

Autor práce: **Bc. Alžběta Kroupová**

Studijní program: **Intenzivní péče**

Navazující magisterský program: **Intenzivní péče**

Vedoucí práce: **doc. MUDr. František Duška, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce:

**Klinika anesteziologie a resuscitace 3. Lékařské fakulty UK a
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady**

Konzultantka: **MUDr. Marta Fridrichová**

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má závěrečná práce byla používána ke studijním účelům.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému Theses.cz a Turnitin za účelem soustavné kontroly podobnosti závěrečných prací. Potvrzuji, že tištěná i elektronická verze v Studijním informačním systému UK je totožná.

V Praze dne 29. května 2023

Bc. Alžběta Kroupová

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala na prvním místě mému vedoucímu práce doc. MUDr. Františkovi Duškovi, Ph.D. za trpělivost při řešení obtíží spojených s vypracováním této práce. Za to, že to se mnou nevzdal, i když já už chtěla a dovedl mě až k obhajobě.

Velký dík patří také MUDr. Martě Fridrichové za poskytnutí dat, které celý rok sbírala do svého projektu.

Jsem vděčná také své rodině za podporu ve všech ohledech a také svému příteli Lukášovi, že při mě stál po celý čas mého studia a povzbuzoval mě on, i jeho rodina. A největší dík patří Bohu za to, že mi neustále dává naději, že vše těžké bude jednou proměněno v radost, i když se někdy zdá, že je to nekonečné a že je víra z písku.

Abstrakt ČJ

Úvod: Nozokomiální pneumonie u pacientů léčených umělou plicní ventilací (VAP - ventilator-associated pneumonie) je významným zdrojem morbidity a mortality. Předstupněm jejího vzniku je osídlení dolních cest dýchacích patogenními bakteriemi. Účelem této práce bylo zjistit, jak antibiotická terapie podávaná na mimoplicní infekce ovlivní kolonizaci dolních dýchacích cest ve srovnání s pacienty, kteří antibiotika nedostávají. Hypotéza byla, že antibiotická léčba sníží kolonizaci dolních dýchacích cest, ale zvýší výskyt multirezistentních bakterií.

Metody: Retrospektivní observační kohortová studie prováděná na kriticky nemocných hospitalizovaných na Klinice anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV. Tato práce je součástí probíhajícího projektu zlepšení kvality péče a prevence VAP u pacientů na intenzivním lůžku. Pacienti museli splňovat určitá kritéria: na UPV musí být více než 48 hodin, při příjmu do nemocnice nesměli mít žádné plicní onemocnění a nesmí se jednat o imunokompromitovaného pacienta. Primárním výstupem je rozdíl v podílu pacientů, kteří měli pozitivní mikrobiologický nálezn (kolonizace a infekce). Sekundárními výstupy je porovnání incidenční denzity VAP, popis výskytu multirezistentních bakterií a kvantitativní popis patogenních bakterií.

Výsledky: Primární výstup - relativní riziko kolonizace dýchacích cest je u pacientů s nasazenými antibiotiky statisticky významně sníženo oproti pacientům bez antibiotik (RR = 0,23 a 95% CI = 0,13 až 0,43).

Sekundární výstupy - Incidence ventilátorových pneumonií a množství patogenních bakteriálních kmenů bylo v naší sledované kohortě významně nižší u pacientů s ATB, oproti pacientům bez ATB (RR = 0,23 a 95% CI = 0,13-0,43). Výskyt MDR je vyšší u pacientů bez ATB, nižší u pacientů s ATB (RR = 0,16 a 95% CI = 0,04-0,70).

Diskuse: V naší kohortě neselektovaných kriticky nemocných pacientů byla léčba antibiotiky pro mimoplicní zdroj infekce asociována s nižší incidencí kolonizace sensitivními i multirezistentními bakteriemi a antibiotická léčba snižovala incidenci VAP. Naše studie má všechny nevýhody observačních studií, nicméně výsledky jsou kongruentní s dvěma velkými studiemi na selektivní digestivní dekontaminaci. Z našich dat nelze vyvodit, že je pro pacienty benefitem indikovat preventivní

antibiotickou léčbu, protože je pravděpodobné, že rozvolnění antibiotického stewardshipu vedlo ke zhoršení ekologické situace v dlouhodobějším horizontu a ve výsledku tak klinické výsledky léčby zhoršilo. To už je ale tématem pro další výzkum.

Klíčová slova:

Antibiotická profylaxe, ventilátorem asociovaná pneumonie, kolonizace, dýchací cesty, intenzivní péče, MDR, mechanická ventilace

Abstrakt AJ

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a significant source of morbidity and mortality among patients undergoing mechanical ventilation. Its development is preceded by colonization of the lower respiratory tract with pathogenic bacteria. The purpose of this study was to investigate how antibiotic therapy administered for non-pulmonary infections affects the colonization of the lower respiratory tract compared to patients not receiving antibiotics. The hypothesis is that antibiotic treatment reduces colonization of the lower respiratory tract but increases the occurrence of multidrug-resistant bacteria.

Methods: This was a retrospective observational cohort study conducted on critically ill patients hospitalized at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Third Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Kralovske Vinohrady. This study is part of an ongoing project aimed at improving the quality of care and preventing VAP in intensive care unit patients. Patients had to meet certain criteria: they had to be on mechanical ventilation for more than 48 hours, have no pre-existing pulmonary diseases upon hospital admission, and not be immunocompromised. The primary outcome was the difference in the proportion of patients with positive microbiological findings (colonization and infection). Secondary outcomes included a comparison of VAP incidence density, description of multidrug-resistant bacteria occurrence, and quantitative description of pathogenic bacteria.

Results: Primary outcome - The relative risk of lower respiratory tract colonization in patients receiving antibiotics was significantly reduced compared to patients without antibiotics (RR = 0.23 and 95% CI = 0.13 to 0.43).

Secondary outcomes - The incidence of ventilator-associated pneumonia and the quantity of pathogenic bacterial strains were significantly lower in patients receiving antibiotic therapy compared to patients without antibiotics (RR = 0.23 and 95% CI = 0.13-0.43).). The occurrence of multidrug-resistant bacteria was higher in patients without antibiotics and lower in patients receiving antibiotics (RR = 0.16 and 95% CI = 0.04-0.70).

Discussion: In our cohort of unselected critically ill patients, antibiotic treatment for an extrapulmonary source of infection was associated with a lower incidence of

colonization with both sensitive and multidrug-resistant bacteria, and antibiotic treatment reduced the incidence of VAP. Our study has all the disadvantages of observational studies, but the results are congruent with two large studies on selective digestive decontamination. It cannot be concluded from our data that there is a benefit to patients to indicate prophylactic antibiotic treatment, as it is likely that loosening antibiotic stewardship led to a worsening of the ecological situation in the longer term, ultimately worsening clinical outcomes. However, this is a topic for further research.

Key words:

Antibiotic prophylaxis, ventilator-associated pneumonia, colonization, respiratory tract, intensive care, MDR, mechanical ventilation

Obsah

Abstrakt ČJ	5
Abstrakt AJ	7
Obsah	9
Úvod	11
Teoretická část	12
1 Mikrobiom člověka	12
2 Kolonizace a infekce	12
2.1 <i>Mikrobiomy dýchacích cest</i>	13
2.2 <i>Imunitní mechanismy</i>	14
2.3 <i>Kolonizace respiračního traktu a infekce</i>	14
2.4 <i>Vliv mikroflóry na kolonizaci patogenů</i>	14
2.5 <i>Co jsou multirezistentní patogeny</i>	14
2.6 <i>Vznik multirezistentních patogenů</i>	15
2.7 <i>Význam MDR patogenů pro pacienty na JIP</i>	15
3 Epidemiologie užití ATB v intenzivní péči a antibiotický stewardship	15
3.1 <i>Terapeutické a profylaktické indikace antibiotik</i>	16
3.2 <i>Terapeutické užívání antibiotik</i>	16
3.3 <i>Profylaktické užívání antibiotik</i>	17
4 Nežádoucí účinky ATB – individuální (clostridia difficile, orgánová toxicita), ekologický dopad (problematika rezistence)	18
4.1 <i>Individuální nežádoucí účinky</i>	18
4.2 <i>Dopad na bakteriální ekologii oddělení</i>	19
5 Nozokomiální infekce	19
5.1 <i>Příznaky nozokomiálních nákaz</i>	20
5.2 <i>Příčiny nozokomiálních nákaz</i>	21
6 Ventilátorem asociovaná pneumonie (VAP)	21
6.1 <i>Patofyziologie ventilátorem asociované pneumonie</i>	21
6.2 <i>Průkaz VAP v nemocničním prostředí a CPIS</i>	23
6.3 <i>Prevence ventilátorové pneumonie</i>	24
7 Selektivní digestivní dekontaminace (SDD) a prevence VAP profylaktickými antibiotiky	26

Výzkumná část	28
1 Cíle a hypotézy studie.....	28
1.1 <i>Hlavní cíl.....</i>	28
1.2 <i>Hypotézy.....</i>	28
2 Metodologie výzkumu	28
2.1 <i>Zdroje dat a délka zkoumání.....</i>	29
2.2 <i>Zpracování získaných dat.....</i>	29
2.3 <i>Literární rešerše.....</i>	30
2.4 <i>Etika.....</i>	30
2.5 <i>Prostředí.....</i>	31
2.6 <i>Zařazovací a vylučovací kritéria do Kohortové studie.....</i>	31
2.7 <i>Proměnné.....</i>	31
2.8 <i>Zkreslení (Bias).....</i>	32
2.9 <i>Velikost studie.....</i>	33
2.10 <i>Výstupy a statistické metody.....</i>	33
3 Výsledky	34
3.1 <i>Průběh zařazování pacientů do studie.....</i>	34
3.2 <i>Charakteristika účastníků studie a proměnné.....</i>	35
3.3 <i>Primární výstup studie.....</i>	36
3.4 <i>Sekundární výstup studie.....</i>	37
Diskuze	40
Závěr	48
Seznam použité literatury.....	49
Seznam zkratk	53
Seznam obrázků, tabulek a grafů	55
Seznam příloh	56
Přílohy	57

Úvod

„Lidské poznání má přece jen své hranice, a bude je mít vždy.“ Albert Einstein

Otázka antibiotické léčby jako takové zde není dlouho. Už samotný název pocházející z řečtiny vypovídá o účinku tohoto léku, kdy *anti= proti* a *bios= život*. Mezi prvními, kdo objevil antibakteriální účinek, byl na přelomu 19.-20. stol. německý lékař a chemik Paul Ehrlich. V té době však byla léčba málo účinná a pro pacienty často také toxická kvůli přípravkům obsahujících arzen, rtuť či síru. Inhibiční účinky mikroorganismů vůči některým patogenům se již od konce 19. století dařilo nalézat řadě lékařů mikrobiologického oboru, ale Penicilin spatřil světlo světa až v roce 1940, kdy se na základě zcela náhodného objevu Alexandra Fleminga podařilo tento první antibakteriální lék vytvořit. Od té doby již uplynulo mnoho let, během kterých byla příležitost tento léčebný přípravek otestovat, zkoumat nejrůznější druhy a syntetické deriváty těchto látek, sledovat jeho účinnost a hledat další cesty k jeho využití [13]. Také v souvislosti s pobytem v nemocničním prostředí jsou antibiotika hojně využívána i co se týče prevence (např. v chirurgii). Jak již zmiňuje v úvodním citátu slavný německý fyzik A. Einstein, bohužel je spolu s novými objevy kromě pozitiv spojena také řada nežádoucích následků. Proto mě téma zaujalo a rozhodla jsem se přijít na to, jak antibiotická léčba ovlivňuje pacienty v intenzivní péči.

Cílem této výzkumné práce bylo zaměřit se na pacienty v intenzivní péči, kteří jsou připojeni na ventilátor a zjistit, jak působí antibiotická léčba na kolonizaci dolních dýchacích cest pacientů, vznik ventilátorové pneumonie a výskyt multirezistentních kmenů (MDR).

V teoretické části jsou popsány některé základní mikrobiologické pojmy, vliv působení mikroorganismů na člověka a v posledních letech často zmiňované nozokomiální infekce. V souvislosti s antibiotickou léčbou zmíníme jejich užívání a management, nežádoucí účinky a výskyt MDR patogenů, v závěru této části stojí vznik ventilátorové pneumonie a její prevence.

Nezbytnou součástí studie je úsek zabývající se výzkumem, kde jsme statisticky hodnotili získaná data od pacientů. Na základě položení cíle a stanovení hypotéz jsme postupně ověřovali jejich pravdivost a v závěrečné diskusi a doporučení shrnuli výsledné informace.

Teoretická část

1 Mikrobiom člověka

Pro úvod do problematiky mikrobiologie člověka je důležité rozlišit mezi makroorganismy a mikroorganismy. Mikroorganismy jsou jednobuněčné a viditelné pouze pod mikroskopem. Patří sem např. prokaryotní buňky, kvasinky a prvoci. Oproti tomu makroorganismy můžeme vidět pouhým okem a nacházejí se na těle i v těle organismů, ale také v přírodě, například ve vodě a v půdě [1].

