Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Analýza profylaktického podávání antibiotik II

(Analysis of antibiotic administration in prophylaxis II)

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Anna Patková, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Martina Bobčíková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje informací, které byly při zpracování použity jsou řádně citovány a uvedeny v seznamu literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne ……

Martina Bobčíková

……

podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., a konzultantce PharmDr. Anně Patkové, Ph.D., za ochotu, trpělivost a cenné rady. Dále děkuji vedení nemocnice, ve které audit probíhal, za možnost šetření realizovat a zejména tamější klinické farmaceutce za trpělivost, čas a energii, kterou do spolupráce věnovala. Děkuji také svým nejbližším za podporu.

Obsah

Seznam zkratek **5**

Abstrakt **7**

Abstract **8**

1. Úvod a cíl práce **9**

2. TEORETICKÁ ČÁST **10**

2. 1. Metodika rešerše **10**

2. 2. Infekce v místě chirurgického výkonu **10**

2.2.1. Definice a dělení 10

2.2.2. Rizikové faktory 11

2.2.3. Preventivní opatření 19

2.2.4. Specifika ortopedie a traumatologie 32

3. PRAKTICKÁ ČÁST **35**

3.1. Metodika **35**

3.1.1. Uspořádání studie 35

3.1.2. Sběr dat 35

3.1.3. Analýza dat 36

3.2. Výsledky **37**

3.2.1. Charakteristika výzkumného souboru 37

3.2.2. Statistické vyhodnocení cílů 39

3.3. Diskuze **48**

3.4. Výhled do budoucna **56**

4. Závěr **57**

Seznam grafů a tabulek **58**

Seznam literatury **59**

Seznam zkratek

AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons

AP – antibakteriální profylaxe

ASA – American Society of Anesthesiologists

ASHP – American Society of Health-System Pharmacists

ASHP-G – doporučené postupy ohledně AP společnosti ASHP (DW.Bratzler et al , 2013)

ATB – antibiotikum, chemoterapeutikum

BAPEN – British Association for Parenteral and Enteral Nutrition

BLNAR – beta-laktamáza-negativní/ampicilin-rezistentní *Haemophilus*

BMI – index tělesné hmotnosti

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CHIR – břišní a cévní chirurgie + resekce prsu

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

CoNS – koaguláza-negativní stafylokok

CRP – c-reaktivní protein

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DW – dávka

EBM – Evidence Based Medicine

ECDC – European Centers for Disease Control and Prevention

ESBL – enterobakterie produkující rozšířené spektrum beta-laktamáz

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Faf UK – Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

GRADE – Grading of Recommendations, Assesment, Developement and Evaluation

GYN – gynekologie

HEPA filtr – high efficiency particulate air filtr

IBW – ideální tělesná hmotnost

LSK – nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018)

MIC – minimální inhibiční koncentrace

MRSA – *meticilin-rezistentní Staphylococcus aureus*

MSSA – *meticilin-senzitivní Staphylococcus aureus*

MUST – Malnutrition Universal Screening Tool

NHEP – národní program hodnocení nemocnic

NIS – nemocniční informační systém

NNIS – National Nosocominal Infection Surveillance

NRS – Nutritional Risk Screening

OCHIR – obecná chirurgie

ORT – ortopedie a traumatologie

PBP – penicilin-binding protein

PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie

RNA – ribonukleová kyselina

SHEA – Society for Healthcare Epidemiology of America

Spp. – *species*

SSI – infekce v místě chirurgického výkonu

TDM – terapeutické monitorování hladin léčiv

TEP – totální endoprotéza

TNF – tumor-nekrotizující faktor

URO – urologie

WHO – Světová zdravotnická organizace

Abstrakt

Analýza profylaktického podávání antibiotik II

Autor: Martina Bobčíková

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Anna Patková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Antibakteriální profylaxí (AP) se rozumí podávání antibiotik či chemoterapeutik (ATB), uskutečňované v rámci prevence infekce v místě chirurgického výkonu (SSI). Řada faktorů může potenciálně zvyšovat riziko vzniku SSI. Jejich znalost, ovlivnění a eliminace, stejně jako dodržení základních pilířů AP a její provedení dle dostupných vědeckých poznatků, je účinným opatřením vedoucím ke snížení incidence postoperačních komplikací ve smyslu SSI. Cílem této práce bylo analyzovat profylaktické podávání ATB ve vztahu k chirurgickému výkonu v nemocničním zařízení v ČR, a výsledky srovnat s mezinárodními doporučenými postupy a rešerší nejnovějších vědeckých poznatků v oblasti této zdravotnické problematiky.

Metodika: Průřezová observační studie byla zahájena v říjnu 2019. V definovaném období od 2. do 23. října 2019 byly zaznamenávány údaje o uskutečněných chirurgických výkonech v daném nemocničním zařízení a provedené AP u pacientů ve věku nad 18 let, kteří vyjádřili souhlas se zařazením do studie, do předem připraveného formuláře, který zahrnoval následující údaje: identifikační údaje pacienta, souhlas se zařazením do studie, diagnózu, typ chirurgického výkonu, datum operace, čas začátku a konce operace, uskutečnění AP, podané ATB, jeho dávku, cestu podání, ředění, čas zahájení a ukončení infúze/bolusu, opakování dávky a frekvence dalších dávek. V další části šetření bylo pracováno se zdravotnickou dokumentací a dohledávány informace o rizikových faktorech u jednotlivých pacientů a potřebných detailech o AP. Výsledky byly vyhodnoceny metodami deskriptivní statistiky a srovnány s doporučenými postupy ohledně AP společnosti American Society of Health-system Pharmacists (ASHP-G) a rešerší nejnovějších vědeckých poznatků (LSK).

Výsledky: Celkem bylo do studie zařazeno 170 pacientů – 91 žen a 69 mužů. Průměrný věk pacientů byl 60,4 ± 16,1 let. Nejvíce výkonů (40,1 %) spadalo do oblasti ortopedie a traumatologie (ORT). Alespoň 1 rizikový faktor byl nalezen u 68,2 % pacientů. AP byla podána ve 120 (70,6 %) případech a nejčastěji podávanými ATB byly cefazolin (53,3 %) a co-amoxicilin (24,2 %). V 19,2, respektive 18,2 % případů bylo rozhodnutí o podání/nepodání ATB v rámci profylaxe vyhodnoceno jako nesprávné. Celková míra adherence s ASHP-G a LSK byla 75,2, respektive 73,0 %. Nejmenší míra shody byla shledána v oblastech načasování úvodní dávky, kde dosáhla 44,4, respektive 42,6 %, a výběru léčiva, kde odpovídalo 61,1, respektive 63,9 % případů.

Závěr: V daném nemocničním zařízení byly stran AP odhaleny určité nedostatky. Zejména se jednalo o nerespektování vhodného načasování úvodní dávky a výběru ATB dle diagnózy a typu chirurgického výkonu.

Klíčová slova: antibakteriální profylaxe, infekce v místě chirurgického výkonu, adherence.

Abstract

Analysis of antibiotic administration in prophylaxis II

Author: Martina Bobčíková

Tutor: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Anna Patková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aims: The term antibacterial prophylaxis (AP) refers to antibiotic (ATB) administration in prevention of surgical site infection (SSI). There are many factors in population which can potentially raise the risk of the incidence of SSI. The maintenance of basic rules of the AP and knowledge, influence and timely elimination of risk factors of SSI are the most important measures which can reduce a number of postoperative SSI. The aim of this study was to analyze antibiotic administration in prophylaxis in the local hospital in the Czech Republic and compare the results to well known international guidelines (ASHP-G) and latest scientific knowledge (LSK).

Methods: The cross-sectional study was conducted in October 2019. During the period from 2nd to 23rd October, the data of surgeries and used AP were collected. The patients who passed the entry criteria have been included in this study. Into prepared form, patient's identification, agreement, diagnosis, surgery type, operation date, the beginning and the end of surgery, application of AP, ATB used, its dosage, route of administration, dilution, the beginning and the end of the infusion, repeated doses and frequence of the next doses, were recorded. The information about risk factors and details of AP were searched in patient's medical documentation. The results were evaluated by descriptive statistics methods and compared to ASHP-G and LSK.

Results: The total number of participating patients was 170 (91 women and 69 men). Their average was 60.4 ± 16.1. Orthopedic and trauma surgeries (ORT) were the most frequent (in 40.1 %). In 68.2 % of the cases, 1 or more risk factors were recorded. AP was used in 120 (70.6 %) patients and in 19.2 (18.2 respectively), the indication was incorrect. The most common used ATB was cefazoline (in 53.3 %) and co-amoxicillin (in 24.2 %). The overall adherence to ASHP-G and LSK was 75.2, 73.0 % respectively. The lowest rate of concordance was evaluated in timing of initial ATB dose (44.4; 42.6 % respectively) and in choice of ATB (61.1; 63.9 % respectively).

Conclusion: Certain errors in performance of AP were evaluated. Especially incorrect timing of initial dose and choice of the ATB were identified.

Key words: antibacterial prophylaxis, surgical site infection, adherence.

1. Úvod a cíl práce

Pojmem profylaxe se ve zdravotnictví rozumí soubor činností a opatření předcházejících vzniku určitého onemocnění. Ve spojitosti s antibakteriálními léčivy (ATB) a chirurgickými výkony se tedy jedná o prevenci vzniku infekce v místě chirurgického výkonu (SSI), která je potenciální komplikací jakékoliv operace. Antibakteriální profylaxi (AP) lze rozdělit na primární a sekundární. Primární AP zabraňuje vzniku iniciální infekce, v případě sekundární AP se pak jedná o prevenci relapsu a reaktivace perzistující infekce.

Teorie AP v chirurgii je založena na tzv. principu neproniknutelnosti koagula neboli chráněného koagula. Celý organizmus včetně kůže je za běžných okolností osídlen bakteriální flórou. Při incizi v rámci chirurgického výkonu dochází k narušení kůže, která tak ztrácí funkci přirozené bariéry, a snadnému průniku patogenů z vnějšího prostředí do tkání. Porušení cév pak vede ke srážení krve a za vhodných teplotních podmínek vzniká ideální prostředí pro růst a množení bakterií. Podstatou chráněného koagula je dosažení dostatečné koncentrace ATB s vhodným spektrem účinku v místě chirurgického řezu ještě před zahájením operačního výkonu a její udržení v terapeutickém okně po celou dobu operace.

Existuje celá řada faktorů vyskytujících se v běžné populaci, které prokazatelně nebo potenciálně zvyšují riziko SSI. Jejich rozpoznání a zohlednění při volbě strategie AP jako i její provedení v souladu s doporučenými postupy je neoddiskutovatelně jedním z nejúčinnějších opatření v prevenci SSI.

Cílem diplomové práce bylo analyzovat AP v souvislosti s operačním výkonem v nemocničním zařízení a výsledky srovnat s referenčními mezinárodními doporučenými postupy a rešerší nejnovějších vědeckých poznatků stran AP.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2. 1. Metodika rešerše

Ke zpracování rešeršní části práce bylo využito zejména bibliografické databáze PubMed, přičemž klíčovými termíny pro vyhledávání byly výrazy „antibacterial“, „prophylaxis“, „surgery“, „prevention“, „surgical site infection“, „orthopedic surgery“, „general surgery“. Klíčová slova byla vyhledávána samostatně nebo skrze operátory „AND“ a/nebo „OR“. Pomocí funkce „filtr” byly vybrány články dostupné v plném znění s datem publikace kratším než 5 let. Vzhledem k poměrně nízkému počtu dostupných publikací z předešlých 5 let bylo využito i článků zveřejněných před rokem 2014. Preferovány byly především metaanalýzy, využito však bylo i informací z publikovaných klinických hodnocení. Nalezené články byly posouzeny dle abstraktu a vybrány ty nejrelevantnější. Čerpáno bylo také z literatury a publikací, na které autoři vyhledaných článků odkazovali.

Z internetových zdrojů byly dále využity webové odkazy dostupné přes vyhledávač Google a Google Scholar. Do vyhledávače byly zadávány variace slovních spojení „antibakteriální profylaxe v chirurgii/ortopedii”, „prevence infekcí v místě chirurgického výkonu”, „antibiotika v profylaxi”. Pracováno bylo dále s faktografickými databázemi Micromedex a UpToDate a v menší míře s databází Medscape. Nedílnou součástí informací byla také česky publikovaná odborná literatura v knižní podobě a vědecké články přístupné z webů: prolekare.cz; tribune.cz, zdravi.euro.cz a webu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP).

2. 2. Infekce v místě chirurgického výkonu

2.2.1. Definice a dělení

Infekce v místě chirurgického výkonu (SSI) zaujímají třetí pozici nejčastěji se vyskytujících nozokomiálních nákaz a jsou asociovány s 2–11 % všech chirurgickcých intervencí.[1] Výrazně prodlužují délku hospitalizace, zvyšují morbiditu a mortalitu, čímž dochází i k růstu nákladů na poskytnutou zdravotní péči a vedou ke zřetelnému snížení kvality života.[2]

SSI není pouze infekce rány způsobená chirurgickým řezem. Směrnice pro prevenci SSI vydávané Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) klasifikují SSI na 3 úrovně:

- povrchová – jedná se o infekce, které se objevily v průběhu 30 dnů po operaci a zasahují pouze kůži nebo podkožní tkáň,
- hluboká – infekce nastupující po uplynutí 30 dnů od operace nebo do jednoho roku v případě, že byl pacientovi implantován cizí materiál postihující fascie a svaly,
- infekce dutiny/orgánu – infekce objevující se do 30 dnů nebo do 1 roku (v případě přítomnosti implantátu), které zasahují do jiných oblastí (orgány, dutiny) než těch, které byly postihnuty incizí.[2,3]

Společným atributem SSI je přítomnost hnisavého výtoku z postižené oblasti a typických projevů zánětu, jako jsou bolest, otok, zarudnutí a horkost. Vyskytnout se mohou i nespecifické příznaky jako např. horečka a celková slabost nebo elevace hladiny leukocytů v krvi. Pro potvrzení diagnózy SSI je

nezbytné laboratorní vyšetření asepticky odebrané tekutiny z tkáně či povrchové incize potvrzující přítomnost mikroorganizmů ve výpotku.[4]

2.2.2. Rizikové faktory

SSI jsou vysoce preventabilní. Uplatněním postupů medicíny založené na důkazech (EBM) v praxi lze předcházet až 55 % těchto infekcí. Klíčovou roli v prevenci hraje znalost rizikových faktorů SSI, jejich rozpoznání, případná eliminace a zohlednění před, během i po chirurgickém výkonu.[5]

Různé zdroje uvádí odlišný výčet rizikových faktorů SSI, podstata však zůstává víceméně stejná. Obecně lze konstatovat, že vyšší riziko následné SSI nastává v situacích, kdy dochází ke zvýšenému riziku endogenní nebo exogenní mikrobiální kontaminace, snížené imunitní odpovědi organizmu nebo na základě lokální imunitní odezvy (např. při vložení zdravotnického materiálu do organizmu).[6] CDC konkrétně uvádí tyto rizikové faktory SSI: věk, stav výživy – malnutrice a obezita, diabetes mellitus, kouření, vyšší počet základních diagnóz při příjmu, steroidní terapie, přítomnost probíhající infekce v organizmu a délka předoperačního pobytu v nemocnici.[7] V následujícím textu jsou některé významné rizikové faktory detailněji popsány.

2.2.2.1. Mikrobiální kontaminace

Lidská kůže je přirozeně kolonizována mikroorganizmy včetně bakterií. Charakter ekosystému kůže je ovlivněn jak vnějšími, tak vnitřními faktory. Faktory vnějšího prostředí zahrnují zejména teplotu, vlhkost a expozici světlu. K faktorům hostitele pak náleží pohlaví, věk, stav imunitního systému, hygiena či přítomnost traumatu. Změny v mikrobiálním osídlení kůže mohou nastat také vlivem užívání některých léčiv, zejména ATB a kortikosteroidů a vlivem akutních i chronických chorob.[8]

Nejčastější původci SSI byli izolováni z endogenní pacientovy flóry a zahrnovali následující typy bakterií: *Staphylococcus aureus,* koaguláza-negativní stafylokok (CoNS)*, Enterococcus spp.* (*species*) a *Escherichia coli*. Získané kmeny bakterií se však lišily v závislosti na typu chirurgického výkonu.[9]

V roce 2012 byly zveřejněny výsledky rozsáhlé prevalenční studie Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC), které potvrdily vedoucí postavení *Staphylococcus aureus* v etiologii SSI, jenž byl zodpovědný za 21,5 % všech diagnostikovaných SSI. Problematický je stoupající výskyt meticilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus* (MRSA), který zaujímal až 34,2 % ze všech infekcí způsobených bakterií *Staphylococcus aureus*.[10] Bacilonosiči MRSA mají prokazatelně vyšší riziko výskytu SSI. Dekolonizace *Staphylococcus aureus* včetně MRSA před operací se ukázala být efektivním způsobem snížení výskytu SSI způsobených touto bakterií.[11]

Riziko vzniku SSI je podmíněno mnoha vlivy. Jedním z nich je počet bakterií. Při výskytu více než 10^5 virulentních bakterií na 1 gram tkáně riziko významně stoupá. Toto číslo může být však ještě nižší, pokud se současně vyskytují další rizikové faktory jako např. cizí materiál v těle. Rozhodující je i samotná virulence bakterií. Tou se rozumí schopnost mikroorganizmů produkovat další látky, díky nimž lépe přežívají a odolávají vnějším vlivům.[12]

Z důvodu přítomnosti bakterií na kůži může dojít při operačním výkonu i přes veškerá opatření k jejich průniku skrz chirurgický řez do organizmu s následným rozvinutím infekce. Na základě rizika mikrobiální kontaminace jsou chirurgické výkony členěny následujícím způsobem:

- čisté – bez přítomnosti zánětu, bez narušení orgánu, bez narušení asepse; míra rizika infekce je menší než 2 % (zákroky typu resekce prsu, vaskulární intervence, laparotomie),
- čisté kontaminované – s narušením orgánu, ale bez viditelné kontaminace; riziko infekce je větší než 2 %, ale menší než 10 % (zákroky typu laryngektomie, resekce tenkého střeva, cholecystektomie),
- kontaminované – s viditelně probíhajícím akutním nehnisavým zánětem; rána otevřená a operovaná do 4 hodin; riziko infekce do 20 % (zákroky typu komplikované apendektomie, gangrenózní cholecystitidy),
- špinavé/znečištěné – s narušením dutých orgánů z předešlé operace a viditelným hnisavým zánětem; rána otevřená a operovaná po dobu více než 4 hodin; riziko infekce více než 40 %.[2, 13]

