

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta
katedra biologie

Staphylococcus aureus v hemokulturách pacientů
hospitalizovaných v nemocnici okresního typu

Bakalářská práce

Autor: Marie Kuchařová
Studijní program: B0511A030001 – Biologie a ekologie
Studijní obor: Biologie a ekologie
Vedoucí práce: RNDr. Jakub Toman, Ph.D.

Hradec Králové

květen 2023

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny prameny, ze kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne 4.5.2024

Marie Kuchařová

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda bych poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce RNDr. Jakubu Tomanovi, Ph.D. za odborné vedení, za ochotu a cenné rady při zpracování této práce. Dále děkuji Nemocnici Tábor, a.s. za poskytnutí lékařské dokumentace pro využití v této práci. V neposlední řadě děkuji také mé rodině a přátelům za podporu a trpělivost.

ANOTACE

KUCHAŘOVÁ, M. *Staphylococcus aureus v hemokulturách pacientů hospitalizovaných v nemocnici okresního typu*. Hradec Králové, 2024. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí Bakalářské práce RNDr. Jakub Toman, Ph.D. 76 s.

Práce je věnována problematice infekcí krevního řečiště způsobených *Staphylococcus aureus* u pacientů hospitalizovaných v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Teoretická část práce se věnuje charakteristice bakterie *Staphylococcus aureus*, morfologii, podmínkám kultivace, faktory virulence, možnostmi laboratorního průkazu, protistafylokokovými antibiotiky, fenotypy rezistence k antibiotikům, patogenitou a typickou lokalizací infekcí způsobených tímto patogenem.

Praktická část je věnována hodnocení získaných dat z lékařské dokumentace pacientů. V práci je zkoumána závislost výskytu infekcí na pohlaví a věku, dále se práce zabývá etiologií infekcí, citlivostí daných kmenů k oxacilinu (methicillinu), adekvátností podávané antibiotické léčby a četností provedení echokardiografie k vyloučení nejzávažnější komplikace stafylokokové sepsy – endokarditidy.

Vzhledem k obecnému nárůstu rezistence bakterií na antibiotika, bylo v práci zkoumáno, zda v průběhu sledovaného období roste poměr methicillin rezistentních bakterií *Staphylococcus aureus* v hemokulturách. Získaná data byla porovnána s celosvětovou databází EARS NET. V neposlední řadě byl v práci hodnocen podíl výskytu stafylokokových sepsí jako infekcí související s nemocniční péčí.

Klíčová slova

Staphylococcus aureus, MRSA, etiologie, rezistence, virulence, antibiotika

ANNOTATION

KUCHAŘOVÁ, M. *Staphylococcus aureus* in blood cultures of patients hospitalized in a district-type hospital. Hradec Králové, 2024. Bachelor thesis of Faculty of Science University of Hradec Králové. Thesis Supervisor RNDr. Jakub Toman, Ph.D. 76 p.

The thesis is devoted to the issue of bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* in patients hospitalized at Nemocnice Tábor, a.s. in the years 2017-2022.

The theoretical part of the thesis is devoted to the characteristics of the *Staphylococcus aureus* bacterium, morphology, cultivation conditions, virulence factors, laboratory proof options, anti-staphylococcal antibiotics, antibiotic resistance phenotypes, pathogenicity and typical localization of infections caused by this pathogen.

The practical part is devoted to the evaluation of the obtained data from the patients' medical records. The thesis examines the dependence of the occurrence of infections on gender and age, the thesis also deals with the etiology of infections, the sensitivity of the given strains to oxacillin (methicillin), the adequacy of the administered antibiotic treatment and the frequency of performing cardio-echography to rule out the most serious complication of staphylococcal sepsis - endocarditis.

Due to the general increase in bacterial resistance to antibiotics, the thesis investigated whether the ratio of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in blood cultures increased during the monitored period. The obtained data were compared with the worldwide EARS NET database. Last but not least, the proportion of occurrence of staphylococcal sepsis as an infection related to hospital care was evaluated in the work.

Keywords

Staphylococcus aureus, MRSA, etiology, resistance, virulence, antibiotics

Obsah

Úvod	7
1 Historie a taxonomie	9
2 Charakteristika a morfologie bakterie	9
3 Lokalizace	10
4 Genetika	10
5 Možnosti laboratorního průkazu.....	10
5.1 Mikroskopický obraz	11
5.2 Podmínky kultivace	11
5.3 Koagulázový test.....	11
5.4 Latexové aglutinační testy	12
5.5 Průkaz MRSA kmenů.....	12
6 Faktory virulence.....	13
6.1 Povrchové faktory virulence	14
6.1.1 Peptidoglykan	14
6.1.2 Protein A (SpA).....	14
6.1.3 Polysacharidová kapsula.....	14
6.1.4 Clumping factor	15
6.2 Extracelulární faktory virulence	15
6.2.1 Enterotoxiny	15
6.2.2 Hemolyzin- α	15
6.2.3 Hemolyzin- β	16
6.2.4 Hemolyzin- δ	16
6.2.5 Pantonův-Valentinův leukocidin	17
6.2.6 Exfoliatiny (ETs)	17
6.2.7 Koaguláza.....	17
6.2.8 Hyaluronidáza.....	17
6.2.9 Proteázy.....	18
6.2.10 Stafylokináza.....	18
6.2.11 Lipáza	18
6.2.12 Penicilináza	18
6.2.13 Nukleázy	18
6.2.14 Kataláza.....	18
7 Fenotypy rezistence k antibiotikům.....	19
7.1 Přirozená rezistence	19
7.2 Získaná rezistence.....	19

8 Protistafylokoková antibiotika	21
8.1 β -laktamová antibiotika	21
8.1.1 Peniciliny.....	21
8.1.2 Cefalosporiny	23
8.1.3 Karbapenemy	27
8.1.4 Aminoglykosidy	28
8.1.5 Fluorochinolony.....	28
8.1.6 Glykopeptidy	29
8.1.7 Oxazolidinony	31
8.1.8 Linkosamidy	31
8.2 Ostatní protistafylokoková antibiotika.....	32
8.2.1 Kotrimoxazol.....	32
8.2.2 Rifamyciny.....	32
9 Patogeneze	33
10 Patogenita	34
10.1 Infekční endokarditida	35
10.2 Bakteriémie	35
10.3 Impetigo.....	35
10.4 Folikulitida, furunkl, karbunkl	36
10.5 Mastitida.....	36
10.6 Pneumonie.....	36
10.7 Stafylokoková enterotoxikóza.....	37
10.8 Stafylokokový syndrom toxického šoku (TSS)	37
10.9 Stafylokokový syndrom opařené kůže (SSSS).....	37
10.10 Lokální katetrové infekce	38
10.11 Systémové katetrové infekce	38
10.12 Osteomyelitida	39
11. Praktická část	40
11.1 Metodika	40
12. Výsledky	41
12.1 Pohlaví pacientů	41
12.2 Věk pacientů.....	42
12.3 Zdroj infekce	42
12.4 Léčba	45
12.5 MRSA kmeny.....	47
12.6 Recidivy.....	49

12.7 Úmrtí na sepsi	50
13. Diskuze	51
Závěr	55

Seznam zkratk

ADAM10	A Disintegrin and Metalloproteinase 10
AmpC	β -laktamázy skupiny C
ARDS	syndrom respiračního selhání (acute respiratory distress syndrome)
CA-MRSA	komunitní <i>Staphylococcus aureus</i> (community-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
CNS	centrální nervový systém (central nervous system)
CoNS	koaguláza-negativní stafylokoky (coagulase-negative staphylococci)
CoPS	koaguláza-pozitivní stafylokoky (coagulase-positive staphylococci)
CRP	C-reaktivní protein (C-reactive protein)
Da	dalton
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
ETs	Exfoliatiny (exfoliatins)
GIT	gastrointestinální trakt (gastrointestinal tract)
Hla	hemolyzin alfa (hemolysin alpha)
kDa	kilodalton
MGE	mobilní genetické elementy (mobile genetic elements)
MHC II	hlavní histokompatibilní systém II (major histocompatibility complex II)
MIC	minimální inhibiční koncentrace (minimum inhibitory concentration)
MRSA	methicillin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MRSE	methicillin-rezistentní <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>)
MSSA	methicillin-citlivý <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>)
MSSE	methicillin-citlivý <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i>)
NETs	neutrofilní extracelulární pasti (neutrophil extracellular traps)
NT, a.s.	Nemocnice Tábor, a.s.
PBP2a	penicilin vázající protein 2a (penicillin-binding protein 2a)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PCT	prokalcitonin (procalcitonin)

RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
SEB	stafylokokový enterotoxin B (staphylococcal enterotoxin B)
SEC	stafylokokový enterotoxin C (staphylococcal enterotoxin C)
SpA	protein A (staphylococcal protein A)
SSSS	stafylokokový syndrom opařené kůže (staphylococcal scalded skin syndrome)
TSS	syndrom toxického šoku (toxic shock syndrome)
TSST-1	toxin syndromu toxického šoku-1 (toxic shock syndrome toxin-1)
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> se sníženou citlivostí k vankomycinu (vankomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>)
VRSA	vankomycin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> (vankomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)

Terminologický slovník

Absces	Chorobná dutina vzniklá zánětem a vyplněná hnisem
Aerobní	Proces nebo prostředí, kde je přítomen vzdušný kyslík
Afekce	Chorobné postižení
Aglutinace	Shlukování různých částic
Alimentární otrava	Otrava jídlem
Anaerobní	Proces nebo prostředí, kde není přítomen vzdušný kyslík
Antigen	Molekula schopná vyvolat imunitní odpověď
Arteriovenózní shunt	Cévní vstup pro hemodialýzu vytvořený spojením žíly a tepny
Aspirát	Vzorek (tekutina) získaný aspirací
B-lymfocyt	Bílá krvinka zodpovědná za specifickou imunitu
Bakteriostatické	Tlumící růst bakterií
CAMP-faktor	Extracelulární protein produkovaný některými druhy streptokoků, který při interakci se <i>S. aureus</i> sfingomyelinázou C synergicky lyzuje erytrocyty
Celulitida	Zvrásnění kůže způsobené stárnutím podkožního vaziva a hromaděním tukové tkáně
Cytokin	Informační a regulační molekula
Dermis	Škára
Detergentní	Čistící
Dialýza	Postup, při němž se krev pacienta čistí mimotělně pomocí speciálního filtru
Difuze	Proces samovolného rozptylování částic v prostoru
Dysmikrobie	Narušení běžného složení mikroorganismů v prostředí tlustého střeva
Embólie	Zavlečení a zaklínění vmetku v cévách vedoucí k jejich ucpání a následné nedokrevnosti
Enzym	Specifická organická molekula urychlující reakce v organismu
Epidermis	Nejsvrchnější vrstva kůže
Epitel	Vrstva buněk, která kryje povrch těla nebo vystýlá nějakou tělní dutinu
Epyém	Hnisavé onemocnění tělní dutiny

Erytrocyt	Červená krvinka
Esterifikace	Chemická reakce, při které z organické nebo anorganické kyslíkaté kyseliny a alkoholu vzniká ester
Etiologie	Příčina nemoci
Exantém	Vyrážka
Extraluminální	Vyskytující se na povrchu dutého orgánu, tkáně nebo předmětu (katetru)
Fagocytóza	Schopnost buněk pohlcovat cizorodé částice, mikroby či poškozené buňky
Fermentace	Proces přeměny organických látek (nejčastěji sacharidů), při němž za účasti mikroorganismů a jejich enzymů vznikají látky energeticky chudší
Fibrin	Protein tvořící základ krevní sraženiny v poraněném místě
Fibrinogen	Protein v krevní plazmě zajišťující srážení krve
Flebitida	Zánět žíly
Fluorescence	Jev, kdy molekulární systém absorbuje a poté eliminuje světlo
Fungemie	Stav přítomnosti hub nebo kvasinek v krvi
Granulocyt	Typ bílé krvinky
Hemokultura	Mikrobiologické kultivační vyšetření krve na přítomnost bakterií
Hemokultura	Mikrobiologické kultivační vyšetření krve na přítomnost bakterií
Hemolýza	Rozpad plazmatické membrány červených krvinek
Heterogenní	Určitý celek je složen z rozdílných částí
Homogenní	Určitý celek je stejnorodý
Hydrolyza	Rozkladná reakce, při které se spotřebovává voda
Chemotaxe	Pohyb buněk určitým směrem na základě chemického podnětu
Chemoterapie	Protinádorová léčba
Infuze	Nitrožilní podání většího množství tekutiny
Inhibice	Proces, který brzdí, omezuje, zadržuje, zamezuje, utlumuje nebo zpomaluje jiný subjekt nebo jev
Intraluminální	Vyskytující se uvnitř dutého orgánu, tkáně nebo předmětu (katetru)
Kerancyt	Buňky pokožky produkující keratin
Kolaterální	Vedlejší

Komezál	Má ze soužití potravní prospěch, aniž by svého hostitele kladně či záporně ovlivňoval
Komunitní infekce	Infekce vzniklé bez příčinné souvislosti s poskytováním zdravotní péče
Konjugace	Spájení dvou bakteriální buněk za účelem vyměnění genetické informace
Kontraindikace	Jakékoli onemocnění či obecně stav pacienta, při kterém není možné (je zakázáno) použít konkrétní metodu či lék
Leukocyt	Bílá krvinka
Lýza buňky	Rozpad buňky
Makrofág	Buňka imunitní soustavy
Makrofág	Buňka přirozené imunity
Metafýza	Část dlouhé kosti
Metastáza	Druhotné ložisko nádorových buněk nebo infekce, které vzniklo odtržením části nádorových buněk či infekčního agens od primárního ložiska a následným šířením krevními, lymfatickými cestami nebo přímým rozsevem do organismu
Monocyt	Agranulocytární bílá krvinka
Mortalita	Úmrtnost
Myelosuprese	Potlačení krvetvorné funkce kostní dřeně
Neutrofil	Typ bílé krvinky
Nozokomiálního infekce	Infekce vznikla v příčinné souvislosti s pobytem pacientů v nemocničním prostředí
Oligomerizace	Skládání molekuly ze 2 až 10 menších podjednotek
Oportunní	Využívající příležitosti
Orální	Užívaný ústně
Parenterální	Léčivý přípravek podáván jinou cestou než skrze trávicí trakt
Patogen	Jakýkoliv organismus, činitel, faktor nebo proces, který je schopen vyvolat nějakou nemoc
Plazmid	Malý kruhově stočený úsek DNA, který se nachází volně v cytoplazmě bakterií
Plazmin	Enzym v krvi degradující proteiny krevní plazmy

Plazminogen	Krevní bílkovina
Profylaxe	Ochrana před určitou nemocí, která by mohla nastat
Proteolýza	Částečná nebo úplná degradace proteinů
Pseudoaneurisma	Nepravá výduť
Purifikace	Odstranění veškerých nežádoucích kontaminant z daného vzorku
Pyogenní	Hnisavý
Rezistence	Odolnost
Saprophyt	Organismus, který k svému životu využívá rozkládajících se částí jiného organismu nebo jeho výměšků
Sepse	Systémová zánětlivá odpověď vyvolaná infekcí
Sérotyp	Skupina mikroorganismů (bakterií nebo virů) téhož druhu, která se vyznačuje charakteristickým souborem antigenů
Skarlatiniformní	Vyrážka při spále
Sputum	Hlen
Syntéza	Proces spojování dvou nebo více částí do jednoho celku
T-lymfocyt	Bílá krvinka zodpovědná za buněčnou imunitu
Transdukce	Přenos genetického materiálu z jedné bakteriální buňky do druhé pomocí virové částice
Transpozon	Parazitické sekvence DNA pohybující se po genomu z místa na místo
Trombóza	Intravitální srážení krve v cévách a srdci
Trombus	Intravitálně vzniklá krevní sraženina
Virulence	Míra patogenity nějakého mikroorganismu

Úvod

Staphylococcus aureus je jeden z nejúspěšnějších lidských patogenů, ačkoli je součástí běžné mikroflóry člověka na kůži nebo na sliznicích, jedná se o oportunistu, kterému stačí málo, aby byl schopen pronikat do tkání a vyvolávat zánětlivá onemocnění, jež mohou končit až potenciálně smrtelnými infekcemi krevního řečiště, jako jsou sepse nebo endokarditidy. Dále je častým původcem infekcí kůže a měkkých tkání, bakteriémie a infekcí postihujících kosti, klouby nebo i plíce. Mimo pyogenní onemocnění je schopný vyvolat i alimentární otravy (Votava *et al.*, 2003; Kwiecinski *et al.*, 2020; Tong *et al.*, 2015). Závažné mohou být i infekce spojené s nemocniční péčí a s pobytem v nemocničním zařízení, tedy infekce nozokomiálního původu (Samia *et al.*, 2022).

S. aureus disponuje mnohými faktory virulence, které zvyšují jeho schopnost vyvolat onemocnění a po vypuknutí infekce mu zvyšují odolnost proti obranným mechanismům hostitele (Zecconi *et al.*, 2013). Mezi nejdůležitější faktory virulence patří toxiny, enzymy a antigeny na povrchu bakteriální buňky. Pro hostitele *S. aureus* jsou nejzávažnější a nejškodlivější právě toxiny, které jsou sami o sobě příčinou mnohých nebezpečných onemocnění díky jejich schopnosti fatálně poškozovat buňky a ovlivňovat imunitní systém (Oliveira *et al.*, 2018).

Velký problém je také jeho dovednost vyvinout si rezistenci vůči antibiotikům, zavedení methicillinu, jakožto významné baktericidní látky, do klinické praxe vedlo ke vzniku obávaných methicillin-rezistentních kmenů *S. aureus* (MRSA). (Lakhundi *et al.*, 2018). Infekce způsobené MRSA kmeny jsou často závažnější a více život ohrožující než infekce, kde je původcem *S. aureus* citlivý na methicillin (Cheung *et al.*, 2021).

V teoretické části je hlavním cílem zjistit, čím se *S. aureus* vyznačuje, jak fungují jeho faktory virulence a rezistence k antibiotikům. Dále je zjišťována etiologie stafylokokových infekcí a jaká antibiotika byla podávána k jejich léčbě.

V praktické části je z lékařské dokumentace Nemocnice Tábor, a.s. zjišťováno, na jakých faktorech infekce vyvolané *S. aureus* závisí, jak se infekce vyvíjí a jak probíhá její léčba.

Hypotéza: Velká část hospitalizovaných pacientů se stafylokokovou infekcí v krevním řečišti přichází z domova, menší podíl těchto infekcí má původ související s neadekvátní nemocniční péčí.

Výzkumné otázky: Jaká je etiologie výskytu stafylokokových infekcí v krevním řečišti u hospitalizovaných pacientů?

Liší se výskyt této infekce v závislosti na věku nebo pohlaví?

Jak časté jsou recidivy infekcí při známé vysoké virulenci zlatého stafylokoka?

1 Historie a taxonomie

S. aureus patří do čeledi *Staphylococcaceae*, která patří do řádu *Bacillales*. Název *Staphylococcus* pochází z řeckého slova *staphyle*, což znamená hrozen a slova *coccus*, což znamená zrno nebo bobule. Jmenuje se tedy podle jeho vizáže, jelikož z malých koků, tvoří nejčastěji právě shluky ve tvaru hroznů (Crossley *et al.*, 2009).

Stafylokoky, jak je známe dnes, poprvé pozorovali Louis Pasteur a Alexander Ogston v roce 1880 na mikroskopickém preparátu hnisu z nohy mladého muže, kde stafylokokové bakterie výrazně vyčnívaly mezi hnisavými buňkami. Právě *S. aureus* zřejmě vyvolal tento hnisavý proces, který vedl k objevu původce mnoha podobných infekčních onemocnění (Votava *et al.*, 2003; Missiakas *et al.*, 2013).

Představuje jednu z nejčastějších příčin infekcí u lidí a není se tedy čemu divit, že patří mezi první popsané patogeny. Dva roky po izolaci bakterie v roce 1880, vytvořil Alexander Ogston pro její rod termín *Staphylococcus* (Lakhundi *et al.*, 2018). Na základě koloniální pigmentace, v roce 1884, rozlišil Rosenbach rod na dva druhy *S. aureus* a *S. albus*, později *S. epidermidis*. Rosenbach bakterie pojmenoval na základě barev kolonií, více patogenní kolonie *S. aureus* tvořily zlaté barvivo a méně patogenní kolonie *S. albus* tvořily barvivo bílé (Crossley *et al.*, 2009).