V kontextu vztahu mezi člověkem a mikroorganismy lze identifikovat tři skupiny:

- Komenzálové - rozdělují se na saprofyty (nacházejí se v mikrobiální flóře člověka, nijak ho nepoškozují, ale využívají zplodiny pro vlastní výživu) a symbionty (prospěšné mikroorganismy, jejichž soužití s člověkem je prospěšné).
- Potenciálně patogenní mikroorganismy - jejich patogenita závisí na podmínkách, například při oslabení imunity člověka se může infekce projevit, jako je virus herpes simplex.
- Patogenní mikroorganismy - tyto mikroorganismy člověka poškozují, buď přímou cestou nebo prostřednictvím toxinů.

Vznik infekce v těle člověka je ovlivněn dvěma faktory:

- 1) Vlastnosti mikrobů - sem patří množství infekční dávky, která se dostala do organismu, virulence (agresivita působení patogenů určitého kmene na konkrétní živočišný druh), invazivita (schopnost mikroorganismů proniknout do těla člověka, množit se a následně ho poškozovat) a patogenita (schopnost mikroorganismu způsobit onemocnění).
- 2) Obranné mechanismy člověka [2].

2 Kolonizace a infekce

Je důležité rozlišovat mezi kolonizací a infekcí, které souvisejí se setkáním mikroorganismu a hostitele. Kolonizace je proces, kdy mikroorganismy osidlují hostitele bez způsobování nemoci. Naopak infekce zahrnuje reakci organismu a

proniklého patogenu, což vede k narušení vnitřního prostředí makroorganismu [3]. Kolonizace by se tedy dala definovat jako "přítomnost replikujícího se mikroorganismu na hostiteli nebo uvnitř hostitele bez známek nemoci".

Mikroby se dělí na rezidentní mikroby, kteří jsou v určité oblasti trvale (např. *Stafylococcus epidermidis* na kůži, *Escherichia coli* ve střevech), a tranzientní mikroby, kteří se v dané oblasti vyskytují pouze přechodně (např. *Streptococcus pneumoniae* v nosohltanu) [14].

2.1 Mikrobiomy dýchacích cest

Mezi fyziologicky se vyskytující mikrobiom dýchacích cest u zdravého člověka (dutina ústní, krk, pharyng, horní cesty dýchací) patří především:

- Streptokoky: *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. pneumoniae*, anaerobní streptokoky
- Neisserie: *N. meningitidis*, nepatogenní druhy neisserií
- Stafylokoky: *S. epidermis*
- *Haemophilus influenzae* [6].

Patogenní mikroorganismy se dělí na tři skupiny:

- 1) Fakultativní patogeny: mikroby, které jsou součástí běžné kolonizace a stávají se patogenními, pokud dojde k narušení prostředí a vytvoří se vhodné podmínky pro jejich množení a poškozování hostitele (např. *Neisseria meningitidis*).
- 2) Oportunní patogeny: mikroby, které se stávají patogenními v okamžiku výrazného narušení imunitního systému (např. *Serratia marcescens*).
- 3) Striktní patogeny: mikroby, které jsou patogenní za všech okolností, bez ohledu na stav imunity nebo rovnováhy hostitele (např. virus vztekliny) [14].

2.2 Imunitní mechanismy

K obraně těla přispívají různé mechanismy. Hlavním mechanismem je specifická imunita (neboli získaná), která se po setkání s infekcí přizpůsobuje díky imunologické paměti a při dalším setkání s patogenem dokáže lépe zareagovat. Dále má každý člověk již od narození vrozenou nespecifickou imunitu, která se dělí na buněčnou imunitu (fagocytóza), humorální imunitu (cytokininy, interferony) a důležitý je také stav bariéry kůže a sliznic [6].

2.3 Kolonizace respiračního traktu a infekce

Kolonizace horní části respiračního traktu je nevyhnutelná, zatímco dolní část je za normálních okolností sterilní. Problém však nastává, když jsou vhodné podmínky (snížená imunita, vysoký/nízký věk, chronická onemocnění) a dojde k přemnožení mikrobioty. V důsledku fakultativních vlastností některých bakterií se může z běžné mikroflóry stát patogenní a následně se rozvine infekce [14].

2.4 Vliv mikroflóry na kolonizaci patogenů

Některé druhy bakteriální mikroflóry, které se nachází v systému horních cest dýchacích, mají ochrannou funkci a mohou zabránit kolonizaci některým z patogenů. Například je prokázáno, že *Dolosigranulum pigrum*, který se vyskytuje u dospělých jedinců v dutině nosní, snižuje kolonizaci *Staphylococcus aureus* do dýchacích cest. Na druhou stranu, přítomnost některých bakterií může naopak riziko kolonizace patogeny zvýšit. To je případ *Streptococcus epidermidis*, u kterého můžeme současně nalézt kolonizaci *Staphylococcus aureus* [13].

2.5 Co jsou multirezistentní patogeny

Multirezistentní patogeny (MDR) jsou mikroorganismy, které vyvinuly odolnost vůči více druhům antibiotik. Tyto bakterie, viry nebo houby se stávají obtížně léčitelnými. MDR patogeny představují značnou hrozbu pro pacienty s imunosupresí - vč. podskupiny kriticky nemocných.

2.6 Vznik multirezistentních patogenů

Vznik MDR patogenů je spojen s nesprávným nebo nadměrným používáním antibiotik. Když jsou antibiotika používána často, neúčelně nebo v nedostatečných dávkách, mohou přežít a dále se množit bakterie, které jsou odolné vůči léčbě. Tyto rezistentní bakterie se pak množí a šíří mezi pacienty, což vede k rozšíření MDR patogenů.

2.7 Význam MDR patogenů pro pacienty na JIP

Pro pacienty na jednotkách intenzivní péče mají MDR patogeny zvláště vážné důsledky. Pacienti na těchto odděleních často trpí těžkými, komplexními a potenciálně smrtelnými onemocněními, která vyžadují intenzivní léčbu a monitorování. Jejich oslabený zdravotní stav a často snížená imunita zvyšují riziko infekcí. Když dojde k infekci způsobené MDR patogeny, lékaři čelí omezeným možnostem léčby a vyšší riziko komplikací, prodloužené hospitalizace a zvýšené úmrtnosti.

Řada postupů a standardů ošetrovatelské péče na jednotkách intenzivní péče má za cíl snížit incidenci a omezit šíření MDR. Příkladem takových opatření je hygiena rukou, izolace infikovaných pacientů, kontrolu a sledování rezistence patogenů a šetrné používání antibiotik (tzv. antibiotický stewardship) [22], [23].

3 Epidemiologie užití ATB¹ v intenzivní péči a antibiotický stewardship

Z výše uvedeného je zřejmé, že nevhodné nebo nadměrné užívání antibiotik může vést k vývoji rezistentních kmenů bakterií a zhoršení klinického výsledku léčby pacientů. Proto byl zaveden program antibiotic stewardship (ABS) s cílem zlepšit management antibiotik v nemocnicích, snížit rezistenci a zlepšit výsledky léčby pacientů.

¹ ATB - antibiotika

Hlavní cíle programu ABS zahrnují:

- Vzdělávání a školení lékařů a zdravotnického personálu ohledně správného používání antibiotik a rizik spojených s jejich nadměrným či nevhodným použitím.
- Sledování a hodnocení předepisování antibiotik v jednotlivých odděleních, včetně intenzivní péče, s cílem identifikovat oblasti zlepšení a zajistit optimální terapeutické postupy.
- Pravidelné sledování výskytu a rezistence nozokomiálních bakterií, aby bylo možné rychle reagovat na změny a přizpůsobit léčebné strategie.
- Spolupráce s infekčními specialisty a farmaceutickými odborníky na vývoj a implementaci protokolů pro správné používání antibiotik.
- Zajištění komunikace mezi lékaři a zdravotnickým personálem v rámci nemocnice, aby byly informace o nejlepších postupech v oblasti antibiotické léčby široce sdíleny a uplatňovány.

Implementace programu ABS v intenzivní péči je zvláště důležitá, protože pacienti na těchto odděleních jsou často oslabení a náchylnější k infekcím. Úspěšný program ABS může vést ke snížení výskytu rezistentních kmenů bakterií, zlepšení výsledků léčby pacientů a snížení celkových nákladů na péči o pacienty v intenzivní péči.

3.1 Terapeutické a profylaktické indikace antibiotik

Terapeutické a profylaktické užívání antibiotik jsou dva hlavní způsoby, jak se antibiotika používají v klinické praxi. V rámci programu ABS (antibiotic stewardship) je důležité tyto metody používání antibiotik řádně rozlišovat a správně je aplikovat, aby byla zajištěna účinná a bezpečná léčba, při minimalizaci výskytu rezistentních kmenů bakterií [11].

3.2 Terapeutické užívání antibiotik

Terapeutické užívání antibiotik se zaměřuje na léčbu již existujících bakteriálních infekcí. Cílem je rychle a efektivně eliminovat patogenní bakterie, snížit příznaky a zkrátit dobu trvání infekce. V kontextu ABS je důležité:

- Použít vhodná antibiotika na základě předpokládaného nebo potvrzeného patogenu a jeho rezistenčního profilu.
- Aplikovat antibiotika včas, ale až po odběru hemokultur a materiálu z předpokládaného zdroje infekce. Dokud není patogen znám, je léčba *empirická* - volíme baktericidní a širokospektré antibiotikum (nebo kombinaci antibiotik), které pokryje předpokládané patogeny. Jakmile je patogen izolován a jeho citlivost je známa, provede se *deeskalace* léčby, čili vymění se ATB léčba za léky s nejužším možným spektrem.
- Zvolit optimální dávkování, frekvenci a dobu trvání léčby, aby bylo dosaženo terapeutického účinku, aniž by se zbytečně zvýšila rezistence.
- Ukončit antibiotickou léčbu, jakmile je infekce úspěšně léčena a předejít zbytečně dlouhým léčebným cyklům, které mohou vést ke zvýšení rezistence. Standardní délka antibiotické léčby v intenzivní péči je 5 dní, pokud není dobrý důvod léčbu prodloužit (u specifických patogenů nebo u nesanovatelného ložiska infekce).

3.3 Profylaktické užívání antibiotik

Profylaktické užívání antibiotik spočívá v podávání antibiotik s cílem zabránit vzniku infekce u pacientů, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku. Profylaxe se často používá před nebo po chirurgických zákrocích, u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebo u pacientů s rizikovými faktory pro infekce. V kontextu ABS je důležité:

- Přesně identifikovat pacienty, kteří opravdu potřebují antibiotickou profylaxi, aby se předešlo zbytečnému užívání antibiotik.
- Použít vhodná antibiotika, která cílí na nejpravděpodobnější patogeny, které by mohly způsobit infekci v daném klinickém kontextu. Používat různé skupiny antibiotik pro profylaxi a pro léčbu pacientů.
- Zvolit správné dávkování a co nejkratší dobu trvání profylaxe.
- Řídit se schválenými doporučeními pro dané zdravotnické zařízení (založených na důkazech a lokální epidemiologické situaci) a omezovat

profylaxe podávané na základě přání a zvyků indikujících lékařů, např. chirurgů - tzv. lidová tvořivost [24],[25],[26].

4 Nežádoucí účinky ATB – individuální (clostridia difficile, orgánová toxicita), ekologický dopad (problematika rezistence)

Nežádoucí účinky antibiotik mohou být rozděleny do dvou kategorií: individuální a ekologický dopad.

4.1 Individuální nežádoucí účinky

Některá antibiotika mohou způsobit orgánovou toxicitu. Například aminoglykosidy mohou vést k nefrotoxicitě (poškození ledvin) a ototoxicitě (poškození sluchu), zatímco tetracykliny mohou způsobit hepatotoxicitu (poškození jater).

Dalším nežádoucím účinkem může být narušení střevního mikrobiomu, dysbióza a infekce *Clostridioides difficile* (dříve *Clostridium difficile*). Mikrobiom střev je komplexní ekosystém tvořený biliony mikroorganismů, včetně bakterií, virů, hub a dalších mikroorganismů, které žijí v našem zažívacím traktu. Tyto mikroorganismy hrají klíčovou roli ve zdraví hostitele, například při trávení potravy, syntéze vitamínů, regulaci imunitního systému a ochraně proti patogenním mikroorganismům. Antibiotika mohou tuto křehkou rovnováhu narušit (stav se nazývá dysbióza), což může vést k různým zdravotním problémům. Dominujícím příznakem je diarrhea - u kriticky nemocných často úporný a protražovaný.

Clostridioides difficile je bakterie, která se přirozeně vyskytuje ve střevech některých zdravých jedinců, ale může způsobit infekce, pokud dojde k narušení rovnováhy střevního mikrobiomu. Když antibiotika ničí prospěšné bakterie, *C. difficile* se může začít rychle množit a produkovat toxiny, které způsobují zánět střev, diarrheu a v závažných případech pseudomembranózní kolitidu, což může být život ohrožující.

C. difficile poprvé izolovali v roce 1935 Hall a O'Tool² ze stolice novorozence, který byl naprosto zdravý. Domnívalo se, že se vyskytuje pouze ojediněle, avšak

² Lékaři Ivan Hall a Elizabeth O'Toole

později se zjistilo, že ho můžeme najít v normální mikroflóře tlustého střeva. Začalo se o něm mluvit až v souvislosti s vývojem antibiotické léčby, která se často dává preventivně (např. chirurgické operace), jenž vybijí mikroorganismy v trávicím traktu a tím dává průchod rozvoji infekce spojené s Clostridii. Téměř všechna antibiotika jsou s tímto rizikem spojena, a to nejen širokospektrální ATB, cefalosporiny a fluorochinolony, ale také antibiotika užívaná k vymýcení této nákazy – Vankomycin a Metronidazol.