Výrazné riziko pro kontaminaci rány představuje také vnější prostředí. Zahrnuje prostředí operačního sálu včetně vzduchu, veškerý věcný materiál použitý v průběhu operace a chirurgický personál. S rizikem kontaminace z vnějšího prostředí souvisí také operační čas, jelikož se prodlužuje expozice rány mikroorganizmům z exogenního prostředí.[6] Dominantní patogeny z vnějšího prostředí způsobující SSI jsou podobné těm z endogenního prostředí. Zahrnují zejména aerobní grampozitivní bakterie jako *Staphylococcus aureus* včetně MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Staphylococcus epidermidis,* dále také *Escherichia coli* a *Enterococcus faecalis*.[1]

2.2.2.2. Věk

Spojitost věku a SSI představuje komplexnější problém. U vyšších věkových skupin je současně pozorováno více rizikových faktorů najednou. Jedná se např. o delší operační čas, přítomnost komorbidit a celkově sníženou odolnost organizmu.[14,15,16]

V proběhlé kohortové studii zahrnující 144 485 pacientů, která se zabývala vlivem věku na riziko rozvoje SSI, byl identifikován věk nad 65 let významným prediktorem SSI. Ve věkové skupině 17–64 let se pro každou dekádu riziko zvyšovalo a maxima bylo dosaženo ve skupině 65–74 let. Při analýze věku jako dichotomické proměnné byl po 75. roku zaznamenán opět klesající trend. Autoři této studie v diskuzi zmiňovali, že možnou příčinou tohoto výsledku bylo nižší zastoupení pacientů ve věku nad 75 let ve zkoumané populaci a obecně nižší operabilita pacientů v této věkové kategorii. Zajímavé však bylo, že když byl věk analyzován jako spojitá proměnná, došlo po 65. roku naopak ke snížení rizika. V kontextu dalších studií, které neshledaly věk nezávislým rizikovým faktorem SSI, avšak přímo nepotvrdily nižší riziko SSI u pacientů vyššího věku, autoři vyhodnotili, že věk nad 65 let nelze považovat za nezávislý rizikový faktor SSI a v této oblasti je třeba dalšího výzkumu.[16]

2.2.2.3. Stav výživy

Z hlediska SSI se jeví jako problematické oba extrémní stavy výživy – malnutrice i obezita.[2] Malnutrice (podvýživa) je dle Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN) definována jako stav, který vlivem malabsorpce nebo nedostatečného přísunu živin vede ke změnám ve složení těla, zhoršené fyzické i duševní funkci a má negativní vliv na léčbu a výsledky základní choroby.[17] U podvyživených jedinců dochází k úbytku svalové hmoty, snížení respirační a kardiální kapacity, zhoršenému procesu hojení ran, jsou náchylnější k tvorbě dekubitů a mají sníženou celkovou obranyschopnost organizmu. Podle dostupných informací lze podvýživu považovat za relevantní rizikový faktor SSI, přičemž spojitost mezi těmito proměnnými lze vysvětlit teorií, tzv. katabolického stresu. Při poškození tkáně, k němuž dochází při chirurgickém výkonu, běžně dochází k hypermetabolické odpovědi organizmu, která se nazývá syndrom zánětlivé odpovědi. Typickými příznaky tohoto stavu jsou horečka (nebo naopak hluboká hypotermie), leukocytóza, tachypnoe a tachykardie. V postoperačním období je pacient v katabolickém stavu, kdy je energie získávána primárně z tělesných zásob bílkovin (z kosterního svalstva) a tuků. Společně se stresovou zátěží chirurgického řezu tyto metabolické změny představovaly výrazné riziko SSI u nedostatečně vyživených pacientů.[18]

U onkologických pacientů podstupujících chirurgický výkon byla zaznamenána celkově vyšší incidence infekčních komplikací u podvyživených pacientů.[19] Některé studie zabývající se touto problematikou však nepotvrdily vyšší výskyt SSI u podvyživených jedinců. Například ve studii čítající 196 pacientů podstupujících resekci nádoru žaludku nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi malnutricí a incidencí SSI.[20] V hodnocení podvýživy jako rizikového faktoru SSI je třeba vždy zohlednit typ a rozsah daného zákroku.[2]

Vyjma indexu tělesné hmotnosti (BMI), který bude detailněji popsán níže, existují přesnější skórovací systémy hodnocení stavu výživy a rizika malnutrice, které jsou založeny na obdobném principu. V roce 2002 zavedla ESPEN do praxe tzv. Nutritional Risk Screening (NRS), který počítá s těmito proměnnými: procentuální úbytek hmotnosti, BMI, celkový stav (dle závažnosti onemocnění) a příjem potravy v časovém úseku jednoho týdne před operací.[2] Britská asociace pro parenterální a enterální výživu (BAPEN) používá pro hodnocení stavu výživy skórovací systém s názvem Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), který stejně jako NRS zohledňuje BMI, úbytek hmotnosti v procentech a stav akutního onemocnění. Při nemožnosti získat kteroukoliv hodnotu odkazuje na alternativní způsoby měření. Na základě konečného součtu bodů jsou pacienti rozděleni do skupin s nízkým, středním nebo vysokým rizikem malnutrice. V závislosti na stupni podvýživy je pak vyhodnoceno také riziko SSI.[21]

Obezitu popisuje Světová zdravotnická organizace (WHO) jako abnormální zmnožení tuku, které představuje zvýšené zdravotní riziko.[22] Parciální tlak kyslíku v místě chirurgického výkonu zaujímá důležitou roli v reparačních a imunitních procesech. Při adekvátní oxygenaci produkují neutrofily aktivní kyslíkové radikály, které se vyznačují protimikrobním působením. Zároveň dochází k urychlení celého procesu reparace. U obézních pacientů byla i přes doplňkové podávání kyslíku popsána

přítomnost tkáňové hypoxie v místě chirurgického výkonu, která je spojena s výrazným zvýšením rizika infekce.[23,24]

Standardně používaným měřítkem obezity je BMI, jenž je definován jako poměr hmotnosti v kilogramech a druhé mocniny výšky v metrech, vyjádřený v jednotkách odpovídajích tomuto výpočtu: kg/m^2. Hodnota > 25,0 kg/m^2 představuje preobezitární stav, lépe známý jako nadváha, která vede ke zvýšenému zdravotnímu riziku zejména z hlediska metabolických a kardiovaskulárních onemocnění. Hodnoty > 30 kg/m^2 charakterizují obézního jedince s vysokým, velmi vysokým až extrémním rizikem v závislosti na typu obezity. Klasifikaci hodnot BMI doplněnou o zdravotní riziko vyjadřuje Tabulka 1.[25]

Tabulka 1: Klasifikace BMI ve vztahu ke zdravotnímu riziku (převzato a upraveno dle JQ Prunell, "Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity.")

	Stupeň obezity	Hodnota BMI (kg/m^2)	Zdravotní riziko
podvýživa		< 18,5 (< 16,5)	zvýšené (vysoké)
normální hmotnost		18,6–24,9	běžné
nadváha		25,0–29,9	zvýšené
obezita	I.	30,0–34,9	vysoké
	II.	35,0–40	velmi vysoké
	III.	≥ 40	extrémně vysoké

BMI: Body Mass Index

Klasifikace dle BMI však není zcela přesná. Procento tělesného tuku se přirozeně mění v závislosti na věku, pohlaví, rase a také při excesivní fyzické aktivitě. Při stanovování zdravotního rizika je tak nutno zohledňovat kromě BMI i obvod pasu, kterým je vyjádřena, tzv. centrální obezita. Rizikové jsou hodnoty ≥ 88 cm u žen a ≥ 102 u mužů.[25] Detailněji popisuje rizika v závislosti na obvodu pasu Tabulka 2.[26]

Tabulka 2: Závislost zdravotního rizika na obvodu pasu

Obvod pasu (cm)	Žádné riziko	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
ženy	< 80	80–88	> 88
muži	< 94	94–102	> 102

Spolehlivějším ukazatelem rizika SSI je také množství tukové tkáně v organizmu vyjádřené v procentech měřené pomocí metody bioelektrické impedance. V prospektivní kohortové studii čítající 590 pacientů nebyl nalezen signifikantní rozdíl v incidenci SSI u obézních a neobézních pacientů, když bylo použito BMI jako ukazatele obezity. Při posuzování obezity z hlediska procentuálního zastoupení tuku však pacienti spadající do kategorie obézních měli až pětkrát větší riziko SSI oproti neobézním.[27]

2.2.2.4. ASA skóre

Dobrý fyzický stav pacienta podstupujícího chirurgický výkon je předpokladem k vyhnutí se postoperačním komplikacím. Jednou z možností posouzení celkového stavu organizmu chirurgických pacientů je klasifikační systém Americké asociace anesteziologů (ASA) vyjadřující anesteziologické

riziko, který byl navržen v roce 1963.[28] Realizována byla řada studií, které potvrdily, že míra postoperačních komplikací roste s třídou ASA.[29,30] Prospektivní studie zahrnující 6 301 pacientů ukázala, že riziko postoperačních komplikací souviselo zejména s třídou ASA IV a III a zhodnocení fyzického stavu dle ASA považovala za významný prediktor postoperačních komplikací.[30] ASA systém je klasifikován do pěti základních úrovní zohledňujících zdravotní stav:

- ASA I – normální zdravý pacient,
- ASA II – pacient s lehkým systémovým onemocněním,
- ASA III – pacient se závažným systémovým onemocněním,
- ASA IV – pacient se závažným systémovým onemocněním v ohrožení života,
- ASA V – morbidní pacient, u něhož se nepředpokládá přežití 24 hodin s/bez podstoupení operace.[31]

Existuje ještě stupeň VI, kterým se rozumí pacient s deklarovaným úmrtím, kdy je operace uskutečňována z důvodu dárcovství orgánů. V případě pohotovostního chirurgického výkonu se přiřazuje k ASA stupni písmeno „E“.[31] Příklady zdravotního stavu u dospělých a odpovídající stupeň ASA uvádí Tabulka 3.[31]

Tabulka 3: Příklady zdravotního stavu dle ASA u dospělých pacientů

ASA stupeň	**Příklady zdravotního stavu**
ASA I	Nekuřák, minimální konzumace alkoholu
ASA II	Obezita (BMI 30–40 kg/m^2), dobře kompenzovaný DM, hypertenze, těhotenství
ASA III	Abúzus alkoholu, nekompenzovaný DM, hypertenze, CHOPN, morbidní obezita (BMI ≥ 40 kg/m^2), snížená ejekční frakce levé komory, lehké až střední renální selhání
ASA IV	Nedávný (< 3 měsíce) IM, TIA, pokročilá ischemie myokardu, výrazně snížená ejekční frakce levé komory, sepse, těžké renální selhání
ASA V	Ruptura břišního/hrudního aneurysmatu, masivní intrakraniální krvácení, pokročilé kombinované orgánové selhání

ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body Mass Index; DM: diabetes mellitus; CHOPN: chronická obstrukční plicní nemoc; IM: infarkt myokardu; TIA: tranzitorní ischemická ataka

Pro relevantní posouzení anesteziologického rizika je nutné jeho stanovení anesteziologem v den operace. Zároveň platí, že ke každému pacientovi je třeba přistupovat individuálně. Výše zmíněná kritéria jsou platná pro dospělé pacienty a nejsou limitní. Zejména v pediatrické populaci jsou hodnoceny zcela jiné stavy.[31]

2.2.2.5. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické onemocnění, pro které je typická zvýšená hladina glykémie, jež postupně vede k závažnému poškození orgánů.[32] Pacienti, kteří mají v anamnéze diagnózu DM, jsou náchylnější k infekcím a zároveň u nich bývá pozorován komplikovanější průběh infekce. Glukóza je významným zdrojem energie pro bakterie, včetně *Staphylococcus aureus*, který zodpovídá za většinu SSI. Organizmus diabetika tak představuje mimo jiné vhodné prostředí pro přežívání těchto patogenů.[33]

Mohlo by se zdát, že náchylnost k infekcím podmiňuje pouze nekorigovaná hyperglykémie u nediagnostikovaných nebo dekompenzovaných diabetiků. V některých studiích bylo identifikováno, že hyperglykémie narušuje funkci neutrofilů, což vede ke snížené imunitní odpovědi a tedy zvýšené náchylnosti k infekci.[34] Protichůdným působením se pak vyznačuje inzulin, který imunitní odpověď naopak zvyšuje. Tato zjištění však byla následnými studiemi vyvrácena.[33] Zda je z pohledu SSI riziková pouze vysoká hladina glukózy v krevním séru nebo nemoc DM jako taková, zjišťovalo několik výzkumných skupin. Podle metaanalýzy zkoumající rozsáhlou škálu publikací z období mezi lety 1985 až 2015 byla prokázána asociace mezi SSI a diabetem bez ohledu na hladiny glykémie s výsledkem vyjádřeným jako poměr šancí 1,53 s intervalem spolehlivosti 95 %. Autoři této studie uvedli jako nejvýraznější confounder výchylku v BMI ve smyslu nadváhy a obezity, které často provázejí diabetiky II. typu. Studován byl také vztah mezi SSI a sérovými hladinami glykémie před, v průběhu i po operaci. Zde výše zmiňovaná studie opět našla spojitost mezi hyperglykémií a SSI. Limitní je rozdílná interpretace hranice hyperglykémie, která se lišila napříč jednotlivými studiemi, jež byly do této metaanalýzy zahrnuty. Výsledky zjištění lze interpretovat tak, že jak onemocnění DM, tak vyšší glykémie představovaly zvýšené riziko SSI.[35] Podle CDC by u pacientů podstupujících chirurgický výkon měla být v rámci prevence SSI udržována hladina glukózy v krvi pod 200 μg/dL, což odpovídá 11 mmol/l.[36]

2.2.2.6. Kouření tabáku

Pojem kuřák charakterizuje člověka, jenž v době vyšetření užívá jakýkoliv tabákový produkt, a to denně nebo příležitostně. Ročně umírá na následky nemocí spjatých s kouřením až 7 milionů lidí. Nejčastěji se jedná o kardiovaskulární a pulmonální onemocnění.[37] Kromě nikotinu, na který poměrně snadno vzniká fyzická i psychická závislost, navíc obsahuje tabákový kouř více než 4 000 známých karcinogenů. U uživatelů tabáku významně roste koncentrace karboxyhemoglobinu v krvi, který vede k nedostatečnému zásobování tkání kyslíkem.[38] Zánětlivá hojivá reakce je oslabena sníženou chemotaxí a migrací leukocytů a oxidačními baktericidními mechanismy, jak bylo popisováno v podkapitole týkající se obezity. Tkáňová hypoxemie však není jediným problémem kuřáků z hlediska chirurgických výkonů. Pozorována u nich byla také snížená produkce kolagenu potřebného k reparačním procesům chirurgické rány.[39]

Metaanalýza uveřejněná v roce 2012, která analyzovala informace o více než 400 000 subjektech, potvrdila, že kouření tabáku vedlo ke zvýšenému riziku nejen SSI ale i dalších postoperačních

komplikací. Důležitým poznatkem bylo, že zanechání kouření alespoň 4 týdny před operací vedlo ke snížení výskytu SSI, ale nemělo efekt na ostatní komplikace zejména ve smyslu hojení.[40]

2.2.2.7. Přítomnost cizího materiálu

Až 65 % infekcí je spojováno s bakteriálním biofilmem.[41] Biofilm tvoří početná komunita bakterií, které jsou ireverzibilně navázány na substrát nebo k sobě navzájem vložené do extracelulární matrice polymerních látek, kterou samy vytvořily. Značná část implantátů a materiálů používaných v medicíně může být zodpovědná za SSI právě kvůli materiálově závislému biofilmu. Mezi nejčastěji používaný zdravotnický materiál s potenciálem způsobit infekci patří zejména: centrální žilní katétry, umělé srdeční chlopně a koronární stenty, kloubní protézy, fixační materiál zlomenin, penilní, prsní a ušní implantáty a další.[42] Rizikové jsou také močové katétry a hlasové protézy. Bakteriální biofilm může být tvořen jedním nebo i vícero typy bakterií a představuje významný problém z hlediska terapie pro značnou rezistenci bakterií k imunitnímu systému i ATB.[40] V prevenci SSI způsobených bakteriemi detekovanými z cizího materiálu se zdá vhodným krokem používání triklosanem potahovaných chirurgických struktur. V několika studiích bylo pozorováno nižší riziko SSI při použití takto upraveného materiálu, přičemž v břišní chirurgii byl protektivní efekt triklosanu nižší než v ostatních oborech.[43]

2.2.2.8. Časově závislé faktory

Mezi časově závislé rizikové faktory SSI lze zařadit délku předoperačního pobytu v nemocnici a délku samotného chirurgického výkonu. Jak již bylo uvedeno, SSI se řadí mezi nozokomiální nákazy, tedy takové, které jsou přímo spojeny s poskytováním zdravotní péče.[44] Délka předoperačního pobytu v nemocnici delší než 24 hodin je považována za jeden z rizikových faktorů rozvoje nozokomiálních onemocnění včetně SSI.[45] Je však třeba brát v úvahu odlišné výsledky v rámci jednotlivých typů výkonů. V obecné chirurgii zvýšil pobyt v nemocnici nad 24 hodin šanci rozvinutí SSI téměř dvojnásobně oproti kratší délce hospitalizace.[46] U ortopedických operací však nebyl nalezen statisticky významný vztah mezi výše zmíněnými proměnnými.[47] Jiná studie zahrnující pacienty z obecné, ortopedické a cévní chirurgie uvedla, že hospitalizace v délce 24 hodin před operací představovala zvýšené riziko SSI, ale při pobytu delším než 24 hodin se toto riziko již dále nezvyšovalo.[48]

Jak již bylo zmíněno výše, při operaci je místo chirurgického výkonu exponováno vnějšímu prostředí, které může být zdrojem patogenů. S délkou operačního výkonu se tak zvyšuje riziko kontaminace z vnějšího prostředí s následným vzplanutím SSI.[45] S každou další hodinou toto riziko vzrůstá až o 34 %.[44] Délka operačního výkonu také souvisí s hodnotou ASA skóre ve smyslu rostoucí přímé úměry.[49]

2.2.2.9. Výrazná krevní ztráta během operace

Normální krevní objem činí 7 % ideální hmotnosti u dospělých a zhruba 8–9 % ideální hmotnosti u dětí. Výrazná krevní ztráta je definována jako ztráta jednoho objemu cirkulující krve v mezích 24 hodin nebo krevní ztráta 150 ml/min nebo jako ztráta 50 % objemu krve během tří hodin. Masivní

krevní ztráta je život ohrožující stav. Už při ztrátě 30–40 % objemu krve je doporučováno podat krevní transfúzi.[50]