2 Charakteristika a morfologie bakterie

S. aureus je grampozitivní, nesporulující, nepohyblivá kokální bakterie. Její velikost je zhruba 1 μm a vyskytuje se převážně v nepravidelných shlucích připomínající hrozen, ale také mohou být uspořádány jednotlivě, v párech, v tetradách nebo krátkých řetězcích o nejvýše čtyřech buňkách. Růst koků na pevném médiu podporuje jejich shlukování. Jedná se o fakultativně anaerobní a katalasapozitivní bakterii. (Votava *et al.*, 2003; Crossley *et al.*, 2009; Vos *et al.*, 2009). Za anaerobních podmínek využívají k metabolickým procesům glukózu. Jsou dobře odolné vnějším vlivům okolního prostředí, které v organismu hostitele zajišťuje v první linii vrozená imunita ztěžující bakteriím šíření a přežívání (Rosypal *et al.*, 1981; Mues *et al.*, 2020). Mohou tvořit polysacharidová pouzdra (Wang *et al.*, 2022).

Při kultivaci na živných půdách roste v hladkých kulatých koloniích a produkuje zlatožlutý pigment (Rosypal *et al.*, 1981). Ačkoli je schopná růstu za různých podmínek, nejrychleji roste v přítomnosti CO₂ (Crossley *et al.*, 2009). Dobře roste také v přítomnosti 10 % NaCl a mezi 18 a 40 °C (Vos *et al.*, 2009).

3 Lokalizace

Jedná se o komezála, který se normálně vyskytuje u člověka na pokožce, v kožních žlázách a na sliznicích (Lakhundi *et al.*, 2018). Preferované stanoviště, kde se *S. aureus* nejvíce nachází, jsou přední nosní dutiny. Část lidské populace, jedná se zhruba o 20 %, je *S. aureus* kolonizována permanentně, 60 % populace patří mezi občasné nosiče a zbývajících 20 % nepatří mezi přenašeče vůbec. Existují jisté faktory, které ovlivňují pravděpodobnost, že se člověk nosičem stane, avšak stále zůstává otázka, proč jsou kolonizováni pouze někteří lidé (Laux *et al.*, 2019; Zecconi *et al.*, 2013). Jsou známé i značné důkazy, že právě nosičství zvyšuje riziko invazivní infekce (Foster, 2002).

4 Genetika

S. aureus má genom obsahující kruhový chromozom, dále profágy, plazmidy a transpozony. V chromozomu a na extrachromozomálních elementech se nacházejí geny řídící procesy virulence a rezistence vůči antibiotikům. Extrachromozomální elementy jsou schopné tyto geny navzájem přenášet mezi *S. aureus* a jinými druhy stafylokoků, a dokonce mezi stafylokoky a jinými druhy grampozitivních bakterií (Lowy, 1998). Geny se přenášejí mezi bakteriemi většinou pomocí transdukce nebo konjugace (Otto, 2014).

5 Možnosti laboratorního průkazu

Laboratorní diagnostika pro identifikaci infekcí způsobených *S. aureus* probíhá převážně na základě přímého důkazu a je nutná k odlišení *S. aureus* od ostatních koaguláza-negativních stafylokoků. Ideální základní materiál představuje tekutý hnis vhodný pro přípravu mikroskopického preparátu. Mezi další formy vzorků patří například krev na zhotovení hemokultur, všelijaké zánětlivé výpotky, aspiráty, moč nebo sputum. (Votava *et al.*, 2003; Brown *et al.*, 2005).

5.1 Mikroskopický obraz

Charakteristický mikroskopický obraz obsahuje shlukované grampozitivní koky a leukocyty. Mnohé případy takovýchto nálezů jsou velmi cenné a často je třeba telefonické hlášení výsledku odpovědnému lékaři. Může se však stát, že ne vždy je určování stafylokoků jednoznačné, jelikož hrozí záměna s ostatními grampozitivními koky (Votava *et al.*, 2003; Gnanamani *et al.*, 2017).

5.2 Podmínky kultivace

S. aureus se dobře kultivuje na běžných půdách, snáší rozmanité teplotní i pH parametry. Teplota se může pohybovat od 7 °C do 46 °C a pH od 4,2 do 9,3. Nejvhodnějším médiem je krevní agar obsahující 5 % ovčích erytrocytů a bujón, buď čistě obyčejný nebo thioglykolátový. Primárně se využívají půdy neselektivní, kde se odečet provádí zpravidla po 24 hodinách. Po této době jsou kolonie *S. aureus* velké 1 až 3 mm. Nejvíce typický znak je jejich barva, která není průhledná a přechází od béžové, přes žlutou se zlatým nádechem, až k barvě lehce do oranžova. Tvar kolonií je kulatý s rovnými okraji a povrch mívají hladký. Pokud se jedná o kmeny mající pouzdro, kolonie bývají klenutější a vlhčí nebo mohou být velmi malé tzv. trpasličí kolonie. Charakteristická je také β -hemolýza, která se tvoří kolem kolonií a u každého kmenu může být jinak výrazná na základě produkce hemolyzinů. Když se jedná o kontaminovaný vzorek, nejlepší možností je použít selektivní půdu jako třeba krevní agar s 10 % NaCl, která dokáže potlačit růst gramnegativních bakterií. Aby však nedošlo k potlačení růstu i stafylokokových bakterií, je nutné provést odečet i za 48-72 hodin. Často je odečet za 48 hodin vhodné provádět i u běžných krevních agarů k ověření, zda nejde o smíšenou kulturu, kde se objevuje více stafylokokových kmenů (Votava *et al.*, 2003; Missiakas *et al.*, 2013).

5.3 Koagulázový test

Jedná se o testovou metodu prováděnou na laboratorním sklíčku. Sklíčkový test identifikuje vázanou koagulázu neboli clumping factor. Pozitivní vzorek je poznán aglutinací testované suspenze. Pokud je však vzorek negativní, je nutné provést ještě zkumavkový test, jelikož u sklíčkového testu je jistá možnost falešně negativního výsledku. Zkumavkový test identifikuje, jestli bakterie produkují

volnou koagulázu. Provedení tohoto testu je však časově náročné, jelikož vyhodnocení trvá 4 až 24 hodin (Walker *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 2005).

5.4 Latexové aglutinační testy

Dnes se místo zkumavkového koagulázového testu využívají hlavně latexové aglutinační testové kity. Aglutinační testy vyhodnocují přítomnost clumping factoru a proteinu A. Jejich výhodou je rychlost a spolehlivost. Vyskytl se zde však problém při určování MRSA kmenů kvůli zanedbatelné produkci vázané koagulázy a proteinu A. Bylo tedy nutné do testů přidat protilátky působící proti antigenům na povrchu bakteriální buňky, anebo proti polysacharidům v kapsuly. Dalšími možnostmi laboratorního průkazu *S. aureus* jsou například biochemické nebo PCR testy (Walker *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 2005).

5.5 Průkaz MRSA kmenů

Při laboratorním průkazu *S. aureus* je nutné zjistit, jestli je daný kmen rezistentní vůči methicillinu. MRSA kmeny jsou pro pacienty závažnější, než ostatní kmeny *S. aureus* a je nutné co nejdříve nasadit specifickou antibiotickou léčbu. Identifikace MRSA kmenů je prováděna na základě stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) methicillinu nebo látek jemu podobných jako je oxacilin nebo cefoxitin. Jedna z využívaných metod je bujónová mikrodiluční metoda, kde vyhodnocení trvá 24 hodin. Dále se používá metoda oxacilinového agarového screeningu, kdy je izolát na agaru inkubován 24 hodin při teplotě 35 °C. Další metodou je cefoxitinový diskový screening, který funguje na základě difuze, oproti oxacilinovému screeningu se jedná o spolehlivější metodu. Pro identifikaci MRSA kmenů je možné využít i latexové aglutinační testy detekující PBP2a, jejich výhodou je rychlé provedení během 10 minut na sklíčku. Spolehlivé jsou také molekulární metody pro detekci *mecA*, které jsou většinou založeny na PCR. Mezi další metody patří automatizované systémy jako Vitek/Vitek2 nebo Phoenix, metody Crystal MRSA fungující pomocí fluorescence, přímé metody identifikace MRSA v hemokulturách, testy používající chromogenní indikátory nebo agarové metody se sacharidem indikujícím pH, které pomocí fenolové červeně zvýrazní kolonie MRSA (Brown *et al.*, 2005; Gnanamani *et al.*, 2017; Boubaker *et al.*, 2004).

6 Faktory virulence

Existuje mnoho potenciálních faktorů virulence *S. aureus*. Patří sem například povrchové proteiny, které bakterii pomáhají s přilnavostí k poškozené tkáni, další zas vážou proteiny v krvi, aby zabránily protilátkám zprostředkovat imunitní reakci a vylučovat železo. *S. aureus* disponuje mnohými metodami, jak se vyhnout přirozené imunitě, kterou zastávají polymorfonukleární leukocyty i imunitě indukované, kterou zastávají zas T a B lymfocyty. Některé faktory virulence jsou geneticky zabudované, nacházejí se na tak zvaných ostrovech patogenity, což jsou mobilní genetické elementy. Další faktory virulence, nacházející se v bakteriálním chromozomu, potlačují vrozenou imunitu, jako například protein, který inhibuje chemotaxi nebo stafylokináza (Foster, 2002; Ahmad-Mansour *et al.*, 2021).

Mnoho faktorů virulence patří mezi toxiny, které na rozdíl od ostatních faktorů, zvyšující schopnost patogenu vyvolat onemocnění, působí na hostitele přímo. Toxiny lze rozdělit do tří skupin, první skupinou jsou toxiny schopné poškodit membránu hostitele, mohou k tomu použít dostupný receptor, ale často jsou schopny vytvořit poškození i bez něj. Další skupinou jsou toxiny schopné ovlivnit funkci receptoru bez poškození membrány. Třetí skupinou jsou enzymy, které *S. aureus* vylučuje a přímo poškozují buňky hostitele nebo negativně ovlivňují hostitelovi obranné mechanismy, a také jeho metabolické a signální procesy (Otto, 2014; Oliveira *et al.*, 2018).

S. aureus však není jediný patogen poškozující cytoplazmatickou membránu, mezi bakteriálními kmeny je tato praktika poměrně častá. Toxin narušuje membránu tvorbou pórů, které zapříčiňují odčerpávání molekul a metabolitů životně důležitých pro buňku. Takové poškození membrány pak způsobuje lýzu buňky. Existují toxiny, které se více specializují na cílové buňky a interagují s jejich receptory, a také toxiny poškozující membrány bez interakce s receptorem méně specifickým způsobem (Otto, 2014; Tam *et al.*, 2019).

Mezi toxiny interagující s receptorem patří cytolytické toxiny *S. aureus* postihují červené i bílé krvinky. Hemolysiny postihují krvinky červené a leukotoxiny krvinky bílé. Není to dlouho, co bylo prokázáno, že interakce s receptorem buňky je pro velkou část cytolytických toxinů nezbytná (Otto, 2014).

Nejjednodušší rozdělení faktorů virulence je na povrchové a extracelulární (Votava *et al.*, 2003).

6.1 Povrchové faktory virulence

6.1.1 Peptidoglykan

Jak je známo *S. aureus* patří mezi grampozitivní bakterie, které mají silnou buněčnou stěnu tvořenou z velké části právě peptidoglykanem. Buněčná stěna zajišťuje tvar buňky, soudružnost buňky, chrání ji před osmotickým stresem a celkově zajišťuje buněčnou životaschopnost. Peptidoglykan obsahuje krátká glykanová vlákna spojená peptidovými můstky. Většina peptidů je spojena pentaglycinovými můstky zajišťující integritu a fyzickou sílu peptidoglykanu v buněčné stěně. Peptidoglykasyntázy a hydrolázy zajišťují rovnováhu mezi syntézou a degradací nových vláken. Tyto procesy jsou důležité pro bakteriální růst a buněčné dělení, když je rovnováha narušena, dochází k autolýze stafylokokové buňky. Peptidoglykan zajišťuje buňce odolnost vůči okolnímu prostředí a tvoří bariéru proti protilátkám vylučovaným hostitelem (Wang *et al.*, 2022).

6.1.2 Protein A (SpA)

Protein A (SpA) se nachází na buněčné stěně *S. aureus* a patří mezi superantigeny schopné silné vazby na protilátku a nescifického ovlivňování imunitního systému. Imunitní systém pak nemusí správně identifikovat ostatní stafylokokové antigeny a adekvátně na ně reagovat. SpA narušuje tvorbu protilátek a znemožňuje B lymfocytům funkčně reagovat proti *S. aureus* (Bear *et al.*, 2023).

6.1.3 Polysacharidová kapsula

V klinickém měřítku se u *S. aureus* nachází kapsulární polysacharidy převážně 5. a 8. sérotypu. Kapsula činí *S. aureus* odolným vůči fagocytóze, takže v krevním řečišti infikovaných pacientů přetrvává déle. Podporuje také přilnavost bakterií k vnitřním povrchům těla (O’Riordan *et al.*, 2004).

6.1.4 Clumping factor

Jedná se o vázanou koagulázu, která podporuje shlukování stafylokokových buněk tím, že dokáže navázat fibrinogen a přeměnit ho na fibrin (Votava *et al.*, 2003; Crosby *et al.*, 2016).

6.2 Extracelulární faktory virulence

6.2.1 Enterotoxiny

Jedná se o toxiny narušující funkci střev, s následkem zvracení a průjmu. Jsou schopny ovlivnit a poškodit funkci receptoru buňky, ale nenarušují její membránu. Existuje více typů enterotoxinů a toxinů jim podobným, mohou sdílet společné struktury s enterotoxiny produkovanými jinými druhy bakterií. Jedná se o superantigeny schopné nespecificky aktivovat a zmnožit T-lymfocyty bez toho, aniž by interagovaly s antigenem. Dělají to tak, že zprostředkují interakci hlavního histokompatibilního komplexu MHC II druhé třídy s receptory T-lymfocytů. Mechanismy enterotoxinů jsou schopny způsobit apoptózu lymfatické buňky uvolňováním cytokinů. Za velmi nebezpečný se považuje enterotoxin B (SEB), který patří mezi válečné biologické zbraně. Dále i enterotoxin C (SEC) přispívající k rozvoji infekční endokarditidy a sepse, jeden ze kmenů, konkrétně CA-MRSA MW2, způsobuje poškození ledvin. Mezi nejznámější superantigeny patří toxin způsobující závažné a potencionálně smrtelné onemocnění, syndrom toxického šoku (TSS), jedná se o toxin syndromu toxického šoku 22 kDa (TSST-1) stimulující uvolňování cytokinů. Příčinou TSS může být i běžná věc jako používání tampónů, kde se tvoří ideální prostředí pro množení bakterií (Otto, 2014). *S. aureus* dokáže na tamponu vytvořit biofilm, který vykazuje vysoké absorpční schopnosti (Cheung *et al.*, 2021).

6.2.2 Hemolysin- α

Mezi nejznámější toxiny *S. aureus* patří 293 aminokyselin dlouhý hemolysin- α , též Hla nebo α -Toxin a produkuje jej většina kmenů *S. aureus*. Je to také první objevený případ toxinu tvořící β -barel složený z β -skládaných listů. Jedná se o 33 kDa polypeptid a sám o sobě nevykazuje znaky toxicity. Nebezpečí však vzniká z jeho vazebné schopnosti a schopnosti oligomerizace do membránové struktury

napadené buňky. Hemolyzin- α se naváže na hostitelskou buňku a začne napadat její membránu tvorbou heptamerních pórů, které při nižší koncentraci způsobující odčerpávání jednotlivých iontů, je zde nutná interakce toxinu s receptorem ADAM10, při vyšší koncentraci nemusí být tvorba pórů na receptoru závislá a může způsobit vyplavování i dvojmocných iontů, odčerpávání molekul nakonec způsobí lýzu buňky. Toxin zasahuje celou řadu lidských buněk, nevyjímáje buňky epiteliální a endoteliální, T-buňky, monocyty nebo makrofágy, převážně však postihuje červené krvinky a spousty leukocytů, lytický však není pro neutrofilie. (Oliveira *et al.*, 2018; Otto, 2014; Tam *et al.*, 2019). Způsobuje také β -hemolýzu na agaru z ovčích erytrocytů, dále bylo prokázáno, že hemolyzuje rovněž buňky králíci (Votava *et al.*, 2003).

6.2.3 Hemolyzin- β

Hemolyzin- β nebo také sfingomyelináza C je toxin, který poškozují tkáně a tvoří abscesy (Votava *et al.*, 2003). Jeho toxicita byla prokázána hlavně u ovčích a kravských erytrocytů, kde působil hemolyticky. Zajímavé ale je, že u králíků nebo myší se jeho toxicita neprojevila. Důvodem může být rozdíl obsahu sfingomyelinu v membránách buněk, který právě toxin štěpí (Oliveira *et al.*, 2018; Tam *et al.*, 2019). Sfingomyelin je rozštěpen na ceramid a fosforylcholin. Hemolyzin- β tím působí na stabilitu membrány a může do jisté míry i změnit barvu erytrocytů. K hemolýze nedojde ihned, podnětem bývá například chlad, CAMP-faktor nebo stafylokokový hemolyzin- δ . Hemolyzin- β působí proti Hemolyzinu- α schopností potlačit jeho hemolýzu. Lyticky působí i na keratinové buňky, monocyty, T-buňky a buňky epitelu (Votava *et al.*, 2003; Tam *et al.*, 2019).

6.2.4 Hemolyzin- δ

Hemolyzin- δ produkuje většina kmenů *S. aureus*, jedná se o 3000-Da polypeptid, který postihuje celou škálu buněk, zejména erytrocyty. Má cytolytický účinek a narušuje intracelulární membránové struktury. Reaguje relativně nespecificky a na buněčné membrány působí jako povrchově aktivní látka s detergentním účinkem (Murray *et al.*, 2003; Divyakolu *et al.*, 2019). Když hemolyzin- δ působí na krevním agaru z ovčích erytrocytů s hemolyzinem- α vzniká nápadná a kompletní β -hemolýza (Votava *et al.*, 2003).

6.2.5 Pantonův-Valentinův leukocidin

Pantonův-Valentinův leukocidin vytváří póry na membránách buněk, čímž podněcuje jejich lýzu. Napadá převážně polymorfonukleární leukocyty neboli neutrofilů, dále pak monocyty a makrofágy. Je spojován s těžkou pneumonií a kožními onemocněními (Saeed *et al.*, 2018; Divyakolu *et al.*, 2019).

6.2.6 Exfoliatiny (ETs)

Exfoliativní toxiny jsou toxiny poškozující kůži, způsobují disociaci keratinocytů u lidí i zvířat (Abril *et al.*, 2020). Disociace probíhá proteolýzou a rozpouštěním polysacharidového matrix pouze v nejsvrchnější vrstvě pokožky epidermis (Votava *et al.*, 2003). Exfoliatiny způsobují stafylokokový syndrom opařené kůže (SSSS) projevující se závažným poškozením kůže, vyrážkami a puchýři, které mohou končit odlupováním velkých částí pokožky. Jsou známy čtyři zástupci exfoliativních toxinů, mezi nejčastější patří ET-A a ET-B. (Votava *et al.*, 2003; Otto, 2014).

6.2.7 Koaguláza

Jedná se o volnou koagulázu, která dokáže měnit fibrinogen na fibrin. Tuto reakci katalyzuje stafylothrombin, který se tvoří reakcí koagulázy s plazmatickým faktorem. Fibrin podporuje tvorbu abscesů při stafylokokových infekcích (Votava *et al.*, 2003). Stafylokoky lze obecně rozdělit na podle schopnosti produkovat koagulázu na koaguláza-pozitivní (CoPS) a koaguláza-negativní (CoNS). Většina stafylokoků je koaguláza-negativní, *S. aureus* patří mezi koagulázy pozitivní (Beneš, 2009; Tam *et al.*, 2019). Koaguláza-pozitivní stafylokoky jsou ve větší míře patogenní, v dalších případech však pouze asymptoticky kolonizují zdravé jedince. Koaguláza-negativní stafylokoky patří mezi saprofyty a jedná se o oportunního patogena (González-Martín *et al.*, 2020).

6.2.8 Hyaluronidáza

Hyaluronidáza dokáže štěpit polymer kyseliny hyaluronové a tím zprostředkovává bakteriím snazší pronikání mezi tkáně (Votava *et al.*, 2003; Ibberson *et al.*, 2014).

6.2.9 Proteázy

Jedná se o enzymy, které mohou hostitele nescificky poškodit mnohými způsoby. Významný enzym patřící mezi proteázy je aureolyzin schopný štěpit proteiny, dokonce i inzulín. Aureolyzin také podporuje patogenezí osteomyelitidy. Dalším enzymem je kolagenáza, která dokáže degradovat kolagen (Otto, 2014).

6.2.10 Stafylokináza

Stafylokináza degraduje fibrinové sraženiny přeměnou plazminogenu na plazmin. Snižuje tím vazebnost fibrinové sítě kolem lokální infekce a umožňuje patogenům další šíření (Otto, 2014; Bokarewa *et al.*, 2006).