Nyní je infekce *C. difficile* zařazena do nozokomiálních nákaz, při čemž jsou více ohroženi starší lidé, kteří užívají antibiotickou léčbu a nacházejí se ve zdravotnických zařízeních. Důležitý je však fakt, že ne u všech lidí, u kterých se kolonizace clostridii potvrdila, se opravdu projeví infekce s tím spojená – enterokolitida. Dojde k tomu přibližně u 25-30% pacientů. Jako prevence je důležitá především důsledná hygiena rukou teplou vodou a mýdlem, utírání se do jednorázových utěrek, pravidelná dezinfekce rukou a jak ukázal výzkum Johnsona Compara et al. [5] – při používání rukavic z vinylu je přenos infekce minimální [4].

4.2 Dopad na bakteriální ekologii oddělení

Jak popsáno výše, každé užívání antibiotik může přispět k nárůstu rezistence bakterií na antibiotika. Rezistentní kmeny bakterií se mohou šířit mezi pacienty a komunitou, zejména tak ve zdravotnických zařízeních. Je tedy na jednu stranu důležité nepodceňovat prevenci v oblasti boje proti nozokomiálním infekcím, v opozici však stojí fakt, že se někdy sama prevence může stát zdrojem, ze kterého se postupně stane nebezpečí pro pacienty (např. léčba antibiotiky).

5 Nozokomiální infekce

Jedná se o onemocnění, které vzniká v souvislosti s hospitalizací nemocného v nemocničním prostředí.

Podle původců je lze rozdělit jako:

- exogenní (člověk se nakazí mikroby z venku)

- endogenní (mikrob pochází z těla člověka např. vlivem kolonizace, nebo se jedná o přirozenou mikrobiální flóru lidského těla, která je zavlečena na místo, kde způsobí infekci)

Cesty, které vedou k nákaze jsou buď přímé, kdy po kontaktu přenašeče dojde ke kolonizaci a nákaze vnímavého jedince, nebo nepřímé, které se odvíjejí od schopnosti mikrobu přizpůsobit se prostředí a podmínkám, pomnožit se a vyčkat na vhodnou příležitost. Také v souvislosti s aplikací antibiotické léčby, špatnými hygienickými podmínkami, nedodržením správných zásad a postupů k minimalizování rozšíření mikroorganismů a mnohými dalšími faktory se riziko vzniku nozokomiální nákazy zvyšuje, a to i u naprosto zdravých jedinců [6].

5.1 Příznaky nozokomiálních nákaz

Mezi příznaky nozokomiální infekce, podle kterých lze rozlišit, do jakého typu nákaza spadá, patří zejména:

- Respirační příznaky - infekce dýchacích cest, VAP³ (kašel, rýma, vysoká produkce sputa, nález tekutiny v plicích na RTG⁴, TT⁵ nad 38°C, bolest v krku a ústech)
- Infekce močových cest (bolest v bederní krajině, dysurie, časté nucení na močení, TT nad 38°C)
- Infekce GIT⁶ (diarrhoea, emesis, bolesti břicha)
- Infekce kůže (erytém, flegmóna, absces)
- Infekce v operační ráně (zarudnutí, bolest, hnisavý výtok)
- Katéťrová infekce v cévním řečišti (bolest v místě vpichu, erytém, ztuhlost místa vpichu, otok, TT nad 38°C, hypotenze, tachykardie, tachypnoe, nález v hemokulturách - leukopenie, leukocytóza)

³ VAP - Ventilator-associated pneumonia (ventilátorová pneumonie)

⁴ RTG - Rentgenové vyšetření

⁵ TT - Tělesná teplota

⁶ GIT - Gastro-intestinální trakt

5.2 Příčiny nozokomiálních nákaz

Jednou z nejčastějších příčin šíření nozokomiálních nákaz je především časté podávání širokospektrálních ATB a s ním spojený prostor pro adaptaci podmínkám a mutaci. Z mikrobiologických odběrů se sleduje primárně citlivost mikrobů na antibiotika, protože velké množství rezistentních kmenů často pochází přímo z prostředí nemocnice.

Dále k výskytu přispívá nedodržování aseptických podmínek a hygienických pravidel (např. cévkování s infikovaným katetrem či nedostatečné očištění a dezinfekce okolí, absence nošení rukavic k lůžku pacienta, zapomínání na dezinfekci rukou). Oproti tomuto je nezbytné zmínit nežádoucí reakce na časté dezinfikování rukou (eroze, exantémy, suchost, pálení) z důvodu prolévání rukou agresivními dezinfekčními přípravky, což také může být dle mého názoru důvod, proč někteří zdravotníci dezinfekci opomínají nebo si ruce umyjí pouze vodou a mýdlem [7].

Téma, kterým se budeme zabývat v této studii, se týká především respiračních nozokomiálních nákaz, a to konkrétně již zmíněná VAP - ventilátorem asociovaná pneumonie. Na intenzivním lůžku u ventilovaných pacientů velmi častým onemocněním, kterému se snažíme předcházet nejrůznějšími metodami. Jedná se také o jeden z hlavních faktorů zvýšené mortality intubovaných pacientů a navýšení dnů pobytu v nemocničním prostředí nutných ke zlepšení zdravotního stavu, což má za následek další rizika spojená s pobytem v nemocničním prostředí, nutnost lepší a pečlivější kvality péče, apod. [8].

6 Ventilátorem asociovaná pneumonie (VAP)

6.1 Patofyziologie ventilátorem asociované pneumonie

Aby došlo ke vzniku pneumonie, musí dojít v první řadě ke kolonizaci bakteriemi. Primárně bakterie kolonizují do oblasti hypopharyngu patogenními kmeny bakterií a poté k mikroaspiraci sekretů do dolních dýchacích cest.

Mezi rizikové faktory napomáhající ke kolonizaci DC⁷ cestou intubační kanyly patří tracheobronchiální laváž, která se však spíše nedoporučuje. Postup je takový, že se po stěnách endotracheální kanyly se aplikuje 5-10 ml roztoku. Důvodem, proč není vhodné tento způsob proplachu provádět, je následné uvolnění biofilmu kanyly a průnik mikroorganismů do těla pacienta, kde je možné riziko patogenní kolonizace [9].

Často v souvislosti s endotracheální kanylou může docházet k poraněním dýchacích cest a tím také ke změně fyziologie a anatomie, viz Příloha č. 1. V prvních dnech mechanické ventilace se patogenní mikroorganismy zodpovědné za vznik VAP objevují v ústní mikroflóře (A), nejčastěji v podobě biofilmu v zubním plaku, na sliznici dásní, jazyka a bukálních oblastech.

Postupně si bakterie najdou cestu ve vnitřním lumen ETK⁸ (B), kde přilnou ke stěně, vytvoří si vhodné podmínky pro svůj růst a vytvoření rezistence.

Po nafouknutí tlakové manžety (C) se začíná hromadit sekret nad balonkem, který kvůli mikroskopickým záhybům (tzv. mikrokanálky) může prosakovat do plic (D1), čemuž napomáhá také manipulace s ETK při polohování, péči o dutinu ústní či transportu pacienta. Je tedy důležité udržovat konstantní doporučený tlak v obturační manžetě (na RES⁹ to bylo cca 28-32 cm H₂O¹⁰) a provést kontrolu vždy před polohováním a bezprostředně po změně polohy ETK. Podstatné však je, aby nebyl nafouknutý ani málo, ani hodně. Tlaková manžeta totiž může mít i své stinné stránky, jako je poškození sliznice v důsledku ischemie stěny průdušnice a narušuje obranné mechanismy pacienta (D2). Neoptimálním ohříváním a zvlhčováním vzduchu v souvislosti s nafouknutou manžetou se také může narušit tracheální mukociliární (samočistící) aparát (E) [12].

⁷ DC - Dýchací cesty

⁸ ETK - Endotracheální kanyla

⁹ RES - Resuscitační oddělení

¹⁰cm H₂O - vodní sloupec, fyzikální míra malých tlaků

6.2 Průkaz VAP v nemocničním prostředí a CPIS

Pravděpodobnost výskytu ventilátorem asociované pneumonie se může vypočítat v některých nemocnicích poměrně často využívanou metodou nazvanou CPIS, neboli Clinical Pulmonary Infection Score (Klinické skóre plicní infekce). Jedná se o souhrn a vyhodnocení získaných údajů, které se na některých odděleních počítají po doplnění informací nutných k výpočtu automaticky (např. program MetaVision na oddělení RES ve Vinohradské nemocnici v Praze), ale dá se spočítat také “ručně”. Jednotlivé výsledky jsou ohodnoceny body 0-2, které se na závěr sečtou a dají konečné číslo, které nám naši domněnku o možnosti výskytu pneumonie potvrdí nebo vyvrátí.

Je nutné znát tyto parametry:

Tělesnou teplotu v C°

0 b. = 36,5-38,4

+1 b. = 38,5-38,9

+2 b. = více nebo rovno 39,0 nebo méně nebo rovno 36,0

Počet leukocytů (x10⁹/l krve)

0 = 4-11

+1 = <4 nebo >11

+2 = více než 500

Sekrece z trachey

0 = absence sekrece z dolních dýchacích cest

+1 = neinfekční sekrece z DDC¹¹

+2 = infekční sekrece z DDC

Oxygenace, PaO₂/FiO₂ mm Hg¹²

0 = >240 nebo ARDS¹³

+2 = větší nebo rovno 240, není ARDS

RTG plic

¹¹ DDC - Dolní dýchací cesty

¹² PaO₂ - Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, FiO₂ - Inspirační koncentrace kyslíku, mmHg - milimetry rtuťového sloupce, fyzikální hodnota tlaku

¹³ ARDS - Acute respiratory distress syndrome (syndrom respirační dechové tísně)

0= bez infiltrátu

+1 = difúzní nebo rozprostřený infiltrát

+2 = lokální infiltrát

Kultivační nebo tracheální vzorek aspirátu

0= Kultivace patogenní bakterie menší nebo rovno 1 nebo bez nárůstu

+1 = Kultivace patogenní bakterie >1+

+2 Kultivace patogenní bakterie >1+ a patogenní bakterie stejného gramova barvení >1+

Výsledek:

0-6 bodů = pneumonie je méně pravděpodobná

7-12 bodů = pneumonie je vysoce pravděpodobná [15].

6.3 Prevence ventilátorové pneumonie

Ventilátorová pneumonie (VAP) je částečně preventabilní komplikace umělé plicní ventilace (UPV). I když nelze zcela eliminovat riziko jejího vzniku, lze jej významně snížit dodržováním preventivních opatření, která - vzhledem k tomu, že nejlépe fungují, jsou-li implementována společně - se nazývají balíčkem (“bundle”) opatření.

Patří mezi ně časná mobilizace pacienta a denní přerušení sedace. Pokud je to možné, snažíme se o co nejrychlejší extubaci a mobilizaci pacienta, to může snížit riziko VAP - riziko narůstá s časem na ventilátoru..

Dále pravidelná kontrola a čištění dýchacích cest, aspirace sekretů ze supraglotického prostoru.

V praxi se často setkáváme s vytíráním úst pěnovými štětičkami napuštěnými roztokem chlorhexidinu či boraxglycerinu. To samo o sobě není špatné, boraxglycerin sliznici zvlhčuje a díky antiseptickým roztokům (např. 2% Chlorhexidin) je délka účinku ochrany sliznice cca 12 hodin. Avšak abychom zvýšili prevenci zanesení infekce do dutiny ústní na maximum, je nutné použít alespoň 2x za den zubní kartáček. Díky tomu odstraníme zubní plak, který tvoří biofilm na sklovině, dásních, jazyku, jehož přítomnost zvyšuje riziko namnožení

patogenních mikrobů a zavlečení přes hypopharyng v důsledku mikroaspirace do dolních dýchacích cest.

S vyplachováním dutiny ústní je spojeno také odsávání otevřenou cestou z dutiny ústní, aby sliny a další sekrety nezatékaly níže do DC, ale pro větší důslednost se často provádí drenáž subglotického prostoru, ideálně pokud má pacient endotracheální kanylu s možností odsávání z oblasti nad balonkem. Nikdy se nepoužívá odsávací systém, vždy je nutno obsah nad balonkem odsát pomocí injekční stříkačky o obsahu 5-10 ml a to vždy pomalu, abychom nedráždili pacienta ke kašli. Odsává se ze speciální hadičky, která bývá součástí orotracheální kanyly a její vývod se nachází nad obturační manžetou. Ne vždy se však zavádí ETK s možností odsávání ze subglotického prostoru a často nám tak musí stačit pouze odsávání z dutiny ústní a odsávání uzavřeným systémem (Trachcare) přes ETK z dolních dýchacích cest.

Dalším důležitým aspektem je kontrola polohy endotracheální rourky nebo tracheostomické kanyly, vč. udržování tlaku v manžetě rourky. Tlak se má pohybovat kolem 30 cmH₂O a měl by se měřit ideálně každých 6 hodin. Při vyšších hodnotách může dojít k pohmoždění tkání kolem balonku, při nižších hodnotách je snadnější mikroaspirace. Pokud máme podezření na rupturu balonku (např. slyšíme chrčení z úst intubovaného pacienta), je to jeden z prvních kroků, který bychom měli udělat spolu s následnou reintubací pacienta. Ve většině případů však stačí balonek pouze dofouknout. Manžeta se vypouští pouze těsně před ukončením ventilace a vytažením intubační kanyly, nikdy se nesmí vypustit při polohování kanyly, sekrety by zatekly do dýchacích cest.