Výrazná krevní ztráta vede k mnoha závažným komplikacím přes prokoagulační stav, iontovou dysbalanci až k orgánovému selhání. V chirurgii je z pohledu infekcí spojována se zvýšenou zánětlivou odpovědí, zvýšenou incidencí infekcí a mortalitou.[51] Významnou roli ve změnách imunitní odpovědi hrají tkáňová hypoxie a hypoalbuminémie.[2] Podle studie, která analyzovala 10 253 chirurgických zákroků v obecné chirurgii během 6 let, byla hypoalbuminémie shledána nezávislým rizikovým faktorem SSI.[52]

2.2.2.10. Imunosupresivní terapie

Imunosupresiva jsou látky, které tlumí aktivitu imunitního systému. Díky tomu se uplatňují zejména v léčbě autoimunitních onemocnění a v transplantologii při prevenci rejekce štěpu.[53] Americká společnost pro zdravotnickou epidemiologii (SHEA) je jedinou společností, která zmiňuje doporučení zastavit podávání imunosupresivních léčiv před operačním výkonem, pokud je to možné.[54] Podle studie zahrnující pacienty s revmatoidní artritidou byl zaznamenán zvýšený výskyt SSI u těch, u kterých nedošlo k zastavení podávání inhibitoru tumor-nekrotizujícho faktoru (TNF) oproti těm, kteří předoperačně léčivo s tímto mechanismem účinku neužívali.[55]

Přerušení imunosupresivní terapie však s sebou přináší mnohá rizika. Zejména se jedná o vzplanutí původního onemocnění, pro které byla léčba indikována. Ke každému pacientovi s imunosupresivní terapií je třeba přistupovat individuálně a důsledně zhodnotit konkrétní léčivo a diagnózu, pro kterou je podáváno. Riziko komplikací v důsledku přerušení podávání imunosupresiv totiž může převyšovat riziko spojené s infekcí. Toto riziko je významně vyšší u pacientů s revmatoidní artritidou a po transplantaci orgánů než u těch, kteří mají indikovanou imunosupresivní léčbu z důvodu zánětlivého střevního onemocnění.[2,53]

2.2.2.11. Probíhající infekce

Přítomnost infekce je dalším z rizikových faktorů rozvoje SSI. Nejčastěji se setkáváme s močovými infekcemi a infekčními ložisky v dutině ústí, které mohou být zdrojem hematogenního šíření bakterií do místa chirurgického výkonu. Zvláště rizikoví jsou pacienti, u nichž je plánováno zavedení cizího materiálu v podobě např. kloubních protéz nebo srdečních chlopní.[56] Výskyt nezaléčené infekce před operací je spojen s až pětkrát vyšší incidencí SSI.[57] Proto by měly být v rámci prevence všechny infekce včas rozpoznány a zaléčeny. V případě plánovaných chirurgických výkonů s implantací cizího materiálu je vhodné zákrok odložit.[58]

2.2.2.12. Hypotermie

Hypotermie je stav, kdy je teplota těla nižší nebo rovna 36 °C. Podle stupně podchlazení může být dále klasifikována jako lehká (36–34 °C), střední (30–34 °C) a závažná (méně než 30 °C).[59] Potenciální mechanismus, kterým může hypotermie představovat zvýšené riziko SSI, spočívá ve vazokonstrikci s následnou tkáňovou hypoxií a dále také v přímém ovlivnění imunitních procesů. Jedna z prvních

studií prokazující vliv hypotermie na SSI byla publikována v roce 1996.[60] Výsledky následných studií se však rozcházejí a řada z nich neprokázala asociaci mezi perioperativní hypotermií a SSI.[61,62,63]

Rovněž jedna z nejnovějších metaanalýz zabývající se touto tématikou, která byla publikována v únoru 2019, nepotvrdila asociaci mezi SSI a hypotermií. Autoři nicméně zmínili, že k potvrzení této teorie je třeba dalších randomizovaných studií.[64] Navzdory těmto zjištěním CDC ve svých doporučeních radí udržovat normotermii v rámci prevence postoperačních komplikací chirurgických pacientů po celou dobu operace.[36]

2.2.3. Preventivní opatření

Počet chirurgických výkonů neustále roste a současně dochází také k nárůstu počtu pacientů trpících mnohačetnými komorbiditami, které potenciálně zhoršují jejich prognózu a zvyšují riziko SSI. Až polovině SSI však lze uplatněním postupů EBM předcházet a snižovat tak i mortalitu a celkové náklady na zdravotní péči.[65]

V roce 2017 vydala CDC nejnovější verzi směrnic pro prevenci SSI rozdělující jednotlivé postupy pro prevenci dle stupně doporučení, tzv. Grading of Recommendations, Assesment, Developement and Eveluation (GRADE). Tato metoda byla vypracována na základě pečlivé analýzy literatury a relevantních studií.[36] Obdobné měřítko síly důkazu používá ve svých doporučeních z roku 2018 také WHO.[66] Původní verze CDC z roku 1999 tuto metodu neobsahovala a veškerá doporučení byla vydána pouze na základě znaleckého posudku odborníka.[7]

Jednotlivá doporučení byla dle síly důkazu nebo předpisu zařazena do kategorií hodnocených jako: „velmi silné“, „silné“, „střední“, „slabé“ a „velmi slabé“. Zohledňovány byly mimo kvalitu důkazu také další faktory, zejména poměr mezi benefity a riziky a finančními důsledky intervence.[65] Kompletní CDC kategorizace je následující:

- kategorie IA: výslovná doporučení podporovaná vysoce kvalitním důkazem svědčícím o klinickém benefitu nebo riziku („velmi silné“),
- kategorie IB: silné doporučení podporované nízkou kvalitou důkazu naznačující klinické benefity nebo rizika nebo přijatou praxi (např. aseptická technika) podporované nízko až velmi nekvalitním důkazem („silné“),
- kategorie IC: silné doporučení vyžadované státem nebo federální regulací („střední“),
- kategorie II: slabé doporučení podporované jakoukoli kvalitou důkazu naznačující kompromis mezi klinickými benefity a riziky („slabé“),
- žádné doporučení/nejasné stanovisko: problémem je nízká až velmi nízká kvalita důkazů s nejistým poměrem mezi benefitem a rizikem nebo žádný dostupný důkaz o výsledcích, které jsou považovány za relevantní („velmi slabé“).[36]

Jednotlivé preventivní postupy lze dle časových souvislostí k chirurgickému výkonu rozdělit na předoperační, intraoperační a postoperační.[67,68] V závislosti na použití léčiv v rámci prevence jsou pak rozlišovány nefarmakologická a farmakologická opatření.

2.2.3.1. Nefarmakologická opatření

2.2.3.1.1 Předoperační fáze

V předoperační fázi je nutné se zaměřit jak na individuální charakteristiky pacienta, tak na charakteristiky samotné operace. Pokud je to možné, chirurgický výkon je vhodné odložit až do doby, kdy dojde k úspěšné eliminaci všech rizikových faktorů. Tím lze výrazně snížit míru rizika veškerých postoperačních komplikací včetně SSI.[66]

Veškeré probíhající infekce by měly být před chirurgickým výkonem zaléčeny, doporučuje se také co nejkratší pobyt pacienta v nemocničním prostředí. Pacient by měl zanechat kouření a užívání veškerých tabákových výrobků alespoň 30 dní před operací a redukovat tělesnou hmotnost. Vhodné je sledování sérové hladiny albuminu jakožto ukazatele kvality výživy a udržování normoglykémie. Pacientům nemá být odpíráno podávání krevních derivátů. Vysazení imunosupresivní terapie by mělo být posuzováno individuálně po zohlednění rizik z přerušení léčby.[36]

Pro zabezpečení čistoty kůže je vhodným prostředkem předoperační koupel nebo sprcha. Pacienti by měli tuto proceduru podstoupit den před nebo přímo v den samotné operace.[65,67,68] Očištěno by mělo být celé tělo s použitím mýdla nebo antiseptického přípravku. Nejčastěji je používáno antimikrobiální mýdlo s obsahem 4% chlorhexidinu v kombinaci s detergentním přípravkem nebo triklosanem. Výraznější efekt mýdla s obsahem chlorhexidinu je však podložen velmi nízkou kvalitou důkazu, navíc při jeho plošném používání hrozí riziko nárůstu rezistence.[65]

Není vhodné rutinní odstraňování vlasů a ochlupení holicími strojky pro nebezpečí poranění kůže. Pokud je odstranění ochlupení nezbytné, mělo by být provedeno výhradně pomocí, tzv. klipování, kdy dochází k odstranění ochlupení v těsné blízkosti kůže ale bez jakéhokoliv kontaktu.[65,67,68] Se střední kvalitou důkazu bylo podloženo, že klipování nebo neodstranění ochlupení vedlo k nižšímu riziku SSI v porovnání s holením.[65]

Samozřejmostí je vhodný oděv jak pacienta, tak personálu a profesionální chování zdravotnických pracovníků. K pobytu v prostředí operačního sálu je určen specifický nesterilní oděv. Veškerý pohyb a opouštění sálu by měly být omezeny na minimum.[67]

Pro zajištění adekvátní čistoty rukou je nezbytné odstranění všech šperků a umělých nehtů. Nehty musí být krátce střižené a nelakované.[67,68] Za účelem redukce množství přechodných i trvalých mikroorganizmů na pokožce rukou a předloktí, jsou zdravotničtí pracovníci povinni před operačním výkonem provést chirurgickou dezinfekci rukou. Pomocí dávkovače bez přímého dotyku se aplikuje cca 10 ml tekutého prostředku na alkoholové bázi do dlaní a vtírá se po dobu 3–5 minut směrem od špiček prstů k loktům, předloktí a zápěstí do suché pokožky až do úplného zaschnutí. Ruce se neoplachují ani neutírají.[69]

2.2.3.1.2 Intraoperační fáze

Základem je dodržování čistoty ploch a aseptického prostředí.[68] V průběhu operace je nezbytné používání výhradně sterilního materiálu. Zdravotnický personál má být vybaven dvěma páry sterilních rukavic pro případ perforace svrchního párů.[67] Rukavice se nasazují po umytí rukou a až po obléknutí

sterilního pláště. Při viditelné kontaminaci pracovního oděvu se tento převléká. Před vstupem do operačního sálu je nezbytné mít také nasazenou ústenku zakrývající nos a ústa a čepici plně zakrývající vlasy. Veškerý materiál by měl efektivně odolávat vlhkosti.[68]

V prostředí operačního sálu je vyžadováno dodržování vhodné ventilace s pozitivním tlakovým gradientem ve vztahu k chodbám a přilehlým prostorám. Vzduch by měl být přiváděn ze stropu, filtrován přes vysoce účinné HEPA filtry a odváděn co nejblíže podlahy. Adekvátní je 15 výměn vzduchu za hodinu.[68]

Bezprostředně před incizí je nezbytná antiseptická příprava kůže s cílem redukce mikrobiálního osídlení kůže na minimum. Antiseptickým přípravkem je nutné ošetřit dostatečně velkou plochu, ne jen místo řezu. Nejvíce používanými prostředky jsou alkoholické roztoky chlorhexidinu a jodovaného povidonu, které zasahují široké spektrum bakterií, hub a virů. Se středně silnou kvalitou důkazu bylo prokázáno, že prostředky na alkoholické bázi mají větší efekt v redukci počtu SSI v porovnání s vodnými roztoky.[65] Přípravek by měl být nanášen vhodnou technikou v soustředných kruzích počínajících místem plánované incize a ponechán až do úplného zaschnutí.[68]

Předpokladem prevence SSI je také vhodná chirurgická technika. Tím se rozumí např. vyhnutí se průniku do tělních dutin, vhodné umístění drénů a použití adekvátního šicího materiálu.[68] Při použití stehů je dobré zvážit použití triklosanem potaženého materiálu a to zejména v dětské chirurgii.[67] Důležitou roli hraje také zachování homeostázy po celou dobu chirurgického výkonu, udržení normoglykémie, normotermie, krevního tlaku a optimální saturace tkání kyslíkem.[68]

Velmi silné doporučení dle CDC (kategorie IA) se týká udržování hladiny glukózy v hodnotách nižších než 200 mg/dl u všech pacientů, přičemž není stanoven čas, po který má být tato hodnota udržována.[36] Do kategorie IA dle CDC spadá také udržování normotermie. Není však vydáno žádné doporučení ohledně délky a nejnižší možné hodnoty tělesné teploty v rámci prevence SSI. Důležité je optimální zásobení tkání kyslíkem. U pacientů s normálními plicními funkcemi je doporučováno podávání kyslíku, udržování normotermie a optimálního krevního tlaku pro zajištění adekvátního okysličování organizmu. Nebyla stanovena žádná optimální hladina kyslíku v krvi, délka saturace nebo způsob přívodu kyslíku.[36]

2.2.3.1.3 Postoperační fáze

Po ukončení chirurgického zákroku může být rána uzavřena, ponechána k pozdějšímu uzavření, případně ponechána otevřena za účelem sekundární léčby. Ve všech případech je nutné ránu překrýt sterilním krytím. Před propuštěním je nezbytné pacienta instruovat o nutnosti výměny krytí, sledování rány a včasném rozpoznání možné infekce.[68]

2.2.3.2. Farmakologická opatření

V rámci prevence SSI nalézají kromě nefarmakologických opatření uplatnění též farmakologické postupy, respektive použití ATB. Až 30–50 % preskripce ATB v nemocnicích je prováděno v rámci AP,

přičemž však 30–90 % profylaktických režimů je předepisováno nevhodně. Neadekvátní předepisování ATB má negativní dopady na zdravotní systém v mnoha směrech včetně nárůstu bakteriální rezistence.[70]

Optimální předepisování AP v chirurgii je realizováno v souladu s globálními, případně lokálními směrnicemi, které odrážejí základní principy správné AP. Mezi ty patří: správná indikace, výběr antimikrobiálního přípravku, dávka, cesta podání, čas podání a délka AP.[71]

2.2.3.2.1. Správná indikace

Ačkoli každý chirurgický výkon představuje riziko vzniku SSI, před podáním ATB v rámci profylaxe je třeba vždy pečlivě zvážit poměr mezi benefity a riziky. Mezi rizika patří zejména nežádoucí účinky ATB jako např. alergické reakce nebo pseudomembranózní enterokolitida. Dalším problémem je pak nárůst bakteriální rezistence.[71] AP nemá být ordinována rutinně u všech chirurgických zákroků.[36,67] Indikována je v případě chirurgických výkonů s vysokým výskytem SSI a v takových případech, kdy by důsledky vzniklé infekce představovaly významné ohrožení (např. kolorektální chirurgie, implantace cizího materiálu a další).[70] AP by měla být vždy indikována u výkonů klasifikovaných jako čistě-kontaminované nebo kontaminované. V případě výkonů, které jsou z mikrobiálního hlediska klasifikovány jako čisté, ale dochází při nich k zavedení zdravotnického materiálu do organizmu, je také doporučeno AP podat vždy.[35] U výkonů klasifikovaných jako znečištěné je podání ATB nutností. V této situaci se však již nejedná o profylaktické podávání ale o terapeutický režim, a pacient by měl absolvovat celý léčebný cyklus.[2]

Vhodným systémem, který může lékařům pomoci rozhodnout o nutnosti podat AP je, tzv. National Nosocominal Infection Surveillance scale (NNIS) zohledňující tři charakteristiky: mikrobiální klasifikaci rány, ASA skóre a délku operačního výkonu. V případě kontaminovaných a znečištěných ran, ASA ≥ 3 a prodloužení operačního času o více než 75 % předpokládané doby, získá pacient za každou položku 1 bod. U pacientů, kteří získali minimálně 1 bod, je na místě podat ATB v profylaktickém režimu jedné dávky.[72] Podání více dávek je individuální a závisí na dalších faktorech jako např. biologickém poločasu ATB, délce operace, krevní ztrátě a dalších.[2]

2.2.3.2.2. Výběr ATB

Ideální ATB by mělo zřetelně snižovat incidenci SSI a s ní související mortalitu, zkracovat délku hospitalizace, mít minimum nežádoucích účinků, minimální riziko vzniku rezistence, účinně působit na infekční agens v co nejnižší koncentraci a vykazovat dobrý průnik do tkání.[73,74] Při výběru vhodného ATB je třeba zvažovat zejména nákladovost, bezpečnostní profil, snadnost podání, farmakokinetický profil a baktericidní aktivitu.[74] Současně je vždy nutné zohlednit aktuální regionální hygienicko-epidemiologickou situaci ve smyslu výskytu infekcí a bakteriální rezistence. Dané ATB musí mít ve spektru svého účinku nejčastější původce SSI.[73] Nejčastější původci infekcí dle typu chirurgického výkonu jsou uvedeny v Tabulce 4.[74]

Tabulka 4: Nejčastější původci infekce v závislosti na typu chirurgického výkonu

Typ operace	Běžný původce infekce
Umístění štěpu, protézy, implantátu	*Staphylococcus aureus*, CoNS
Kardiochirurgie	*Staphylococcus aureus*, CoNS
Neurochirurgie	*Staphylococcus aureus*, CoNS
Hrudní chirurgie	*Staphylococcus aureus*, CoNS
Oční chirugie	*Staphylococcus aureus*, CoNS, *Streptococcus spp.*, Gramnegativní bakterie
Ortopedie	*Staphylococcus aureus*, CoNS, Gramnegativní bakterie
Apendektomie	Gramnegativní bakterie, anaeroby
Chirurgie žlučového ústrojí	Gramnegativní bakterie, anaeroby
Kolorektální chirurgie	Gramnegativní bakterie, *Enterococcus spp*., anaeroby
Gastroduodenální chirurgie	Gramnegativní bakterie, *Streptococcus spp*., orofaryngeální anaeroby (peptostreptokoky)
Gynekologie a porodnictví	Gramnegativní bakterie, *Enterococcus spp*., anaeroby

CoNS: koaguláza-negativní stafylokok; Spp.: species

Podle spektra účinku lze odhadnout nejběžněji používaná ATB. Těmi jsou zejména cefalosporiny I. a II. generace indikované v kardiochirurgii, neurochirurgii, při náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu a v gynekologii, které vykazují dobrý účinek na grampozitivní koky. Alternativní volbou při poměrně časté alergii na beta-laktamy jsou klindamycin a vankomycin. V kolorektální chirurgii pak uplatnění naleznou ATB s odlišným spektrem účinku – metronidazol, aminoglykosidy nebo fluorochinolony. Podávání fluorochinolonů by však nikdy nemělo být rutinní vzhledem k nárůstu rezistence některých kmenů enterobakterií v minulých letech.[73] Nejčastěji používaná ATB v profylaxi SSI jsou v následujícím textu podrobněji rozebrána.