6.2.11 Lipáza

Enzym lipáza umožňuje bakteriím vstup do mazových žláz a podkožní tkáň. Narušuje také správnou funkci granulocytů hostitele (Votava *et al.*, 2003; Tanaka *et al.*, 2018).

6.2.12 Penicilináza

Penicilináza, též β -laktamáza potlačuje účinnost β -laktamových antibiotik schopností rozkládat čtyřčlenný β -laktamový kruh (Votava *et al.*, 2003; Kesharwani *et al.*, 2019).

6.2.13 Nukleázy

Jejich patogenní význam není zatím tak dobře znám. Jsou pravděpodobně schopné napadat jádra leukocytů a snižovat účinek extracelulárních pastí (NETs) obsahujících uvolněnou DNA rozložených neutrofilů (Votava *et al.*, 2003; Otto, 2014).

6.2.14 Kataláza

Jedná se o stafylokokový enzym, který dokáže štěpit toxický peroxid vodíku, vznikající při bakteriálních metabolických procesech, na vodu a molekulární kyslík (Votava *et al.*, 2003; Mustafa, 2014).

7 Fenotypy rezistence k antibiotikům

Existují rezistence heterogenní a homogenní. Mnohem více častá je rezistence heterogenní, kde vykazují rezistenční znaky pouze ojedinělé bakterie, a to až ve vysoké koncentraci léčiva. Většina bakterií je citlivá již při relativně nízké koncentraci léčiva, která se při léčbě běžně používá. Heterogenní kmeny se tedy skládají ze dvou populací buněk, z těch relativně citlivých a pak těch vysoce odolných. Homogenní rezistence se vyskytuje u menšiny kmenů a projevuje se v jednotné expresi rezistence. Kmeny bakterií se tedy skládají pouze z jediné populace buněk, která má tendenci být vysoce odolná vůči antibiotikům (Chambers, 1988).

Dále je možné fenotypy rezistence k antibiotikům rozdělit na rezistenci přirozenou a získanou (Beneš, 2018).

7.1 Přirozená rezistence

Přirozenou rezistenci k určitým antibiotikům má převážná část bakterií, tato charakteristika souvisí s jejich molekulární strukturou a metabolismem. V klinické praxi je možné tento fakt použít pro selektivní izolaci jednotlivých bakterií nebo i k úplné identifikaci konkrétní bakterie. *S. aureus* je přirozeně rezistentní k ceftazidimu, dále jako všechny ostatní grampozitivní bakterie má přirozenou rezistenci na aztreonam, temocilin, kolistin/polymyxin B a také na kyselinu nalidixovou (Beneš, 2018).

7.2 Získaná rezistence

Získaná rezistence, jak už název napovídá, není rezistence původní, ale určité druhy bakterií, které byly na jistá antibiotika původně citlivé, si v průběhu používání látky na ni rezistenci vyvinuly (Votava *et al.*, 2005).

S. aureus je schopný vyvíjet rezistence na antibiotika díky jeho mobilním genetickým elementům (MGE), které mohou přenášet rezistenci i virulenci z jiných bakteriálních buněk. Nejen že dokáží tyto schopnosti přenášet od bakterií v rámci stafylokokových kmenů, ale dokonce i od úplně jiných bakteriálních druhů. Nebezpečí může nastat tehdy, kdy máme citlivý izolát a nadužíváním antibiotik si tento izolát vybuduje rezistenci a stává se vůči danému antibiotiku odolným.

Taková situace se stala po zavedení penicilinu, kdy si *S. aureus* vyvinul rezistenci tím, že začal produkovat β -laktamázu, která antibiotiku znemožňuje vazbu na protein vázající penicilin na patogenní bakterii. Léčba penicilinem funguje tak, že penicilin inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny, avšak nedostatek této vazby mezi penicilinem a bakterií inhibici znemožňuje. U *S. aureus* nebyla produkce β -laktamázy původní, získal ji prostřednictvím penicilinázy, kterou kóduje plazmid (Ondusko *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2023).

V 50. letech 20. století se stal penicilin jako prostředek proti stafylokokovým infekcím téměř nepoužitelným. Produkce penicilinázy u stafylokokových kmenů vzrostla totiž natolik, že se stala naprosto běžná. Zlom přišel mezi lety 1959 a 1960, kdy se do klinické praxe dostal methicillin. Methicillin patří mezi naprosto první polosyntetickou penicilinovou látku, která je odolná vůči β -laktamáze. I když se kmeny rezistentní na methicillin (MRSA) objevily ne dlouho potom, co se látka dostala do klinické praxe, nebyl tomu přikládán takový význam, jelikož se takový faktor objevoval jen zřídka, i tak se problém s β -laktamázou na nějaký čas vyřešil (Chambers, 1988; Kong *et al.*, 2010).

S. aureus rezistenci na methicillin získal díky genu *mecA*, který kóduje protein PBP2a. Tento protein snižuje schopnost antibiotik vázat se k cílové bakterii. Gen *mecA* získal *S. aureus* pravděpodobně od jiných druhů stafylokoků (Ondusko *et al.*, 2018; Kong *et al.*, 2010).

Jedno z nejúčinnějších antibiotik používaných proti grampozitivním patogenům je vankomycin. V 90. letech 20. století byl objeven vankomycin intermediární *S. aureus* (VISA/VRSA), dosud však jeho mechanismy rezistence nejsou zcela známy. Rezistenci k vankomycinu si vybudoval prostřednictvím genu *VanA*, který dokázal získat od enterokoka, zde se však jedná o zcela odlišný bakteriální rod (Ondusko *et al.*, 2018).

8 Protistafylokoková antibiotika

8.1 β -laktamová antibiotika

Patří mezi nejdůležitější a nejpoužívanější antibiotika (Beneš, 2018). β -laktamová antibiotika se hojně využívají k léčbě různých bakteriálních infekcí již od 40. let 20. století (Qin *et al.*, 2014). Spadá pod ně dalších pět skupin antibiotik s podobnou chemickou strukturou, jedná se o peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy a také inhibitory β -laktamáz. Hlavním mechanismem působení proti bakteriím je inhibice syntézy buněčné stěny specifickým vázáním enzymů, které syntézu zajišťují. Jejich antibakteriální působení nejvíce ovlivňuje doba, během které je koncentrace antibiotika vyšší, než minimální inhibiční koncentrace (MIC) (Beneš, 2018; Beneš 2009; Kim *et al.*, 2023; Fisher *et al.*, 2021). Tato antibiotika nejsou toxická, takže u závažných infekcí je podávání vysokých dávek bezpečné, vyjma případných alergiků (Jindrák *et al.*, 2014).

8.1.1 Peniciliny

Peniciliny mají baktericidní účinek proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Mechanismus účinku souvisí s inhibicí syntézy peptidoglykanu v buněčných stěnách bakterií (Beneš, 2018). U grampozitivních bakterií je účinný pouze proti těm, které neprodukují β -laktamázu (Beneš, 2009).

Benzylpenicilin (penicilin G)

Benzylpenicilin, neboli penicilin G je baktericidní antibiotikum s relativně úzkou škálou působnosti. Velmi dobře působí na většinu grampozitivních koků a tyčinek, dále jsou vůči němu relativně citlivé některé gramnegativní bakterie, například *Neisseria meningitidis* a také anaerobně rostoucí bakterie. *S. aureus* je vůči penicilinu G primárně citlivý, ale i tak hrozí častý výskyt rezistence. Jak již bylo uvedeno, *S. aureus* byl původně k penicilinu citlivý, ale vzhledem ke schopnosti tvorby β -laktamázy je dnes považován za plně rezistentního. Podávání antibiotika skrze trávicí trakt není moc efektivní, jelikož se rozloží v žaludku působením kyselých látek a do střev dojde úplný zlomek podané látky, která se zde špatně vstřebává. Je proto zásadně volena cesta mimo trávicí trakt v injekčních formách. Penicilin G má i tak omezený průnik do tkání, těžko prostupuje skrz biologické

bariéry i do CNS. Biologický poločas není dlouhý, jde přibližně o třicet minut. Z těla je pak zcela vyloučen po čtyřech hodinách, kdy je pak nutné podat další dávku. Eliminace probíhá převážně v ledvinách a zbytek v játrech. Při podání velké dávky, může mít penicilin G na CNS toxické účinky projevující se křečemi. Mezi běžnější nežádoucí účinky patří zvláště alergické reakce, které však mohou být v některých případech velmi závažné (Beneš, 2018; Beneš 2009, Elliott, 1979).

Oxacilin

V České republice se jedná o jediného zástupce penicilinů proti *S. aureus* a patří do skupiny isoxazolylpenicilinů, je zde registrován pouze ve formě prášku určeného pro přípravu infuze. Spektrum působení je v zásadě stejně jako u penicilinu G, ale má obecně nižší antibakteriální účinnost. Velkou výhodou však představuje jeho odolnost vůči stafylokokové penicilináze. Oxacilin má tedy účinnou baktericidní schopnost jak proti *S. aureus*, tak i proti koaguláza-negativním stafylokokům. Převážně se využívá při léčbě závažných infekcí způsobených MRSA kmeny *S. aureus* s výjimkou stafylokokové meningitidy. Antibiotikum se také podává v parenterální formě, jelikož z GIT se vstřebává málo. Má také krátký biologický poločas, cca třiceti minut a dávkování je po čtyřech hodinách. I průnik do tkání je omezený kvůli vysoké vazebnosti na bílkoviny. Oxacilin v organismu podléhá částečné degradaci na metabolity, z nichž jen část má stále antibakteriální účinky. Eliminace probíhá hlavně v ledvinách, primárně tubulární sekrecí, kde jsou eliminovány mimo oxacilinu i jeho metabolity. Malá část oxacilinu se eliminuje i ve žluči. Nežádoucí účinky nejsou zas tak časté, mezi typické patří například potenciální hepatotoxicita jater, která může vzniknout v souvislosti s metabolizací antibiotika (Beneš, 2018; Beneš, 2009; Jindrák *et al.*, 2014; Olans *et al.*, 1976).

Ampicilin a Amoxicilin

Ampicilin a amoxicilin jsou si velmi podobná antibiotika a patří mezi aminopeniciliny, hlavní rozdíl je v molekulární stavbě amoxicilinu, má totiž navíc jednu hydroxylovou skupinu na benzenovém jádře. Tento rozdíl má ale velký vliv z hlediska vstřebatelnosti z trávicího traktu, která je u amoxicilinu oproti ostatním penicilinovým antibiotikům velmi dobrá. Jeho vstřebatelnost, na rozdíl od amplicinu, kde je nutné podávat antibiotikum na prázdný žaludek, a přesto je

absorpce nedostačující, není závislá na příjmu potravy. Spektrum účinku je u obou antibiotik stejné a je shodné s účinkem penicilinu G, ale navíc ještě působí na některé gramnegativní tyčinky, včetně *E. coli*. Proti enterokokům a listériím jsou dokonce účinnější, než penicilin G. Biologický poločas je jedna hodina, takže u lehčích infekcí je dávkování pouze po osmi hodinách a těžších infekcí se antibiotika podávají po každých šesti hodinách. Nižší dávky je možné podávat i u infekcí dolních močových cest, jelikož se aminopeniciliny hojně koncentrují v moči. Velká koncentrace antibiotik se dostává přes enterohepatální oběh z jater do žluči a dále žlučí do střev a často tím může ve střevech narušit běžnou mikrobiální flóru. Kromě dysmikrobie mohou mít další nežádoucí účinky jako alergie (Beneš, 2018; Neu, 1975). Když se amoxicilin zkombinuje s kyselinou klavulanovou, vzniká nové antibiotikum augmentin. Kyselina klavulanová účinně inhibuje bakteriální β -laktamázy, a tak společně s amoxicilinem dobře působí i proti kmenům *S. aureus*, které produkují peniciliázu (Farrell *et al.*, 1982).

8.1.2 Cefalosporiny

Cefalosporiny také patří mezi nejčastější baktericidní antibiotika. Jedná se o sloučeniny, které vznikly sloučením β -laktamového kruhu s dihydrothiazinovým kruhem. Mechanismus účinku je opět schopnost inhibice buněčné bakteriální stěny. Lze je rozdělit do čtyřech až pěti generací na základě jejich antimikrobiální účinnosti, reakci a odolnosti vůči bakteriálním mechanismům rezistence, a zvláště podle stability vůči hydrolýze β -laktamázy. Hlavní využití cefalosporinů je jako alternativa k penicilinům. Co se týče *S. aureus*, nepůsobí na jeho MRSA kmeny. Nadužíváním antibiotik hrozí rozvinutí závažných mechanismů rezistence u četných bakterií. Jejich vstřebatelnost je z GIT omezená, některá z nich byla však molekulárně upravena, a tak je možné je podávat orálně spolu s jídlem a dosáhnout až 50 % absorpce. Cefalosporiny většinou v organismu nepodléhají metabolickým změnám a jsou primárně vylučovány močí. Vzhledem k jejich nízké toxicitě se nežádoucí účinky moc nevyskytují nebo jsou mírné a trvají jen po dobu užívání antibiotika (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Marshall *et al.*, 1999).

Cefalosporiny 1. generace

Cefalosporiny 1. generace dobře reagují vůči stafylokokům, streptokokům, pneumokokům a některým dalším grampozitivním bakteriím, omezeně reagují pak vůči některým gramnegativním bakteriím, nicméně vzhledem k jejich narůstající rezistenci se již v klinické praxi téměř nevyužívají. Využití mají primárně v profylaxi před chirurgickým zákrokem. Antibiotika jsou z části, někdy i úplně odolná vůči stafylokokové penicilináze (Beneš, 2018; Graham *et al.*, 1992; Jindrák *et al.*, 2014; Quintiliani *et al.*, 1982).

Cefazolin

V České republice se jedná o jediného zástupce cefalosporinů 1. generace, který je podáván parenterální cestou. Je účinný proti *S. aureus* a koaguláza-negativním stafylokokům až na MRSA a MRSE kmeny, které jsou rezistentní na oxacilin. Většina streptokoků a pneumokoků je vůči němu také citlivá. Přednostně se využívá v profylaxi v chirurgickém prostředí. Při závažných stafylokokových infekcích, například při endokarditidě, je využíván jako alternativa oxacilinu. Průnik do tkání je podněcován zánětem, v klidovém režimu je omezený. Dávkuje se po šesti až osmi hodinách (Beneš, 2018; Ulloa *et al.*, 2020; Jindrák *et al.*, 2014).

Cefalotin

Cefalotin je možné využít jako alternativu cefazolinu pro alergiky, má totiž podobné vlastnosti, jeho působení je však z větší míry zaměřeno na grampozitivní bakterie. Je více odolný vůči stafylokokové penicilináze a tím je proti stafylokokům více účinný než cefazolin. Je také rychleji eliminován ledvinami, jelikož kromě glomerulární filtrace se zapojuje do eliminace i tubulární sekrece. Důsledkem je krátký biologický poločas zhruba třicet minut. Z části je cefalotin metabolizován také v játrech. Dávkování je po čtyřech až šesti hodinách. Nejčastější nežádoucí účinek je alergie (Beneš, 2018; Sadleir *et al.*, 2016).

Cefalosporiny 2. generace

Cefalosporiny 2. generace mají srovnatelnou účinnost s cefalosporinami 1. generace, ale navíc jsou účinné proti některým gramnegativním bakteriím, včetně těch, které produkují β -laktamázu (Jindrák *et al.*, 2014). Účinné jsou však jenom proti bakteriím produkujícím β -laktamázu třídy A, širokospektré β -laktamázy mohou antibiotikum hydrolyzovat (Beneš, 2018).

Cefuroxim

Cefuroxim je jedno z neúčinnějších antibiotik cefalosporinů 2. generace. Je podáván parenterální nebo orální formou. Je účinný proti grampozitivním bakteriím, některým gramnegativním bakteriím, včetně *E. coli* a anaerobním bakteriím. U *S. aureus* není účinný proti jeho MRSA kmenům. Je také využíván k profylaxi v chirurgii. Pokud není cefuroxim esterifikován, z GIT se nevstřebává. V organismu nemetabolizuje, a tím pádem je eliminován glomerulární filtrací i tubulární sekrecí a vyloučen rovnou močí. Nitrožilně se dává po šesti až osmi hodinách a perorálně po osmi až dvanácti hodinách. Nežádoucí účinky se projevují převážně u alergiků, a to ve formě průjmů, zvracení, nevolnosti a vyrážkou (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Perry *et al.*, 1996).

Cefalosporiny 3. generace

Cefalosporiny 3. generace mají vyšší účinnost proti gramnegativním bakteriím, dobře odolné jsou rovněž proti bakteriím produkujícím β -laktamázu třídy A, oproti cefalosporinům 1. a 2. generace mají však nižší účinek na grampozitivní bakterie, zejména stafylokoky, na které působí jen omezeně a klinicky se tedy nepoužívá. Mezi hlavní zástupce patří cefotaxim a ceftazidim (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Arumugham *et al.*, 2023; Klein *et al.*, 1995).

Cefalosporiny 4. generace

Cefalosporiny 4. generace mají ze všech cefalosporinů nejširší spektrum účinku a jsou nejvíce odolné vůči určitým bakteriálním mechanismům rezistence. Jsou vysoce účinné na gramnegativní i grampozitivní bakterie, včetně *S. aureus*. Významná je jejich odolnost vůči chromozomální β -laktamáze typu AmpC (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Giamarellou *et al.*, 1999).

Cefepim

Jedná se o širokospektré antibiotikum s vysokou účinností proti celé škále gramnegativních bakterií a proti streptokokům a stafylokokům (Jindrák *et al.*, 2014). Z GIT se nevstřebává, a tak se podává pouze parenterálně. Eliminován je hlavně ledvinami a vyloučen pak močí. Nežádoucí účinky nejsou většinou závažné (Beneš, 2018; Okamoto *et al.*, 1993; Wynd *et al.*, 1996). Dávkování cefepimu je po šesti až osmi hodinách (Jindrák *et al.*, 2014).

Cefalosporiny účinné proti MRSA (Cefalosporiny 5. generace)

Spektrum účinku je v této skupině antibiotik u jednotlivých látek velmi odlišné, a proto není obecně přijaté označení Cefalosporiny 5. generace. Spojuje je ovšem jejich aktivita proti stafylokokové PBP2a, kterou produkují právě MRSA kmeny. Při závažných stafylokokových infekcích je vhodné je využívat v kombinaci s jinými antibiotiky (Bavaro *et al.*, 2024; Beneš, 2018).

Ceftarolin

Ceftarolin je účinný proti penicilin rezistentním MRSA kmenům a pneumokokům. Dále má spektrum účinku téměř totožný s cefalosporiny 4. generace. Využívá se k léčbě závažných a složitých infekcí kůže a měkkých tkání způsobených stafylokoky, rovněž také akutním komunitním pneumoniím (Jindrák *et al.*, 2018; Soriano, 2021; Cilloniz *et al.*, 2022). Antibiotikum se podává nitrožilně ve formě prodrug, což je ceftarolin-fosamil, který vznikl fosforylací ceftarolinu, aby se lépe rozpouštěl ve vodném prostředí. V krevním řečišti se pak vlivem plazmatických fosfatáz odštěpí fosforylová skupina a poté působí již samostatný ceftarolin. Dávkuje se po 12 hodinách a eliminace probíhá z většiny glomerulární filtrací v ledvinách přímo do moče, zlomek jde pak do žluče. Nežádoucí účinky se moc nevyskytují a při výskytu jsou většinou mírné (Beneš, 2018).

8.1.3 Karbapenemy

Spektrum účinku karbapenemů je velmi široké a mezi β -laktamovými antibiotiky jsou nejúčinnější, působí proti většině aerobním i anaerobním bakteriím. Jsou i velmi odolné vůči serinovým β -laktamázám. Molekulární jádro tvoří spojený β -laktamový a dihydropyrolový kruh. Karbapenemy se používají k léčbě těžkých infekcí způsobených obecně velmi rezistentními kmeny bakterií, infekce mají často nozokomiální původ. Nepůsobí však na stafylokokové MRSA kmeny a na enterokoky. Epidemiologicky velké riziko hrozí při nadužívání těchto antibiotik, kdy se mohou začít selektovat přirozeně rezistentní druhy bakterií nebo se u nich rozvine sekundární rezistence. Podávají se pouze intravenózně, jelikož z GIT se vstřebávají velmi omezeně. Pronikání do tkání je podněcováno zánětem. Vylučován je močí, ale přesto zůstává jeho koncentrace ve žluči poměrně vysoká. Nežádoucí účinky jsou vcelku mírné (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Zhanel *et al.*, 2007).