Je vhodné provádět také elevaci horní poloviny těla, ideálně mezi 30-40°. Nutno však podotknout, že je podstatná opatrná manipulace s pacientem tak, aby se minimalizovaly pohyby s rourkou a snížilo se tím riziko aspirace. Jedná se o běžnou součást při polohování pacienta nejen po hygieně, ale také v průběhu dne. Poloha se nazývá semirekumbentní = pololežící/polosedící, kdy má nemocný elevaci horní poloviny těla do úhlu 30°. Je třeba do polohy započítat také polštář pod hlavou, který sám o sobě činí cca 10°. Tato poloha je velmi snadným prostředkem pro zabránění mikroaspirace (z hlediska fyziky se lze zamyslet nad pozitivními

důsledky gravitace). Pozor si však musíme dát např. při hygieně, měření IAP¹⁴, tlaku v centrální žíle, kdy je ideální poloha, spíše než ve vodorovné poloze, při zvýšení horní poloviny těla o 15° [9],[21].

I přes tato preventivní opatření se může VAP vyskytnout, ale incidenční denzita VAP patří mezi důležité indikátory kvality zdravotní péče.

7 Selektivní digestivní dekontaminace (SDD) a prevence VAP profylaktickými antibiotiky

Selektivní dekontaminace trávicího traktu (SDD) je efektivní metoda pro prevenci nozokomiálních infekcí u pacientů v kritickém stavu. Aby se zabránilo přenosu potenciálně patogenních mikroorganismů (např. aerobní gramnegativní mikroorganismy, kvasinky nebo MRSA¹⁵) z orofaryngu a střev, aplikují se pacientům nevstřebatelná enterická a perorální antibiotika spolu s antibiotiky podávanými parenterálně. Avšak, jak vyplývá z výše uvedeného, existují určitá rizika spojená s jejím použitím. Jedním z hlavních obav je vývoj rezistence bakterií vůči antibiotikům.

Podání antibiotik může ovlivnit kolonizaci dýchacích cest tím, že potlačí nebo eliminuje patogenní mikroorganismy. V některých případech to může chránit pacienta před infekcí. Dlouhodobé nebo širokospektré použití antibiotik však může také vést k selekci multirezistentních kmenů. Když jsou bakterie vystaveny subletálními koncentracemi antibiotik, mohou přežít a vyvinout rezistenci vůči těmto lékům.

Některé studie naznačují, že systémové podání antibiotik může snížit výskyt VAP a zkrátit pobyt na JIP, ale nemá žádný vliv na trvání ventilace pacientů nebo jejich mortalitu. Tato zjištění poukazují na potřebu dalšího výzkumu a vyvážení potenciálních přínosů a rizik spojených s použitím antibiotik v rámci prevence VAP [16].

¹⁴ IAP - Intraabdominální tlak

¹⁵ MRSA - Meticilin-rezistentní zlatý stafylokok

Nahlédli jsme do dokumentu systematického přehledu a metaanalýzy, ve kterém byly vyhledávány studie, které byly publikovány do prosince roku 2015 a hodnotily SSD u dospělých pacientů v ICU¹⁶. Byly v nich analyzovány 3 studie s 267 pacienty. Porovnáván byl vliv systémových ATB v době intubace ve srovnání s pacienty bez profylaxe. Systémové podávání ATB pomohlo ke snížení výskytu VAP i délce hospitalizace na JIP, ale nemělo žádný vliv na trvání ventilace pacientů nebo jejich mortalitu. Podobně tak metaanalýza Cochrane Group, kde podávání antibiotik snížilo výskyt VAP, na mortalitu pacientů nemělo téměř žádný vliv, nijak neovlivnilo délku UPV, ale mírně zkrátilo pobyt na JIP cca o 9 hodin [17].

Pokud je tedy osídlení dýchacích cest předstupeň infekce, nabízí se otázka, zda podání antibiotik ovlivní tuto kolonizaci a pokud ano, potom jak? Má podání antibiotik potenciál ochránit pacienta před infekcí nebo naopak povede expozice bakterií subletálními koncentracemi antibiotik v dýchacích sekretech a biofilmu k selekci multirezistentních kmenů?

¹⁶ ICU - Intensive Care Unit, v České republice JIP - Jednotka Intenzivní Péče

Výzkumná část

1 Cíle a hypotézy studie

V rámci výzkumné části byl stanoven jeden hlavní cíl, na nějž navazují tři hypotézy.

1.1 Hlavní cíl

Cílem výzkumu bylo zjistit, jakým způsobem antibiotická léčba pro mimoplicní infekce ovlivňuje kolonizaci dolních dýchacích cest ve srovnání s pacienty, kteří antibiotika nedostávají.

1.2 Hypotézy

H¹: Domnívám se, že u pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiných důvodů než plicní infekce, bude incidence kolonizace dolních dýchacích cest patogenními bakteriemi nižší ve srovnání s pacienty bez antibiotik.

H²: Domnívám se, že u pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiných důvodů než plicní infekce, bude incidence kolonizace dolních dýchacích cest multirezistentními kmeny bakterií vyšší ve srovnání s pacienty bez antibiotik.

H³: Domnívám se, že u pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiných důvodů než plicní infekce, bude incidence VAP, definovaných jako zvýšení CPIS nad 5.

2 Metodologie výzkumu

Jako design studie jsme zvolili retrospektivní monocentrickou observační kohortovou studii, kdy jsme porovnávali kohortu pacientů s expozicí rizikovému faktoru (připojení na ventilátor a podávání ATB na mimoplicní infekce), oproti kontrolní kohortě pacientů, kteří antibiotikům vystaveni nebyli. Snažili jsme se

zjistit, zda se v souvislosti právě s antibiotickou léčbou spíše objeví multirezistentní kmeny bakterií, snížení výskytu VAP, či bude naše tvrzení vyvráceno.

2.1 Zdroje dat a délka zkoumání

Data, která jsme využili k výzkumu, nám poskytla MUDr. Marta Fridrichová z Ústavu mikrobiologie ve FNKV. Sběr probíhal na Klinice anesteziologie a resuscitace od října 2021 do října 2022 a byl prováděn v rámci projektu, který měl za cíl zlepšit včasnou diagnostiku a prevenci v boji s ventilátorovou pneumonií.

Mikrobiologický screening probíhá ve FNKV vždy v pondělí a čtvrtek, kdy vzorky moči a sputa odebírá noční služba v ranních hodinách. Naším bodem zájmu byly především mikrobiologické výsledky sputa, které nás informovaly o kolonizaci dolních dýchacích cest pacientů. Všechny informace týkající se mikrobiologických nálezů byly zapsány do tabulky v souboru Microsoft Office Excel (viz ukázka Příloha č. 6) spolu s výsledky CPIS score. Zaměřovali jsme se na druhy bakterií a četnost jejich výskytu u jednotlivých skupin pacientů. To vše v souvislosti s tím, zda měl pacient antibiotickou léčbu na mimoplicní infekci nebo byl bez ní.

Nejdůležitějším zdrojem informací byl systém MetaVision, ze kterého byly získány jak demografické, tak také klinické údaje o pacientech, a to především z hlediska mikrobiologie (kolonizace), údajů o VAP a antibiotické léčbě. Tato data nám poskytla cenný základ pro průběh a zpracování výzkumu a pracovali jsme s nimi od října 2022 do května 2023.

2.2 Zpracování získaných dat

Pacienti v tabulce byli rozděleni dle ID¹⁷, u každého byly tyto základní informace:

- jméno a příjmení pacienta
- rodné číslo
- datum příjmu
- datum napojení na UPV
- průkaz VAP nebo podezření na ni + datum

¹⁷ ID - identifikace

- pozitivní/negativní kultivace
- mikrobiologický screening (kultivace, mikroskopický nález) spolu s názvy bakterií, které se našly v důsledku kolonizace
- antibiotická léčba + datum kdy byla zahájena a kdy ukončena
- počet konzultací
- mortalita
- základní diagnóza pacienta
- CPIS score
- zda pacient užívá antibiotickou léčbu a kdy byla započata
- poznámka

Následně jsme pacienty rozdělili do skupin a mohli tak s daty lépe a přehledněji pracovat a podrobit je analýze.

2.3 Literární rešerše

Rešerše byla získána aktivním vyhledáváním dle klíčových slov v českém i anglickém jazyce. Klíčová slova: Antibiotická profylaxe, ventilátorem asociovaná pneumonie, kolonizace, dýchací cesty, intenzivní péče, MDR, mechanická ventilace. Časové omezení nebylo dáno, protože byly k dané problematice nalezeny také cenné výzkumy staršího data. Zaměřovali jsme se na elektronické zdroje (časopisy, odborné články, absolventské práce, review, kontrolované studie. apod.). Vyhledávání v databázích probíhalo na stránkách: PubMed, proLékaře, MEDLINE. Nalezeno bylo velké množství záznamů, některé nebylo možné otevřít ve Full text podobě (např. vyžadování předplatného). K diskuzi bylo použito bylo 6 výzkumů.

2.4 Etika

Výzkumná práce byla provedena v souladu s Etickou komisí FNKV, kdy byl písemně osloven MUDr. Martin Herold. Údaje o souhlasu jsou vloženy jako příloha diplomové práce (Příloha č. 4). Během sběru dat nebyl nikterak narušen chod KAR.

2.5 Prostředí

Sběr dat byl realizován na Klinice anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze. Součástí kliniky je:

- 1) Anesteziologický úsek, kde je vedena předoperační, intraoperační a pooperační péče 24 hodin denně
- 2) Oddělení Algeziologie a Centrum léčby bolesti = PACU, kde je 9 lůžek a jsou využita k zajištění poanestetické péče
- 3) Resuscitanční oddělení - RES1 a RES2, která disponují celkem 21 lůžky pro hospitalizaci pacientů a navíc jedním lůžkem k příjmu. Na tato oddělení je přijímáno přibližně 1000 pacientů ročně, a to jak z oborových jednotek intenzivní péče, tak i z urgentního příjmu. Více než 80% těchto pacientů vyžaduje umělou plicní ventilaci v průběhu svého pobytu na oddělení. Mezi nejčastější diagnózy pacientů patří polytrauma, sepse, respirační selhání nebo stav po velké elektivní operaci [19].

2.6 Zařazovací a vylučovací kritéria do kohortové studie

Kritéria pro **zařazení** pacientů do naší studie zahrnovala:

- Pacienti, kteří strávili na UPV minimálně 48 hodin
- Pacienti, kteří jsou imunokompetentní

Kritéria pro **vyloučení** z naší studie zahrnovala:

- Podávání antibiotik na plicní infekci
- Podezření na infekci dýchacích cest nebo její potvrzení
- Podezření na ventilátor-asociovanou pneumonii (VAP) a nasazení antibiotik

2.7 Proměnné

Z celého souboru vybrané kohorty pacientů jsme pro přehlednost vybrali některé z charakteristik skupiny. Mezi základní patří celkový počet pacientů, pohlaví,

diagnóza rozdělena do tří skupin, mortalita, věkový průměr, počet dnů na UPV a den 1. pozitivního CPIS, viz Tabulka č. 1 a Tabulka č. 2.

2.8 Zkreslení (Bias)

V rámci naší studie jsme identifikovali několik potenciálních zdrojů zkreslení, na které je třeba brát ohled při interpretaci výsledků.

- Prvním je dlouhý časový úsek sběru dat, který probíhal v průběhu celého roku, přičemž není ovlivněn sezónními vlivy, jako jsou chřipkové epidemie nebo nedávná pandemie Covid-19.
- Existuje také riziko selection bias, protože se nejedná o náhodně vybranou kohortu pacientů. Disponujeme omezeným počtem účastníků, kteří byli přijati do sledované skupiny pacientů. Z tohoto důvodu nelze výsledky zobecnit na celou populaci. K tomu by bylo potřeba mít více pacientů.
- Dalším možným zdrojem zkreslení je skutečnost, že pacienti v naší studii představují heterogenní soubor s různými diagnózami, což nám nedovoluje zaměřit se pouze na jednu specifickou skupinu pacientů. Z tohoto důvodu bereme kohortu pacientů zapojených do výzkumu jako celek, aniž bychom se soustředili pouze na kriticky nemocné pacienty.
- Je také důležité upozornit na nerovnoměrnost ve velikosti souboru pacientů, kdy počet pacientů bez podání antibiotik činí 104, zatímco pacientů s podáním antibiotik je 89.
- Také jsme si ve studii jsme si nevytyčili nulovou hypotézu a neprovedli power analýzu pro statistické vyhodnocení, tím jsme omezeni v posouzení statistické významnosti nalezených výsledků studie.

Vzhledem k těmto identifikovaným zdrojům zkreslení je důležité brát v úvahu jejich vliv na interpretaci výsledků a poskytovat jejich adekvátní kontext při zvažování zařazení do preventivních programů týkajících se ventilátorem asociované pneumonie.

2.9 Velikost studie

Pro dosažení potřebné velikosti vzorku je důležité třídění a porovnávání údajů o pacientech v souladu se vstupními kritérii. Ze všech pacientů byl postupnými kroky vybrán konečný počet pacientů, se kterými jsme již mohli pracovat (viz Flowchart - Obrázek č. 1).