Cefazolin

Náleží k I. generaci cefalosporinů a jedná se o jediného zástupce z této skupiny určeného k parenterálnímu použití, který je v současné době v ČR registrován.[75] Mechanismus jeho účinku spočívá stejně jako u dalších beta-laktamových ATB v porušení buněčné stěny v důsledku vazby na penicilin-binding protein (PBP), což vede k narušení zesíťování peptidoglykanových řetězců a ztenčení buněčné stěny s následnou lýzou buňky.[76] Vyznačuje se účinkem proti *Pneumococcus spp*., *Streptococcus spp*. nebo *Staphylococcus aureus* včetně CoNS. Spektrum účinku také zahrnuje *Escherichia coli* a některé druhy bakterií rodu *Klebsiella*.[75,77,78] Není však účinný na MRSA a jeho použití na pracovištích s výskytem tohoto kmene je tedy nevhodné. Díky spektru účinku je ideálním ATB používaným v profylaxi zejména ortopedických, kardiochirurgických, cévních a hrudních výkonů. Uplatnění nalézá také při operacích žaludku a sleziny, kůže a měkkých tkání.[75,77,78] Naopak při výkonech s rizikem kontaminace střevními bakteriemi jako jsou operace duodena, jater, žlučových cest, močových cest a malé pánve, není použití pouze cefazolinu opodstatněné.[75] V těchto případech je vhodné přidání metronidazolu.[77]

Vrcholových koncentrací po i. v. podání dosahuje cefazolin cca do 5 minut, jeho biologický poločas pak činí 120 minut. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 80 %. Je široce distribuován do tkání

a tělních tekutin, ale velmi těžce prostupuje do mozku.[77,78] Cefazolin je pouze minoritně metabolizován v játrech.[78] Vylučování probíhá renální exkrecí ze 70–80 % v nezměněné formě.[77] Přípustné je podání formou 5ml bolusu po dobu 3–5 minut nebo pomalé infúze, přičemž 0,5 až 1 g látky by měly být rekonstituovány v 50–100 ml fyziologického roztoku, 5% roztoku glukózy nebo sterilní vodě na injekci.[77,78] U dospělých s hmotností < 120 kg je v rámci AP doporučeno podat 2 g cefazolinu, v případě hmotnosti > 120 kg se dávka zvyšuje na 3 g.[77,79] Optimální načasování infúze je 30 minut před operačním výkonem.[79] Čas začátku operace od podání iniciální dávky by neměl přesáhnout 60 minut[77,79] Případné znovupodání dávky v průběhu operace by mělo být uskutečněno po čtyřech hodinách od dávky úvodní. [74,78]

Cefuroxim

Patří do II. generace cefalosporinů a je určen k parenterální aplikaci. Pro aplikaci *per os* byla vyvinuta jeho acetylovaná forma – cefuroxim-axetil.[75] Mechanismus účinku je shodný s cefazolinem a dalšími ATB z této skupiny a spočívá v narušení buněčné stěny.[80] Oproti I. generaci cefalosporinů se vyznačuje slabším účinkem na stafylokoky *in vitro*, v klinické praxi je však tento rozdíl zanedbatelný.[75] Dobrý účinek vykazuje na bakterie rodu *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis nebo Haemophilus influanzae.*[75,80] Problém představuje výskyt beta-laktamáza negativních, ampicilin-rezistentních kmenů *Haemophilus* (BLNAR), který v současné době v ČR dosahuje cca 5 %. Ještě vyšší rezistence je pozorována mezi bakteriemi rodu *Enterobacter* včetně *Escherichia coli*, které produkují širokospektré betalaktamázy (ESBL). Uplatnění nachází v léčbě a profylaxi močových infekcí. Bez předchozího stanovení citlivosti je však k dosažení spolehlivého účinku vhodná z důvodu nárůstu rezistentních kmenů kombinace s aminoglykosidy. Současné podání cefuroximu s metronidazolem je pak z důvodu rozšíření spektra indikováno v léčbě a profylaxi lehčích a středně těžkých nitrobřišních infekcí.[75] Mezi další indikace patří např. infekce kůže, kostí a kloubů, respirační infekce, otitidy a sinusitidy.[80,81]

Vrcholových koncentrací dosahuje cca do 2–3 minut po i. v. podání. Cefuroxim je široce distribuován do tkání a tělních tekutin včetně mozkomíšního moku.[80] Vazba na plazmatické bílkoviny je cca 33–50 %.[80,81] Metabolizován je částečně v játrech, biologický poločas je 1–2 hodiny, přičemž při snížené funkci ledvin se prodlužuje. Eliminuje se renálně, z 66–100 % v nezměněné formě.[80] Cefuroxim může být podán formou bolusu, kdy se rekonstituuje ve fyziologickém roztoku nebo v 5% roztoku glukózy. Délka podání bolusu by měla být 3–5 minut.[80,81] Další možností je podání formou intermitentní infúze trvající 15–30 minut.[80] Obvyklá profylaktická dávka u dospělých je 1,5 g podaná 30–60 minut před výkonem. Stejně jako v případě cefazolinu i u cefuroximu platí nutnost opakování dávky po čtyřech hodinách při déle trvajícím výkonu nebo výrazné krevní ztrátě.[80,82]

Amoxicilin/kyselina klavulanová (co-amoxicilin)

Amoxicilin patří do skupiny aminopenicilinů, které vznikly modifikací postranního řetězce benzylpenicilinu aminoskupinou. Tím došlo k rozšíření spektra účinku penicilinů ve vztahu ke gramnegativním bakteriím. Neúčinné však aminopeniciliny zůstávají na pseudomonády. Kyselina klavulanová se řadí k inhibitorům beta-laktamáz. Poměrné zastoupení amoxicilinu a kyseliny

klavulanové se v jednotlivých přípravcích může pohybovat od 1 : 2 až po 1 : 16.[75] Spektrum účinku zahrnuje bakterie *Escherichia coli, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* a další.[75,83] Mezi schválené indikace patří infekce kůže, močové infekce, pneumonie, otitidy nebo rhinosinusitidy. Uplatnění nalézá také při léčbě nitrobřišních infekcí a odontogenních infekcí.[83] V chirurgii se co-amoxicilin osvědčil jako vhodné ATB v profylaxi SSI u výkonů v oblasti trávicího ústrojí a močových cest.[75]

Farmakokinetické parametry amoxicilinu a kyseliny klavulanové se mírně liší. Obě látky jsou dobře distribuovány v organizmu s výjimkou centrálního nervového systému. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje u kyseliny klavulanové 25 %, u amoxicilinu pak cca 20 %.[83] Obě látky jsou částečně metabolizovány v játrech a vylučují se ledvinami v nezměněné formě a to konkrétně amoxicilin z 30–50 % a kyselina klavulanová z 25–40 %.[84] Biologický poločas amoxicilinu a kyseliny klavulanové je podobný. U dospělých osob dosahuje 0,7–1,4 hodin.[83,84] Doporučená dávka v profylaxi je 1,2–2,2 g a nutnost jejího opakování nastává už po dvou hodinách.[82,83,85] Dávka 1,2 g má být rozpuštěna v 20 ml sterilní vody na injekci nebo fyziologického roztoku v případě bolusového podání, a podávána po dobu 3 minut. Druhou možností je pak podání ve formě 100ml infúze po dobu 30 minut.[86,87]

Ampicilin/sulbaktam

Stejně jako v případě co-amoxicilinu, i zde se jedná o kombinaci aminopenicilinu a inhibitoru beta-laktamázy. Kromě inhibičního účinku se navíc sulbaktam vyznačuje také vlastním ATB působením. Jak ampicilin, tak sulbaktam se však vyznačují špatnou absorpcí z gastrointestinálního traktu a nejsou tedy vhodné k perorálnímu podání. Pro tento účel byla vyvinuta speciální molekula zvaná sultamicin, v níž jsou obě látky spojeny dvojitou esterickou vazbou. Tímto způsobem došlo ke zvýšení biologické dostupnosti až na 80 %.[75]

Mechanismus a spektrum účinku je shodné s co-amoxicilinem a zahrnuje bakterie *Staphylococcus aureus (z* CoNS je dobře citlivých asi 50 % kmenů),[75] *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, kmeny *Klebsiella*, *Acinetobakter*, *Enterobacter* a anaeroby.[75,88] Uplatnění nachází v léčbě infekcí kůže, gynekologických a nitrobřišních infekcí, dále u odontogenních infekcí a v profylaxi SSI při operacích střev, gynekologických a urologických výkonech.[88,89]

Stejně jako v případě co-amoxicilinu i u této kombinace léčiv jsou mírné rozdíly ve farmakokinetických parametrech. Jak ampicilin, tak sulbaktam jsou dobře distribuovány do tkání a tělních tekutin a metabolizují se v játrech. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 15–25 % u ampicilinu a 38 % u sulbaktamu. Biologický poločas je při normální funkci ledvin 1,0–1,8 hodin u ampicilinu a 1,0–1,3 hodin u sulbaktamu. Obě léčiva se vylučují majoritně močí.[88,89] V rámci AP je doporučeno podat 3 g ampicilin/sulbaktamu, které se rekonstituují ve sterilní vodě na injekci a podávají se i. v. v časovém intervalu do 60 minut před operací.[89,89] Opakované podání dávky je třeba provést už po dvou hodinách od dávky úvodní.[90] Podání je možné buď ve formě pomalé injekce trvající 10–15 minut, nebo infúzí na 15–30 minut.[88,89]

Vankomycin

Ze strukturálního hlediska se řadí do skupiny glykopeptidů a vyznačuje se baktericidním účinkem na většinu grampozitivních bakterií a bakteriostatickým působením na enterokoky. Úzce se váže na prekurzory buněčné stěny D-alanyl-D-alanin poriny, čímž dochází k narušení syntézy buněčné stěny s následnou lýzou buňky. Částečně také ovlivňuje permeabilitu cytoplazmatické membrány a selektivně inhibuje syntézu RNA.[91]

Ve spektru jeho účinku lze nalézt bakterie rodu *Streptococcus*, *Staphylococcus* (včetně MRSA) a *Enterococcus*. Dále má prokázaný účinek na *Clostridium difficile* a *Corynebacterium diphtheriae*. Ze spektra účinku lze odvodit terapeutické uplatnění vankomycinu. Použít jej lze při infekcích kůže a měkkých tkání, infekční endokarditidě, enterokolitidě, infekcích dolních dýchacích cest, nitrobřišních infekcích a v dalších případech.[92,93] V klinické praxi je vankomycin považován za tzv. záložní ATB a měl by být použit v případech, kdy jsou beta-laktamová ATB neúčinná.[75] V rámci profylaxe v chirurgii je uváděn často jako léčivo druhé volby při prokázané alergii na beta-laktamy nebo při kolonizaci MRSA. Vankomycin se vyznačuje dlouhým biologickým poločasem. Díky tomu obvykle 1 infúze postačuje k udržení dostatečně účinné koncentrace léčiva v organizmu až po dobu 12 hodin, a v rámci AP tak není třeba podávat další dávky.[74]

Po perorálním podání se nevstřebává, po i. v. podání je široce distribuován do tkání a tělních tekutin s výjimkou mozkomíšního moku. Vazba na plazmatické bílkoviny je cca 55 %, biologický poločas u pacientů s normální funkcí ledvin je 4–6 hodin. Vzhledem k jeho nefrotoxicitě je doporučováno monitorovat funkce ledvin.[92,93] Vankomycin není metabolizován a po i. v. podání je vylučován ze 40–100 % močí v nezměněné formě.[93] Obvyklá profylaktická dávka je 15 mg/kg a to i v případě mírné až středně závažné renální dysfunkce.[92] Vankomycin se rekonstituuje ve sterilní vodě na injekci tak, aby maximální koncentrace roztoku dosahovala 5 mg/ml. Z důvodu rizika *red-man* syndromu je nutné vankomycin podávat pomalou infúzí trvající alespoň 1 hodinu v intervalu 60–120 minut před operací.[92,93]

Klindamycin

Klindamycin vznikl modifikací struktury linkomycinu – první látky ze skupiny linkosamidů. V závislosti na druhu mikroorganizmu a koncentraci, působí bakteriostatickým až baktericidním účinkem na grampozitivní bakterie a anaeroby. Mechanismus účinku spočívá v navázání se na 50S subjednotku ribozomu a následné inhibici proteosyntézy.[94] Kromě baktericidního účinku ve vyšších dávkách, podporuje klindamycin i činnost imunitního systému. V koncentracích nižších, než je minimální inhibiční koncentrace (MIC), potlačuje proteosyntézu bakterií, jejich metabolickou aktivitu, adherenci k povrchům a produkci enzymů a toxinů. Navíc má schopnost průniku do fagocytů, kde si zachovává antibakteriální účinek a usmrcuje tak i intracelulární parazity.[95]

Spektrum účinku zahrnuje bakterie rodu *Staphylococcus* (včetně MRSA), *Streptococcus* (kromě *Enterococcus foecalis*) a některé anaeroby. Klindamycin má široké terapeutické uplatnění. Kromě léčby infekcí kůže a měkkých tkání, kostí a kloubů, gynekologických a nitrobřišních infekcí, jej lze použít také např. při infekcích dolních dýchacích cest, odontogenních infekcích, bakteriálních vaginózách, léčbě akné a dalších.[96,97] Pro parenterální použití se využívá soli ve formě fosfátu, z něhož

po aplikaci působením fosfatáz vzniká účinná aktivní forma.[95,96] Rychlost nástupu účinku po parenterálním podání závisí na aktivitě fosfatáz. V krvi působí zpravidla rychle, ve tkáních však může účinek nastupovat pomaleji.[95] V profylaktickém režimu v chirurgii je uváděn jako druhá volba namísto cefazolinu u pacientů s alergií na beta-laktamy v anamnéze.[74]

Klindamycin se velmi dobře distribuuje do kostí a moči, naopak v mozkomíšním moku jsou jeho koncentrace zanedbatelné i při aktivní meningitidě. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 94 %.[96] Metabolismus probíhá částečně ve střevě a majoritně v játrech. Biologický poločas u dospělých dosahuje cca 3 hodin. Klindamycin se vylučuje z 10 % močí a ze 4 % stolicí ve formě aktivní molekuly[96,97] Obvyklá profylaktická dávka je 0,6–0,9 g i. v. podávaná 1 hodinu před výkonem s případným opakováním dávky po 6 hodinách. Vhodná je disociace v 5% roztoku glukózy nebo fyziologickém roztoku.[96] Doporučováno je podání formou intermitentní infúze trvající 10–60 minut, přičemž její maximální rychlost by neměla přesahovat 30 mg/minutu a nejvyšší možná podaná dávka by neměla překročit 1,2 g/hodinu[96,97]

Gentamicin

Patří mezi aminoglykosidy. Mechanismus jeho účinku spočívá v ireverzibilní vazbě na 30S subjednotku bakteriálního ribozomu, čímž dochází k narušení proteosyntézy.[98] Primárně jsou aminoglykosidy používány při infekcích způsobených aerobními a gramnegativními bakteriemi, jako jsou *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*., *Enterobacter spp*., *Serratia spp*. nebo *Citrobacter spp*. Působí rovněž na grampozitivní mikroorganizmy ale podstatně méně než jiná ATB.[98,99] V klinické praxi nachází gentamicin uplatnění v léčbě závažných infekcí respiračního a urogenitálního traktu, meningitid, peritonitid nebo léčbě infekcích kostí, kůže a měkkých tkání.[99,100] V některých případech, jako je např. léčba infekční endokarditidy, je velmi výhodné jeho podání s beta-laktamy nebo glykopeptidy, jelikož dochází k synergickému účinku a zkrácení doby léčby až o několik týdnů.[95]

Gentamicin je stejně jako ostatní aminoglykosidy určen především k parenterální aplikaci, možné je však i použití topických lékových forem. Díky vysoké hydrofilitě může prostupovat skrz lipidové membrány pouze za účasti aktivního transportu. Tento děj probíhá ve velké míře zejména v proximálních tubulech ledvin a vnitřním uchu, kde se také nachází nejvyšší koncentrace gentamicinu.[95] Po i. v. podání dosahuje maximálních koncentrací za 30 minut. Primárně se distribuuje do extracelulární tekutiny, minimálně proniká do mozkomíšního moku a oční tkáně.[99] Vazba na plazmatické bílkoviny je menší než 30 %. Vyznačuje se nízkým distribučním objemem, u dospělých cca 0,20–0,37 l/kg.[99,100] Při edematózních stavech se distribuční objem zvyšuje, při dehydrataci naopak snižuje.[99] Podléhá pouze minimálnímu metabolismu.[99] Při normálních renálních funkcích je jeho biologický poločas 2 hodiny a vylučován je močí ze 70 % v nezměněné formě.[99,100] Renální clearance je závislá na stavu funkce ledvin.[101]

V rámci AP se uplatňuje obvykle podání 5 mg/kg v časovém intervalu 1 hodinu před operací.[99] Dávkování je založeno na skutečné tělesné hmotnosti (TBW), pokud hmotnost pacienta nepřesahuje 20 % ideální tělesné hmotnosti (IBW). V případě, že hmotnost pacienta nevyhovuje tomuto kritériu, při výpočtu dávky (DW) se postupuje podle vzorce: DW = IBW + 0,4 x (TBW – IBW).[74,99] Jednotlivá

dávka by měla být disociována v 50–200 ml 5% roztoku glukózy nebo fyziologického roztoku a podávána infúzí po dobu 30–120 minut. Dávka nižší než 0,8 g může být podána formou 3–5 minut trvajícího bolusu.[100,101] Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu a známým závažným nežádoucím účinkům se při podávání gentamicinu uplatňuje terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM).[74,99,100]
Dalším aminoglykosidem, který může být použit v rámci AP je amikacin.[82] Vyznačuje se slabším účinkem než gentamicin ale zároveň i nižší toxicitou. Kromě toho účinně působí na gentamicin-rezistentní kmeny bakterií.[95]