Meropenem

Meropenem je využíván k léčbě infekcí nozokomiálního původu, které mají závažný průběh a ohrožují lidský život. Dávkuje se po šesti až osmi hodinách (Jindrák *et al.*, 2014). Mechanismem účinku je inhibice syntézy buněčné stěny. Jedná se o látku s nízkou toxicitou a nežádoucí účinky nejsou většinou vážné, takže její použití v klinické praxi je relativně bezpečné (Beneš, 2018; Steffens, 2021).

Ertapenem

Ertapenem má oproti ostatním karbapenemům větší molekulu, což způsobuje vyšší vazebnost na bílkoviny v plazmě, tím se značně prodlužuje biologický poločas a zhoršuje prostupnost přes buněčnou stěnu nefermentujících gramnegativních bakterií, je tak vůči těmto bakteriím neúčinný. Účinný je proti stafylokokovým kmenům MSSA a MSSE, dále proti enterobakteriím, hemofilům, streptokokům, neisseriím a také pneumokokům. Podává se intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně, nežádoucí účinky jsou rovněž mírnější (Parakh *et al.*, 2009; Beneš, 2018).

8.1.4 Aminoglykosidy

Aminoglykosidy dobře účinkují proti stafylokokům, enterobakteriím, mykobakteriím a pseudomonádám. Využívají se při léčbě stafylokokové bakteriémie a endokarditidy. Působí na ribozomy a tím narušují bakteriím proteosyntézu, dále narušují i buněčnou stěnu bakteriální buňky. Z GIT se nevstřebávají, takže se podávají intravenózně nebo intramuskulárně. Eliminovány jsou převážně glomerulární filtrací v ledvinách. Mezi nežádoucí účinky patří toxicita vůči ledvinám a vnitřnímu uchu. Vzhledem k jejich toxicitě se podávají jednou denně (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Gonzalez *et al.*, 1998).

Gentamicin

Gentamicin je dnes, díky jeho intenzivnímu antibakteriálnímu účinku a finanční dostupnosti, nejpoužívanější aminoglykosidové antibiotikum na světě. Používá se proti závažným stafylokokovým infekcím, sepsím a endokarditidám. Riziko spojené s užíváním gentamicinu představuje jeho relativně velká toxicita, při správném použití je však možné toxické účinky výrazně zmírnit a zredukovat. Často se používá v kombinaci s jinými antibiotiky, například u stafylokokových infekcí se užívá spolu s peniciliny nebo glykopeptidy. U gramnegativních bakterií se podává jednou denně a u grampozitivních po osmi hodinách (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; de Visser *et al.*, 1985).

8.1.5 Fluorochinolony

Fluorochinolony jsou syntetická baktericidní antibiotika se širokým spektrem účinku. Mají vliv na enzymy tvořící strukturu nukleové kyseliny bakteriálních buněk. Účinné jsou zejména proti gramnegativním bakteriím a některým grampozitivním bakteriím, včetně *S. aureus*. Nadužívání vede k růstu bakteriální rezistence, je tedy nutné fluorochinolony podávat cíleně. U dětí je léčba těmito antibiotiky kontraindikována kvůli riziku toxicity na dětské nosné klouby a zvýšení rezistence patogenních kmenů. U většiny fluorochinolů je vstřebávání z GIT velmi dobré a stejně dobré je i jejich pronikání do tkání včetně kostí a chrupavek. Způsob eliminace je u jednotlivých látek odlišný. Nežádoucí účinky jsou nespecifické a dočasné a ve srovnání s ostatními antibiotiky standardní, závažné nežádoucí účinky jsou vzácné (Beneš, 2018; Bacci *et al.*, 2015; Jindrák *et al.*, 2014).

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin je nejpoužívanější fluorochinolonové antibiotikum. Působí hlavně na gramnegativní bakterie, účinek proti *S. aureus* a dalším stafylokokům je nespolehlivý. Působí inhibičně na bakteriální enzym DNA gyrázu. Podává se perorálně po osmi až dvanácti hodinách. Jeho vstřebávání je u každého pacienta individuální. Rychle prostupuje do tkání díky nízké vazebnosti na bílkoviny v plazmě, do krevního řečiště proniká omezeně, ale při zánětu se koncentrace zvyšuje. Vylučování probíhá hlavně močí. Vážné nežádoucí účinky se vyskytují jenom zřídka, obecně je lék vcelku bezpečný (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Campoli-Richards *et al.*, 1988).

Moxifloxacin

Moxifloxacin je poměrně nově užívané antibiotikum s dobrým účinkem na grampozitivní bakterie, s výjimkou MRSA a koaguláza-negativních kmenů *S. aureus*, dále je účinný proti mnohým gramnegativním bakteriím a působí i na mykoplazmata. Využívá se zvláště k léčbě respiračních infekčních onemocnění. Podává se perorálně nebo nitrožilně jednou denně. Z GIT se vstřebává velmi dobře bez závislosti absorpce na příjmu potravy. Až polovina dávky moxifloxacinu se v organismu metabolizuje na antibakteriálně neaktivní metabolity. Eliminován je ledvinami a játry, další část je pak eliminována žlučí a stolicí. Nežádoucí účinky jsou téměř shodné s ostatními fluorochinolonovými antibiotiky až na větší riziko neurotoxického a kardiotoxického působení léku (Balfour *et al.*, 1999; Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014).

8.1.6 Glykopeptidy

Glykopeptidy mají primární baktericidní účinek většinu grampozitivních bakterií včetně stafylokoků nebo streptokoků. U stafylokoků působí i na jeho MRSA kmeny. Mají poměrně velkou molekulu složenou z peptidového řetězce obklopeného několika aromatickými kruhy, které jsou navzájem propojeny a svrchní vrstvu molekuly tvoří cukry nebo aminocukry. Vzhledem k větší velikosti molekuly glykopeptidů jsou k nim gramnegativní bakterie přirozeně rezistentní, jelikož glykopeptidová molekula není schopná proniknout skrze poriny na vnější membráně bakterií. Na grampozitivní bakterie působí inhibicí syntézy buněčné

stěny. Antibiotika se podívají intravenózně, jelikož z GIT se nevstřebávají. Biologickými bariérami prostupují docela špatně. Vylučování probíhá převážně močí. Mezi nežádoucí účinky patří alergie a případná orgánová toxicita (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Henson *et al.*, 2015).

Vankomycin

Vankomycin je většinou využíván jako alternativa k ostatním antibiotikům, činí se tak v případech, kdy je patogen k danému antibiotiku rezistentní nebo je pacient na látku alergický. Nejčastěji se používá k léčbě závažných infekčních onemocnění, které vyvolávají grampozitivní bakterie nebo k profylaxi v ortopedických a kardiologických chirurgických oborech. Dobře působí i na stafylokokové MRSA kmeny. Jako první volba se většinou nevyužívá z důvodu jeho toxicity, i když v dnešní době se purifikací léků už tolik nevyskytuje. Kromě inhibice syntézy buněčné stěny množících se bakterií, je schopný také v menší míře inhibovat syntézu bakteriálního RNA v cytoplazmě. Podává se po šesti až dvanácti hodinách především nitrožilně, jelikož z GIT se vstřebává minimálně, naopak z krevního řečiště do tkání proniká dobře. Eliminován je převážně glomerulární sekrecí ledvinami. Mezi možné nežádoucí účinky patří alergie, flebitida v místě podání antibiotika, pokles leukocytů nebo trombocytů v krvi a toxicita, která postihuje hlavně ledviny, ale ve většině případech je reverzibilní (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Cunha, 1995).

Teikoplanin

Teikoplanin je z hlediska molekulární struktury, mechanismu i spektra účinku velmi podobný vankomycinu, je však mnohem více účinný na enterokoky, streptokoky a pneumokoky. Stejně jako vankomycin, působí dobře na MSSA i MRSA kmeny. Podává se intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně. Vylučován je močí. Ve srovnání s vankomycinem má výrazně méně nežádoucích účinků včetně toxických účinků (Beneš, 2018; Shea *et al.*, 1995).

8.1.7 Oxazolidinony

Oxazolidinony jsou relativně nová syntetická antibiotika se silným účinkem proti mnohým multirezistentním grampozitivním bakteriím včetně stafylokokových MRSA kmenů. Antibiotika jsou bakteriostatická a inhibují bakteriální proteosyntézu. Mají vysokou biologickou dostupnost i prostupnost do tkání a orgánů, mohou se tedy podávat s vysokým účinkem jak parenterálně, tak i perorálně. Mohou způsobit závažné nežádoucí účinky jako například myelosupresi (Jindrák *et al.*, 2014; Roger *et al.*, 2018; Renslo, 2010). Nežádoucí účinky jsou spojovány s inhibičním působením oxazolidinonů na mitochondrie lidských buněk (Beneš, 2018).

Linezolid

Jedná se o první antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů, které bylo uvedeno do klinické praxe. Většinou se využívá jako alternativní volba v případě, kdy nelze použít peniciliny nebo glykopeptidy. Je účinný výlučně proti grampozitivním bakteriím a mykobakteriím. Účinnost vykazují i proti stafylokokovým MRSA kmenům, u kterých se rezistence vůči linezolidu vyskytuje jenom vzácně. Bakteriální proteosyntézu narušuje působením na ribozomy. V klinické praxi se používá primárně k léčbě nekrotizující pneumonie vyvolané kmeny *S. aureus*, které produkují toxin Pantonův-Valentinův leukocidin. Z GIT se vstřebává téměř úplně bez závislosti na příjmu potravy a jeho prostupnost do tkání i buněk je rychlá, takže je vhodný pro perorální podání a dává se obvykle po 12 hodinách. Eliminován je především ledvinami a nežádoucí účinky jsou obvykle lehké, vzácně však může dojít k laktátové acidóze, což závažný a bez adekvátní léčby život ohrožující stav (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Zahedi Bialvaei *et al.*, 2017; Santini *et al.*, 2017).

8.1.8 Linkosamidy

Linkosamidy jsou bakteriostatická antibiotika, která inhibují proteosyntézu bakterií. Patří sem linkomycin a klindamycin. Působí proti grampozitivním kokům, anaerobním bakteriím i proti některým prvokům (Jindrák *et al.*, 2014; Spížek *et al.*, 2017). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže a narušení vaginální a střevní mikroflóry, nepatří však mezi toxická antibiotika (Beneš, 2018).

Klindamycin

Klindamycin se velmi dobře vstřebává z GIT a snadno proniká do měkkých tkání, taktéž i do kostí, kloubů, abscesů a empyémů. Vzhledem k jeho dobré prostupnosti do tkání se používá k léčbě komplikovaných stafylokokových infekcí, kam se jiná β -laktamová antibiotika těžce dostávají. Často je pak využíván k léčbě gynekologických infekcí. U bakterií je klindamycin schopný omezovat tvorbu některých toxinů, a tak je v kombinaci s jinými antibiotiky využíván k léčbě toxického šoku vyvolaného stafylokoky nebo streptokoky. Dávkuje se po šesti až osmi hodinách. V organismu podléhá metabolizaci, kdy dva ze sedmi celkových metabolitů vykazují antibiotickou aktivitu, která je často vyšší než u samotného klindamycinu. Vylučován je z větší části stolicí a zbytek je vyloučen močí. Vykazuje většinou pouze mírné nežádoucí účinky (Beneš, 2018; Jindrák *et al.*, 2014; Soper, 1992).

8.2 Ostatní protistafylokoková antibiotika

8.2.1 Kotrimoxazol

Kotrimoxazol obsahuje dvě látky v poměru 1:5, jedná se o kombinaci chemoterapeutika trimetoprimu a sulfonamidu sulfametyoxolu. Ze stafylokokových infekcí je využíván k léčbě méně závažných infekcí způsobených citlivými MRSA kmeny. Dále je využíván k léčbě močových infekcí nebo pneumocystových pneumonií, v ostatních případech se používá primárně v kombinaci s jinými antibiotiky. Podává se perorálně nebo parenterálně po dvanácti hodinách (Jindrák *et al.*, 2014). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy nebo vyrážky na kůži (Howe *et al.*, 1996).

8.2.2 Rifamyciny

Rifamyciny jsou baktericidní antibiotika se širokým spektrem účinku, avšak mnohé bakterie jsou schopny si k nim snadno vyvinout rezistenci. Používají se hlavně k léčbě tuberkulózy a mykobakterií, kde jsou téměř nenahraditelné. Mechanismem účinku je inhibice transkripce vazbou antibiotika na RNA polymerázu, která pak vede k lýze bakteriální buňky. Z krevního řečiště lehce prostupují do tkání i buněk, přesto se primárně podávají perorálně. Vylučovány

jsou hlavně do žluči, odkud pak putují do střev. Nežádoucí účinky nejsou zpravidla vážné ani tak časté (Beneš, 2018; Surette *et al.*, 2021).

Rifampicin

Rifampicin je nejvýznamnějším lékem pro léčbu tuberkulózy, lepry a mykobakterií, může však být použit i pro léčbu těžkých stafylokokových infekcí. Z trávicího traktu se vstřebává dobře a velmi snadno proniká do tkání, nevyjímaje kosti a klouby. Měl by se podávat cíleně a obezřetně, jelikož u bakterií může rychle vzniknout rezistence (Beneš, 2018; Stettler *et al.*, 2014).

9 Patogeneze

Nejčastější onemocnění vyvolaná *S. aureus* jsou hnisavá nebo se jedná o otravy z potravin, kde riziko hrozí převážně u mléčných a masných výrobků. Na otravě jídlem se podílí konkrétně jeho enterotoxin. Hnisavá onemocnění postihují kůži, měkké tkáně a kosti. Časté příčiny vzniku stafylokokových infekcí jsou poranění, kam patří operační rány, ale i například popáleniny, dále virové infekce, imunodeficience, *diabetes mellitus*, malignity a cizí tělesa, kde se může jednat o implantované předměty, protézy, katetry nebo i klasické stehy. Dokonce i užívání antibiotik může být rizikovým faktorem, protože je potlačována normální mikrobiální flóra (Votava *et al.*, 2003; Vos *et al.*, 2009; Rosypal *et al.*, 1981; Murray *et al.*, 2003).

Pro stafylokoky je typická tvorba abscesů, jedná se o uzavřená zánětlivá ložiska plná nažloutlého nezapáchajícího hnisu. Obsahem hnisu jsou rozpadající se leukocyty, konkrétně neutrofilů a bakteriální buňky. Mezi zanícenou tkání se nachází nekrotické jádro abscesu obklopené vrstvou z fibrinu a fibroblastů. Když se jedná o chronický průběh stafylokokové infekce, může si tělo vybudovat ke stafylokokovým antigenům přecitlivělost podílející se na vzniku příznaků (Votava *et al.*, 2003; Kobayashi *et al.*, 2015).

Charakteristická je také tvorba biofilmu, který *S. aureus* tvoří na povrchu tkáně, můžeme se s nimi setkat například u endokarditidy. Během infekce je tak chráněn před fagocytózou. Biofilm však dokáže vytvořit i na předmětech, takže je schopný

kolonizovat zdravotnické náčiní (Cheung *et al.*, 2021). Díky biofilmu je také zvýšená odolnost bakterií vůči podávaným lékům (Wu *et al.*, 2024).

Existují skupiny lidí mající ke stafylokokovým infekcím jisté predispozice. Jedná se například o dialyzované pacienty, HIV-pozitivní pacienty, intravenózní uživatele drog, lidé trpící *diabetes*, lidé se závislostí na alkoholu a v neposlední řadě jedinci s poruchou imunitního systému, která zapříčiňuje sníženou chemotaxi nebo fagocytózu (Beneš, 2009).

10 Patogenita

S. aureus je hlavním původcem infekcí kůže, infekcí měkkých tkání, bakteriémie, infekční endokarditidy, septických onemocnění, abscesů, osteomyelitidy a dalších. Lokální kožní infekce jsou většinou méně závažné a brzy samy odezní. Problém může nastat tehdy, kdy se skrz kožní infekci dostane patogen do hlubších tkání a do krevního řečiště (Kwiecinski *et al.*, 2020; Tong *et al.*, 2015; Čermák *et al.*, 2008).

Když se *S. aureus* objeví v krevním řečišti, hrozí rozvoj sepse, což je systémová zánětlivá reakce na infekci. Sepse vyvolává paradoxní imunopresivní odpověď organismu a může současně způsobit i zánět. Imunosuprese v kombinaci se zánětem vede ke kolaterálnímu poškození lokálních tkání, a tím se hostitel stává proti patogenu i sekundárním infekcím bezbranný. Zánětlivá odpověď pak může rozhodit rovnováhu srážlivosti krve, což může vést ke vzniku mnohých krevních sraženin v cévách. Jedná se pak o život ohrožující stav, protože sraženiny zneschopňují průtok krve, a tím se vyčerpává kyslík v orgánech. Organismus tak vyčerpává svoje prostředky ke srážení krve a hrozí tím pádem krvácení, které dále zhoršuje stav orgánů. Důležitou roli při boji se sepsí hraje endotel vystýlající cévy, jelikož má protizánětlivé účinky a účinky zvyšující srážlivost krve, avšak při nadměrném zánětu se endotel poškodí a dochází k prosakování cév a tím není schopný udržet správný krevní tlak. Imunitní reakci, srážlivost krve a endotel mohou ovlivňovat také mnohé mechanismy virulence *S. aureus*. Kromě sepse může přítomnost *S. aureus* v krevním řečišti způsobit závažnou infekci srdečních chlopní, tedy endokarditidu (Kwiecinski *et al.*, 2020).

10.1 Infekční endokarditida

Infekční endokarditida je jedno z nejzávažnějších onemocnění *S. aureus* postihující srdeční chlopně (Beneš, 2009). Za poslední dobu se výskyt endokarditidy způsobené *S. aureus* zvýšil na 25-35 %. Objevuje se nejvíce u starších pacientů, pacientů s umělými chlopněmi, u intravenózních uživatelů drog a hospitalizovaných pacientů. Faktory stěžující diagnostiku jsou horečka a malátnost, které se mohou objevit v počáteční fázi onemocnění. Nástup u endokarditidy způsobené *S. aureus* je ale na rozdíl od ostatních méně virulentních původců rychlý. I když jsou srdeční chlopně už postiženy, kromě horečky nemusí mít pacient zatím žádné další příznaky (Lowy, 1998). Závažná komplikace může nastat při vzniku embolií, které se krevním řečištěm mohou dostat do dalších orgánů (Beneš, 2009).

10.2 Bakteriémie

Jeden z nejlépe popsaných projevů infekce *S. aureus* je právě bakteriémie (Tong *et al.*, 2015). Mortalita je zde poměrně vysoká, pohybuje se od 11-43 %. Rizikové faktory související se zvýšenou úmrtností jsou vyšší věk zhruba nad 50 let, ložiska infekce, která není možné odstranit a také závažná srdeční onemocnění. Naopak co se zvýšenou úmrtností nespojuje, je bakteriémie způsobená methicillin-rezistentními kmeny *S. aureus*. Poměrně vysoká je také četnost spojených komplikací, která se pohybuje mezi 11-53 %. U pacientů, kteří nemají endokarditidu, je až 31% šance, že budou mít příznaky metastatické infekce. Zásadní souvislost se zvyšujícím se procentem bakteriemických infekcí je katetrizace. Míra komplikací i úmrtnosti je však u katetrových infekcí nižší, rovněž je nízká i pravděpodobnost vzniku endokarditidy (Lowy, 1998). Kromě katetrizace existují další příčiny vzniku bakteriémie související s nemocniční péčí, například po chirurgických zákrocích. S nemocniční péčí souvisí více jak 50 % případů bakteriémie (Murray *et al.*, 2003)

10.3 Impetigo

Infekce probíhá pouze na svrchní vrstvě kůže epidermis, lokalizována je hlavně na obličeji a končetinách. Postihuje především malé děti se špatnou osobní hygienou. Z počátku se objeví pouze malý puchýř, který se postupně naplní hnisem. Po

prasknutí puchýře se objeví nažloutlá krusta. Puchýře se mohou rychle šířit po těle a poškrábáním nebo přímým kontaktem jsou snadno přenosné, tím se tedy jedná o velmi nakažlivé onemocnění (Beneš, 2009; Murray *et al.*, 2003; Johnson, 2020).

10.4 Folikulitida, furunkl, karbunkl

Jedná se o infekce začínající hnisavým zánětem v povrchové oblasti vlasového folikulu. U folikulitidy se tato infekce dále nešíří a zůstává v okolí vlasového kořínku. Furunkl tvoří na kůži zánětlivá ložiska mívající pod sebou nekrotickou tkáň, jeli vedle sebe více furunklů, jedná se o karbunkl, který zasahuje i do hlubších podkožních tkání kde rozvíjí celou síť abscesů. Furunkl i karbunkl mohou postihnout i jiné chlupy na těle, zejména na místech se silnější kůží. (Beneš, 2009; Murray *et al.*, 2003; Luelmo-Aguilar *et al.*, 2004; Troxell *et al.*, 2024).