Tento druh náběru pacientů ke studii má však určité potencionální nedostatky (7.2.5), se kterými jsme následně museli počítat. Sběr dat a jejich třídění je důležitým předpokladem pro vhodné zařazení sledované kohorty pacientů do studie a od toho se později odvíjí i výsledky a jejich možnost aplikace v praxi.

2.10 Výstupy a statistické metody

Primární výstup: analyzován podle relativního rizika kolonizace dýchacích cest u pacientů s nasazenými antibiotiky pro mimoplicní infekci, vztažené ke kontrolní skupině pacientů bez antibiotik.

Sekundární výstupy: incidence VAP a výskyt MDR spolu s doplňujícím výpočtem relativního rizika, kvantitativní popis osídlení patogenními bakteriemi - zodpovězení otázky, zda se liší druhy bakterií kolonizující dýchací cesty u pacientů s antibiotiky a bez nich.

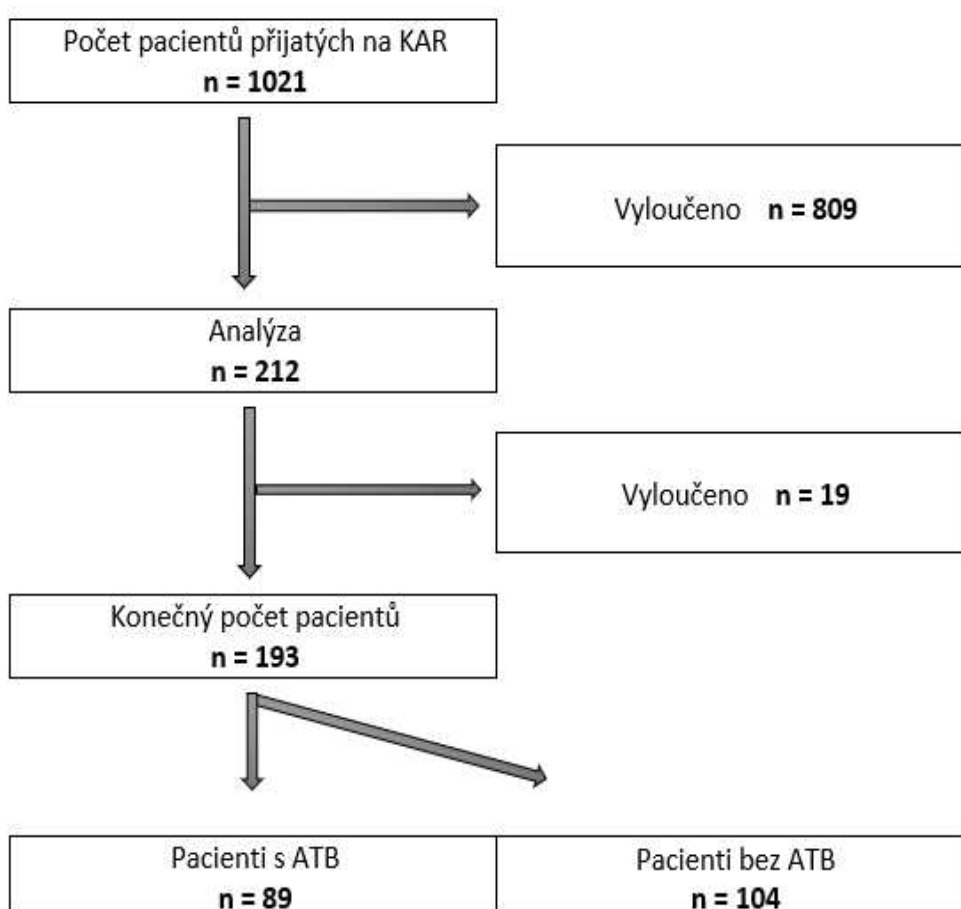
Základní charakteristiky souboru byly zpracovány běžnými metodami deskriptivní statistiky. Primární výstup je analyzován jako relativní riziko počítané na:

https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php .

3 Výsledky

3.1 Průběh zařazování pacientů do studie

Celkový počet pacientů přijatých k hospitalizaci byl v průběhu studie $n = 1021$ pacientů, ze kterého byli postupně vyloučeni pacienti, kteří nesplňovali vstupní kritéria, nebo měli alespoň jedno kritérium vylučovací (viz Flowchart).



Obrázek č.1: Flowchart - graf zařazování pacientů do studie

3.2 Charakteristika účastníků studie a proměnné

	s ATB n = 89 (46%)	bez ATB n = 104 (54%)	Celý soubor n = 193 (100%)
Pohlaví	32 žen (36%) 57 mužů (64%)	35 žen (34%) 69 mužů (66%)	67 žen (35%) 126 mužů (65%)
Věkový průměr	61 let	57 let	59 let
Diagnóza (počet pacientů)	Chirurgická = 57 (64%) Interní = 21 (24%) CNS = 11 (12%)	Chirurgická = 41 (39%) Interní = 16 (16%) CNS = 47 (45%)	Chirurgická = 98 (51%) Interní = 37 (19%) CNS = 58 (30%)
Hodnota 1. CPIS (počet pacientů)	0-5 b. = 19 (21%) 6-12 b. = 4 (5%) Bez CPIS = 66 (74%)	0-5 b. = 28 (27%) 6-12 b. = 28 (27%) Bez CPIS = 48 (46%)	0-5 b. = 47 (24%) 6-12 b. = 32 (17%) Bez CPIS = 114 (59%)

Tabulka č.1 - Základní charakteristika sledovaného souboru pacientů.

Počet pacientů	n = 193 (100%)	
Pohlaví		
Muži	126 (65%)	
Ženy	67 (35%)	
Diagnóza		
Interní	37 (19%)	
Chirurgická	98 (51%)	
CNS	58 (30%)	
Mortalita	s ATB (n = 89)	bez ATB (n = 104)
Zemřelí pacienti	19 (21%)	24 (23%)
Přeživší pacienti	70 (79%)	80 (77%)
Věk (průměr)	61 let	57 let
Délka UPV (průměr)	10 dní	9 dní
Den provedení prvního pozitivního CPIS (průměr)	9. den	5. den

Tabulka č. 2 – Proměnné

3.3 Primární výstup studie

Incidence kolonizace DC

Relativní riziko kolonizace dýchacích cest je u pacientů s nasazenými antibiotiky statisticky významně sníženo oproti pacientům bez antibiotik:

RR = 0,23

95% CI = 0,13 až 0,43

	Pacienti s ATB	Pacienti bez ATB	Celkem
Pacienti s kolonizací	10 (11%)	50 (48%)	60 (31%)
Pacienti bez kolonizace	79 (89%)	54 (52%)	133 (69%)
Celkem (100%)	89	104	193

Tabulka č. 3 - Výpočet relativního rizika u pacientů s kolonizací

V následující Tabulce č. 4 jsme pacienty rozdělili dle kolonizace a její variability, zda se jedná o pacienty bez bakteriální kolonizace, nebo s kolonizací jedním či více bakteriálními kmeny.

	Pacienti bez kolonizace	Pacienti kolonizováni jednou bakterií	Pacienti kolonizováni dvěma a více bakteriemi	Celkem
Pacienti bez ATB	54 (41%)	23 (82%)	27 (84%)	104
Pacienti s ATB	79 (59%)	5 (18%)	5 (16%)	89
Celkem (100%)	133	28	32	193

Tabulka č.4 - Incidence kolonizace bakteriemi u pac. s ATB a bez ATB

3.4 Sekundární výstupy studie

a) Incidence VAP a MDR

Viz Tabulka č.5 incidence ventilátorových pneumonií je výrazně nižší u pacientů s ATB, oproti pacientům bez ATB. Výskyt MDR je vyšší u pacientů bez ATB, než u pacientů s ATB. Relativní riziko ventilátorem asociované pneumonie je u pacientů s nasazenými antibiotiky statisticky významně sníženo oproti pacientům bez antibiotik (viz Příloha č. 7). Relativní riziko výskytu MDR je statisticky vyšší u pacientů bez antibiotik oproti pacientům s antibiotiky (viz Příloha č. 8).

Výskyt VAP celkově: RR = 0,23 a 95% CI = 0,13-0,43

Průkaz MDR: RR = 0,16 a 95% CI = 0,04-0,70

	VAP způsobené citlivými bakteriemi	VAP způsobené MDR ¹⁸	Pacienti bez pneumonie/ VAP	Celkem
Pacienti bez ATB	40 (83%)	10 (83%)	54 (41%)	104
Pacienti s ATB	8 (17%)	2 (17%)	79 (59%)	89
Celkem (100%)	48	12	133	193

Tabulka č.5 - Incidence VAP, MDR a citlivých bakterií v souvislosti s ATB léčbou

¹⁸ Multirezistentní kmeny bakterií - enzymy β -laktamázy AmpC a ESBL

b) Kvantitativní popis osídlení patogenními bakteriemi

Z výsledků mikrobiologického vyšetření u všech pacientů zahrnutých do studie byla ze sekretu dýchacích cest zjištěna přítomnost těchto bakterií:

Gram +

Stafylococcus Aureus, Streptococcus Pneumoniae, beta hemolytický Streptococcus

Gram -

Haemofilus Influenzae, Enterobacter Species, Klebsiela Pneumoniae, Escherichia Coli Pseudomonas Aeruginosa, Serratia Marcescens, Branhamella catarrhalis, Klebsiela Oxalis, Citrobacter Freundii, Proteus Mirabilis, Burkholderia Multivor, Morganella Morgani

V následující Tabulce č.6 a Grafu č.1 je patrné, že u pacientů s ATB je výskyt patogenních bakterií nižší, než u pacientů bez ATB.

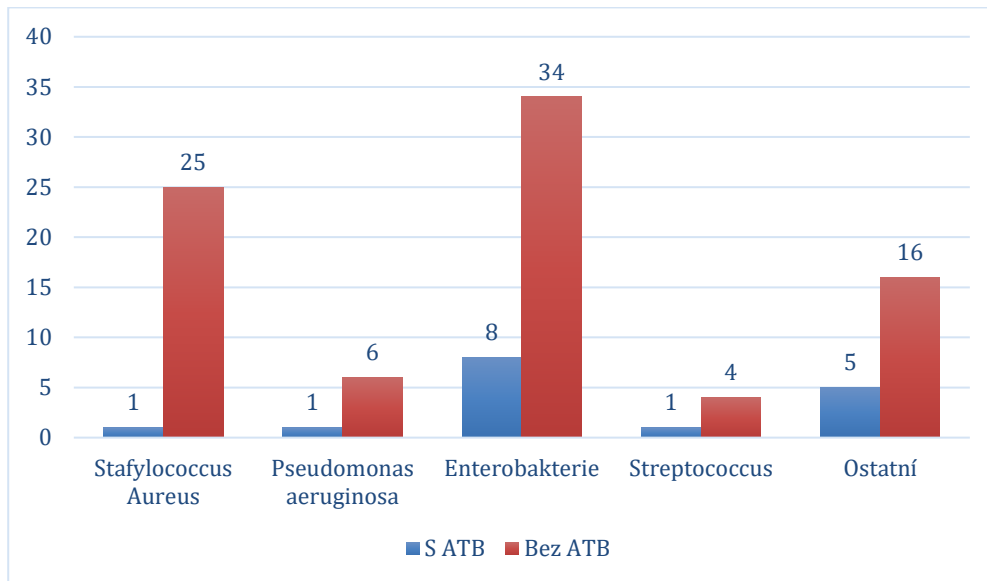
	Výskyt u pacientů bez ATB	Výskyt u pacientů s ATB	Celkem (100%)
Stafylococcus aureus	25x	1x	26x
Pseudomonas aeruginosa	6x	1x	7x
Enterobakterie ¹⁹	34x	8x	42x
Streptococcus ²⁰	4x	1x	5x
Ostatní ²¹	16x	5x	21x
Patogenní bakterie (celkem)	85x (84%)	16x (16%)	101x

Tabulka č.6 - Zástupci patogenního osídlení DC pacientů, x = krát

¹⁹ Ent. Species, Kl. Pneumoniae, E. Coli, Kl. Oxalis, Citr. Freundii, Pr. Mirabilis, Morg. Morgani

²⁰ Beta hemolytický Str., Str. Pneumoniae

²¹ Haemofilus inf., Ser. Marcescens, Br. catarrhalis, Burk. Multivor



Graf č. 1 - Četnost kolonizace bakterií v souvislosti s ATB léčbou a bez ní

Diskuze

Cílem výzkumu bylo zjistit, jak antibiotická terapie podávaná na mimoplicní infekce ovlivní kolonizaci dolních dýchacích cest ve srovnání s pacienty, kteří antibiotika nedostávají. Hlavním zdrojem dat byl Projekt VAP MUDr. Marty Fridrichové, která od října 2021 do října 2022 sbírala údaje ze systému MetaVision a zapisovala je do souboru Microsoft Excel (ukázka v Příloze č. 5). Celková velikost souboru přijatých pacientů na KAR byla 1021 pacientů, počet pacientů se dle inkluzivních a vylučovacích kritérií zmenšil na 212 pacientů.