Metronidazol

Patří do skupiny imidazolů substituovaných nitro- skupinou a kromě antibakteriálního účinku na anaeroby má také antiprotozoální účinek. Jedná se o proléčivo se schopností pronikat dovnitř anaerobních buněk, kde redukcí nitro- skupiny na nitroso- skupinu vzniká produkt, který se kovalentně váže na DNA, kterou tak poškozuje a současně inhibuje její další syntézu.[102]
Dobře citlivé k metronidazolu jsou grampozitivní i gramnegativní anaeroby jako např. *Clostridium spp*., *Bacteroides spp*., *Peptococcus spp*. nebo *Peptostreptococcus spp*. Primárně citlivé jsou také *Helicobacter pylori* a *Campylobacter spp*.[103] Uplatnění nachází v léčbě infekcí způsobených výše uvedenými bakteriemi, zejména gynekologických a nitrobřišních.[103,104,105] Dále se uplatní v terapii infekcí kůže a měkkých tkání, endokarditid, meningitid, amébických disentérií, trichomoniáz a v mnoha dalších indikacích.[103,105] V chirurgii se používá v rámci AP nejčastěji u kolorektálních a gynekologických výkonů.[103,104,105] V profylaxi smíšených anaerobně-aerobních infekcí je vhodná jeho kombinace s dalším ATB s účinností na aeroby (beta-laktamy nebo aminoglykosidy).[104] V případě kolorektální chirurgie se lze v rámci AP setkat také s perorálním užitím metronidazolu po mechanické přípravě střev.[103]
Má dobrou biologickou dostupnost i po perorálním podání a dobře se distribuuje do tkání a tělních tekutin. Jeho koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá koncentraci v plazmě.[103] Vazba na plazmatické bílkoviny je menší než 20 %. Metronidazol je metabolizován v játrech a působí jako inhibitor CYP2C9. Biologický poločas je u zdravých dospělých asi 8 hodin, při zhoršené funkci jater se prodlužuje. Vylučován je z 60–80 % močí a z 6–15 % stolicí.[103,105]
V profylaxi kolorektálních chirurgických výkonů je po mechanické úpravě střeva možné podat perorálně 1 g ve třech dávkách po 6–8 hodinách se zahájením podání v předvečer operace. V případě i. v. podání je obvyklá profylaktická dávka u dospělého jedince 0,5 g podaná 60 minut před výkonem.[74] Podání metronidazolu by mělo být uskutečněno formou infúze trvající 30–60 minut.[103] Rekonstituuje se v 5% roztoku glukózy nebo fyziologickém roztoku.[106]

Ciprofloxacin

Přísluší ke druhé generaci fluorochinolonů. Znemožňuje replikaci bakteriální DNA navázáním se na enzymy DNA-gyráza (topoisomeráza II) a topoisomeráza IV. Substitucí základní struktury chinolonů fluorem došlo k výraznému posunutí účinku směrem ke gramnegativním mikroorganizmům, nicméně účinek proti *Staphylococcus spp*. (včetně CoNS) zůstává částečně zachován.[107] Ciprofloxacin vykazuje baktericidní účinek i na bakterie rodu *Enterobacter*, *Haemophilus*, *Legionella* a *Moraxella*. Dobrou

citlivost vykazují i *Bordatella pertussis* a *Bacillus anthracis*.[108] Použít jej lze při infekcích způsobených gramnegativními bakteriemi v oblasti dolních cest dýchacích, močových cest, nitrobřišních infekcích, dále infekcích kůže a měkkých tkání, kostí a kloubů, maligní *otitis externa* a při mnoha dalších.[108,109,110] Ciprofloxacin je také považován za jedno z nejúčinnějších léčiv působících proti *Pseudomonas aeruginosa* a zároveň jediné protipseudomonádové ATB, které je možné užít perorálně. Problém však představuje nárůst rezistence některých bakteriálních kmenů včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Jedná se zejména o bakterie rodu *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*.[108] K nárůstu rezistence v uplynulém desetiletí mimo jiné přispělo rutinní předepisování a výrazné nadužívání fluorochinolonů a to i v profylaktických režimech. Preskripce fluorochinolonů v klinické praxi by tak měla být založena na racionálních zásadách, nejlépe by měla podléhat schválení ATB střediska a měla by být odsouhlasena primárně za podmínek stanovení bakteriální citlivosti.[111]

Ciprofloxacin je široce distribuován do tkání, kde jeho koncentrace obvykle přesahuje sérovou koncentraci. Nejvíce proniká do ledvin, žlučníku, jater, plic, prostaty a pohlavních orgánů. Průnik do mozkomíšního moku je cca 10 % a při zánětu se zvyšuje.[109] Vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje mezi 20 a 40 %. Distribuční objem je 2,1–2,7 l/kg.[109,110] Metabolizován je v játrech a působí jako inhibitor CYP1A2.[112] Biologický poločas je u dospělých 2–6 hodin. Vylučuje se z části do moči (30–70 %) a z části do stolice (15–35 %).[109,110] Obvyklá dávka v profylaxi odpovídá 0,4 g a měla by být podána 120 minut před výkonem.[74,109] Ciprofloxacin lze ředit v 5% roztoku glukózy nebo fyziologickém roztoku.[105,109] Délka infúze by měla být alespoň 60 minut.[109,110]

2.2.3.2.3. Optimální dávkování

Vhodně zvolená dávka je jedním z atributů správné AP, jelikož pomáhá dosáhnout adekvátních sérových a tkáňových koncentrací a jejich udržení po celou dobu chirurgického výkonu. Při volbě optimální dávky je třeba uvažovat jak farmakokinetické vlastnosti daného léčiva, tak specifické charakteristiky pacienta.[74] Mezi ty náleží zejména věk, renální funkce a tělesná hmotnost.[70] U některých ATB jsou stanoveny fixní dávky pro všechny dospělé jedince. Existují však taková, u nichž by mělo být dávkování stanoveno ideálně dle hmotnosti pacienta. U obézních jedinců (zejména trpících morbidní obezitou) dochází vlivem většího podílu tukové tkáně k vyššímu distribučnímu objemu lipofilních léčiv (např. vankomycin), což při podání stejných dávek jako u pacientů s normální tělesnou hmotností může vést k dosažení subterapeutických koncentrací a selhání profylaxe. Opačný případ pak může nastat při podání hydrofilních léčiv (např. aminoglykosidů), kdy naopak hrozí excesivní hladiny léčiva v organizmu a zvýšení rizika zejména na dávce závislých nežádoucích účinků.[74] Kromě toho představuje obezita sama o sobě rizikový faktor SSI a tím více je třeba množství podané látky u těchto pacientů pečlivě zvažovat.[113] Ve studii obézních pacientů podstupujících gastroplastiku byly detekovány hladiny cefazolinu při podání 1 g látky trvale pod MIC a zároveň u nich byl zaznamenán vyšší výskyt SSI oproti skupině pacientů, kterým byla podána dvojnásobná dávka.[114] Indikace dvojnásobné dávky může u obézních pacientů zaručit srovnatelné sérové koncentrace jako podání standardních dávek u pacientů s normální tělesnou hmotností.[115] Některá zdravotnická zařízení standardizovala dávku 2 g cefazolinu pro všechny dospělé pacienty. U těch s hmotností nad 120 kg se dávka navyšuje až na 3 g.[74,116] U vankomycinu je při standardní funkci ledvin doporučena

dávka 15 mg/kg, gentamicinu se za dodržení hmotnostních kritérií, které byly popsány výše, podává 5 mg/kg.

V rámci AP je upřednostňováno podání jedné dávky, nejčastěji do 60 minut před incizí. Pokud dojde k podání dalších dávek, AP by měla být ukončena do 24 hodin od podání dávky úvodní.[116,117] V případě, že čas operace přesáhne dvojnásobek biologického poločasu podaného ATB nebo dojde k výrazným krevním ztrátám, je k udržení adekvátní koncentrace v séru a tkáních nezbytné opakované podání léčiva. Časový interval nutný k opakování dávky je pro jednotlivá ATB různý a je nutné měřit jej od podání první dávky, nikoli od začátku operace. Např. pro cefazolin platí za běžných okolností opakování dávky po 4 hodinách, pro co-amoxicilin je interval ještě kratší – 2 hodiny. U ATB s dlouhým biologickým poločasem, jako jsou vankomycin, metronidazol a ciprofloxacin, obvykle není nutné podat další dávku. Rovněž při podání gentamicinu stačí díky jeho tendenci ke kumulaci v organizmu a postantibiotickém účinku aminoglykosidů podat jednu dávku [74]

2.2.3.2.4. Ideální cesta podání

V roce 2016 byla i.v. aplikace ATB v akutní chirurgii nejčastější cestou podání a to až v 94,2 % akutních chirurgických výkonů.[117] Aplikace ATB přímo do žíly je považována za nejideálnější, jelikož zaručuje rychlé, spolehlivé a předvídatelné dosažení sérových a tkáňových koncentrací.[74] V oční chirurgii se využívá také intrakamerálního podání ATB (přímé aplikace do přední oční komory).[118] Ve stomatologii se pak často lze setkat také s perorálním užitím ATB např. v rámci profylaxi infekční endokarditidy.[119]

Co se topických přípravků s obsahem ATB týká, nebyla jejich bezpečnost a účinnost v profylaxi SSI jasně stanovena a jejich rutinní použití nelze doporučit.[74] Přesto je jejich preskripce v této indikaci poměrně častá.[70] Ve většině studií byl však prokázán pouze minimální nebo žádný benefit jejich použití a k získání kvalitních průkazných dat je třeba dalšího výzkumu.[120,121,122] Poměrně zajímavou metodou je aplikace topických přípravků s obsahem vankomycinu a gentamicnu přímo do sterna v rámci prevence infekce mediastina v kardiochirurgii.[74] Jedna z prvních randomizovaných studií zkoumající vliv lokálně aplikovaného gentamicinu v kardiochirurgii ukázala, že incidence infekcí mediastina byla mírně nižší ve skupině, které byl gentamicin lokálně podán oproti kontrolní skupině pacientů. Statisticky významný rozdíl však nalezen nebyl.[123] Výsledkem jiné randomizované studie, která byla publikována ve stejném období bylo zjištění, že v případě topické aplikace gentamicinu společně se standardní AP byl výskyt SSI nižší, než když byla podávána pouze standardní i. v. AP.[124] Autoři obou zmíněných studií doporučují další výzkum v této oblasti.[123,124] Jednou z nevýhod tohoto postupu je dále skutečnost, že při lokální aplikaci ATB dochází ke zvýšenému riziku vzniku bakteriální rezistence.[125]

U i.v. aplikace ATB je dále nutné zvážit způsob podání ve smyslu kontinuální infúze nebo bolusu. Kontinuální infúze znamená podání ATB disociovaného nejčastěji v 50–100 ml nosného roztoku po dobu 30–60 minut. Naproti tomu bolusové podání představuje podání ATB v menším objemu nosného roztoku a v kratším čase, obvykle 1–5 minut. Širokospektré peniciliny mohou být bezpečně aplikovány formou bolusu. U některých ATB je však nutné podání formou déletrvající infúze, jelikož

jejich rychlé podání je spojováno s výskytem závažných nežádoucích účinků. Jedná se např. o vankomycin, ciprofloxacin, klindamycin nebo metronidazol.[126]

2.2.3.2.5. Čas podání první dávky

ATB by mělo být podáno tak, aby jeho sérová a tkáňová koncentrace převyšovala MIC od začátku řezu až po uzavření rány a ukončení chirurgického výkonu.[117] Toho lze docílit vhodným načasováním podání první dávky, přičemž hlavní zohledňovanou charakteristikou je biologický poločas použitého léčiva. V současnosti se za optimální načasování iniciální dávky AP považuje podání léčiva do 60 minut před začátkem chirurgického výkonu. Léčiva s delším biologickým poločasem a delším časem infúze, jako jsou vankomycin nebo fluorochinolony, mohou být podány až 120 minut před incizí.[74]

Metaanalýza zahrnující celkem 54 522 pacientů, kterým byla podána v rámci profylaxe ATB s různě dlouhým biologickým poločasem, pak ukázala, že riziko SSI je až pětkrát vyšší, pokud je první dávka ATB podána více než 120 minut před výkonem a téměř dvojnásobné při podání léčivé látky až po provedení řezu.[127]

Ačkoliv oba zmíněné časové odstupy (60 nebo 120 minut před incizí) jsou doporučovány i v nejaktuálnějších verzích směrnic CDC a WHO, přesný optimální čas podání první dávky zůstává nejasný.[36,65] Např. v rozsáhlé prospektivní švýcarské studii bylo zjištěno, že profylaktické podání cefuroximu v čase 0–30 minut před operací je spojeno s nejnižším rizikem SSI, což zpochybnilo předchozí randomizovanou, kontrolovanou studii a pokyny WHO, které nedoporučovaly podávání ATB v intervalu kratším než 30 minut před operací ani u ATB s krátkým biologickým poločasem, jako je právě cefuroxim.[128] Jiná švýcarská studie s cefuroximem nenalezla signifikantní rozdíl ve snížení rizika při podání v kratším časovém úseku před operací oproti delšímu a autoři nedoporučovali podávat AP v intervalu kratším, než 30–60 minut před operací.[129]

2.2.3.2.6. Ideální délka profylaxe

Profylaktické podávání ATB by mělo trvat co nejkratší dobu. U většiny chirurgických výkonů není třeba postoperačních dávek a podávání ATB by mělo být ukončeno do 24 hodin.[117] Ani přítomnost močových katétrů není důvodem k dalšímu prodlužování AP.[74] Podle rozsáhlé nedávno realizované studie zahrnující 79 058 pacientů, bylo prodloužení AP nad 24 hodin spojeno s vyšší šancí na rozvinutí akutního poškození ledvin a infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile*. Zároveň také nedošlo k dalšímu snížení výskytu SSI.[130]

Podání AP v režimu jedné dávky se jeví jako přínosné v mnoha směrech a to jak z finančního, tak zdravotního hlediska. Asociováno je s nižším rizikem bakteriální rezistence, rozvojem superinfekcí, toxicitou léčiva a také samozřejmě s nižšími náklady.[131,132] Tento postup však nelze uplatnit vždy. V rámci randomizované kontrolované studie zahrnující 838 pacientů podstupujících koronární bypass, byla zaznamenána vyšší incidence SSI ve skupině, jíž byla podána pouze jedna dávka cefazolinu, oproti skupině, které byla AP prodloužena na 24 hodin a to v poměru 7 : 3.[131]

Poměrně častým jevem v kardiochirurgii bylo prodlužování AP až nad rámec 48 hodin, tento postup se však ukázal z hlediska redukce SSI jako neúčinný.[133]

2.2.4. Specifika ortopedie a traumatologie

Vzhledem k největšímu zastoupení ortopedických a traumatologických operací ve výzkumnému souboru, je část práce zaměřená detailněji na tuto oblast chirurgie. Postoperační SSI jsou jednou z nejnákladnějších komplikací ortopedických chirurgických výkonů. V jejich důsledku dochází k prodlužování pacientova pobytu v nemocnici, zvyšování počtu následných rehospitalizací a zřetelnému snížení kvality života.[134]

Pacienti podstupující ortopedický výkon mají obecně nejvyšší riziko SSI ze všech chirurgických pacientů.[135] V závislosti na typu operace se incidence SSI pohybuje v rozmezí 1,2 % u výkonů v oblasti chodidla až po 10 % při operacích zlomeniny kyčle.[136,137]

2.2.4.1. Rizikové faktory v ortopedii

Rizikové faktory SSI v ortopedii zahrnují jak faktory operace (antiseptická příprava, délka výkonu, chirurgická technika a další), tak faktory na straně pacienta (věk, kouření, ASA skóre a další). Stručný přehled známých a potenciálních rizikových faktorů je shrnut v Tabulce 5.[138] Neopomenutelným rizikovým faktorem u tohoto typu výkonu je implantace cizího materiálu ve formě např. fixátorů zlomenin či kloubních a kyčelních náhrad.[139] Tělu nevlastní materiály, jakých je používáno při výrobě endoprotéz, působí cytotoxicky a narušují funkci imunitního systému. Spojovány jsou také se snadnější formulací bakteriálního biofilmu, což je spojeno s častou bakteriální rezistencí a horší penetrací ATB do potřebné oblasti.[74,140]

Tabulka 5: Rizikové faktory SSI v ortopedii a asociace potvrzená na základě literatury

Rizikový faktor	Asociace
Mužské pohlaví	Potvrzeno
Věk	Potvrzeno
Obezita	Potvrzeno
Malnutrice a hypoalbuminémie	Potvrzeno
Kouření tabáku	Potvrzeno
Anémie	Pravděpodobně; ve fázi dalšího výzkumu
Koagulopatie	Pravděpodobně; ve fázi dalšího výzkumu
DM	Potvrzeno
Revmatoidní artritida	Potvrzeno
Maligní onemocnění	Nepotvrzeno
Terapie steroidy	Potvrzeno
ASA II–III	Potvrzeno
Staphylococcus aureus pozitivita	Pravděpodobně; ve fázi dalšího výzkumu
Intraartikulární injekce	Nepotvrzeno
Předchozí septická artritida	Pravděpodobně; ve fázi dalšího výzkumu
Deprese	Potvrzeno
Délka operačního výkonu	Potvrzeno
Délka hospitalizace	Pravděpodobně; ve fázi dalšího výzkumu
Transfúze	Potvrzeno
Dědičnost	Nepotvrzeno

SSI: infekce v místě chirurgického výkonu; DM: diabetes mellitus (1. a 2. typ); ASA: American Society of Anesthesiologists skóre)

V případě pacientů podstupujících endoprotetiku je třeba uvést, že míru vysokého rizika mají ti, v jejichž anamnéze se vyskytuje septická artritida daného kloubu či erysipel na dolní končetině u náhrady kolenního kloubu. Za vysoce rizikové jsou považováni také pacienti s revmatoidní artritidou.[140]

Nejběžnějším mikroorganizmem zodpovědným za SSI v ortopedii je *Staphylococcus aureus*. Pacienti, kteří jsou bacilonosiči kmene MSSA nebo MRSA, mají vyšší pravděpodobnost invazivní infekce způsobené touto bakterií. V rámci prevence se jeví účinným opatřením screening a dekolonizace MRSA před provedením chirurgického výkonu za použití intranasálního mupirocinu nebo chlorhexidinu.[74,141]

2.2.4.2. Preventivní opatření v ortopedii

2.2.4.2.1 Antibakteriální profylaxe

Nejčastějšími původci SSI v ortopedii jsou mikroorganizmy izolované z kůže – *Staphylococcus aureus*, CoNS včetně *Staphylococcus epidermidis,* gramnegativní bakterie a beta-hemolytické streptokoky. Nejčastěji doporučovaným ATB je cefazolin a jako druhá volba pak vankomycin nebo klindamycin. V rámci ortopedických výkonů se nedoporučuje praktikovat AP u výkonů klasifikovaných jako čisté, bez implantace cizího materiálu.[74]