10.5 Mastitida

Mastitida představuje zánět mléčné žlázy, který postihuje zhruba 1-3 % kojících žen a může způsobit ukončení kojení. Infekce se objevuje zpravidla druhý nebo třetí týden po porodu. Projevuje se bolestivostí a zarudnutím prsu, v nějakých případech hrozí i vznik abscesu (Votava *et al.*, 2003; Beneš, 2009; Spencer, 2008).

10.6 Pneumonie

Onemocnění často vzniká po závažném narušení epitelu dýchacích cest, například po chřipce (Beneš, 2009). Jedná se o nebezpečnou akutní infekci plic, která může často končit i úmrtím (Vlaeminck *et al.*, 2020). Velké riziko vzniká v případě, kdy se z onemocnění vyvine syndrom respiračního selhání (ARDS) nebo septický šok. Pneumonie často vzniká šířením bakterií krevním řečištěm, bakterie se do oběhu nejčastěji dostávají z pravostranné endokarditidy. V tomto případě bývají silně zasaženy plíce, kde se v dolních částech tvoří těžko léčitelné abscesy. Příznaky spojené s pneumonií jsou nadále rozpady tkáně, abscesy nebo rozvoj empyému (Beneš, 2009; Pickens *et al.*, 2022).

10.7 Stafylokoková enterotoxikóza

Stafylokoková enterotoxikóza patří mezi intoxikace vztahující se k výživě. Týká se převážně mléčných a vaječných výrobků. Příčinou často bývá nevhodná manipulace s potravinami. Modelovou situací může být člověk připravující jídlo s hnisavou afekcí na ruku. *S. aureus* se z hnisavé rány na rukou dostane do jídla, kde se pomnoží a započne produkci enterotoxinu odolného ke zvýšené teplotě. Na rozdíl od samotného stafylokoka je jeho enterotoxin schopný bez následků projít varem. Po pozření takto infikované potravy netrvá dlouho, než se začnou projevovat první příznaky stafylokokové enterotoxikózy, její inkubační doba činí totiž pouhé tři hodiny. Projevuje se zvracením a průjmy bez zvýšené teploty. Pokud netrpí člověk dalšími závažnými onemocněními, potíže ustávají vcelku rychle. Riziko představuje hlavně dehydratace a iontová nerovnováha (Beneš, 2009; Argudín *et al.*, 2010).

10.8 Stafylokokový syndrom toxického šoku (TSS)

Onemocnění je také způsobené toxiny. Nejznámější toxin a příčina TSS byly již popsány u faktorů virulence *S. aureus*. Projev je rychlý a začíná zhoršujícími se horečkami, nízkým krevním tlakem, skarlatiniformním exantémem a zánětem spojivek. Jak onemocnění postupuje, orgány přestávají správně fungovat a může dojít i jejich selhání. Jde tu tedy o čas, a tak je nutné co nejdříve stanovit diagnózu a zahájit léčbu (Beneš, 2009; Hansen *et al.*, 2020).

10.9 Stafylokokový syndrom opařené kůže (SSSS)

Syndrom způsobují vzácnější kmeny *S. aureus*, produkující exfoliatiny způsobující kožní infekce. Infekce mohou být v menším měřítku, třeba v podobě puchýřů, ale jsou schopny zasáhnout i celý organismus a rozvinout právě syndrom opařené kůže. Nemoc má poměrně rychlý a náhlý nástup, ze začátku se objeví zarudnutí a zánět kolem úst, během dalších 48 hodin se však SSSS rozšíří po celém těle. Zasažená pokožka se začne oddělovat od škáry, která na poškozeném místě zůstává úplně holá. Klasické příznaky infekce, jako je horečka, nemusí být u SSSS přítomny. Nemoc postihuje především malé děti, typicky novorozence, kde zdrojem infekce je zbytek pupeční šňůry nebo kontaminovaná kůže nejčastěji ošetřujícího personálu. Velké riziko, většinou končící úmrtím, vzniká vytvořením

sekundární bakteriální infekce na obnažené *dermis*, celková úmrtnost u SSSS je však menší než 5 %. (Beneš, 2009; Murray *et al.*, 2003).

10.10 Lokální katetrové infekce

Zánět probíhá pouze v místě vpichu katetru do kůže. Doprovází jej zvýšená teplota, tvorba hnisu a místo vpichu je oteklé a bolestivé. V krevním obrazu je zvýšený počet leukocytů a zvýšená hladina zánětlivých parametrů (CRP a PCT). Když katetrizace trvá delší dobu, objeví se riziko vzniku tunelové infekce. Bakterie se začnou extraluminálně šířit podél katetru a často tak vzniká lokální celulitida. Mikroby se můžou dále vyskytovat na povrchu intraluminální části katetru. Způsobují tak katetrovou kolonizaci nevykazující však žádné projevy infekce (Čermák *et al.*, 2008).

10.11 Systémové katetrové infekce

Mezi takové infekce patří například katetrová seps. Vzniká po kolonizaci kanyly, kdy se bakterie začnou šířit do krevního řečiště a způsobují septický stav vykazující stejné příznaky jako u klasické stafylokokové sepse (Čermák *et al.*, 2008; Esposito *et al.*, 2013).

Dále sem patří septická trombóza, jedná se o závažnou intravaskulární infekci schopnou zasáhnou i centrální žíly a tepny. Onemocnění se nejčastěji objevuje u pacientů trpících dlouhodobou nebo přetrvávající bakteriemií či fungemií. V některých případech může dojít k vypuknutí infekce až po vyjmutí katetru, k vnitřnímu povrchu cévy může být totiž přichycený infikovaný trombus nebo absces, který se odstraněním katetru uvolní do krevního řečiště. V případě, že se u pacienta objeví bolest, otok a zarudnutí na nějaké části těla, jedná se pravděpodobně o postižení periferních žil. Jestliže pacient trpí horečkami, jedná se většinou o absces. Septická trombóza u pacientů s arteriálním katetrem je možná poznat tím, že se jim na rukách objevují pseudoaneurysmata nebo embolické léze. Riziková komplikace může nastat septickou plicní embolií či dalšími metastatickými infekcemi (Čermák *et al.*, 2008; Gompelman *et al.*, 2021).

Bylo zjištěno, že příčinnou až dvou třetin endokarditid, jejichž vznik je spojen s nemocniční péčí, jsou právě cévní katetry kolonizované *S. aureus*. Jestliže u

pacientů přetrvává bakteriémie nebo fungemie, či se jedná o septické pacienty s orgánovou dysfunkcí, je nutné katetr vyjmout. Závažná komplikace spojená s cévní katetrizací nastává tehdy, pokud se klinický stav pacienta nezlepší ani po několika dnech po odstranění katetru nebo jsou stále pozitivní hemokultivace (Čermák *et al.*, 2008). Větší náchylnost ke katetrovým infekcím mají pacienti, kteří častou katetrizací potřebují nutně k jejich léčbě. Jedná se nejčastěji o dialyzované pacienty, dále o pacienty s parenterální výživou a pacienty podstupující chemoterapii (Gompelman *et al.*, 2021).

10.12 Osteomyelitida

Osteomyelitida postihuje kosti a kostní dřeň, vzniká šířením patogenních bakterií krevním řečištěm nebo se může jednat o sekundární infekci nějakého poranění či rozšíření infekce v blízkém okolí. U dětí je častá příčina kožní infekce, onemocnění pak postihuje zejména vysoce prokrvenou růstovou oblast metafýzy dlouhých kostí. Začíná náhlou bolestí místa s postiženou kostí a vysokou horečkou. U dospělých osteomyelitida postihuje zvláště obratle a málokdy dlouhé kosti. Mezi příznaky rovněž patří horečka a dále usilovná bolest zad (Murray *et al.*, 2003; Dym *et al.*, 2017).

11. Praktická část

11.1 Metodika

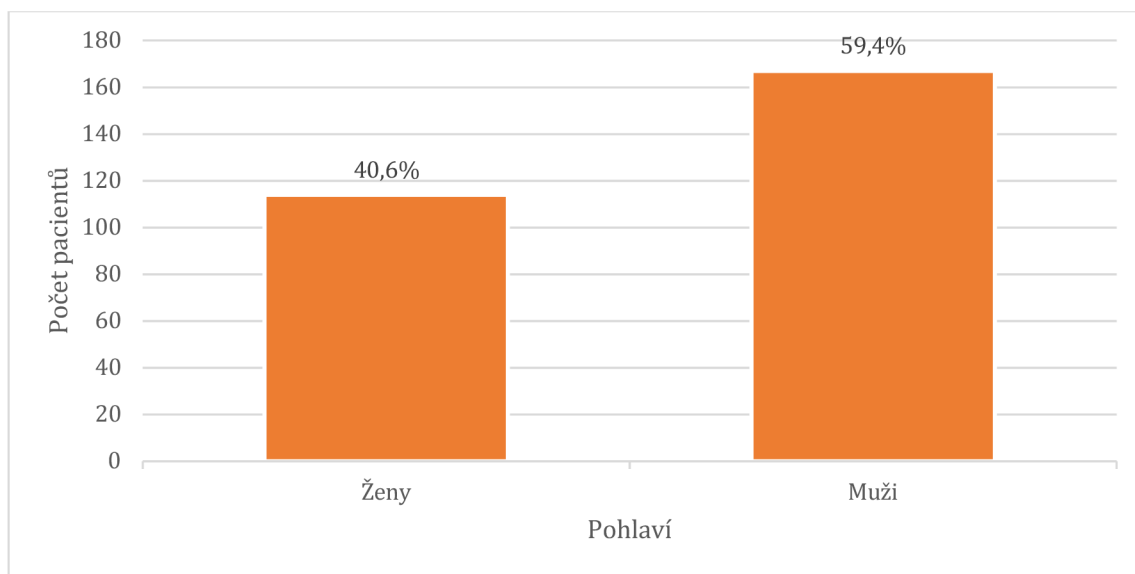
Praktická část zahrnuje sběr, hodnocení a retrospektivní analýzu dat z lékařské dokumentace za období od 1.1.2017 do 31.12.2022. Dokumentace byla poskytnuta Nemocnicí Tábor a.s. a její data byla uspořádána do tabulek, které byly následně využity pro zhotovení grafů a rovněž ke statistickému zhodnocení výsledků. Zpracování dat vedlo k zodpovězení výzkumných otázek a porozumění souvislostem s etiologií *S. aureus*. Ke statistickému zhodnocení byl použit chí-kvadrát test dobré shody, kde byla zjišťována závislost věku a pohlaví na vzniku stafylokokové infekce pro ověření daných hypotéz. Pro vypočítání chí-kvadrátu byl použit Microsoft Excel. Vývoj methicillin-rezistentních kmenů *S. aureus* byl porovnán s evropskou databází EARS-Net.

Celkem se jednalo o 281 pacientů u kterých bylo zjišťováno pohlaví, věk, zdroj infekce, podívaná antibiotika, citlivost na oxacilin, počet recidiv, počet infekcí nozokomiálního původu, počet úmrtí na stafylokokovou sepsi a jestli byla provedena echokardiografie k vyloučení endokarditidy

12. Výsledky

12.1 Pohlaví pacientů

Graf 1 znázorňuje počet hospitalizovaných pacientů v závislosti na pohlaví se stafylokokovou infekcí v NT, a.s. Dohromady se jednalo o 281 pacientů, z toho 167 mužů a 114 žen.

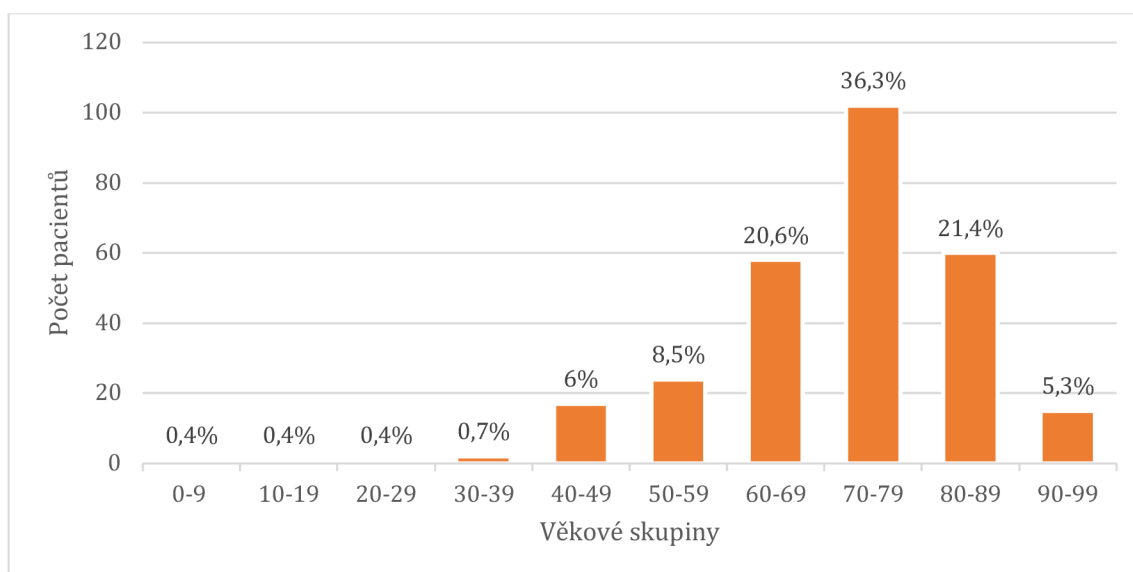


Graf 1: Rozdíl pohlaví pacientů se stafylokokovou infekcí v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 1 vyplývá, že mužů je více o 18,8 %. Tudíž by podle zpracovaných dat mělo pohlaví se vznikem onemocnění souviset, avšak je obecně známo, že tomu tak není a vznik stafylokokových infekcí čistě na pohlaví nezávisí.

12.2 Věk pacientů

Graf 2 znázorňuje závislost vzniku stafylokokové infekce na věku pacienta.

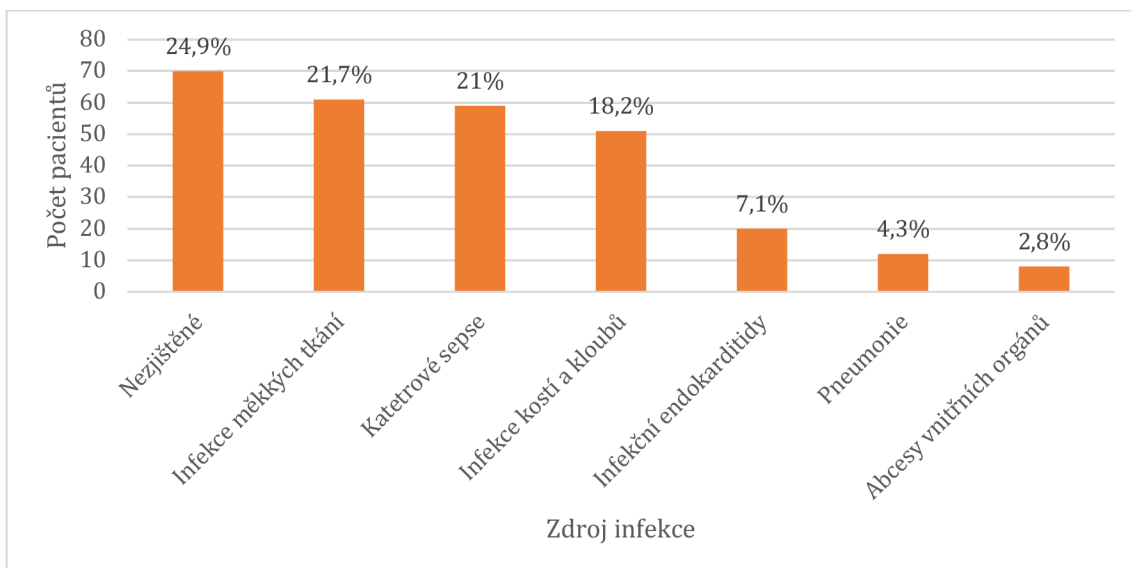


Graf 2: Věkové kategorie pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Výsledky z Grafu 2 ukazují na to, že věk pacientů opravdu souvisí s infekcí *S. aureus*. Lidé vyššího věku mají větší predispozice ke vzniku stafylokokových infekcí. Z grafu vyplývá, že nejrizikovější věková skupina v NT, a.s. jsou lidé ve věkové skupině 70-79 let, kde se jedná o 36,3 %.

12.3 Zdroj infekce

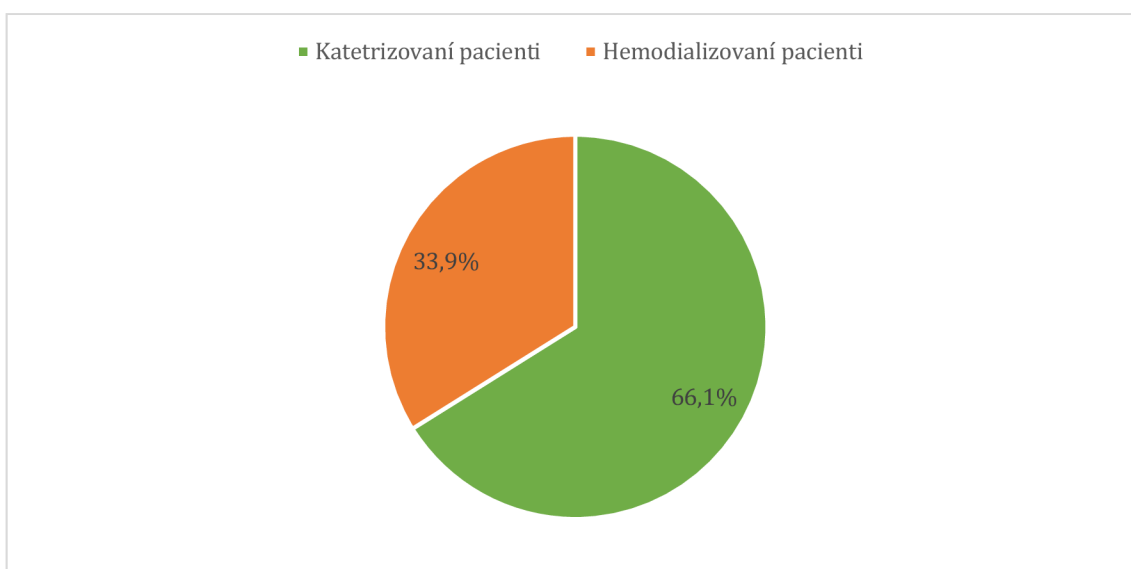
Graf 3 ukazuje početnost různých zdrojů stafylokokové infekce.



Graf 3: Zdroje infekcí u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z grafu 3 vyplývá, že nejvíce infekcí v NT, a.s. má neznámý zdroj. Velmi početné zdroje stafylokokových infekcí jsou pak infekce měkkých tkání, katetrové sepse a infekce kostí a kloubů. Menší podíl mají pak infekční endokarditidy, pneumonie a abscesy vnitřních orgánů.

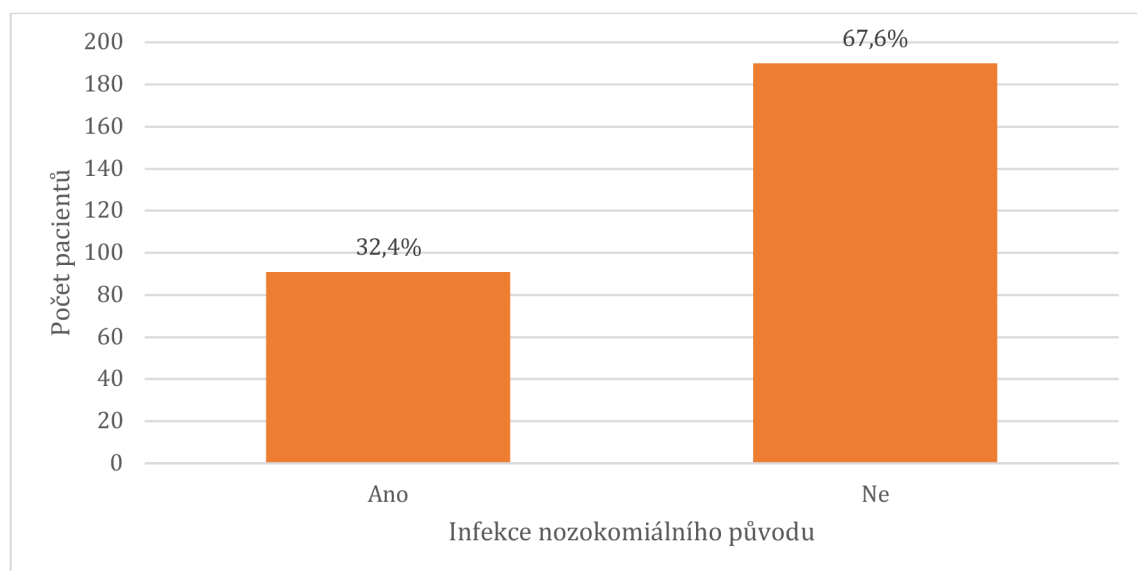
Graf 4 znázorňuje jaká část pacientů s katetrovými sepsími pochází ze samotné katetrizace a jaká část z hemodialýzy.