Na začátku studie jsme nejprve prozkoumali data od všech 212 pacientů, které bylo nutno roztrždit dle stanovených inkluzivních a vylučovacích kritérií. Tím se nám soubor pacientů zmenšil na 193 (100%) a následně bylo nezbytné rozčlenit pacienty na ty, kteří měli ATB léčbu na mimoplicní infekce (např. profylaxe při příjmu, na základní diagnózu, atp.) a pacienty bez antibiotické léčby, dále dle výskytu VAP. Pacientů s ATB bylo 89 (46%) a pacientů bez ATB 104 (54%), viz Flowchart na Obrázku č. 1.

Charakteristiku účastníků můžeme vidět v Tabulce č. 1 a Obrázku č. 2. Z hlediska pohlaví pacientů bylo s antibiotickou léčbou 32 žen (36%) a 57 mužů (64), bez antibiotické léčby o něco více, a to 35 žen (34%) a 69 mužů (66%). Celkové množství pacientů bylo 67 žen (35%) a počet mužů 126 (65%) ve více než dvojnásobné převaze. Věkový průměr pacientů s ATB je 61 let, oproti tomu bez ATB 57 let. Celkový věkový průměr všech účastníků je 59 let.

Dle diagnózy jsme si pacient roztrždili do tří skupin - chirurgie (polytrauma fracturae, krvácení do trávicího traktu, kardiochirurgické dg., NPB, aj.), interna (seps, karcinomy, renální selhání, metabolické rozvraty, KPR, apod.) a CNS - centrální nervový systém (kraniotraumata, poruchy vědomí, CMP, spasmus, atp.). Pacientů s ATB léčbou bylo s chirurgickou diagnózou 57 (64%), s interní dg. 21 (24%) a CNS dg. 11 (12%). Počet pacientů bez ATB léčby bylo s chirurgickou dg. o něco méně – 41 (39%), s interní dg. 16 (16%), zatímco diagnóza CNS se vyšplhala na číslo 47 (45%). Celkový součet všech pacientů dle diagnózy byl s chirurgickou dg. 98 (51%), s interní dg. 37 (19%) a s diagnózou CNS 58 (30%).

Abychom získali informace také z oblasti CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), zaměřili jsme se také na rozdělení pacientů dle jeho prvního výsledku, a to do tří skupin:

Pacienti s 0-6 bodů, pacienti s 6-12 body a pacienti bez CPIS, kdy u pacientů s ATB je 19 pacientů s 0-5 b. (21%), 4 pacienti s 6-12 b. (5%) a 66 pacientů bez vypočítaného CPIS (74%). Oproti tomu u pacientů bez ATB je 28 pacientů s 0-5 b. (27%), stejný počet 28 pacientů s 6-12 b. (taktéž 27%) a počet pacientů bez CPIS je 48 (46%). Je tedy podstatně méně osob ve skupině pacientů s ATB se vzestupem hodnot CPIS nad 5, oproti skupině pacientů bez ATB, kde jsou hodnoty CPIS nad 5 b., a tedy 7x vyšší.

Celkovou mortalitu jsme rozdělili na pacienty s ATB léčbou a bez ATB léčby. Počet zemřelých pacientů s ATB bylo 19 (21%) a přeživších pacientů 70 (79%), oproti tomu zemřelých pacientů bez ATB bylo 24 (23%) a počet přeživších pacientů 80 (77%). Počet dnů na UPV je u pacientů s ATB 10 dní, oproti tomu pacienti bez ATB 9 dní. Pacienti s antibiotickou léčbou jsou ventilováni v průměru jen o 1 den déle. Den intubace je ve většině případů shodný se dnem přijetí na oddělení. Průměrný den prvního provedení CPIS je u pacientů s ATB až 9. den od hospitalizace, u pacientů bez ATB se provádí již 5. dnem.

Primárním výstupem studie, na který jsme hledali odpověď, je zjištění incidence kolonizace dýchacích cest pacientů, která byla vypočítána podle relativního rizika (Tabulka č. 3). S přihlédnutím na Tabulku č.4 se ukazuje, že ATB léčba na mimoplicní infekce se zdá být úspěšná v oblasti prevence kolonizace u pacientů na ventilátoru v intenzivní péči, kdy výskyt bakteriální mikroflóry snižuje. Z celkového počtu 193 pacientů bylo celkem 133 pacientů bez kolonizace, 28 pacientů kolonizovaných 1 bakterií a 32 pacientů kolonizovaných dvěma a více bakteriemi. Ve skupině pacientů bez kolonizace bylo 79 pacientů (59%) s ATB oproti 54 pacientům (41%) bez ATB. Co se týče kolonizovaných pacientů jednou bakterií, bylo s ATB 5 pacientů (18%) a bez ATB 23 pacientů (82%). Kolonizovaných dvěma a více bakteriemi bylo 5 pacientů (16%) s ATB a 27 pacientů (84%) bez ATB. Lze vyzpozorovat, že u pacientů bez ATB léčby je výrazně vyšší výskyt bakteriální kolonizace, oproti pacientům s ATB. Výsledek relativního rizika incidence kolonizace dýchacích cest je u pacientů s antibiotiky $RR = 0,23$ s

intervalem spolehlivosti 95% CI = 0,13 až 0,43 a je tedy nižší oproti pacientům bez antibiotik.

Sekundární výstupy studie jsou rozděleny na dvě části, a to incidenci VAP a kvantitativní popis osídlení patogenními bakteriemi. Incidence ventilátorové pneumonie je patrna v Tabulce č.5, kdy bez VAP bylo 79 pacientů (59%) s ATB oproti 54 pacientům (41%) bez ATB. Co se týče patogenních bakterií, které VAP mohou způsobit, rozdělili jsme je na dvě skupiny - citlivé bakterie, které reagují na běžnou antibiotickou léčbu a MDR kmeny, které se adaptovaly a vytvořili obranný mechanismus vůči některým druhům často využívaných ATB. Do skupiny sledovaných s MDR byli zařazeni také pacienti, u kterých se objevily oba dva typy kolonizace (citlivé bakterie spolu s MDR) a v těchto případech jsme jako k rozhodujícímu faktoru přihlíželi k rezistentním kmenům. Ve skupině MDR byli pouze 2 pacienti (17%) s ATB léčbou, zatímco 10 pacientů (83%) bez ATB léčby. U skupiny VAP způsobené citlivými bakteriemi je 8 pacientů (17%) s ATB léčbou a 40 pacientů (83%) bez ATB léčby. Incidence VAP je tedy nižší u pacientů s ATB než u pacientů bez ATB. Relativní riziko ventilátorem asociované pneumonie je u pacientů s nasazenými antibiotiky statisticky významně sníženo oproti pacientům bez antibiotik: RR = 0,23 a 95% CI = 0,13-0,43 (viz Příloha č. 6). Relativní riziko výskytu MDR je statisticky vyšší u pacientů bez antibiotik oproti pacientům s antibiotiky: RR = 0,16 a 95% CI = 0,04-0,70 (viz Příloha č. 7).

V části Kvantitativní popis osídlení patogenními bakteriemi jsme bakterie rozdělili dle Gramova barvení do pěti skupin: Staphylococcus Aureus, Pseudomonas Aeruginosa, Enterobakterie (Ent. Species, Kl. Pneumoniae, E. Coli, Kl. Oxalis, Citr. Freundii, Pr. Mirabilis, Morg. Morgani), Streptokoky (Beta hemolytický Str., Str. Pneumoniae) a nezařazené bakterie jako "Ostatní" (Haemofilus inf., Ser. Marcescens, Br. catarrhalis, Burk. Multivor). Následně jsme vytvořili tabulku č. 6, kde je kvantitativně zhodnocena incidence jednotlivých skupin vykultivovaných mikroorganismů. V této tabulce jsou zaznamenány množstevně počty patogenů, které se vyskytly u pacientů a mnohdy se stalo, že měl jeden pacient více druhů.

Staphylococcus Aureus se celkem vyskytl 26x, a to u pacientů bez ATB 25x a u pacientů s ATB 1x. Výskyt Pseudomonas aeruginosa byl 6x u pacientů bez ATB a 1x u pacientů s ATB. Enterobakterie se objevily 34x u pacientů bez ATB a 8x u

pacientů s ATB. Streptokoky byly 4x u pacientů bez ATB a 1x u pacientů s ATB. Ostatní bakterie byly 16x u pacientů bez ATB a 5x u pacientů s ATB. Všechny patogeny mají množstevně více zástupců u pacientů bez ATB, u kterých je výskyt 85x (84%) oproti tomu u pacientů s ATB 16x (16%). Také nás může přesvědčit také doprovodná, graficky znázorněná, četnost kolonizace bakterií na Grafu č.1, kde převažují počty patogenních bakterií u pacientů bez antimikrobiální léčby.

Odpovědi na stanovené hypotézy:

H¹ První hypotéza je pravdivá, protože dle výsledků můžeme tvrdit, že u pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiného důvodu, než je plicní infekce, je ve srovnání s pacienty bez antibiotik nižší incidence osídlení dolních dýchacích cest patogenními bakteriemi.

H²: Druhá hypotéza nám na základě výsledků naši domněnku nepotvrzuje. Tudíž u pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiného důvodu, než je plicní infekce, není ve srovnání s pacienty bez antibiotik vyšší incidence kolonizace dolních dýchacích cest multirezistentními kmeny bakterií.

H³: Třetí z hypotéz můžeme potvrdit. U pacientů na umělé plicní ventilaci, kteří dostávají antibiotika z jiného důvodu, než je plicní infekce, je ve srovnání s pacienty bez antibiotik nižší incidence VAP definovaných jako vzestup CPIS nad 5.

Dvě z hypotéz se tedy potvrdily jako pravdivé, hypotézu o výskytu MDR jsme výsledky vyvrátili.

Následně je nutno položit si otázku, zda existují podobné studie, abychom mohli výsledky porovnat? Po vyhledávání dle klíčových slov jsme narazili na některé výzkumy odpovídající našemu výzkumnému tématu a zjistili jsme následující.

V randomizované dvojité zaslepené studii ve Španělsku [20] byla prověřována účinnost selektivní dekontaminace trávicího traktu u 271 ventilovaných pacientů na výskyt VAP. Z toho 131 dostalo ATB profylaxi a 140 placebo. Pacienti zahrnuti do studie byli intubovaní více než 48 hod a porovnávana byla účinnost podávání antibiotik oproti kontrolní skupině pacientů s placebem. Antibiotika byla kombinována, a využily se přípravky: Gentamicin, Polymyxin E a Amfotericin B.

Intravenózně byl podán Ceftriaxon. Dvakrát týdně se prováděly stěry z krku, rekta, odebral se vzorek ze stolice a tracheální aspirát k mikrobiologickému vyhodnocení. Využití SDD je dle výsledků účinné co se týče kolonizace bakteriemi, kdy se VAP objevila u 11,4% pacientů se SDD oproti kontrolní skupině pacientů, kde byl výskyt 29,3%. U pacientů se selektivní dekontaminací trávicího traktu byl tedy nižší výskyt gramnegativních bakterií, oproti tomu ale stojí průkaz vyšší kolonizace rezistentními kmeny. U kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči, kteří mají průměrné APACHE score 26,6 (Příloha č. 3), je vyšší pravděpodobnost, že se v průběhu 3 týdnů VAP neobjeví. V souvislosti se SDD byly zjištěny také nižší náklady na léčbu. Antibiotická profylaxe se tedy stejně, jako v naší studii, prokázala být účinná.

V prospektivní randomizované studii [27], kde nizozemští lékaři zjišťovali prevenci rozvinutí infekcí spojených s kolonizací gramnegativními bakteriemi, byla skupina celkem 96 pacientů rozdělených do dvou skupin. Jedná se o studii z roku 1988, ale domnívám se, že může být stále aktuální. Sledované skupině byla podávána intravenózně ATB spolu s perorálními neabsorbovatelnými antimikrobiálními látkami. Perorálně podaná nevstřebatelná ATB byla ve výsledku studie vhodným prostředkem k prevenci výskytu kolonizace, nozokomiální nákazy způsobené gramnegativními bakteriemi a vedla k nižší úmrtnosti.

S podobnými výsledky přišel Righy a spol. [29], kdy antibiotická profylaxe snižuje riziko výskytu VAP a také dobu UPV, avšak je zapotřebí ještě další výzkumy v dané problematice.

Argentinská společnost pro infekční nemoci provedla roku 2018 analýzu literatury za posledních 15 let spolu s názory odborníků, aby mohli vypracovat diagnostická doporučení k prevenci VAP [28]. Z této studie bychom chtěli vyzdvihnout, že je hlediska antibiotické léčby vhodné po třech dnech antibiotické terapie přehodnotit diagnózu, především z hlediska kultivace. Dále je dobré upřednostnit ETK s možností odsávání ze subglotického prostoru, denně provádět test spontánní dechové aktivity, sedační prázdniny a ostatní preventivní opatření VAP. Nedílnou součástí je také kvalifikovat personál v oblasti preventivních programů diagnostiky a léčby VAP.