Dle Americké akademie ortopedických chirurgů (AAOS) je možné namísto cefazolinu alternativně podat cefalosporin II. generace – cefuroxim.[142] Vzhledem k rostoucímu trendu v počtu infekcí způsobených *Clostridium difficile* při podání cefalosporinů, došlo v minulých letech k přehodnocení léčby první linie. Některé profylaktické režimy upřednostňují místo cefalosporinů podání co-amoxicilinu nebo peniciláza-rezistentního penicilinu – flucloxacilinu, kombinovaného s gentamicinem, případně kombinaci teikoplaninu s gentamicinem.[143] V univerzitní nemocnici v Leicesteru vedla např. změna ve prospěch co-amoxicilinu ke snížení počtu pacientů kolonizovaných *Clostridium difficile* až o 80 %.[144]

Načasování první dávky se nijak zvlášť neodlišuje od obecných doporučení a odpovídá tedy podání do dvou hodin před incizí.[145,146] Jedná-li se o otevřené a komplikované zlomeniny, důležité je co nejčasnější podání ATB od okamžiku, kdy došlo k úrazu.[147] Většina zdrojů se shoduje na časovém horizontu tří hodin.[148,149] Nedávná retrospektivní studie zahrnující 148 pacientů s otevřenou zlomeninou však ukázala signifikantně nižší počet infekcí, pokud bylo ATB podáno do 66 minut od zranění. Okamžitá aplikace ATB zajistila dostatečné koncentrace léčiva v měkkých tkáních až po dobu pěti dnů.[150]

Ohledně délky profylaxe obecně panuje shoda, že by podávání ATB nemělo přesahovat 24 hodin a to i při současném zavedení drénů či katétrů.[140,151] V uskutečněných studiích zabývajících se délkou AP u pacientů podstupujících totální endoprotézu kyčelního nebo kolenního kloubu nebyl nalezen signifikantní rozdíl v počtu SSI při 24hodinovém a vícedenním podávání ATB.[152,153] Existují důkazy o tom, že podání ATB v režimu jedné dávky je dostatečné.[154] V klinické praxi se však tato skutečnost

příliš neodráží. Na vině může být neznalost nejaktuálnějších vědeckých poznatků, neochota měnit zažité postupy či obavy z možné infekce.[147]

2.2.4.2.2 Použití ATB ošetřeného materiálu a irigace

Po aseptické přípravě operačního místa se velmi často používá ve snaze snížení rizika kontaminace rány přikládání přilnavých chirurgických roušek na místo plánovaného řezu. Tyto roušky mohou být impregnované antimikrobiální látkou, nejčastěji jodoformem.[155] Z výsledků nedávných metaanalýz však vyplynulo, že tento postup pro prevenci SSI není nutný, avšak při velkých ortopedických výkonech, jako jsou zejména artroplastiky, může použití adhezivní roušky usnadnit přípravu operačního pole a zamezit mikrobiální kontaminaci místa, za předpokladu, že bude po celou dobu operačního výkonu kontrolována těsná přilnavost roušky.[36,65]

Jako nosiče ATB při artroplastikách jsou používány spongiózní kostní štěpy nebo kostní cement. Již koncem 60. let minulého století byla provedena první primoplastika s implantací kostního cementu za použití směsi gentamicinu s metakrylátem. Pozdější studie však odhalily jisté nedostatky takto upraveného materiálu a systémové podávání ATB se v rámci prevence infekcí oproti impregnovanému cementu ukázalo daleko efektivnější. Současný trend nedoporučuje použití ATB ošetřeného kostního cementu při nekomplikovaných primárních kolenních a kyčelních náhradách.[142] Bez celkově podávaných ATB je impregnovaný cement spojen s vyšším výskytem povrchových infekcí. Výhodné se jeví jeho použití při reimplantacích po aseptickém uvolnění v prevenci infekcí hlubokého prostoru, kdy bylo zaznamenáno pouze 1,82 % SSI oproti 4 %, když k jeho použití nedošlo.[156]

Intraoperační zavlažování rány je široce praktikováno na konci operace těsně před uzavřením rány, aby se snížilo riziko SSI. Kromě toho, že roztok používaný k zavlažování odstraňuje fyzické nečistoty, koagula a tělní tekutiny, přidá-li se do něj vhodná antiseptická látka či ATB, vyznačuje se také antimikrobiálním působením.[138] Důkazy k tomuto tématu hodnotila WHO prostřednictvím metaanalýzy, která neprokázala signifikantní rozdíl v incidenci SSI mezi výplachem rány fyziologickým roztokem a neaplikováním tohoto postupu před uzavřením rány. V případě použití roztoku s obsahem jod-povidonu při čistých a čistě-kontaminovaných chirurgických výkonech, pak došlo ke snížení rizika SSI oproti fyziologickému roztoku.[65,157] Jod-povidon je upřednostňován před tekutými irigačními roztoky s obsahem ATB a antiseptik. Vyznačuje se nízkou toxicitou[36] a nehrozí zde nebezpečí rozšíření bakteriální rezistence.[157]

3. PRAKTICKÁ ČÁST

3.1. Metodika

3.1.1. Uspořádání studie

V rámci diplomové práce byla provedena průřezová observační studie, na níž se podíleli zástupci FaF UK a vybraného nemocničního zařízení (v čele s klinickou farmaceutkou nemocnice), v němž byl uskutečňován sběr dat. V období od 2. do 23. října 2019 byly zaznamenávány údaje o každém provedeném chirurgickém výkonu v dané nemocnici a následně vybráni pacienti, kteří splňovali níže uvedená kritéria pro zařazení do výzkumu:

- věk ≥ 18 let,
- operační výkon v oblasti obecné chirurgie (OCHIR) nebo ortopedie a traumatologie (ORT),
- souhlas s výzkumem.

Studie probíhala v nemocničním zařízení s celkovým počtem 609 lůžek. Průměrný přepočítaný počet zaměstnanců nemocnice v roce 2017 činil 1 375,39; z toho 174,44 bylo lékařů. V dané nemocnici jsou realizovány zákroky v oblasti obecné chirurgie (OCHIR) – gynekologie (GYN), urologie (URO), výkony v oblasti břicha a cév + resekce prsu (CHIR) a výkony traumatologické a ortopedické (ORT). Břišní chirurgie konkrétně zahrnovala cholecystektomie, apendektomie, parciální resekce střev, kolorektální výkony a hernioplastiky. Do cévní chirurgie byly zařazeny operace varixů včetně hemoroidů.

Veškerá činnost probíhala se souhlasem Etické komise FaF UK.

3.1.2. Sběr dat

Jednalo se o kvantitativní výzkum, který byl uspořádán do dvou částí. Pro první část šetření byl vyvinut specifický tištěný formulář ohledně AP, který byl ručně vyplňován zdravotnickými pracovníky. Preferováno bylo vyplňování lékaři. Formulář zahrnoval identifikační údaje pacienta, diagnózu, souhlas pacienta s využitím dat k výzkumu, údaje o typu, času začátku a konce prováděného operačního zákroku. Dále obsahoval položku, zda byla u pacienta uplatněna AP. Pokud ano, bylo ve formuláři nutné vyplnit název ATB, podanou dávku, ředění, cestu a způsob podání (bolus či infúze), čas zahájení a čas ukončení infúze. Tyto položky bylo nutné vyplnit pro první až třetí dávku ATB. Pokud byly podány ještě další dávky, bylo nutné opět vyplnit název ATB, podanou dávku, ředění, cestu a způsob podání a také frekvenci dávek. Následně byl tištěný formulář přepisován do elektronického a pomocí MS Excel forms údaje převedeny do programu MS Excel.

V druhé části šetření bylo pracováno prostřednictvím nemocničního informačního systému (NIS) se zdravotnickou dokumentací, kde byly dohledávány informace z anamnézy pacientů ohledně rizikových faktorů SSI. Údaje byly zapisovány do elektronického formuláře MS Excel forms a automaticky převedeny do programu MS Excel. Konkrétně byla získávána tato data: datum narození, výška + tělesná hmotnost, počet vykouřených cigaret za den, probíhající infekční onemocnění, imunosupresivní terapie a DM v anamnéze, přítomnost cizího materiálu v těle, délka hospitalizace, obdržení krevní transfúze během operace, délka operace, ASA skóre. Z údajů o datu

narození byl zjištěn věk pacienta a pomocí výšky a tělesné hmotnosti vypočítán BMI. Dle hodnoty BMI byli pacienti rozděleni do skupin podvyživených, pacientů s normální tělesnou váhou, nadváhou a obézních (stupeň 1, 2 nebo 3). Na základě tohoto údaje byl odhadnut stav výživy ve smyslu podvýživy či obezity. Dle počtu vykouřených cigaret za den bylo identifikováno, zda se jedná o aktivního uživatele tabáku – kuřáka, přičemž už při spotřebě jedné cigarety denně spadal pacient do kategorie kuřák. Elektronický formulář obsahoval též údaj o MUST a ASA skóre. Vzhledem k nekompletnímu přístupu do NIS a nemožnosti dohledat některé informace, byli lékaři požádáni o doplnění údajů alespoň ohledně ASA skóre (k odhadu celkového anesteziologického rizika) a hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) před operací pro posouzení probíhajícího zánětu v organizmu. Tyto údaje byly ručně dopisovány na tištěný formulář k AP.

3.1.3. Analýza dat

Každému pacientovi byl při vstupu do studie přidělen unikátní kód, díky němuž došlo ke spárování obou vyhodnocovaných formulářů. V programu MS Excel byla data následně analyzována metodami deskriptivní statistiky (aritmetický průměr, medián, minimum, maximum, absolutní četnost, relativní četnost). Po vyhodnocení byly výsledky srovnány se dvěma referenčními standardy ohledně AP. Referenčním standardem pro posouzení shody s EBM byla aktuální verze doporučených postupů ohledně AP společnosti ASHP (ASHP-G)[74], publikovaná v roce 2013. Druhým srovnávacím měřítkem byla upravená verze doporučených postupů na základě rešerše nejnovějších vědeckých poznatků (LSK[158]). Posuzována byla zejména indikace AP, výběr ATB, adekvátnost dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti pacienta a opakování dávky při dlouhotrvající operaci či velkých krevních ztrátách, načasování první dávky, cesta a způsob podání, délka infúze a celková délka AP. ASHP-G[74] neuvádějí doporučenou dávku co-amoxicilinu, doxycyklinu a meropenemu. Při posouzení adekvátnosti dávky těchto ATB bylo proto vycházeno z informací uvedených v souhrnu údajů o přípravku (SPC) léčivých přípravků s obsahem daných látek a z další dostupné litearury.[75,81] Stejně tak bylo stejných zdrojů využito i při zjišťování biologického poločasu léčiv pro posouzení nutnosti opakování dávky při déle trvajících operacích a při hodnocení délky infúze.

Veškerá data byla anonymizována a standardním způsobem ochráněna.

3.2. Výsledky

3.2.1. Charakteristika výzkumného souboru

Celkem bylo do výzkumu zařazeno 170 pacientů. Ve výzkumném souboru bylo zaznamenáno větší zastoupení žen než mužů, konkrétní čísla ukazuje Tabulka 6.

Tabulka 6: Zastoupení pohlaví ve výzkumném souboru (D = 170)

Pohlaví	N	%
Ženy	91	53,5
Muži	79	46,5
Celkem	170	100,0

D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; %: relativní četnost

Subjekty hodnocení byly dle věku rozděleny do tří kategorií. První skupina zahrnovala pacienty v produktivním věku, 18–64 let, do druhé spadali pacienti ve věku 65–74 a třetí kategorie zahrnovala skupinu ve věku 75–95 let. Četnost v rámci jednotlivých skupin ukazuje Tabulka 7.

Tabulka 7: Rozdělení výzkumného souboru z hlediska věku (D = 170)

Věkové rozmezí (roky)	N	%
18–64	91	53,5
65–74	42	24,7
75–95	37	21,8
Celkem	170	100,0

D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; %: relativní četnost

Průměrný věk byl 60,4 ± 16,1 let. Nejmladší osobě bylo 18 let, nejstarší pacient zařazen do výzkumu měl v době šetření 92 let. V závislosti na pohlaví byl průměrný věk víceméně podobný. Detailněji věkové zastoupení ukazuje Tabulka 8.

Tabulka 8: Průměrný věk (roky) ve výzkumném souboru (D = 170)

	Med.	AR	SD	Min.	Max.
Muži	61,0	59,9	15,5	18,0	88,0
Ženy	64,0	60,0	17,1	21,0	92,0
Celkem	62,0	60,4	16,1	18,0	92,0

D: denominátor (100 %); Med.: medián; AR: aritmetický průměr; SD: směrodatná odchylka; Min.: minimum; Max.: maximum

Alespoň jeden z analyzovaných rizikových faktorů se vyskytl u 143 (84,1 %) pacientů. Naopak žádný rizikový faktor nebyl zaznamenán ve 27 (15,9 %) případech. Všechny rizikové faktory se však podařilo dohledat pouze u 134 pacientů. U žen nebyl žádný rizikový faktor zaznamenán častěji než u mužů, ale zároveň byl u nich častější výskyt více než jednoho rizikového faktoru. Konkrétní údaje o počtu rizikových faktorů v závislosti na pohlaví ukazuje Tabulka 9.

Tabulka 9: Počet rizikových faktorů SSI u jedné osoby v závislosti na pohlaví (D = 134)

RF	Ženy: N (%)	Muži: N (%)
0	14 (10,5)	4 (3,0)
1	15 (11,1)	24 (17,9)
> 1	43 (32,1)	34 (25,4)
Celkem	72 (53,7)	62 (46,3)

D: denominátor (100 %); RF: rizikový faktor; N: absolutní četnost; %: relativní četnost

Nejčastějším rizikovým faktorem byla přítomnost zdravotnického materiálu v těle, který se vyskytl u 94 (56,6 %) pacientů, častěji u mužů. Následovala obezita 1., 2. či 3. stupně, konkrétně u 55 (33,3 %) pacientů, s vyšším výskytem u žen. Ve 31 (19,3 %) případech bylo zaznamenáno kouření. Nejméně časté bylo podání krevní transfúze, které bylo realizováno pouze u jednoho (0,6 %) pacienta. Podrobnější zastoupení rizikových faktorů v populaci v závislosti na pohlaví je patrné z Tabulky 10.

Tabulka 10: Výskyt rizikových faktorů SSI ve výzkumném souboru (D = 170)

RF	ANO: N (%)	Ženy: N	Muži: N	NE: N (%)	Nezjištěno: N
Stav výživy	58 (35,2)	37	21	107 (64,8)	5
Obezita	55 (33,3)	36	19		
Podvýživa	3 (1,8)	1	2		
Kouření	31 (19,3)	14	17	130 (80,7)	9
Probíhající infekce s ATB	7 (4,1)	4	3	163 (95,9)	0
Imunosupresivní terapie	5 (2,9)	3	2	165 (97,1)	0
DM v anamnéze	24 (14,6)	11	13	140 (85,4)	6
Délka hospitalizace ≥ 1 den	13 (8,3)	5	8	144 (91,7)	13
Cizí materiál v těle	94 (56,6)	45	49	72 (43,4)	4
Krevní transfúze během	1 (0,6)	1	0	169 (99,4)	0
Délka operace > 120 minut	9 (5,4)	6	3	159 (94,6)	2
ASA ≥ III	29 (19,7)	12	17	118 (80,3)	23

SSI: infekce v místě chirurgického výkonu; D: denominátor (100 %); RF: rizikový faktor; N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; DM: diabetes mellitus (1. a 2. typ); ASA: American Society of Anesthesiologists skóre

3.2.2. Statistické vyhodnocení cílů

Četnost chirurgických výkonů dle typu

Celkový počet chirurgických výkonů, které byly do výzkumu zahrnuty byl 170. Stručný přehled počtu výkonů podle vysílajícího oddělení je uveden v Tabulce 11., detailnější rozdělení dle konkrétního typu výkonu pak ukazuje Tabulka 12.

Tabulka 11: Počet provedených chirurgických výkonů dle odesílajícího oddělení (D=170)

Oddělení	Počet provedených chirurgických výkonů: N (%)
ORT	71 (41,8)
OCHIR	99 (58,2)
GYN	19 (11,2)
CHIR	48 (28,2)
URO	32 (18,8)
Celkem (D)	170 (100,0)

D: denominátor; N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; URO: urologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu.

Tabulka 12: Zastoupení chirurgických výkonů ve výzkumném souboru dle typu (D=170)

Typ výkonu	Počet výkonů (N)
ORT	**71**
Primoimplantace TEP kolene	20
Primoimplantace TEP kyčle	8
Reimplantace TEP	3
Revize TEP	1
Otevřená repozice zlomeniny	11
Zavřená repozice zlomeniny	11
Odstranění osteosyntetického materiálu	2
Náhrada osteosyntetického materiálu	2
Artroskopie	7
Artrodéza	2
Resutura šlachy/svalu	3
Fixace vyvráceného zápěstí	1
GYN	**19**
Hysterektomie/salpingektomie/adnexektomie	11
Myomektomie	1
Cystektomie	2
Uretropexe	2
Císařský řez	1
Excize vulvy	1
Revize dutiny děložní po zamlklém potratu	1
URO	**32**
Transuretrální resekce tumoru močového měchýře*	6
Prostatektomie	2
Uretroskopie a extrakce konkrementu*	18

Typ výkonu		Počet výkonů (N)
	Excize spermatokély	3
	Resekce tumoru ledvin	1
	Výměna/zavedení stentu	2
CHIR		**48**
	Gastroduodenální v.	1
	Kolorektální v. (z toho apendektomií)	10 (6)
	Hepatobiliární v.	11
	Hernioplastika	11
	Operace varixů	10
	Nefrostomie	1
	Revize operační rány po nefrektomii	1
	Odběr epidermálního štěpu	1
	Resekce prsu	2
Celkem		**170**

D: denominátor (100 %); ORT: ortopedie a traumatologie; N: absolutní počet; TEP: totální endoprotéza; GYN: gynekologie; URO: urologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; v.: výkon
**u těchto pacientů byl současně zaveden stent*

Realizace AP v souladu s aktuálními vědeckými poznatky stran AP v chirurgických oborech

I. Indikace k podání AP

Ze 170 operačních zákroků bylo 120 (70,6 %) kryto AP. Monoterapií bylo řešeno 115 (95,8 %) operací. Pouze v pěti případech (4,2 %) byla uplatněna kombinace několika ATB, z toho dvojkombinace ve třech (2,5 %) a trojkombinace ve dvou (1,7 %) případech. Četnost AP na jednotlivých odděleních ukazuje Tabulka 13.