Graf 4: Podíl původu katetrových sepsí u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Jelikož katetrové sepsy jsou nozokomiálního původu a mohou mít pro pacienty závažné následky, Graf 4 znázorňuje jaký je rozdíl původu infekce u katetrových sepsí. 66,1 % katetrových sepsí pochází z katetrizace pacientů, takže jde o celé dvě třetiny. Zbývající třetinu zaujmají hemodializovaní pacienti.

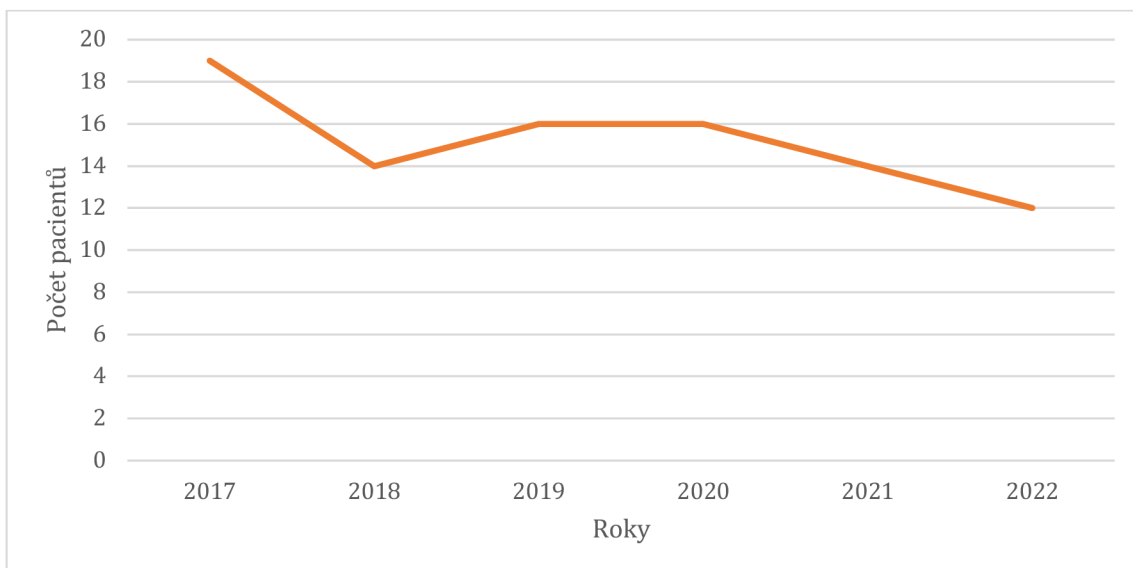
Graf 5 znázorňuje počet infekcí spojených s nemocniční péčí v NT, a.s.



Graf 5: Počet infekcí nozokomiálního původu u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 5 vyplývá, že třetina celkových infekcí je nozokomiálního původu, jedná se tedy o 32,4 %.

Graf 6 ukazuje vývoj infekcí nozokomiálního původu.

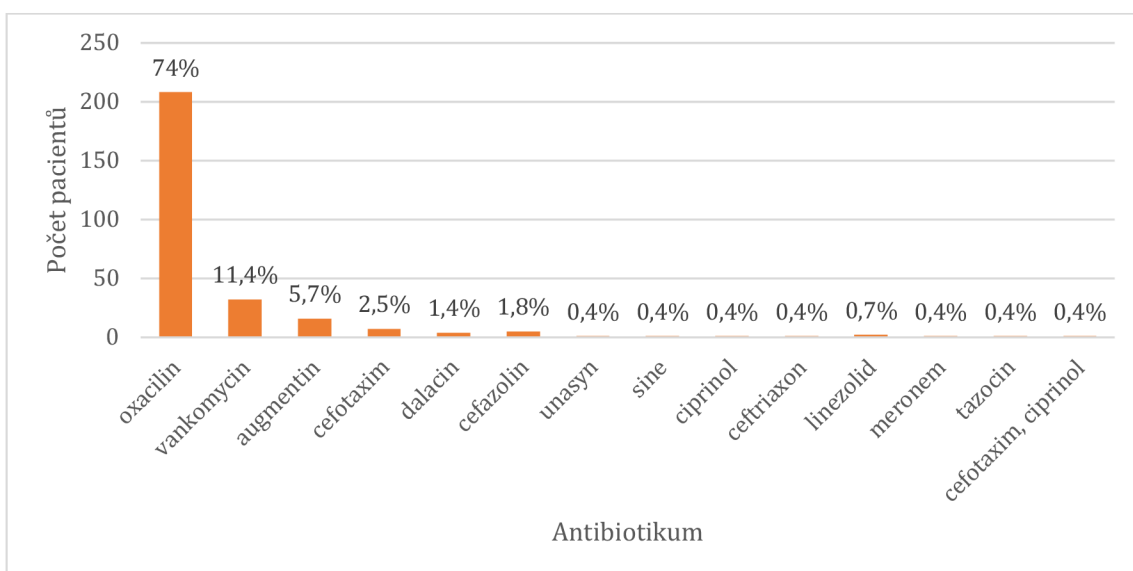


Graf 6: Vývoj infekcí nozokomiálního původu u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

V Grafu 6 je vidět lehký pokles infekcí nozokomiálního původu v letech 2021 a 2022.

12.4 Léčba

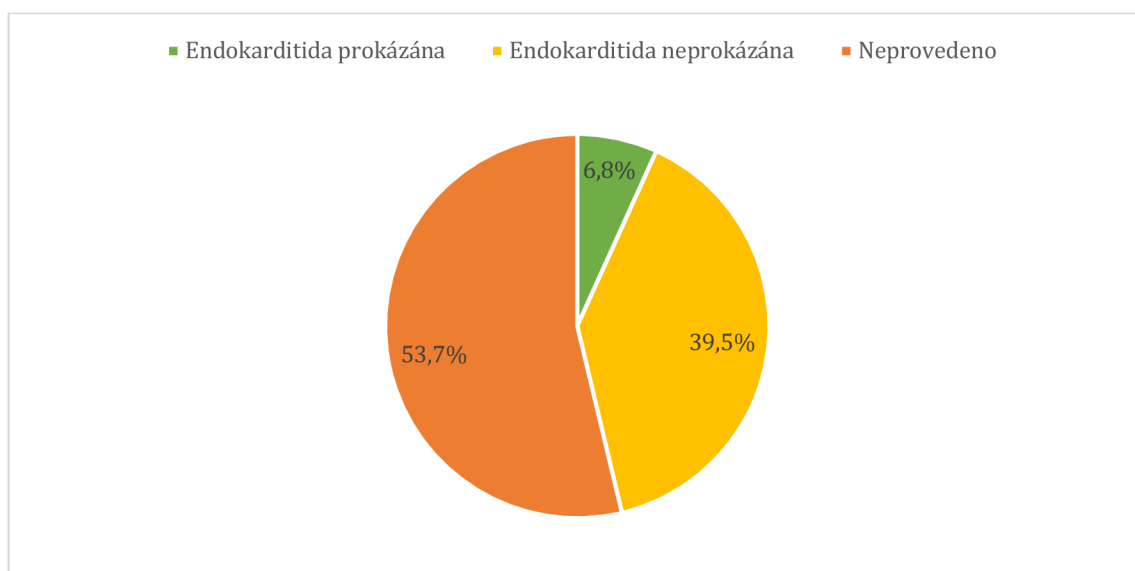
Graf 7 ukazuje jaká antibiotika byla podávána při léčbě stafylokokových infekcí v NT, a.s.



Graf 7: Antibiotika podávána při léčbě stafylokokových infekcí u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 7 vyplývá, že nejpoužívanějším antibiotikem byl oxacilin, který se podával v 74 % případů. Druhé nejpoužívanější antibiotikum byl vankomycin, který byl podáván u 11,4 % případů.

Graf 8 ukazuje počet provedených vyšetření echokardiografie k vyloučení závažné komplikace stafylokokových infekcí – endokarditidy v NT, a.s.

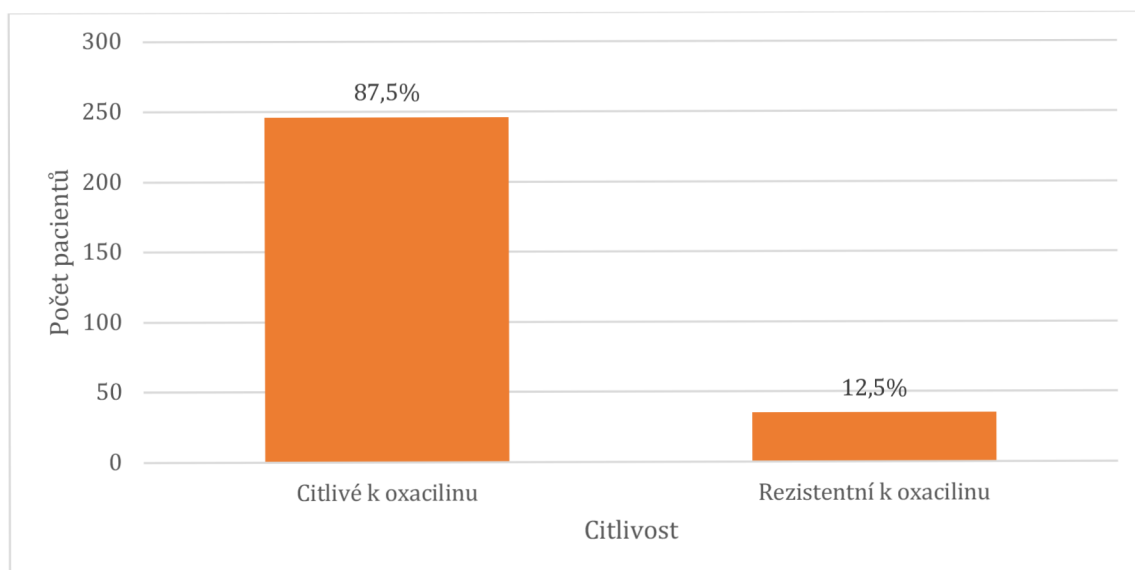


Graf 8: Počet provedených vyšetření echokardiografie v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Graf 8 ukazuje, že v 53,7 % případů vyšetření nebylo provedeno. Provedeno bylo v menším podílu 46,3 %, kdy z celkových provedených vyšetření vyšlo pozitivně 17,2 % vzorků.

12.5 MRSA kmeny

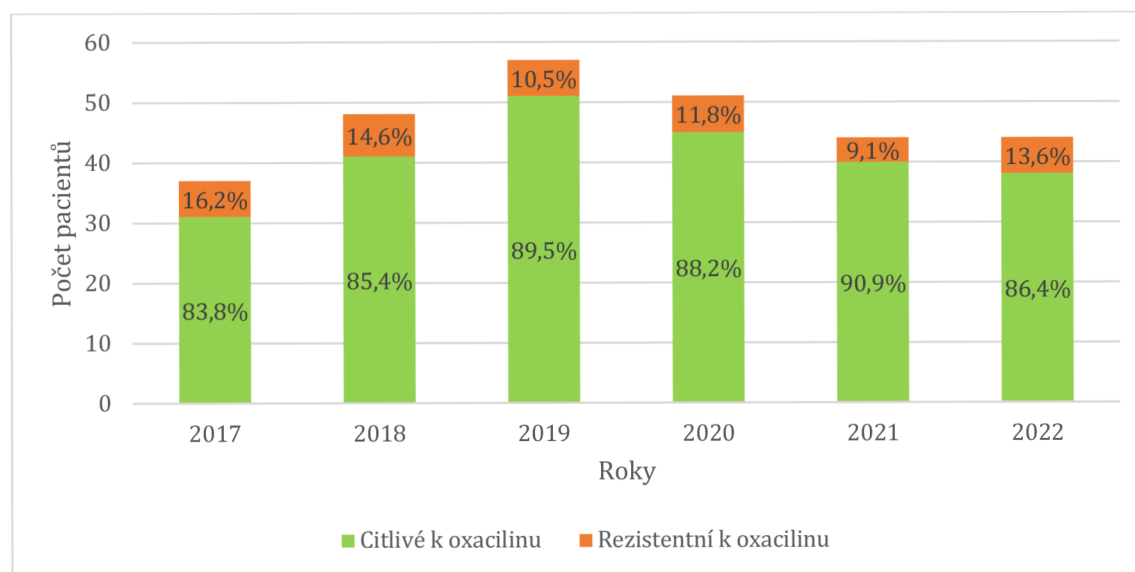
Graf 9 ukazuje počet kmenů *S. aureus* citlivých k oxacilinu v NT, a.s.



Graf 9: Citlivost antibiotik k oxacilinu u stafylokokových kmenů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 9 vyplývá, že kmenů citlivých k oxacilinu bylo 87,5 %. Zbýlých 12,5 % jsou methicillin-rezistentní (MRSA) kmeny.

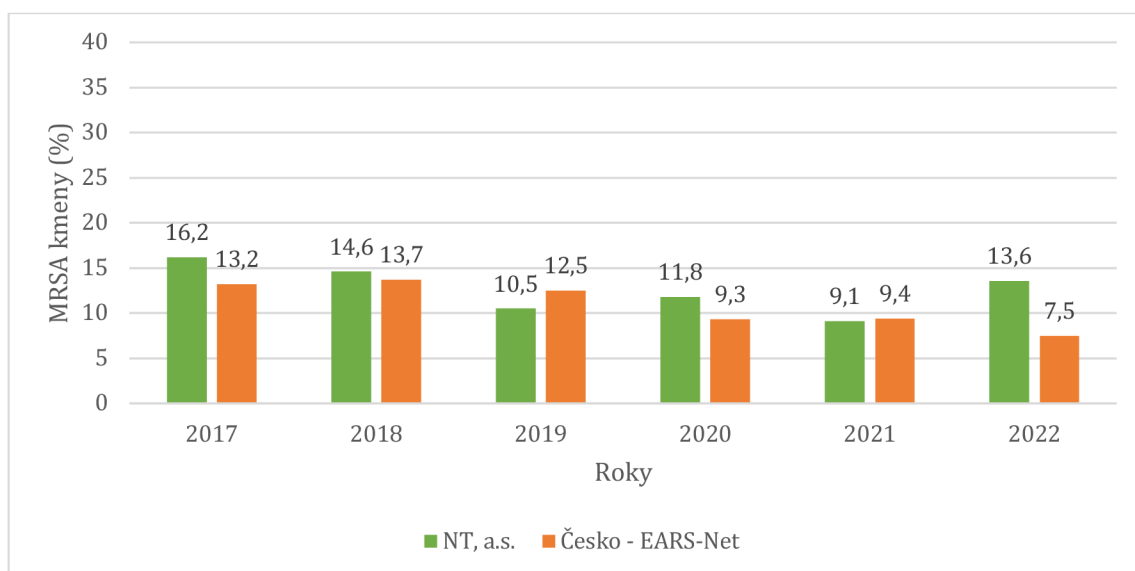
Graf 10 znázorňuje vývoj MRSA kmenů v NT, a.s. v časovém období 2017 až 2022.



Graf 10: Vývoj MRSA kmenů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 10 lze vyčíst, že podíl rezistentních kmenů se v jednotlivých letech zásadně nemění.

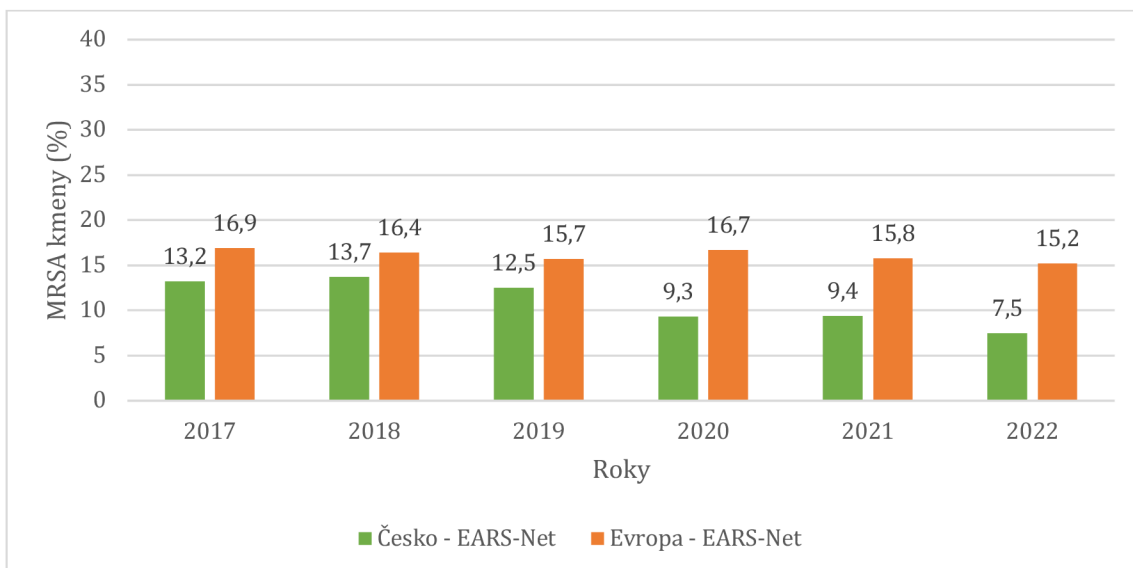
Graf 11 znázorňuje vývoj methicillin-rezistentních (MRSA) kmenů v NT, a.s. v porovnání s českým průměrem z dat z databáze EARS-Net v časovém období 2017 až 2022.



Graf 11: Vývoj MRSA kmenů v Nemocnici Tábor, a.s. v porovnání s českým průměrem z databáze EARS-Net v letech 2017-2022.

Z Grafu 11 můžeme vidět, že NT, a.s. se drží kolem českého průměru. Nárůst MRSA kmenů byl však pozorován v roce 2022 kdy byl téměř o polovinu vyšší než český průměr.

Graf 12 znázorňuje vývoj MRSA kmenů v Čechách v porovnání s evropským průměrem z dat z databáze EARS-Net v časovém období 2017 až 2022.

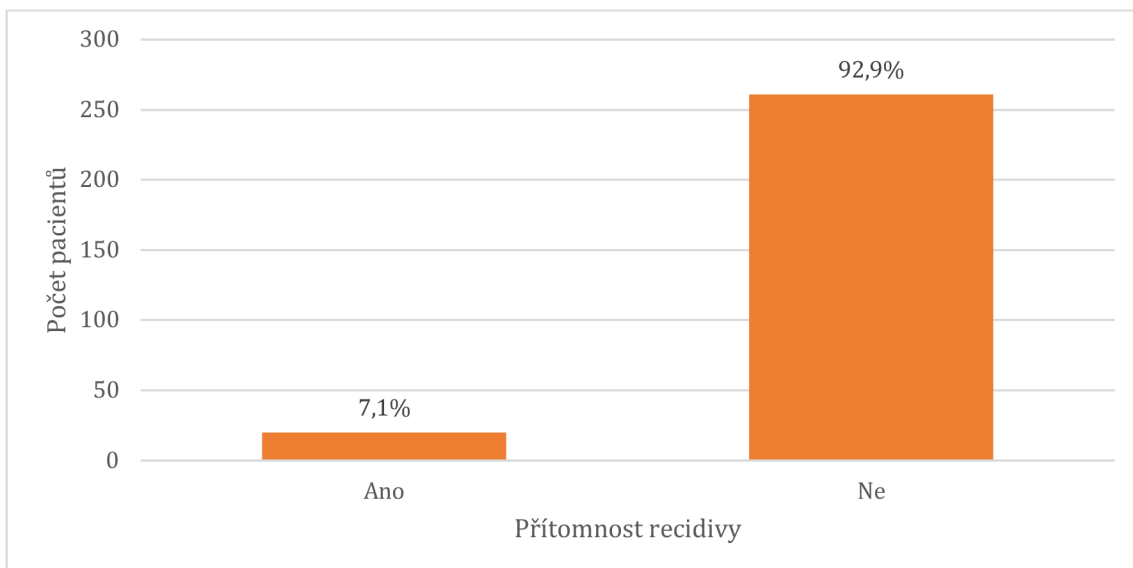


Graf 12: Vývoj MRSA kmenů v Čechách v porovnání s evropským průměrem z databáze EARS-Net v letech 2017-2022.