Dey a Bairy v prospektivní studii [30], která byla provedena od prosince 2005 do srpna 2006, zjišťovali výskyt VAP způsobené MDR na Multioborové JIP. Do této studie byli zařazeni pacienti, kteří byli déle než 48 hod. na UPV. U podezření na VAP byli odebrány vzorky sputa z ETK k mikrobiologickému rozboru. Celkem bylo na JIP přijato 212 pacientů, z toho 97 bylo zařazeno do studie dle kritérií. U 44 pacientů byl z výsledků kultivace prokázán výskyt patogenních mikroorganismů způsobujících VAP, 53 pacientů bylo bez VAP. 51 pacientů mělo CPIS score >6 a 46 pacientů CPIS <6. Výsledky studie ukazují výskyt MDR bakterií, s nejvyšším zastoupením *Acinetobacter* a *Ps. Aeruginosa*. Co je zajímavým zjištěním, že 7-8 dní po zahájení UPV snižuje provedení tracheostomie riziko VAP. Riziková skupina pacientů k výskytu VAP jsou pacienti starší 30 let, pokud jsou delší dobu na UPV. Upozorňuje však na neuvážené používání ATB léčby a klade důraz na vzdělávání v oblasti antimikrobiální terapie, což může být přínosné v boji proti MDR.

Pokud se zaměříme na běžné činnosti k prevenci VAP na intenzivním lůžku, jeden z návrhů pro diagnózu a management infekcí celkově (i VAP) u pacientů na umělé plicní ventilaci je algoritmus v Příloze č.2 [10]. Ve studii z *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [18] se uvádí možnost využití k prevenci aspirace a následně také kolonizace léčba histamin-2-receptorů a inhibitory protonové pumpy. U osob vyššího věku, pacientů po chirurgických zákrocích či CMP se musí dbát na léčbu dysfagie - vysoké riziko aspirace. Vhodné je také pravidelné čištění dutiny ústní chlorhexidinem. Pokud se podíváme, jak je to s prevencí ve světovém měřítku, pro jednotky intenzivní péče se některým nemocnicím dodávají balíčky s prvky k péči o dutinu ústní. Mezi takové patří protokol, který zahrnuje 2x denně čistit dutinu ústní chlorhexidinem, 1x denně se pokusit přerušit řízenou ventilaci a sledovat, jak pacient reaguje. V neposlední řadě přechod z nasogastrické sondy na orogastrickou, pokud to zdravotní stav pacienta umožňuje (primárně u ventilovaných pacientů s traumatem). K tomu je třeba zmínit to, že se s tímto přístupem v praxi setkáváme spíše zřídka nebo vůbec a nasogastrická sonda je ve většině případů zaváděna stále přes dutinu nosní. Nabízí se otázka, zda není výskyt endotracheální kanyly spolu s NGS v ústní dutině komplikovanější v souvislosti s poskytováním hygieny (odsávání, čištění zubů kartáčkem/ tamponky, dyskomfort při weaningu), rizikem

vzniku dekubitů při polohování (těžko říct, zda se v takovém případě polohuje kanyla spolu se sondou na stejnou stranu), apod.? Zatímco při kratších operačních výkonech lze využít laryngeální masku (Supreme), u které je možnost zavést skrze ni také orogastrickou sondu, u endotracheálních kanyl je přístup zcela jiný. To by však bylo vhodné téma pro další studii.

Jeden rok po zavedení tohoto protokolu se v první řadě snížil výskyt VAP, pacienti bez VAP byli kratší dobu na ventilátoru a také se snížil počet dnů hospitalizace, úmrtnost však byla stejná jako u pacientů s VAP.

Při vypracování výzkumné práce se vyskytlo několik možných omezení, které by mohly vést k nepřesnosti či zkreslení výsledků. Sběr dat z MetaVision trval celý rok, což je dlouhá doba a nebylo přihlédnuto k přírodním vlivům a ročním obdobím, během kterých mohl být vyšší výskyt patogenů, a to např. vlivem chřipkových epidemií, Covid-19 apod. Měli jsme nerovný počet sledovaných pacientů, pokud by byl počet pacientů rozdělen přesně na polovinu, mohl by být výsledek více přesný, především z pohledu léčby ATB. S tím souvisí také celkový počet pacientů - 193. Pokud by byl počet pacientů vhodných do výzkumu větší, mohly mít výsledky a jejich aplikování do preventivních programů přínosnější hodnotu.

K dané problematice není mnoho výzkumů zahrnujících současně VAP, MDR a antibiotickou terapii v souvislosti s UPV na JIP - toto téma není příliš rozšířené a bylo by vhodné udělat další výzkumy. Po nalezení zdrojů vhodných k tématu se mnohdy stalo, že nebyla možnost přihlášení a nahlédnutí do jejich Full Text formy, nebo bylo vyžadováno předplatné. Dále bych zde chtěla zmínit omezení z hlediska jazykové bariéry. Texty bylo možné v omezeném počtu přeložit v online překladači souborů - Deepl, jinak byly k dispozici běžné překladače vět a textů s rizikem nepřesnosti překladů. S úpravou textu a vyhledáváním informací jsme využili umělou inteligenci, která je dostupná zde: www.chat.openai.com

Práce může být přínosem na pracovištích intenzivní péče, resuscitačních odděleních, anesteziologických pracovištích aj., především pro lékařské pracovníky. Výsledky ukazují, že je antibiotická profylaxe jedním z možných způsobů, jak zabránit možnému vzniku VAP a snížit riziko kolonizace.

Doporučila bych provést další studie na otázku antibiotické léčby a výskyt MDR. Aby však byla práce s menším zkreslením, bylo by vhodné provést ji v užším časovém oknu, ideálně v konkrétním ročním období. Také by bylo dobré mít více pacientů vhodných k zařazení do studie (např. provést jednu a tu samou studii napříč několika nemocnicemi v České republice a následně výsledky porovnat). Dále rozdělit výzkum dle diagnóz, druhů antibiotické léčby, apod.

Ke konci práce bych ráda dodala nutnost pravidelně školit personál v nemocnicích se zaměřením na preventivní programy VAP, antibiotické profylaxe v souvislosti s výskytem multirezistentních kmenů, dodržování správných zásad a postupů, pravidelné kontroly hygieny rukou s možností kontrol pracovišť. Pokud je to možné, intubace by měla být prováděna s ETK s možností odsávání obsahu nad obturační manžetou. Bylo by dobré, pokud by se jednotlivé hygienické a preventivní postupy sjednotily velkoplošně s více nemocnicemi. Chtěla bych také zmínit to, že antibiotická léčba by neměla být brána na lehkou váhu a měl by se dávat pozor na nadměrné, dlouhodobé a zbytečné aplikování antimikrobiálních látek, oproti tomu však stojí její zlehčování, snad také strach z následků, nebo její pozdní aplikování. Odběry biologického materiálu k mikrobiologickému rozboru (endotracheální aspirát) by měly patřit ke standardům všech oddělení intenzivní péče.

Závěr

Diplomová práce je výzkumem, který se zaměřuje na výskyt VAP spolu s antibiotickou terapií a jejími pozitivními i negativními stránkami. Domnívali jsme se, že antibiotická léčba sníží kolonizaci dolních dýchacích cest, ale zvýší výskyt multirezistentních bakterií. Z výsledků je patrné, že pacienti s antibiotickou léčbou mohou být více chráněni před kolonizací a vznikem ventilátorem asociované pneumonie. Rizikem je však výskyt MDR, na který je třeba brát ohled, a ačkoli se v naší studii nepotvrdil vyšší nárůst rezistentních kmenů u pacientů s antibiotiky, je to téma pro další výzkumy a porovnání, kdy by bylo vhodné pracovat s větším počtem sledovaných skupin pacientů, třeba i napříč více nemocničními zařízeními.

Seznam použité literatury

1. Příspěvatelé WikiSkript, *Vztah mikroorganismů a makroorganismů* [online], , c2017, Datum poslední revize 8. 12. 2017, 07:58 UTC, [citováno 30. 03. 2023] <https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Vztah_mikroorganism%C5%AF_a_makroorganism%C5%AF&oldid=393402>
2. ŠULCOVÁ, Margaréta. Mikrobiologie, epidemiologie, hygiena: učební texty pro zdravotnické obory. Vydání třetí přepracované. Ústí nad Labem: Univerzita Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem, Fakulta zdravotnických studií, 2018. ISBN 978-80-7561-116-1.
3. JANSKÝ, Petr. Zpracované otázky z mikrobiologie [online]. [cit. 2012-02-03] Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Infekce>
4. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945014; PMCID: PMC6570665.
5. Johnson S, Gerding DN, Olson MM et al (1990) Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. Am J Med 88:137–140
6. STREITOVÁ, Dana a Renáta ZOUBKOVÁ. *Septické stavy v intenzivní péči: ošetrovatelská péče*. Praha: Grada Publishing, 2015. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-5215-0.
7. MAĎAR, Rastislav, Renata PODSTATOVÁ a Jarmila ŘEHOŘOVÁ. *Prevence nozokomiálních nákaz v klinické praxi*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1673-9.
8. ZOUBKOVÁ, Renáta a Iva CHWALKOVÁ. *Prevence VAP a význam respirační fyzioterapie u kriticky nemocných pacientů*. Inflow: Florence [online]. 2015, č. 6. [cit. 2023-03-30]. ISSN 2570-4915. Dostupné z: <https://www.florence.cz/casopis/archiv-florence/2015/6/prevence-vap-a-vyznam-respiracni-fyzioterapie-u-kriticky-nemocnych-pacientu/>
9. BODZAŠOVÁ, Markéta. *Prevence ventilátorové pneumonie - role sestry*. Inflow: Akutně [online]. 2015. [cit. 2023-03-30]. ISSN 1803-179X. Dostupné z: https://www.akutne.cz/res/file/Vyuka%20-%20posterova%20sekce/2015%20_prevence%20VAP.pdf

10. PAŘENICA, Jiří a Markéta HANSLIANOVÁ. *Infekční komplikace u pacientů s akutním srdečním selháním - přehled*. Inflow: *Kardiol Rev Int Med* 2016, 18(1): 18-21 [online]. [cit. 2023-03-30]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2016-1/infekcni-komplikace-u-pacientu-s-akutnim-srdecnim-selhanim-prehled-57600>
11. BENEŠ, Jiří. *Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
12. Pirrone, Massimiliano & Pinciroli, Riccardo & Berra, Lorenzo. (2016). Microbiome, biofilms, and pneumonia in the ICU. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 29. 1. 10.1097/QCO.0000000000000255. https://www.researchgate.net/figure/VAP-pathophysiology-the-ETT-related-injury-The-ETT-has-a-crucial-role-in-the_fig2_293327988
13. URÍK, Milan; KONEČNÁ E.; VÍDEŇSKÁ P. *Biologický význam a vývoj mikrobiomu horních cest dýchacích*. Inflow: *Otorinolaryngol Foniatr*, 69, 2020, No. 3, pp. 135-138 [online]. [cit. 2023-05-15]. ISSN 1803-6597. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/otorinolaryngologie-foniatrie/2020-3-24/biologicky-vyznam-a-vyvoj-mikrobiomu-hornich-cest-dychacich-125024>
14. VANČÍKOVÁ, Zuzana. *Mikrobi a lidé - běžná kolonizace nebo invazivní infekce*. Inflow: *Svět praktické medicíny*, 2, 2021, č. 4, s. 40-45 [online]. [cit. 2023-05-15]. ISSN 1803-6597. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/svet-prakticke-mediciny/2021-4-12/mikrobi-a-lide-bezna-kolonizace-nebo-invazivni-infekce-128639>
15. SCHURINK, Carolina A.M. *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) for Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)* [online]. [cit. 2023-05-15]. Dostupné z: <https://www.mdcalc.com/calc/3278/clinical-pulmonary-infection-score-cpis-ventilator-associated-pneumonia-vap#creator-insights>
16. NICKSON, Chris. *Selective digestive decontamination* [online]. [cit. 2023-05-15]. Dostupné z: <https://litfl.com/selective-digestive-decontamination-sdd/>
17. Righy C, do Brasil PEA, Vallés J, Bozza FA, Martin-Loeches I. *Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):67. doi: 10.1186/s13613-017-0291-4. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28620893; PMCID: PMC5472643. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5472643/>

18. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020 Oct 1;87(10):633-639. doi: 10.3949/ccjm.87a.19117. PMID: 33004324.
19. <https://www.fnkv.cz/klinika-anesteziologie-a-resuscitace-o-klinice.php>
20. Sánchez García M, Cambronero Galache JA, López Diaz J, Cerdá Cerdá E, Rubio Blasco J, Gómez Aguinaga MA, Núñez Reiz A, Rogero Marín S, Onoro Canaveral JJ, Sacristán del Castillo JA. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):908-16. doi: 10.1164/ajrccm.158.3.9712079. PMID: 9731025.
21. NOVOTNÝ, Pavel; VOLDŘICH M.; TYLL T. *Vliv zavádění balíčků preventivních opatření na výskyt ventilátorových pneumonií [online]*. Praha. *Inflow: Anest. intenziv. Med.*, 26, 2015, č. 6, s. 342-349. [cit. 2023-05-15].
Dostupné z:
<https://www.prolekare.cz/casopisy/anesteziologie-intenzivni-medicina/2015-6-5/vliv-zavadeni-balicku-preventivnich-opatreni-na-vyskyt-ventilatorovych-pneumonii-57040>
22. Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... & Paterson, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.
23. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277.
24. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Group, W. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318-327.
25. Tamma, P. D., & Cosgrove, S. E. (2011). Antimicrobial stewardship. *Infectious Disease Clinics*, 25(1), 245-260.
26. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E3470.
27. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, Wittebol P. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a