Tabulka 13: Četnost AP dle oddělení (D=170)

AP		ANO: N (%)	NE: N (%)
ORT		58 (34,1)	13 (7,6)
OCHIR		62 (36,5)	37 (21,8)
	GYN	16 (9,4)	3 (1,8)
	CHIR	14 (8,3)	34 (20,0)
	URO	32 (18,8)	0 (0,0)
Celkem		**120 (70,6)**	50 (29,4)

D: denominátor (100 %); AP: antibakteriální profylaxe; N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

Na ORT oddělení byl nalezen soulad v indikaci, případně neindikaci k AP dle ASHP-G[74] u 64 (90,1 %) pacientů. V 7 (9,9 %) případech ke shodě nedošlo, konkrétně u pěti (7,0 %) pacientů byla AP indikována nadbytečně a dvěma (2,8 %) pacientům pak nebylo ATB podáno, i když k tomu dojít mělo. **Při posuzování indikace dle LSK[158] byl nalezen soulad rovněž u 64 (90,1 %) pacientů.** 7 (9,9 %)

případů se neshodovalo, z toho v pěti (7,0 %) byla AP podána nadbytečně a u dvou (2,8 %) pacientů měla být podána a nebyla.

Na ostatních odděleních spadajících do OCHIR nastala shoda v indikaci/neindikaci AP dle ASHP-G[74] v 80 (80,8 %) případech, u 19 (19,2 %) pacientů došlo k rozporu s guidelines. V 10 případech měla být AP podána a nebyla a 9 pacientům byla naopak podána nadbytečně. **Při posuzování indikace/neindikace AP dle LSK[158] byla shoda nalezena u 81 (81,8 %) pacientů**. Kromě CHIR se výsledky ve srovnání dle LSK[158] od ASHP-G[74] nelišily. Více ukazuje Tabulka 14.

Tabulka 14: Shoda v indikaci/neindikaci k AP s referenčními standardy (D = 170)

Oddělení	Hodnoceno: N	Shoda s ASHP-G: N (%)	Shoda s LSK: N (%)
ORT	71	64 (90,1)	64 (90,1)
OCHIR	99	80 (80,8)	81 (81,8)
GYN	19	15 (78,9)	15 (78,9)
CHIR	48	35 (72,9)	36 (75,0)
URO	32	30 (93,8)	30 (93,8)
Celkem	170	144 (84,7)	145 (85,3)

AP: antibakteriální profylaxe; D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW. Bratzler et al, 2013); LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018); ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

II. Výběr ATB

AP byla uplatněna u 120 výkonů. Nejčastěji podávaným ATB byl cefazolin a to u 64 (53,3 %) pacientů. Druhým nejpoužívanějším ATB byl co-amoxicilin, který byl podán v 29 (24,2 %) případech. Ostatní ATB byla podávána v daleko menší míře. Klindamycin a ciprofloxacin shodně pěti (4,2 %) pacientům. Cefuroxim, meropenem a kombinace cefuroxim + metronidazol ve třech (2,5 %) případech. Trojkombinace co-amoxicilin + gentamicin + metronidazol byla uplatněna u dvou (1,7 %) pacientů, stejně jako použití piperacillin/tazobaktamu. Vždy po jednom (0,8 %) případu bylo v rámci AP použito ampicilinu, ceftriaxonu, doxycyklinu a gentamicinu. Přehled je uveden v Tabulce 15.

Tabulka 15: Výčet jednotlivých ATB použitých v AP v závislosti na oblasti chirurgie (D=120)

ATB	ODDĚLENÍ: N				CELKEM: N (%)
	CHIR	GYN	URO	ORT	
Co-amoxicilin	2	1	25	1	29 (24,2)
Ampicilin			1		1 (0,8)
Cefazolin	1	13		50	64 (53,3)
Ceftriaxon				1	1 (0,8)
Cefuroxim	2		1		3 (2,5)
Ciprofloxacin	1		4		5 (4,2)
Doxycyklin		1			1 (0,8)
Gentamicin	1				1 (0,8)
Klindamycin				5	5 (4,2)
Meropenem	1		1	1	3 (2,5)
Piperacillin/tazobaktam	2				2 (1,7)
Co-amoxicilin + gentamicin + metronidazol	1	1			2 (1,7)
Cefuroxim + metronidazol	3				3 (2,5)

D: denominátor (100 %); AP: antibakteriální profylaxe; ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; N: absolutní četnost; %: relativní četnost; OCHIR: obecná chirurgie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; GYN: gynekologie; URO: urologie; ORT: ortopedie a traumatologie

Z Tabulky 15 jsou dále patrné jisté rozdíly ve výběru účinné látky mezi ORT oddělením a odděleními spadajícími do OCHIR. Nejpoužívanějším léčivem v ORT byl cefazolin, který byl lékařem ordinován u 50 (86,2 %) pacientů podstupujících ORT výkon. Konkrétně v URO převažuje trend v podávání co-amoxicilinu, což bylo realizováno u 28 (58,3 %) pacientů tohoto oddělení.

U 108 případů bylo podání AP identifikováno jako opodstatněné a došlo k jejich srovnání s referenčními standardy. **Celkem byla nalezena shoda ve výběru ATB u 66 (61,1 %) pacientů při hodnocení dle ASHP-G[74] a u 69 (63,9 %) při hodnocení podle LSK[158].** Výsledky v rámci jednotlivých oddělení jsou detailněji popsány v Tabulce 16.

Tabulka 16: Shoda ve výběru ATB s referenčními standardy (D = 106)

Oddělení	Hodnoceno: N	Shoda s ASHP-G: N (%)	Shoda s LSK: N (%)
ORT	53	50 (94,3)	45 (84,9)
OCHIR	55	16 (29,1)	25 (45,5)
GYN	12	9 (75,0)	9 (75,0)
CHIR	13	0 (0,0)	3 (23,1)
URO	30	5 (16,7)	13 (43,3)
Celkem	108	66 (61,1)	69 (63,9)

ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; D: denominátor (100 %); N: absolutní počet; %: relativní počet; ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW Bratzler et al, 2013); LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018), ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

III. Adekvátní dávka

Průměrná jednotlivá dávka byla stanovena u všech 120 výkonů, u nichž byla uskutečněna AP včetně těch pacientů, kterým byla podána nadbytečně. Při hodnocení adekvátnosti dávky bylo vyřazeno

6 pacientů, u nichž nebyla k dispozici data o aktuální tělesné hmotnosti (dva na ORT a čtyři na OCHIR). Průměrně podávaná jednotlivá dávka všech užitých ATB ve výzkumném souboru je shrnuta v Tabulce 17.

Tabulka 17: Průměrná jednotlivá dávka ATB ve výzkumném souboru (D=120)

		gramy			
ATB	**AR**	**SD**	**Med.**	**Min.**	**Max.**
Co-amoxicilin	1,2	0,2	1,2	1,0	2,0
Ampicilin	2, 0	0	2,0	2,0	2,0
Cefazolin	1,9	0,4	2,0	1,0	3,0
Ceftriaxon	2,0	0	2,0	2,0	2,0
Cefuroxim	1,5	0	1,5	1,5	1,5
Ciprofloxacin	0,4	0	0,4	0,4	0,4
Doxycyklin	0,1	0	0,1	0,1	0,1
Klindamycin	0,8	0,2	0,9	0,6	0,9
Gentamicin	0,3	0,1	0,2	0,2	0,2
Meropenem	1,0	0	1,0	1,0	1,0
Metronidazol	0,5	0	0,5	0,5	0,5
Piperacillin/tazobaktam	4,5	0	4,5	4,5	4,5

ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; D: denominátor (100 %); AR: aritmetický průměr; SD: směrodatná odchylka; Med: medián; Min: minimální hodnota; Max: maximální hodnota

Při hodnocení dávky podle ASHP-G[74] podané množství ATB odpovídalo v 95 (83,3 %) případech. Třem pacientům byla podána příliš vysoká dávka a 16 jich bylo vzhledem k jejich tělesné hmotnosti poddávkováno. Konkrétně byla ve výzkumném souboru podávána nižší dávka cefazolinu a klindamycinu, než je doporučeno. Naopak vyšší průměrná dávka, než je doporučována, byla zaznamenána v případě piperacillin/tazobaktamu. Na ORT došlo k podání neadekvátní dávky u 9 (16,1 %) pacientů z celkem 56 zahrnutých do výzkumu. V oblasti OCHIR byla nepřiměřená dávka ATB podána v 10 (17,2 %) případech z 58 analyzovaných. Detailnější rozdělení je patrné z Tabulky 18.

Tabulka 18: Soulad v podané jednotlivé dávce s ASHP-G s ohledem na hmotnost pacienta a použité ATB (D=114)

	Celkem: N	**Adekvátní dávka: N (%)**	**Nízká dávka: N**	**Vysoká dávka: N**
ORT	56	47 (83,9)	8	1
OCHIR	58	48 (82,8)	8	2
GYN	13	9 (69,2)	2	2
CHIR	14	9 (64,3)	5	0
URO	31	30 (96,8)	1	0
Celkem	114	95 (83,3)	16	3

ATB: antibiotikum; ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW. Bratzler et al, 2013); D: denominátor (100%); N: absolutní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; GYN: gynekologie; URO: urologie

Při použití LSK[158] jako srovnávacího měřítka byla nalezena shoda u 94 (82,5 %) pacientů. Kromě ORT bylo na všech odděleních dosaženo stejných výsledků jako při srovnávání s ASHP-G[74]. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 19.

Tabulka 19: Soulad v podané jednotlivé dávce s LSK s ohledem na hmotnost pacienta a použité ATB (D=114)

	Celkem: N	Adekvátní dávka: N (%)	Nízká dávka: N	Vysoká dávka: N
ORT	56	46 (82,1)	6	4
OCHIR	58	48 (82,8)	8	2
GYN	13	9 (69,2)	2	2
CHIR	14	9 (64,3)	5	0
URO	31	30 (96,8)	1	0
Celkem	114	94 (82,5)	14	6

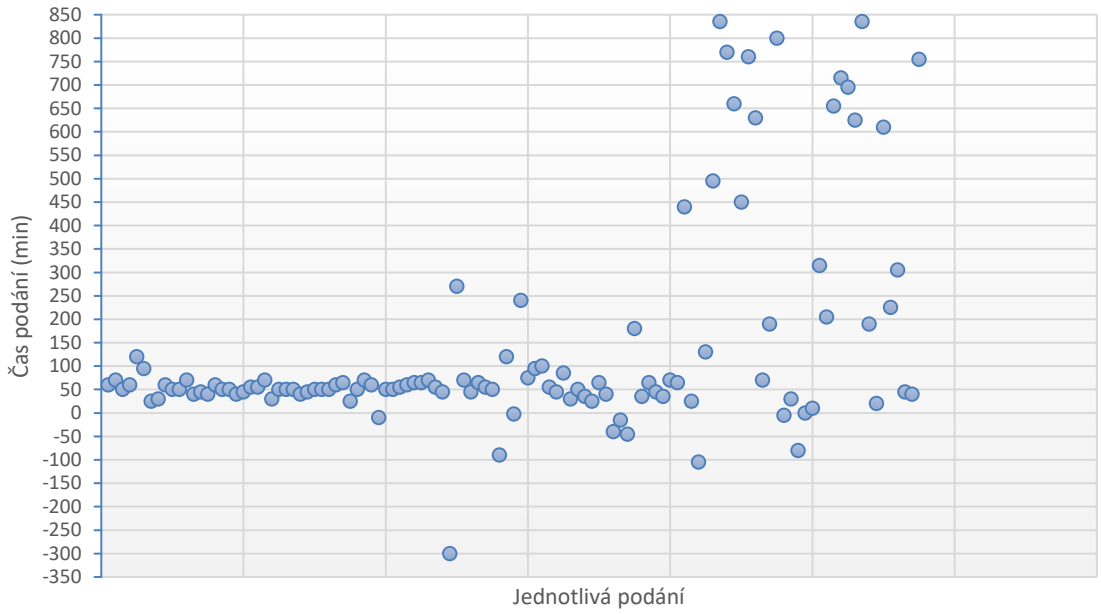
ATB: antibiotikum; LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018); D: denominátor (100%); N: absolutní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; GYN: gynekologie; URO: urologie

IV. Načasování úvodní dávky

Všech 120 chirurgických výkonů s uplatněním profylaktického podávání ATB bylo hodnoceno z hlediska vhodného načasování vztaženého k času začátku operace. V pěti případech (čtyři na ORT a jeden na CHIR) se nepodařilo zjistit čas podání první dávky, nebo nebyl k dispozici čas začátku operace. Tyto případy byly vyřazeny.

Nejčastěji byla úvodní dávka ATB podávána v časovém rozmezí 15–60 minut před začátkem operace, a to v 50 (43,5 %) případech. Častěji bylo takto postupováno na ORT než na odděleních spadajících do OCHIR. V intervalu 60–120 minut před operací byla úvodní dávka ATB podána ve 27 (23,4 %) případech a dříve než 120 minut před výkonem bylo podáno 28 (24,3 %) úvodních dávek. U 9 (7,8 %) pacientů pak došlo k podání ATB až po zahájení operačního výkonu. Graf 1 znázorňuje jednotlivá podání úvodní dávky ATB v časovém odstupu od začátku operace.

Graf 1: Jednotlivá podání úvodní dávky ATB ve vztahu k začátku operace (D = 115)



ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; D: denominátor (100%); min: minuta

**záporné hodnoty vyjadřují případy, kdy došlo k podání úvodní dávky ATB až po začátku operace*

V rámci analýzy bylo dále zjištěno, že celkem v 18 (15,7 %) případech došlo k aplikaci úvodní dávky ATB 8 a více hodin před začátkem operace. 17 případů tvořili pacienti URO. Jednou byl tento postup uplatněn na ORT. U všech těchto pacientů byla podána ještě další dávka před operací, ovšem jen u dvou pacientů z URO byla podána ve vhodném čase vzhledem k začátku operace.

V souladu s ASHP-G[74] bylo z hlediska načasování první dávky podáno celkem 51 (44,4 %) AP, z toho 36 (66,7 %) na ORT a 15 (24,6 %) při operacích spadajících do OCHIR. **Při uplatnění LSK[158] jako referenčního standardu byla shoda nalezena celkem u 49 (42,6 %) pacientů,** z toho 35 (64,8 %) na ORT a 14 (23,0 %) na OCHIR. Detailnější výsledky dle jednotlivých oddělení ukazuje Tabulka 20.

Tabulka 20: Soulad v načasování úvodní dávky ATB s referenčními standardy dle jednotlivých oddělení (D=115)

Oddělení	Hodnoceno: N	Shoda s ASHP-G: N (%)	Shoda s LSK: N (%)
ORT	54	36 (66,7)	35 (64,8)
OCHIR	61	15 (24,6)	14 (23,0)
GYN	16	6 (37,5)	7 (43,8)
CHIR	13	7 (53,8)	5 (38,5)
URO	32	2 (6,3)	2 (6,3)
Celkem	115	51 (44,4)	49 (42,6)

ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; D: denominátor; N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW. Bratzler et al, 2013); LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018); ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; GYN: gynekologie; URO: urologie

V. Vhodný způsob podání

U všech 120 výkonů, u nichž bylo v rámci prevence SSI podáno ATB, došlo k jeho i. v. aplikaci. U 25 (20,8 %) pacientů došlo k podání ATB formou bolusu, v 95 (79,2 %) případech pak byla uplatněna kontinuální infúze. Ze 120 podaných AP se podařilo získat údaje o době trvání infúze nebo bolusu v 99 případech. Vycházeno bylo z času počátku a ukončení infúze, který byl zaznamenáván do tištěného formuláře. Nejčastěji chyběl údaj o délce aplikace na URO, a to ve 13 případech. Na ORT nebyl údaj zaznamenán u čtyř pacientů, na GYN a CHIR shodně u dvou.

Celkem bylo 95 (96,0 %) ATB aplikováno délkou infúze odpovídající ASHP-G[74] a příslušnému SPC. Na ORT byl soulad nalezen u 54 (100,0 %) případů, v rámci OCHIR odpovídala délka aplikace ATB u 41 (91,1 %) pacientů. **Shody dle LSK[158] bylo dosaženo celkem u 77 (77,8 %) pacientů.** Na ORT oddělení odpovídal způsob podání u 53 (98,1 %) pacientů, v OCHIR ve 24 (53,3 %) případech. Detailní rozdělení v rámci jednotlivých oddělení je uvedeno v Tabulce 21.

Tabulka 21: Vhodná délka trvání infúze/bolusu ATB podle ASHP-G/SPC a LSK dle jednotlivých oddělení (D=99)

Oddělení	Hodnoceno: N	Shoda s ASHP-G/SPC: N (%)	Shoda s LSK: N (%)
ORT	54	54 (100,0)	53 (98,1)
OCHIR	45	41 (91,1)	24 (53,3)
GYN	14	12 (85,7)	12 (85,7)
CHIR	12	10 (83,3)	7 (58,3)
URO	19	19 (100,0)	5 (26,3)
Celkem	99	95 (96,0)	77 (77,8)

ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW. Bratzler et al, 2013); SPC: souhrn údajů o přípravku; LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018); D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

VI. Opakování dávky

Průměrná délka operačního výkonu byla 65,7 ± 35,0 minut. Doporučený interval opakování dávky jednotlivých ATB je v obou referenčních standardech shodný.[74,158] Ve výzkumném souboru byly nalezeny čtyři případy, kdy bylo vhodné dávku ATB opakovat. U tří (75 %) pacientů došlo k opakovanému podání ATB. Časový údaj o podání druhé dávky byl však k dispozici pouze u jednoho pacienta. Opakované podání léčiva v tomto případě nebylo uskutečněno přímo na operačním sále, ale až na lůžkovém oddělení v odstupu 8 hodin od podání první dávky a ke shodě s referenčními standardy v tomto případě nedošlo.

VII. Ukončení profylaxe do 24 hodin

Analyzováno bylo všech 120 případů AP, k jejichž hodnocení bylo využito údajů o začátku operace a času podání první a poslední dávky ATB. U 119 pacientů se podařilo dohledat údaje o tom, kdy byla podána poslední dávka. Režim jedné předoperační dávky byl uplatněn celkem v 26 (21,7 %) případech AP. 93 pacientů pak obdrželo více než jednu dávku ATB. **Celkem 91 (76,5 %) podaných AP (včetně jednodávkových režimů) bylo ukončeno do 24 hodin.** Detailní výsledky jsou shrnuty v Tabulce 22 a 23.