Z Grafu 12 vyplývá, že Česko má menší podíl oproti evropskému průměru, zvláště v letech 2020 až 2022, kdy je na tom Česko v průměru téměř o polovinu lépe.

12.6 Recidivy

Graf 13 znázorňuje počet recidiv stafylokokových infekcí v NT, a.s.

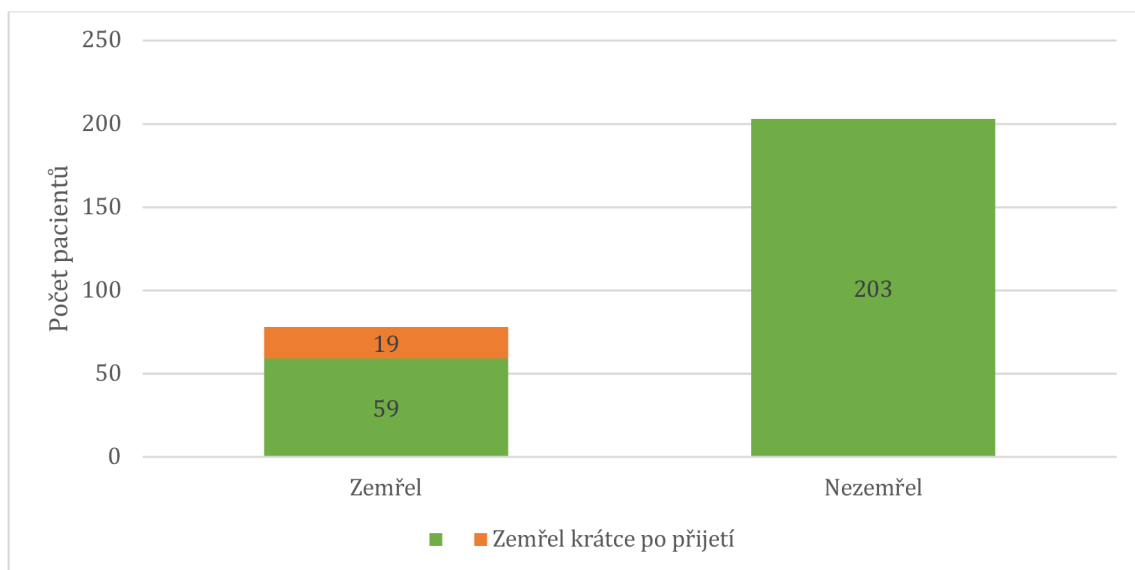


Graf 13: Počet recidiv stafylokokových infekcí u pacientů v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 13 lze vidět, že recidivy tak časté nejsou, vznikaly pouze v 7,1 % případů.

12.7 Úmrtí na sepsi

Graf 14 znázorňuje počet pacientů, kteří zemřeli na stafylokokovou sepsi v NT, a.s.



Graf 14: Počet úmrtí pacientů na sepsi v Nemocnici Tábor, a.s. v letech 2017-2022.

Z Grafu 14 vyplývá, že na sepsi zemřelo dohromady 27,8 % pacientů. Z toho 24,4 % pacientů zemřelo krátce po přijetí, nejčastěji do 24 hodin, zbývající maximálně do 48 hodin. Většina pacientů, 72,2 %, však na sepsi nezemřela.

13. Diskuze

Vzhledem k naší hypotéze bylo předpokládáno, že infekcí nozokomiálního původu bude značně méně než infekcí komunitních. Když se však podíváme na celkový podíl infekcí spojených s neadekvátní nemocniční péčí, z lékařské dokumentace vyplývá, že se jedná o 32,4 %, což je téměř třetina z celkového počtu stafylokokových infekcí v Nemocnici Tábor, a.s. za zkoumanou šestiletou lhůtu. Vzhledem k tomu, že jde o poměrně vysoké procento, měla by se na tuto problematiku Nemocnice Tábor, a.s. více zaměřit a lépe dohlížet na udržování sterilního prostředí v nemocničním zařízení. Z grafu vývoje infekcí nozokomiálního původu, je však vidět lehký pokles v letech 2021 a 2022. Zajímavé je, že se jedná o léta, kdy probíhala pandemie covid-19, lze tak pokládat za obdivuhodné to, jak nemocnice zvládala nápor pandemie a souběžně zvládla i lépe udržovat sterilní prostředí. Je možné, že právě onemocnění covid-19 bylo důvodem ke zvýšení úsilí o vytvoření sterilního prostředí.

Co se týče etiologie stafylokokových infekcí, za sledované období byl zdroj infekcí z větší části neznámý. Velmi častým zdrojem byly pak infekce měkkých tkání, kdy se jedná především o chronické defekty dolních končetin, které korelují s vyšším věkem pacientů a často se vyskytují také u diabetiků, jde o tzv. diabetickou nohu nebo ischemickou chorobu dolních končetin.

Často objevovaným zdrojem stafylokokové infekce byly infekce kostí a kloubů, které mají většinou původ v bakteriémii, kdy se z krevního řečiště dostanou bakterie do kloubů a kostí nebo se jednalo o infekce kloubních náhrad. 58,8 % z infekcí kostí a kloubů představovala spondylodiscitida, což je infekce intervertebrálních kloubů a jejich přiléhajících měkkých tkání. Spondylodiscitida většinou poškozuje už dříve narušené klouby například artrózou nebo operací páteře.

Mezi obsáhlé příčiny stafylokokových infekcí patří rovněž katetrové sepse, jedná se o závažné infekční onemocnění spojené s nemocniční péčí a souvisí se špatnou péčí o nitrožilní katetr. Bakterie jsou nejčastěji přenášeny nevhodně umytýma rukama nebo nesterilními předměty. Infekce nozokomiálního původu spojené s katetrizací

patří mezi ty nejčastější, v našem případě je to 66,1 %, zbylých 33,9 % jsou infekce u hemodializovaných pacientů.

Hemodializovaní pacienti mají větší riziko vzniku stafylokokové infekce, kvůli opakovanému realizovanému přístupu do krevního řečiště skrze dializační katetry nebo arteriovenózní shunty, opakování je realizováno často i několikrát týdně. Riziko opakované a dlouhodobé katetrizace potvrzuje i studie prováděná Gompelman *et al.*, 2021, která se zabývá komplikacemi u pacientů potřebujících centrální žilní katetr k jejich léčbě.

Nejzávažnější komplikací stafylokokové infekce představuje infekční endokarditida. Postihuje hlavně náhrady srdečních chlopní, dříve poškozené nativní chlopně nebo jde o infekce kardiostimulačních systémů. Dalším zdrojem infekce byla pneumonie vznikající nejčastěji po předešlém poškození plic. Nejméně objevený zdroj infekce byly abscesy vnitřních orgánů, kdy tvoření abscesů je charakteristická vlastnost *S. aureus* a zde figurují jako komplikace infekce vnitřních orgánů.

Faktor vyplývající z lékařské dokumentace Nemocnice Tábor, a.s. je ten, že stafylokokovou infekcí bylo postiženo o 18,8 % více mužů, než žen. To znamená, že by měl být výskyt stafylokokové infekce závislý na pohlaví. Mnoho studií opravdu uvádí, že mužské pohlaví je rizikovým faktorem pro vznik stafylokokových infekcí, například studie prováděná Humphreys *et al.*, 2015, která se zabývá právě rozdíly mezi pohlavími u infekcí krevního řečiště a u přenašečství *S. aureus*. Takovéto studie však nevymezují závislost vzniku infekce na pohlaví z biologického hlediska, ale spíše v souvislosti s rozdílným způsobem života mezi muži a ženami. Ze studie o ekologii *S. aureus* v nosním mikrobiomu od Liu *et al.*, 2015 vyplývá, že míra nosičství *S. aureus* je u žen a mužů podobná.

Z dat však, jak se dalo očekávat, vyplývá, že výskyt stafylokokové infekce závisí na vyšším věku. Jako nejrizikovější skupinou se ukázali být lidé ve věku 70-79 let. Starší lidé jsou pravděpodobně stejně tak náchylní ke vzniku infekce, ale jejich věková skupina není již tolik obsáhlá. Důvodem větší predispozice ke vzniku onemocnění může být zhoršená imunita, která se již nezvládla patogenu postavit, dále přítomnost jiných onemocnění spojených s vyšším věkem nebo horší hojivá

schopnost případných poranění. Ze studie o věkové závislosti na výskytu stafylokokové bakteriémie, prováděné Thorlacius-Ussing *et al.*, 2019, je též zřejmé, že vyšší věkové skupiny lidí jsou ke vzniku stafylokokové infekce náchylnější.

Recidivy, navzdory velké agresivitě patogena, nejsou časté, jedná se pouze o jednotky ročně. Zásadou je také adekvátní a řádný průběh léčby. Studie od Bae *et al.*, 2022 ukázala podobné procento recidiv jako v Nemocnici Tábor, a.s. a uvádí, že obecný výskyt recidiv se pohybuje mezi 2-20 %, takže se NT, a.s., kde bylo zjištěno za sledované období 7,1 % recidiv, pohybuje v nižších hodnotách recidiv, než je průměr.

O řádném průběhu léčby ukazují data o podávaných antibioticích. Nejčastěji podávané antibiotikum byl oxacilin, což ukazuje na správnou diagnostiku a volbu léku. Druhé nejčastěji podávané antibiotikum byl vankomycin, který se podává pacientům alergickým na oxacilin nebo pro léčbu infekcí způsobených methicillin-rezistentními kmeny *S. aureus*. Pro pacienty s alergií na oxacilin se používal jako alternativa rovněž dalacin nebo cefazolin. Širokospektrá antibiotika augmentin nebo cefotaxim byla podávána v rámci empirické léčby v případech, kdy se pacient dostal do nemocnice v závažném septickém stavu, u něhož ještě nebyla jistá příčina. Často však bylo nemožné včas pacienta diagnostikovat, z důvodu jeho úmrtí krátce po přijetí do nemocnice. V takových situacích byla někdy diagnostika určena až *post mortem*. Na sepsi zemřelo dohromady 27,8 % pacientů, z toho jich 24,4 % zemřelo většinou do 24 hodin po přijetí, někteří pak maximálně do 48 hodin. Zpravidla šlo o velmi staré pacienty v průměrném věku 80 let, kdy jejich imunita náporu patogenu již nezvládla. Studie od McClelland *et al.*, 1999, zabývající se rozdíly u stafylokokové bakteriémie mezi mladšími a staršími lidmi také ukazuje, že u starších lidí je při napadení *S. aureus* znatelně vyšší mortalita. Srovnatelné výsledky poskytuje i podobná studie stafylokokových infekcí mezi staršími a mladšími lidmi provedená Kang *et al.*, 2011, která mimo jiné potvrzuje vyšší věk jako rizikový faktor i pro vznik stafylokokové infekce.

V rámci nemocniční péče byla zjišťována také početnost provedení echokardiografie pro vyloučení možné endokarditidy. Echokardiografie byla provedena v 46,3 % případů, z nichž v 17,2 % byla prokázána. Nebyla provedena

v 53,7 % případů, takže jde o více jak polovinu. Vzhledem k závažnosti komplikace infekční endokarditidy by měla být procenta provedených vyšetření vyšší a nemocnice by se na tuto problematiku měla více zaměřit. Endokarditida má často téměř asymptotický průběh a při jejím nezjištění mohou pacientovi hrozit vážné následky.

V práci byl rovněž zkoumán vývoj MRSA kmenů *S. aureus*. Z grafu 9 lze vyčíst, že počet methicillin-rezistentních kmenů se drží poměrně na stejné úrovni a k žádnému výraznému nárůstu rezistence za zkoumané šestileté období nedošlo, což je určitě pozitivní a souvisí to se správným podáváním antibiotik. Hladina MRSA kmenů se drží v průměru na 12,8 %. V porovnání s daty z Čech z databáze EARS-Net se Nemocnice Tábor, a.s. pohybuje kolem celkového českého průměru. Větší výkyv byl zaznamenán akorát v roce 2022, kdy byl počet rezistentních kmenů v Nemocnici Tábor, a.s. skoro o polovinu vyšší než průměr v České republice. Česká republika ve srovnání s evropským průměrem z databáze EARS-Net má mnohem menší procento rezistentních kmenů, zvláště mezi roky 2020-2022.

Vzhledem ke zpracovaným datům je možné vytvořit profil typického pacienta se stafylokokovou infekcí. Tento typický pacient je muž ve věku 71 let, zdroj infekce je neznámý, avšak o infekci nozokomiálního původu se nejednalo. Léčen byl oxacilinem, recidivu též neměl a na sepsi nezemřel.

Závěr

Naší stanovenou hypotézou bylo, že velká část hospitalizovaných pacientů se stafylokokovou infekcí v krevním řečišti přichází z domova a pouze menší podíl těchto infekcí má původ s neadekvátní nemocniční péčí. Bylo zjištěno, že infekcí nozokomiálního původu je značně více, než bylo předpokládáno. V daném časovém období se jednalo o necelou třetinu celkových infekcí.

První výzkumná otázka se ptá, jaká je etiologie výskytu stafylokokových infekcí v krevním řečišti u hospitalizovaných pacientů. Ze zpracované lékařské dokumentace vyplývá, že v Nemocnici Tábor, a.s. mezi lety 2017 a 2022 je hlavní zdroj stafylokokových infekcí neznámý. Mezi velmi časté zdroje pak patří infekce měkkých tkání, infekce kostí a kloubů a katetrové sepse. V menším měřítku pak byly zastoupeny infekční endokarditidy, pneumonie a abscesy vnitřních orgánů. U katetrových sepsí jsou dvě třetiny případů spojené se samotnou katetrizací a třetina s hemodialýzou pacientů.

Na druhou výzkumnou otázku, jestli se liší výskyt této infekce v závislosti na věku nebo pohlaví, je možné tedy odpovědět, že na věku výskyt stafylokokové infekce závisí, avšak na pohlaví výskyt infekce, ač v rozporu s našimi zpracovanými daty, nezávisí. Podle statistického zpracování pomocní chí-kvadrátu testu dobré schody v Microsoft Excel lze závislost infekce na věku potvrdit, jelikož rozdíl početnosti stafylokokových infekcí v jednotlivých věkových kategoriích je statisticky významný ($p < 0,05$). Statisticky významný je i rozdíl u počtu infekcí v závislosti na pohlaví ($p < 0,05$), ačkoliv jak již bylo zmíněno, ve skutečnosti závislost na pohlaví je spojována spíše se životním stylem než s biologickým kontextem.

Na třetí výzkumnou otázku, jak časté jsou recidivy vzhledem k vysoké virulenci *S. aureus*, můžeme odpovědět, že recidiv v Nemocnici Tábor a.s. není mnoho.

Použitá literatura

1. ABRIL, A.G., T.G. VILLA, J. BARROS-VELÁZQUEZ, B. CAÑAS, A. SÁNCHEZ-PÉREZ, P. CALO-MATA et M. CARRERA. Staphylococcus aureus Exotoxins and Their Detection in the Dairy Industry and Mastitis. *Toxins* [online]. 2020, **12**(9) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins12090537
2. AHMAD-MANSOUR, N., P. LOUBET, C. POUGET, C. DUNYACH-REMY, A. SOTTO, J. LAVIGNE et V. MOLLE. Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins* [online]. 2021, **13**(10) [cit. 2024-05-03]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins13100677
3. ARGUDÍN, M.Á., M.C. MENDOZA et M.R. RODICIO. Food Poisoning and Staphylococcus aureus Enterotoxins. *Toxins* [online]. 2010, **2**(7), 1751-1773 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins2071751
4. ARUMUGHAM V.B., R. GUJARATHI et M. CASCELLA. Third-Generation Cephalosporins. 2023 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31751071.
5. BACCI, C., L. GALLI, M. DE MARTINO et E. CHIAPPINI. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *Journal of Chemotherapy* [online]. 2015, 2015-01-07, **27**(5), 257-265 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1120-009X. Dostupné z: doi:10.1179/1973947815Y.0000000054
6. BAE, S., E.S. KIM, H.S. KIM, et al. Risk Factors of Recurrent Infection in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia: a Competing Risk Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*[online]. 2022, 2022-07-19, **66**(7), e00126-22 [cit. 2024-05-08]. ISSN 0066-4804. Dostupné z: doi:10.1128/aac.00126-22
7. BARMAN BALFOUR, J.A. et L.R. WISEMAN. Moxifloxacin. *Drugs* [online]. 1999, **57**(3), 363-373 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0012-6667. Dostupné z: doi:10.2165/00003495-199957030-00007
8. BAVARO, D.F., A. BELATI, L. BUSSINI, et al. Safety and effectiveness of fifth generation cephalosporins for the treatment of methicillin-resistant

- staphylococcus aureus bloodstream infections: a narrative review exploring past, present, and future. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. 2024, 2024-01-02, **23**(1), 9-36 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1474-0338. Dostupné z: doi:10.1080/14740338.2023.2299377
9. BEAR, A., T. LOCKE, S. ROWLAND-JONES, S. PECETTA, F. BAGNOLI et T.C. DARTON. The immune evasion roles of *Staphylococcus aureus* protein A and impact on vaccine development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [online]. 2023, 2023-9-27, **13** [cit. 2024-04-23]. ISSN 2235-2988. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2023.1242702
 10. BENEŠ, J. *Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití*. Praha: Grada Publishing, 2018. 600 s. ISBN 978-80-271-0636-3.
 11. BENEŠ, J. *Infekční lékařství*. Praha: Galén, c2009. 651 s. ISBN 978-80-7262-644-1.
 12. BOKAREWA, M., T. JIN et A. TARKOWSKI. *Staphylococcus aureus: Staphylokinase*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. 2006, **38**(4), 504-509 [cit. 2024-04-23]. ISSN 13572725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2005.07.005
 13. BOUTIBA-BEN BOUBAKER, I., R. BEN ABBES, H. BEN ABDALLAH, K. MAMLOUK, F. MAHJOUBI, A. KAMMOUN, A. HAMMAMI et S. BEN REDJEB. Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 2004, **10**(8), 762-765 [cit. 2024-05-03]. ISSN 1198743X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00919.x
 14. BROWN, D.F.J., D.I. EDWARDS, P.M. HAWKEY, D. MORRISON, G.L. RIDGWAY, K.J. TOWNER et M.W.D. WREN. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2005, 2005-12-01, **56**(6), 1000-1018 [cit. 2024-05-03]. ISSN 1460-2091. Dostupné z: doi:10.1093/jac/dki372
 15. CAMPOLI-RICHARDS, D.M., J.P. MONK, A. PRICE, P. BENFIELD, P.A. TODD et A. WARD. Ciprofloxacin. *Drugs* [online]. 1988, **35**(4), 373-447 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0012-6667. Dostupné z: doi:10.2165/00003495-198835040-00003

16. CILLONIZ, C., J.M. PERICÀS et J. ROJAS. Ceftaroline in severe community-acquired pneumonia. *Revista Española de Quimioterapia* [online]. 2022, 2022-4-22, **35**(Suppl1), 28-30 [cit. 2024-04-23]. ISSN 02143429. Dostupné z: doi:10.37201/req/s01.06.2022
17. CROSBY, H.A., J. KWIECINSKI et A.R. HORSWILL. *Staphylococcus aureus Aggregation and Coagulation Mechanisms, and Their Function in Host-Pathogen Interactions* [online]. In: Elsevier, 2016, s. 1-41 [cit. 2024-04-23]. *Advances in Applied Microbiology*. ISBN 9780128048177. Dostupné z: doi:10.1016/bs.aamb.2016.07.018
18. CROSSLEY, K.B., K.K. JEFFERSON, G.L. ARCHER et V.G. FOWLER, ed. *Staphylococci in Human Disease* [online]. Wiley, 2009 [cit. 2024-04-23]. ISBN 9781405163323. Dostupné z: doi:10.1002/9781444308464
19. CUNHA, B.A. Vancomycin. *Medical Clinics of North America* [online]. 1995, **79**(4), 817-831 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00257125. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-7125(16)30041-4
20. ČERMÁK, P. *Mikrobiologická diagnostika infekcí krevního řečiště*. Praha: Maxdorf, 2008. Jessenius. 182 s. ISBN 978-80-7345-142-4.
21. DE VISSER N.A., H. VAN GOGH et A.S. VAN MIERT. Gentamicine: enkele farmacotherapeutische aspecten met name in vergelijking met andere aminoglycosiden [Gentamicin: various pharmacotherapeutic aspects in comparison with other aminoglycosides]. *Tijdschr Diergeneeskd*. 1985 Feb 15;110(4):135-42. Dutch. PMID: 3883571.
22. DIVYAKOLU, S., R. CHIKKALA, K.S. RATNAKAR et V. SRITHARAN. Hemolysins of *Staphylococcus aureus* An Update on Their Biology, Role in Pathogenesis and as Targets for Anti-Virulence Therapy. *Advances in Infectious Diseases*[online]. 2019, **09**(02), 80-104 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2164-2648. Dostupné z: doi:10.4236/aid.2019.92007
23. DYM, H. et J. ZEIDAN. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dental Clinics of North America* [online]. 2017, **61**(2), 271-282 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00118532. Dostupné z: doi:10.1016/j.cden.2016.12.001

24. ELLIOTT T.S., D. GREENWOOD, F.G. RODGERS et F. O'GRADY. The response of *Staphylococcus aureus* to benzylpenicillin. *Br J Exp Pathol*. 1979 Feb;60(1):14-23. PMID: 256748; PMCID: PMC2041415.
25. ESPOSITO, S., S.M. PURRELLO, E. BONNET, A. NOVELLI, F. TRIPODI, R. PASCALE, S. UNAL et G. MILKOVICH. Central venous catheter-related biofilm infections: An up-to-date focus on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* [online]. 2013, **1**(2), 71-78 [cit. 2024-05-03]. ISSN 22137165. Dostupné z: doi:10.1016/j.jgar.2013.03.002
26. EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE NETWORK (EARS-Net). [online]. European Centre for Disease Prevention and Control c2023 [cit. 2024-05-04]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>
27. EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE NETWORK (EARS-Net). [online]. European Centre for Disease Prevention and Control c2022 [cit. 2024-05-04]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020>
28. FARRELL, I.D. et P.J. TURNER. Augmentin: Laboratory Studies. *Scottish Medical Journal* [online]. 1982, **27**(1_suppl), S21-S23 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0036-9330. Dostupné z: doi:10.1177/00369330820270S105
29. FISHER, J.F. et S. MOBASHERY. B-Lactams against the Fortress of the Gram-Positive *Staphylococcus aureus* Bacterium. *Chemical Reviews* [online]. 2021, 2021-03-24, **121**(6), 3412-3463 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.0c01010
30. FOSTER, T.J. *Staphylococcus aureus*. In: *Molecular Medical Microbiology* [online]. Elsevier, 2002, s. 839-888 [cit. 2024-04-23]. ISBN 978-0-12-677530-3. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012677530-3/50258-0
31. GIAMARELLOU, H. Fourth Generation Cephalosporins in the Antimicrobial Chemotherapy of Surgical Infections. *Journal of Chemotherapy* [online].

