, 2014. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-4771-2.
31. SKAP, Subkomise pro antibiotickou politiku, 2016a. MAKROLIDY A AZALIDY. *General Practitioner / Praktický Lekar*. **96**(4), 166. ISSN 0032-6739.
32. SKAP, Subkomise pro antibiotickou politiku, 2016b. AMINOGLYKOSIDY. *General Practitioner / Praktický Lekar*. **96**(4), 155. ISSN 0032-6739.
33. SVOBODNÝ, Petr a Ludmila HLAVÁČKOVÁ, 2004. *Dějiny lékařství v českých zemích*. Praha: Triton. ISBN 80-7254-424-1.

34. ŠRÁMOVÁ, Helena, c2013. *Nozokomiální nákazy*. 3. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 9788073452865.
35. URBÁŠKOVÁ, Pavla, Jaroslav HRABÁK a Helena ŽEMLIČKOVÁ, 2009. Přirozené a získané β -laktamázy AmpC: interpretace indukce, hyperprodukce a dereprese. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. **18**(6), 209 [cit. 2018-01-7].
36. VOTAVA, Miroslav, 2001. *Lékařská mikrobiologie obecná*. Brno: Neptun. ISBN 80-902-8962.
37. VYTEJČKOVÁ, Renata, 2011. *Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné I: obecná část*. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3419-4.

9. Přílohy

Příloha č. 1: Výsledky testování citlivostí u kmene *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*



Obrázek č. 2: Jeden z typů antibiogramů MRSA

Zdroj: vlastní



Obrázek č. 3: Antibiogram *Pseudomonas aeruginosa*

Zdroj: vlastní

10. Seznam zkratek

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AmpCi, AmpCk	beta-laktamáza typu AmpC inducibilní, konstitutivní
ARO	anesteziologicko-resuscitační oddělení
DDT	diskový difúzní test
DNA	deoxynukleová kyselina
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. faecum</i>	<i>Enterococcus faecum</i>
erm	erythromycin ribosomal methylase
ESBL	extended-spectrum beta-lactamases
HLR	high-lever resistance
JIP	jednotka intenzivní péče
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LIS	laboratorní informační systém
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
MH-agar	Mueller-Hintonův agar
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MRSA	meticilin rezistentní <i>S. aureus</i>
NI	nozokomiální infekce

<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
PBPs	penicillin binding proteins
RNA	ribonukleová kyselina
rRNA	ribozomální RNA (ribonukleová kyselina)
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
TSST 1	toxic shock syndrome toxin 1
VISA	vancomycin intermediate-resistant <i>S. aureus</i>
VRE	vancomycin resistantní enterokoky
VRSA	vancomycin-resistant <i>S. aureus</i>