- prospective randomized study. *Crit Care Med.* 1988 Nov;16(11):1087-93. doi: 10.1097/00003246-198811000-00001. PMID: 3168500.
28. Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, Monserrat Lloria M, Lares M, González AL, Fernández Garcés A, Carbone E. Neumonía asociada a ventilación mecánica. Actualización y recomendaciones inter-sociedades, Sociedad Argentina de Infectología - Sociedad Argentina de Terapia Intensiva [Pneumonia associated with mechanical ventilation. Update and recommendations inter- Societies SADI-SATI]. *Medicina (B Aires).* 2018;78(2):99-106. Spanish. PMID: 29659359.
 29. Rigny C, do Brasil PEA, Vallés J, Bozza FA, Martin-Loeches I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):67. doi: 10.1186/s13613-017-0291-4. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28620893; PMCID: PMC5472643.
 30. Dey A, Bairy I. Incidence of multidrug-resistant organisms causing ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: a nine months' prospective study. *Ann Thorac Med.* 2007 Apr;2(2):52-7. doi: 10.4103/1817-1737.32230. PMID: 19727346; PMCID: PMC2732076.
 31. https://www.researchgate.net/figure/The-variables-included-in-the-APACHE-II-score-with-the-ranges-included_fig1_363856749

Seznam zkratek

FNKV - Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

LF UK - Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

VAP - Ventilátorem asociovaná pneumonie

UPV - Umělá plicní ventilace

ATB - antibiotika

stol. - století

např. - například

MDR - multirezistentní kmeny

vč. - včetně

tzv. - takzvaně

ABS - antibiotický stewardship

et al. - a kolektiv

RTG - rentgen

TT - tělesná teplota

GIT - gastrointestinální trakt

DC - dýchací cesty

č. - číslo

ETK - endotracheální kanyla

RES - resuscitační oddělení

CPIS - Clinical Pulmonary Infection Score

DDC - dolní dýchací cesty

PaO₂ - Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi

FiO₂ - Inspirační koncentrace kyslíku

ARDS - Acute respiratory distress syndrome

ml - mililitr

C° - stupňů Celsia

mmHg - milimetry rtuťového sloupce

cm H₂O - centimetry vodního sloupce

IAP - intraabdominální tlak

SDD - selektivní digestivní dekontaminace

MRSA - Meticilin-rezistentní zlatý stafylokok

JIP - Jednotka intenzivní péče

ICU - Intensive care unit

ID - identifikace

PACU - Postanesthesia care unit

CNS - centrální nervový systém

RR - relativní riziko

CI - confidence intervals

atp. - a tak podobně

aj. - a jiné

apod. - a podobně

b. - bodů

H - hypotéza

APACHE - The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CMP - cévní mozková příhoda

NGS - nasogastrická sonda

dg. - diagnóza

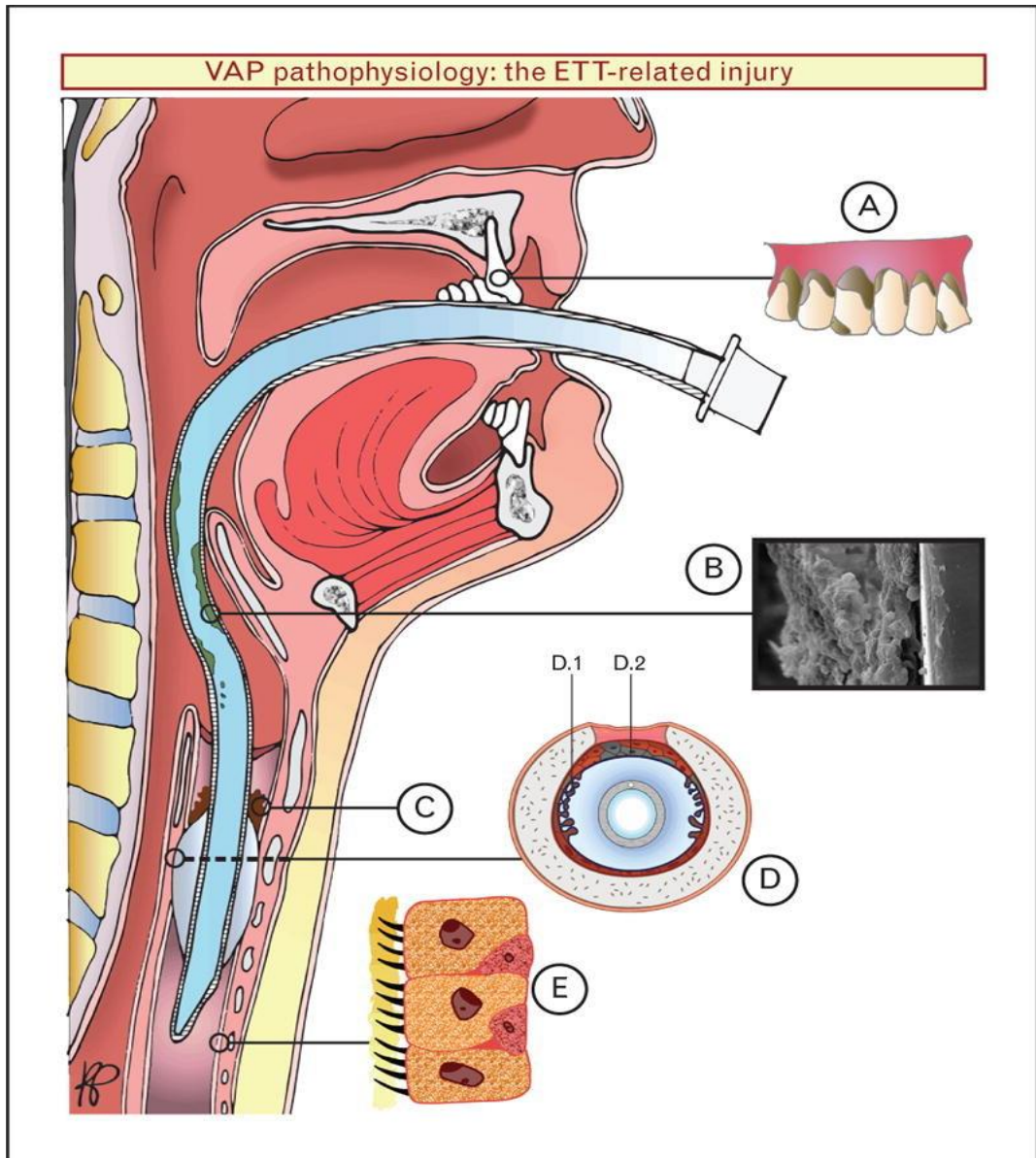
Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obrázek č. 1: Flowchart – graf zařazování pacientů do studie.....	34
Tabulka č. 1: Základní charakteristika sledovaného souboru pacientů.....	35
Tabulka č. 2: Proměnné.....	35
Tabulka č. 3: Výpočet relativního rizika u pacientů s kolonizací.....	36
Tabulka č. 4: Incidence kolonizace bakteriemi u pac. S ATB a bez ATB.....	36
Tabulka č. 5: Incidence VAP, MDR a citlivých bakterií v souvislosti s ATB léčbou.....	37
Tabulka č. 6: Zástupci patogenního osídlení DC pacientů.....	38
Graf č. 1: Četnost kolonizace bakterií v souvislosti s ATB léčbou a bez ní.....	39

Seznam příloh

Příloha č. 1: Patologie vzniku VAP.....	57
Příloha č. 2: Návrh algoritmu k prevenci VAP.....	58
Příloha č. 3: APACHE II. score.....	58
Příloha č. 4: Souhlas Etické komise s vypracováním diplomové práce.....	59
Příloha č. 5: Ukázka souboru Microsoft Excel s údaji o pacientech.....	60
Příloha č. 6 - Výskyt ventilátorových pneumonií, výpočet relativního rizika.....	61
Příloha č. 7 - Výskyt MDR, výpočet relativního rizika.....	61

Přílohy



Příloha č. 1: Patologie vzniku VAP. Zdroj: [12]



Etická komise
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Česká republika
Ethics Committee
The University Hospital Kralovske Vinohrady
Czech Republic
☒ Šrobárova 50, 100 34 Praha 10 ☎ 296 472 272 ✉ eticka.komise@fnkv.cz

Vážená paní
Bc. Alžběta Kroupová,
studentka 2. ročníku navazujícího magisterského oboru Intenzivní péče
3. LF UK

Místo výzkumu: KAR

ČJ.: EK-D/10/0/2023

V Praze dne 18. 5. 2023

Věc

Vyjádření Etické komise FNKV k žádosti o povolení výzkumu pro účely diplomové práce

K Vaší žádosti ze dne 16. 5. 2023 ve věci povolení výzkumu na výše uvedených klinikách FNKV pro účely zpracování diplomové práce na téma „**Vliv časného podání antibiotik na mikrobiální kolonizaci dolních cest dýchacích u pacientů na umělé plicní ventilaci**“ Vám sděluji, že Etická komise FNKV vydává souhlasné stanovisko.

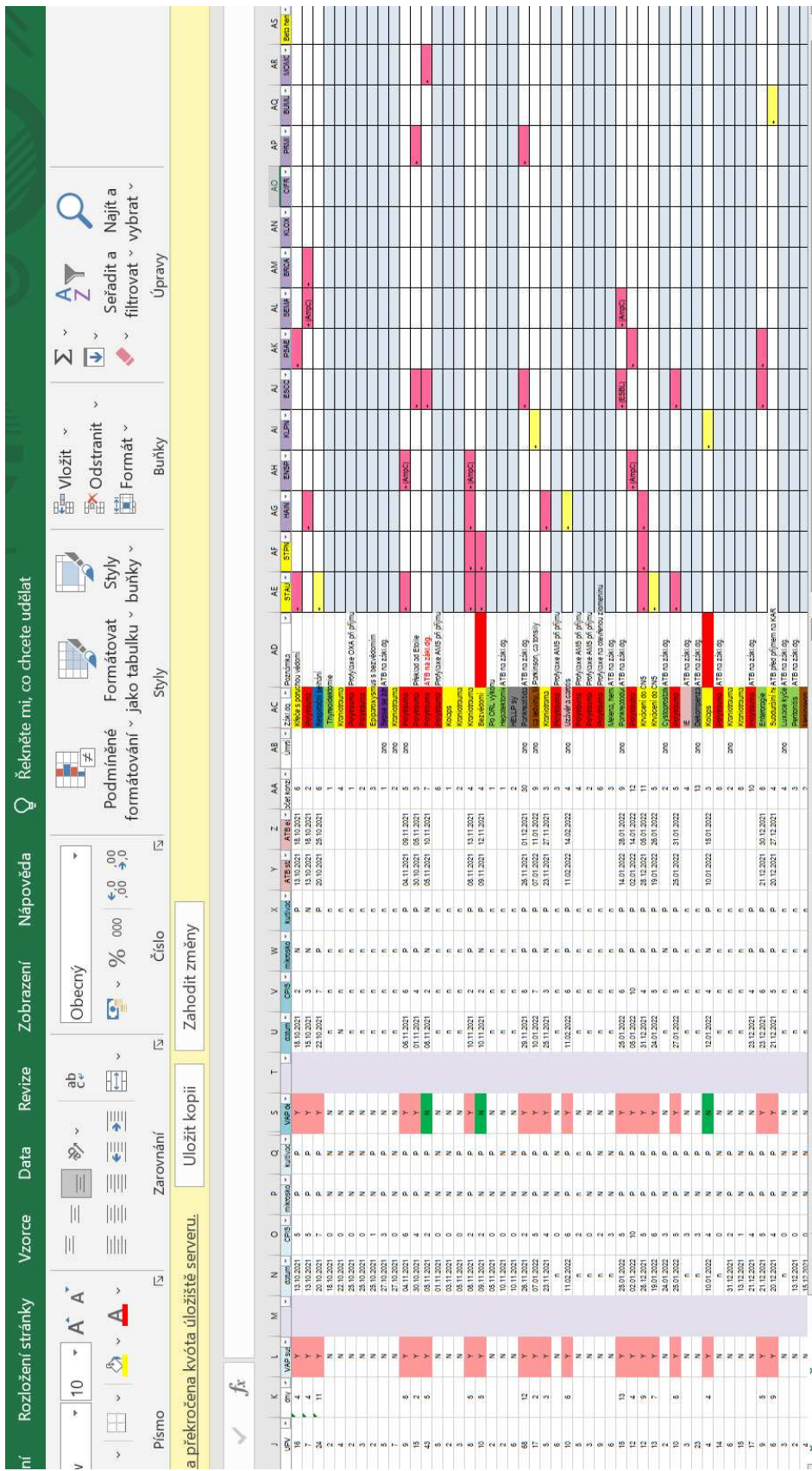
MUDr. Martin Herold
předseda EK FNKV

Podpis předsedy / místopředsedy EK FNKV

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
ETICKÁ KOMISE

strana 1 (celkem 1)

Příloha č. 4: Souhlas Etické komise s vypracováním diplomové práce



Příloha č. 5: Ukázka souboru Microsoft Excel s údaji o pacientech

	Pacienti s ATB	Pacienti bez ATB	Celkem
Pacienti s VAP	10	50	60
Pacienti bez VAP	79	54	133
Celkem	89	104	193

Příloha č. 6 - Výskyt ventilátorových pneumonií, výpočet relativního rizika

	Pacienti s ATB	Pacienti bez ATB	Celkem
Pacienti s VAP způsobenou MDR	2	10	12
Pacienti bez VAP	79	54	133
Celkem	81	64	145

Příloha č. 7 - Výskyt MDR, výpočet relativního rizika