- 1999, 1999-12-11, **11**(6), 486-493 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1120-009X. Dostupné z: doi:10.1179/joc.1999.11.6.486
32. GNANAMANI, A., P. HARIHARAN et M. PAUL-SATYASEELA. Staphylococcus aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. In: ENANY, Shymaa a Laura E. CROTTY ALEXANDER, ed. *Frontiers in Staphylococcus aureus* [online]. InTech, 2017, 2017-03-08 [cit. 2024-05-03]. ISBN 978-953-51-2981-3. Dostupné z: doi:10.5772/67338
33. GOMPELMAN, M., R. TUINTE, E. AARNTZEN, et al. The diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT in detecting septic thrombosis in patients with central venous catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. 2021, **144** [cit. 2024-05-03]. ISSN 07533322. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2021.112296
34. GONZALEZ L.S. 3rd et SPENCER J.P. Aminoglycosides: a practical review. *Am Fam Physician*. 1998 Nov 15;58(8):1811-20. PMID: 9835856.
35. GONZÁLEZ-MARTÍN, M., J.A. CORBERA, A. SUÁREZ-BONNET et M.T. TEJEDOR-JUNCO. Virulence factors in coagulase-positive staphylococci of veterinary interest other than Staphylococcus aureus. *Veterinary Quarterly* [online]. 2020, 2020-01-01, **40**(1), 118-131 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0165-2176. Dostupné z: doi:10.1080/01652176.2020.1748253
36. GRAHAM J.M., OSHIRO B.T. et BLANCOI J.D. Limited-spectrum (first-generation) cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1992 Sep;19(3):449-59. PMID: 1436923.
37. HANSEN N.S., LETH S. et NIELSEN L.T. [Toxic shock syndrome]. *Ugeskr Laeger*. 2020 May 11;182(20):V11190673. Danish. PMID: 32400378.
38. HENSON, K.E.R., M.T. LEVINE, E.A.H. WONG et D.P. LEVINE. Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [online]. 2015, 2015-08-13, **13**(10), 1265-1278 [cit. 2024-05-04]. ISSN 1478-7210. Dostupné z: doi:10.1586/14787210.2015.1068118
39. HOWE, R.A. a R.C. SPENCER. Cotrimoxazole. *Drug Safety* [online]. 1996, **14**(4), 213-218 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0114-5916. Dostupné z: doi:10.2165/00002018-199614040-00001

40. HUMPHREYS H., F. FITZPATICK et B.J. HARVEY. Gender Differences in Rates of Carriage and Bloodstream Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Are They Real, Do They Matter and Why? *Clinical Infectious Diseases* [online]. [cit. 2024-05-08]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: doi:10.1093/cid/civ576
41. CHAMBERS, H.F. Methicillin-resistant staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 1988, **1**(2), 173-186 [cit. 2024-05-04]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.1.2.173
42. CHEUNG, G.Y.C., J.S. BAE et M. OTTO. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence* [online]. 2021, 2021-12-31, **12**(1), 547-569 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2150-5594. Dostupné z: doi:10.1080/21505594.2021.1878688
43. IBBERSON, C.B., C.L. JONES, S. SINGH, M.C. WISE, M.E. HART, D.V. ZURAWSKI, A.R. HORSWILL et A. CAMILLI. *Staphylococcus aureus* Hyaluronidase Is a CodY-Regulated Virulence Factor. *Infection and Immunity* [online]. 2014, **82**(10), 4253-4264 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.01710-14
44. JOHNSON, M.K. Impetigo. *Advanced Emergency Nursing Journal* [online]. 2020, **42**(4), 262-269 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1931-4485. Dostupné z: doi:10.1097/TME.0000000000000320
45. KANG, C., J. SONG, K.S. KO, D.R. CHUNG et K.R. PECK. Clinical features and outcome of *Staphylococcus aureus* infection in elderly versus younger adult patients. *International Journal of Infectious Diseases* [online]. 2011, **15**(1), e58-e62 [cit. 2024-05-08]. ISSN 12019712. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijid.2010.09.012
46. KESHARWANI, A.K. et J. MISHRA. Detection of β -lactamase and antibiotic susceptibility of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* [online]. 2019, **17**, 720-725 [cit. 2024-04-23]. ISSN 18788181. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcab.2018.12.012
47. KIM, D., S. KIM, Y. KWON, et al. Structural Insights for β -Lactam Antibiotics. *Biomolecules & Therapeutics* [online]. 2023, 2023-03-01, **31**(2), 141-147 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1976-9148. Dostupné z: doi:10.4062/biomolther.2023.008

48. KLEIN, N.C. et B.A. CUNHA. Third-generation cephalosporins. *Medical Clinics of North America* [online]. 1995, **79**(4), 705-719 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00257125. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-7125(16)30034-7
49. KOBAYASHI, S.D., N. MALACHOWA et F.R. DELEO. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Abscesses. *The American Journal of Pathology* [online]. 2015, **185**(6), 1518-1527 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00029440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.030
50. KONG, K., L. SCHNEPER et K. MATHEE. Beta - lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS* [online]. 2010, **118**(1), 1-36 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0903-4641. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x
51. KWIECINSKI, J.M. et A.R. HORSWILL. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Current Opinion in Microbiology* [online]. 2020, **53**, 51-60 [cit. 2024-04-23]. ISSN 13695274. Dostupné z: doi:10.1016/j.mib.2020.02.005
52. LAKHUNDI, S. et K. ZHANG. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*[online]. 2018, **31**(4), e00020-18 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00020-18
53. LAUX, C., A. PESCHEL, B. KRISMER, et al. Staphylococcus aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiology Spectrum* [online]. 2019, 2019-04-12, **7**(2) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2165-0497. Dostupné z: doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018
54. LI, G., M.J. WALKER et D.M.P. DE OLIVEIRA. Vancomycin Resistance in Enterococcus and Staphylococcus aureus. *Microorganisms* [online]. 2023, **11**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms11010024
55. LIU, C.M., L.B. PRICE, B.A. HUNGATE, et al. Staphylococcus aureus and the ecology of the nasal microbiome. *Science Advances* [online]. 2015, 2015-06-05, **1**(5) [cit. 2024-05-08]. ISSN 2375-2548. Dostupné z: doi:10.1126/sciadv.1400216

56. LOWY, F.D. Staphylococcus aureus Infections. *New England Journal of Medicine* [online]. 1998, 1998-08-20, **339**(8), 520-532 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199808203390806
57. LUELMO-AGUILAR, J. et M.S. SANTANDREU. Folliculitis. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2004, **5**(5), 301-310 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: doi:10.2165/00128071-200405050-00003
58. MARSHALL, W.F. et J.E. BLAIR. The Cephalosporins. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 1999, **74**(2), 187-195 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00256196. Dostupné z: doi:10.4065/74.2.187
59. MCCLELLAND, R.S., V.G. FOWLER, L.L. SANDERS, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia Among Elderly vs Younger Adult Patients. *Archives of Internal Medicine* [online]. 1999, 1999-06-14, **159**(11) [cit. 2024-05-08]. ISSN 0003-9926. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.159.11.1244
60. MISSIAKAS, D.M. et O. SCHNEEWIND. Growth and Laboratory Maintenance of Staphylococcus aureus. *Current Protocols in Microbiology* [online]. 2013, **28**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1934-8525. Dostupné z: doi:10.1002/9780471729259.mc09c01s28
61. MUES, N. et H.W. CHU. Out-Smarting the Host: Bacteria Maneuvering the Immune Response to Favor Their Survival. *Frontiers in Immunology* [online]. 2020, 2020-5-12, **11** [cit. 2024-05-03]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.00819
62. MURRAY, P.R. et E.J. BARON. *Manual of clinical mikrobiology*. 8th ed. Washington, D.C.: ASM Press c2003. ISBN 15-558-1255-4.
63. MUSTAFA, H.S.I. Staphylococcus aureus Can Produce Catalase Enzyme When Adding to Human WBCs as a Source of H₂O₂ Productions in Human Plasma or Serum in the Laboratory. *Open Journal of Medical Microbiology* [online]. 2014, **04**(04), 249-251 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2165-3372. Dostupné z: doi:10.4236/ojmm.2014.44028
64. NEU H.C. Aminopenicillins - clinical pharmacology and use in disease states. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1975 Mar;11(2):132-44. PMID: 1095502.
65. O'RIORDAN, K. et J.C. LEE. Staphylococcus aureus Capsular Polysaccharides. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2004, **17**(1), 218-

- 234 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.17.1.218-234.2004
66. OKAMOTO, M.P., R.K. NAKAHIRO, A. CHIN et A. BEDIKIAN. Cefepime Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 1993, **25**(2), 88-102 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0312-5963. Dostupné z: doi:10.2165/00003088-199325020-00002
67. OLANS, R.N. et L.B. WEINER. Reversible oxacillin hepatotoxicity. *The Journal of Pediatrics* [online]. 1976, **89**(5), 835-838 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(76)80820-7
68. OLIVEIRA, D., A. BORGES et M. SIMÕES. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins* [online]. 2018, **10**(6) [cit. 2024-05-03]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins10060252
69. ONDUSKO, D.S. et D. NOLT. Staphylococcus aureus. *Pediatrics In Review* [online]. 2018, 2018-06-01, **39**(6), 287-298 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0191-9601. Dostupné z: doi:10.1542/pir.2017-0224
70. OTTO, M. Staphylococcus aureus toxins. *Current Opinion in Microbiology* [online]. 2014, **17**, 32-37 [cit. 2024-04-23]. ISSN 13695274. Dostupné z: doi:10.1016/j.mib.2013.11.004
71. PARAKH A., S. KRISHNAMURTHY et M. BHATTACHARYA. Ertapenem. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2009 Oct-Dec;7(28):454-60. PMID: 20502094.
72. PERRY, C.M. et R.N. BROGDEN. Cefuroxime Axetil. *Drugs* [online]. 1996, **52**(1), 125-158 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0012-6667. Dostupné z: doi:10.2165/00003495-199652010-00009
73. PICKENS, C.I. et R.G. WUNDERINK. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2022, 2022-04-18, **43**(02), 304-309 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1069-3424. Dostupné z: doi:10.1055/s-0041-1740583
74. QIN, W., M. PANUNZIO et S. BIONDI. B-Lactam Antibiotics Renaissance. *Antibiotics* [online]. 2014, **3**(2), 193-215 [cit. 2024-05-04]. ISSN 2079-6382. Dostupné z: doi:10.3390/antibiotics3020193

75. QUINTILIANI, R., M. FRENCH et C.H. NIGHTINGALE. First and Second Generation Cephalosporins. *Medical Clinics of North America* [online]. 1982, **66**(1), 183-197 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00257125. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-7125(16)31452-3
76. RENSLO, A.R. Antibacterial oxazolidinones: emerging structure–toxicity relationships. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [online]. 2010, 2010-05-08, **8**(5), 565-574 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1478-7210. Dostupné z: doi:10.1586/eri.10.26
77. ROGER, C., J.A. ROBERTS et L. MULLER. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxazolidinones. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 2018, **57**(5), 559-575 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0312-5963. Dostupné z: doi:10.1007/s40262-017-0601-x
78. ROSYPAL, et al. Obecná bakteriologie. 1. vyd. Praha: SPN, 1981. 749 s. Učebnice pro vysoké školy (Státní pedagogické nakladatelství).
79. SADLEIR, P.H.M., R.C. CLARKE et P.R. PLATT. Cefalotin as antimicrobial prophylaxis in patients with known intraoperative anaphylaxis to cefazolin. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2016, **117**(4), 464-469 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00070912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aew274
80. SAEED, K., I. GOULD, S. ESPOSITO, et al. Pantón–Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* [online]. 2018, **51**(1), 16-25 [cit. 2024-05-04]. ISSN 09248579. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.11.002
81. SAMIA, N.I., A. ROBICSEK, H. HEESTERBEEK et L.R. PETERSON. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* nosocomial infection has a distinct epidemiological position and acts as a marker for overall hospital-acquired infection trends. *Scientific Reports* [online]. 2022, **12**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-022-21300-6
82. SANTINI, A., D. RONCHI, M. GARBELLINI, D. PIGA et A. PROTTI. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. 2017, 2017-05-31, **16**(7), 833-843 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1474-0338. Dostupné z: doi:10.1080/14740338.2017.1335305

83. SHEA, K.W. et B.A. CUNHA. Teicoplanin. *Medical Clinics of North America* [online]. 1995, **79**(4), 833-844 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00257125. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-7125(16)30042-6
84. SOPER D.E. Clindamycin. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992 Sep;19(3):483-96. PMID: 1436926.
85. SORIANO, A. Ceftaroline. *Revista Española de Quimioterapia* [online]. 2021, 2021-9-30, **34**(Suppl 1), 29-31 [cit. 2024-04-23]. ISSN 02143429. Dostupné z: doi:10.37201/req/s01.08.2021
86. SPENCER J.P. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician.* 2008 Sep 15;78(6):727-31. PMID: 18819238.
87. SPÍŽEK, J. et T. ŘEZANKA. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2017, **133**, 20-28 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00062952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2016.12.001
88. STEFFENS, N.A., E.S. ZIMMERMANN, S.M. NICHELLE et N. BRUCKER. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [online]. 2021, **46**(3), 610-621 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0269-4727. Dostupné z: doi:10.1111/jcpt.13369
89. STETTLER R. et A. TRAMPUZ. La deuxième vie de ta rifampicine [The "second life" of rifampicin]. *Rev Med Suisse.* 2014 Mar 19;10(422):670-2. French. PMID: 24734367.
90. SURETTE, M.D., P. SPANOGIANNOPOULOS et G.D. WRIGHT. The Enzymes of the Rifamycin Antibiotic Resistome. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2021, 2021-05-04, **54**(9), 2065-2075 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/acs.accounts.1c00048
91. TAM, K., V.J. TORRES, V.A. FISCHETTI, R.P. NOVICK, J.J. FERRETTI, D.A. PORTNOY, M. BRAUNSTEIN et J.I. ROOD. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiology Spectrum* [online]. 2019, 2019-04-12, **7**(2) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2165-0497. Dostupné z: doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018
92. TANAKA, M., S. KAMITANI et K. KITADOKORO. Staphylococcus aureus lipase: purification, kinetic characterization, crystallization and

- crystallographic study. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications* [online]. 2018, **74**(9), 567-570 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2053-230X. Dostupné z: doi:10.1107/S2053230X18010506
93. THORLACIUS-USSING, L., H. SANDHOLDT, A.R. LARSEN, A. PETERSEN et T. BENFIELD. Age-Dependent Increase in Incidence of Staphylococcus aureus Bacteremia, Denmark, 2008–2015. *Emerging Infectious Diseases* [online]. 2019, **25**(5) [cit. 2024-05-08]. ISSN 1080-6040. Dostupné z: doi:10.3201/eid2505.181733
94. TONG, S.Y.C., J.S. DAVIS, E. EICHENBERGER, T.L. HOLLAND et V.G. FOWLER. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2015, **28**(3), 603-661 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00134-14
95. TROXELL T. et C.A. HALL. Carbuncle. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32119346.
96. ULLOA, E.R., K.V. SINGH, M. GERIAK, F. HADDAD, B.E. MURRAY, V. NIZET et G. SAKOULAS. Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2020, 2020-09-15, **71**(6), 1413-1418 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciz995
97. VLAEMINCK, J., D. RAAFAT, K. SURMANN, L. TIMBERMONT, N. NORMANN, B. SELLMAN, W.J.B. VAN WAMEL et S. MALHOTRA-KUMAR. Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against Staphylococcus aureus Pneumonia. *Toxins* [online]. 2020, **12**(11) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins12110721
98. VOS P. et al. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Volume 3: The Firmicutes. 2. vyd. New York: Springer-Verlag, 2009. 1450 s. ISBN 978-0-387-95041-9.
99. VOTAVA, M. et al. *Lékařská mikrobiologie obecná*. 2. vyd. Brno: Neptun, 2005. 351 s. ISBN 80-86850-00-5.
100. VOTAVA, M. et al. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun, 2003. 495 s. ISBN 80-902896-6-5.

101. WALKER, C.W.B. et D.F.J. BROWN. Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by latex agglutination kits: performance with epidemic strains (EMRSA) and strains causing problems with latex agglutination methods. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 1999, **5**(1), 53-56 [cit. 2024-05-03]. ISSN 1198743X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-0691.1999.tb00100.x
102. WANG, M., G. BUIST et J.M. VAN DIJL. *Staphylococcus aureus* cell wall maintenance – the multifaceted roles of peptidoglycan hydrolases in bacterial growth, fitness, and virulence. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. 2022, 2022-09-28, **46**(5) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1574-6976. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuac025
103. WU, X., H. WANG, J. XIONG, G. YANG, J. HU, Q. ZHU et Z. CHEN. *Staphylococcus aureus* biofilm: Formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. *Biofilm* [online]. 2024, **7** [cit. 2024-05-04]. ISSN 25902075. Dostupné z: doi:10.1016/j.bioflm.2023.100175
104. WYND, M.A. et J.A. PALADINO. Cefepime: A Fourth-Generation Parenteral Cephalosporin. *Annals of Pharmacotherapy* [online]. 1996, **30**(12), 1414-1424 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1060-0280. Dostupné z: doi:10.1177/106002809603001211
105. ZAHEDI BIALVAEI, A., M. RAHBAR, M. YOUSEFI, M. ASGHARZADEH et H. SAMADI KAFIL. Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2017, 2017-01-23, **72**(2), 354-364 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0305-7453. Dostupné z: doi:10.1093/jac/dkw450
106. ZECCONI, A. et F. SCALI. *Staphylococcus aureus* virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. *Immunology Letters* [online]. 2013, **150**(1-2), 12-22 [cit. 2024-05-04]. ISSN 01652478. Dostupné z: doi:10.1016/j.imlet.2013.01.004
107. ZHANEL, G.G., R. WIEBE, L. DILAY, K. THOMSON, E. RUBINSTEIN, D.J. HOBAN, A.M. NOREDDIN et J.A. KARLOWSKY. Comparative Review of the Carbapenems. *Drugs* [online]. 2007, **67**(7), 1027-1052 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0012-6667. Dostupné z: doi:10.2165/00003495-200767070-00006