Tabulka 22: Zastoupení jednodávkových režimů vztažených na počet AP dle jednotlivých oddělení (D=120)

Oddělení	AP celkem: N	Počet JDR: N (%)
ORT	58	12 (20,7)
OCHIR	62	14 (22,6)
GYN	16	5 (31,3)
CHIR	14	5 (35,7)
URO	32	4 (12,5)
Celkem	120	26 (21,7)

AP: antibakteriální profylaxe; D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; JDR: jednodávkový režim; % relativní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

Tabulka 23: Ukončení AP do 24 hodin dle jednotlivých oddělení (D=119)

Oddělení	AP celkem: N	Podávání ATB ukončeno do 24 hodin: N (%)
ORT	57	55 (96,5)
OCHIR	62	36 (58,1)
GYN	16	11 (68,8)
CHIR	14	10 (71,4)
URO	32	15 (46,9)
Celkem	119	91 (76,5)

AP: antibakteriální profylaxe; ATB: antibiotikum nebo chemoterapeutikum; D: denominátor (100 %); N: absolutní četnost; %: relativní četnost; ORT: ortopedie a traumatologie; OCHIR: obecná chirurgie; GYN: gynekologie; CHIR: břišní a cévní chirurgie + resekce prsu; URO: urologie

Nejčastěji byla AP prodlužována na URO, přičemž většina (88,2 %) těchto pacientů podstoupila v rámci operace zavedení nebo výměnu močového katétru.

Celková míra adherence k ASHP-G/LSK

Míra adherence k oběma referenčním standardům byla v některých oblastech stejná, v některých se mírně odlišovala. Největší odchylka byla nalezena při hodnocení způsobu podání (délky infúze). Celková míra adherence k oběma referenčním standardům se příliš nelišila (75,2 % s ASHP-G[74] a 73,0 % s LSK[158]). Shoda s oběma referenčními standardy v jednotlivých analyzovaných oblastech AP je shrnuta v Tabulce 24.

Tabulka 24: Celková míra adherence k ASHP-G a LSK

	Shoda s ASHP-G: %	Shoda s LSK: %
Indikace k AP	90,1	90,1
Volba léčiva	61,1	63,9
Podaná dávka	83,3	85,2
Načasování úvodní dávky	44,4	42,6
Způsob podání	96,0	77,8
Opakování dávky	75,0	75,0
Délka AP	76,5	76,5
Celková míra adherence	75,2	73,0

ASHP-G: doporučené postupy společnosti ASHP (DW. Bratzler et al, 2013); LSK: nejnovější vědecké poznatky (P. Domecký, 2018); AP: antibakteriální profylaxe

3.3. Diskuze

V rámci diplomové práce byla analyzována AP z hlediska indikace, výběru ATB, podané dávky, načasování úvodní dávky, opakování dávky, způsobu podání, délky infúze a celkové délky AP. Výsledky byly srovnávány s vybranými referenčními standardy (ASHP-G[74] a LSK[158]). Původním předpokladem bylo získat data o cca 200 pacientech podstupujících operační výkon v daném nemocničním zařízení. V průběhu tří týdnů s osobní účastí na daném pracovišti se podařilo zaznamenat údaje o 170 pacientech, kteří splnili vstupní kritéria pro zařazení do výzkumu.

Ze získaných výsledků je patrné, že ve sledované populaci byl poměrně častý výskyt rizikových faktorů SSI. Při posuzování zastoupení rizikových faktorů byly prokázány jisté rozdíly v závislosti na pohlaví a typu operačního zákroku. U žen byla méně často pozorována nadváha, ale obezita 1. a vyššího stupně se u nich vyskytovala častěji než u mužů, u kterých byla naopak více častá nadváha. Zároveň bylo u pacientů s výchylkou hmotnosti ve smyslu nadváhy či obezity přítomno větší zastoupení dalších komorbidit. Dle WHO je incidence nadváhy v populaci nad 18 let 39 % a 13 % obyvatel celosvětově pak trpí obezitou.[159] Ve výzkumném souboru byla obezita přítomna u více než 32 % pacientů. Tato výchylka může být způsobena tím, že pacienti s obezitou mají vyšší míru zdravotního rizika[21,25] a s ním související nutnost operačních zákroků.

Formulář ohledně rizikových faktorů obsahoval celkem dvě položky, které měly souvislost s tělesnou hmotností, respektive stavem výživy pacienta: BMI a MUST skóre. Nebylo možné získat všechny potřebné údaje nutné k výpočtu MUST skóre, proto bylo při posuzování stavu výživy využito pouze BMI, který však není vhodným měřítkem stavu výživy organizmu, jelikož neodráží skutečné zastoupení tuku/svalové hmoty v těle. Skutečný stav výživy pacientů tedy nebylo možné zjistit a tento rizikový faktor je třeba brát pouze jako orientační.

Za kuřáka byl považován každý, kdo uvedl, že vykouří více než jednu cigaretu denně. Rozdíl mezi ženami a muži nebyl markantní a tento rizikový faktor byl nalezen u pacientů na všech čtyřech odděleních (ORT, GYN, CHIR, URO). Imunosupresivní terapie u pacientů zařazených do výzkumu nebyla příliš častá. Vyskytovala se jak u mužů, tak u žen a jednalo se ve čtyřech případech o pacienty z URO a v jednom případě o pacienta z ORT. Nejvíce užívanými imunosupresivy byly kortikosteroidy a/nebo methotrexát, přičemž nejčastějším důvodem jejich užívání byla revmatoidní artritida. SHEA doporučuje u těchto pacientů zastavit podávání imunosupresiv před operačním výkonem,[54] což bylo uskutečněno u všech pěti pacientů na imunosupresivní terapii, kteří se výzkumu zúčastnili.

Pokud má pacient v terapii ATB se spektrem účinku shodným s ATB, kterého by se použilo při AP, je nutné stávající terapii zastavit, aby se předešlo duplicitě.[82] Jak mezi ženami, tak mezi muži byly zaznamenány případy, kdy pacienti před operačním výkonem již nějaké ATB užívali. Kromě GYN se tento jev vyskytl na všech ostatních odděleních (ORT, CHIR, URO). Nejčastějším důvodem ATB terapie před výkonem byl infekt močových cest. U dvou pacientek, které před operací užívaly sulfamethoxazol/trimetoprim, byla terapie zastavena a v rámci AP došlo k podání cefazolinu. U jedné pacientky se jednalo o užívání norfloxacinu s nifuratelem, přičemž i v tomto případě bylo podávání těchto ATB předoperačně ukončeno a v rámci AP byl podán cefazolin. Pouze v jednom případě

užívání ATB (neznámo jakých) z důvodu močové infekce nedošlo před chirurgickým výkonem k jejich vysazení a k terapii byl navíc předoperačně přidán ještě cefazolin. Jeden pacient měl z důvodu pozitivního nálezu v moči zaveden v terapii ciprofloxacin. Po konzultaci s ATB střediskem byl v rámci AP namísto ciprofloxacinu podán meropenem. V jednom případě bylo u pacienta s frakturou lebky zahájeno podávání ceftriaxonu v rámci profylaxe purulentní meningitidy a zároveň bylo tohoto ATB využito i v profylaxi SSI. U jednoho pacienta, který měl v terapii nasazena ATB (nezjištěna účinná látka) pro močový infekt, došlo více než 12 hodin před operací k ukončení podávání ATB, přičemž žádné další ATB v rámci AP podáno nebylo. Jednalo se o pacienta, který podstupoval chirurgický výkon pro zavedení nefrotomie a dle medikačního listu mu měla být veškerá farmakoterapie včetně ATB po operaci opět nasazena.

DM (1. nebo 2. typ) byl zaznamenán u 24 pacientů bez ohledu na pohlaví, oddělení a tělesnou hmotnost (až 25 % pacientů s DM mělo BMI v normě). Incidence rostla s věkem a u těchto pacientů bylo současně pozorováno více komorbidit. Před, v průběhu i po operaci by měla být glykémie udržována v hodnotách do 11 mmol/l.[36] Hodnoty glykémie ve většině případů nebyly k dispozici. Podle metaanalýzy zabývající se rizikovými faktory SSI je však tento typ nozokomiálních nákaz spojován nejen s hladinami glykémie nad 11 mmol/l, ale i s onemocněním DM jako takovým.[35]

Předoperační hospitalizace delší než jeden den byla zaznamenána dohromady u 13 pacientů z oddělení ORT, CHIR a URO, přičemž 8 z nich podstupovalo ORT výkon, z toho čtyři TEP. U těchto pacientů byl současně pozorován výskyt více rizikových faktorů najednou a celkově vyšší ASA skóre. Předoperační délka hospitalizace se u nich pohybovala od dvou do 26 dnů. Pacient, jenž byl před operačním výkonem nejdéle hospitalizován (26 dní), byl z oddělení CHIR a podstoupil odběr epidermálního štěpu a jeho přenesení na vygranulovanou plochu levého bérce. Jednalo se o vysoce rizikového polymorbidního pacienta, kuřáka s diagnózou DM, arteriální hypertenze a CHOPN. Dle BMI (27,78 kg/m^2) splňoval kritéria obezity a dle ASA klasifikace byl zařazen do kategorie III. Hodnota předoperačního CRP byla 81 mg/l. I přes to, že se jednalo o takto rizikového pacienta, AP podána nebyla.

Nejčastějším rizikovým faktorem SSI ve výzkumném souboru bylo zavedení zdravotnického materiálu do organizmu pacienta. Jednalo se celkem o 94 případů (45 žen a 49 mužů). Kromě GYN, kde nebyl zaznamenán žádný případ, byl tento jev pozorován na všech dalších odděleních, nejčastěji na ORT. Obecně frekventovanější bylo zavádění cizího materiálu u mužů s výjimkou ORT, kde se ve 32 případech jednalo o ženy a pouze ve 25 o muže. Na CHIR byl zaveden cizí materiál 7 mužům a čtyřem ženám a na URO v poměru 17 : 7 ve prospěch mužů. U většiny pacientů z URO se jednalo o močové katétry a jednou byla zavedena nefrostomie. Na CHIR bylo cizího zdravotnického materiálu nejčastěji používáno při hernioplastikách (kýlní síťky) ale také při zavádění stomie v oblasti žaludku a střev. Nejvíce používaným zdravotnickým materiálem během ORT výkonů byly kloubní protézy a fixátory zlomenin. AP je při výkonech se zavedením cizího materiálu obecně doporučena, přičemž při ORT výkonech je možné i její prodloužení na 24 hodin.[74,158] Ve všech případech, kdy byl pacientům implantován cizí materiál, došlo na ORT oddělení k podání AP a 43 (75,4 %) pacientům byla podána

více než jedna dávka. Naopak na CHIR nedošlo k podání AP ve třech případech hernioplastiky se zavedením kýlní síťky.

Ačkoliv bylo ve výzkumném souboru velké množství náročnějších ORT výkonů, u kterých bychom mohli očekávat výraznou krevní ztrátu během operace, pouze u jednoho pacienta – ženy, k této situaci skutečně došlo. Pacientka utrpěla petrochanterickou zlomeninu a byla indikována k osteosyntéze krčku pravé kosti stehenní. Jednalo se o 70letou ženu, u které byly kromě vyššího věku a krevní transfúze nalezeny i další rizikové faktory – DM, délka předoperační hospitalizace 12 dní, implantace cizího materiálu a ASA III. V červnu 2019 byla u této pacientky potvrzena přítomnost ESBL v moči a dle dokumentace byl z tohoto důvodu v rámci profylaxe SSI podán meropenem. V nezjištěném čase pak měly být pacientce dle medikačního listu podány další dávky meropenemu v intervalu 6 hodin. K podání druhé dávky však nedošlo v průběhu operace po podání krevní transfúze ale až na oddělení po ukončení výkonu.

S rostoucí délkou operačního výkonu roste riziko mikrobiální kontaminace rány z vnějšího prostředí.[45] Pacienti, u nichž výkony trvají déle, mají také často vyšší ASA skóre.[49] Do kategorie ASA III spadají pacienti s nekompenzovaným DM, morbidní obezitou, CHOPN, hypertenzí a dalšími komorbiditami.[31] V 15 (51,7 %) případech byla u pacientů s ASA ≥ III současně zaznamenána přítomnost obezity nebo DM. Vzhledem k tomu, že údaje o hladině glykémie nebyly k dispozici, nelze odhadnout ani kompenzaci DM. Morbidní obezitou (BMI > 40) netrpěl žádný z pacientů s ASA III nebo IV. Další komorbidity a jejich kompenzace zjišťovány nebyly.

Z hlediska vhodnosti indikace AP je v oblasti ORT podle ASHP-G[74] doporučeno podat AP vždy při endoprotetických výkonech a při zavádění cizího materiálu. Naopak není doporučeno podat ATB u chirurgických výkonů z mikrobiálního hlediska klasifikovaných jako čisté (např. artroskopie) a při operacích, kdy se nepředpokládá implantace cizího materiálu. Pokud však nelze dopředu odhadnout, zda bude zavedení jakéhokoli cizího materiálu do těla nutné, má být ATB podáno.[74] Podle LSK[158] je pak AP velmi doporučena při operacích páteře, u kloubních náhrad a operací kostí s osteosyntézou.[158]

U výkonů v oblasti CHIR, GYN a URO je pro posouzení vhodnosti indikace AP kromě samotného typu výkonu a mikrobiální klasifikace rány důležitá také přítomnost dalších rizikových faktorů na straně pacienta. Např. v URO se podle ASHP-G[74] nedoporučuje podání ATB u výkonů klasifikovaných jako mikrobiálně čisté, bez implantace cizího materiálu a tehdy, kdy nejsou přítomny rizikové faktory pro rozvoj infekce. V oblasti břišní chirurgie není vhodné podávat ATB při výkonech na biliárním traktu za použití laparoskopické chirurgické techniky a bez přítomnosti rizikových faktorů. Vzhledem k tomu, že je však často těžké adekvátně identifikovat všechny rizikové faktory, je podání ATB v rámci profylaxe přípustné u všech pacientů podstupujících tento výkon.[74] V oblasti CHIR je AP dle LSK[158] doporučena při výkonech kolorektálních a gastroduodenálních. V případě zavedení PEG se doporučuje pouze u rizikových pacientů. Doporučena je také při hepatobiliárních operacích. Pouze u laparoskopických výkonů na žlučovém měchýři u nerizikových pacientů se nedoporučuje. U hernioplastik je nutno postupovat individuálně, při implantaci kýlní síťky je AP velmi vhodná. V GYN je AP doporučena u abdominálních i vaginálních hysterektomií, velmi doporučena je pak

při císařském řezu. V URO se AP doporučuje u uretroskopií a extrakcí konkrementu, nefrektomií, cystektomií, prostatektomií, uretroplastik a pyeloplastik. Velmi doporučena je AP při transuretrální resekci prostaty.[158]

Jelikož LSK[158] vycházejí z ASHP-G[74], bylo v případě rozhodnutí podat/nepodat AP u jednotlivých pacientů postupováno ve většině případů podle stejných kritérií. Rozpor mezi referenčními standardy nastal pouze v jednom případě. Podle ASHP-G[74] je doporučeno podat AP u všech hernioplastik a herniografií. LSK[158] doporučují podat ATB vždy pouze při implantaci kýlní síťky, v ostatních případech odkazují na nutnost individuálního posouzení každého pacienta. Na CHIR nebylo ATB podáno v 6 případech hernioplastiky s implantací kýlní síťky, naopak jednou byla uplatněna AP u hernioplastiky bez vložení kýlní síťky. Jednalo se o ženu ve věku 67 let, obézní kuřačku na biologické léčbě pro artritidu kolene, u níž byla současně léčena infekce močových cest. Vzhledem k vysoké četnosti rizikových faktorů byla tato žena pravděpodobně vyhodnocena jako rizikový pacient a AP jí byla po individuálním posouzení podána.

Nejrozšířenějším ATB používaným v AP je cefazolin, který je doporučován u většiny chirurgických výkonů jako ATB první linie. V případě alergie na beta-laktamy je pak doporučeno namísto cefazolinu podat vankomycin nebo klindamycin.[74,158] Mezi ASHP-G[74] a LSK[158] panují jisté rozdíly v doporučovaném výběru ATB. Podle obou referenčních standardů je první volbou v ORT cefazolin. LSK[158] uvádějí, že v případě otevřených zlomenin je doporučováno přidat k cefazolinu metronidazol.[158] V 8 případech operací otevřené zlomeniny byl podán pouze cefazolin. Právě tento fakt zapříčinil rozdíl ve shodě s jednotlivými referenčními standardy ve spojitosti s výběrem ATB (94,3% shoda s ASHP-G[74] a 84,9% shoda s LSK[158]). Co-amoxicilin, jenž byl druhým nejčastěji podávaným ATB, není v profylaxi SSI všemi autoritami příliš doporučován (ASHP-G[74] použití tohoto ATB v rámci AP vůbec nezmiňují). Podle LSK[158] je naopak toto ATB u některých výkonů (např. transuretrální resekce tumoru močového měchýře nebo prostatektomie) doporučováno jako první volba. Navíc je třeba připomenout, že v oblasti ORT se podávání co-amoxicilinu namísto cefazolinu ukázalo jako efektivní zejména z důvodu snížení počtu *Clostridium difficile*-kolonizovaných pacientů, a to až o 80 %.[144] Spektrum jeho účinku prokazatelně pokrývá nejčastější původce postoperačních infekcí v ORT.[75] V jednom případě pak došlo k podání ceftriaxonu, který není dle ASHP-G[74] a LSK[158] doporučován. Oproti I. a II. generaci cefalosporinů se vyznačuje nižší účinností na stafylokoky.[75] Na druhou stranu v některých menších studiích v oblasti ORT ukázal jak klinický, tak ekonomický přínos oproti placebu a jeho rutinní podávání lze dle nich podpořit.[160] Při pátrání, proč bylo v daném případě zvoleno právě toto ATB, bylo ze zdravotnické dokumentace zjištěno, že se jednalo o pacienta, který byl přijat pro frakturu pyramidy s přítomností otorey a lékař indikoval ceftriaxon v rámci prevence infekční komplikace ve smyslu purulentní meningitidy. V jednom případě byl podán také meropenem. Jedná se o ATB ze skupiny těch nejvíce širokospektrých vůbec[161] a jeho rutinní použití není doporučeno.[74] V daném konkrétním případě bylo zjištěno, že lékaře vedla k indikaci tohoto ATB skutečnost, že pacient měl v anamnéze pozitivitu rezistentního kmene bakterie ESBL.

V GYN bylo třem pacientkám podáno jiné ATB, než doporučují referenční standardy.[74,158] V jednom případě se jednalo o podání doxycyklinu pacientce podstupující adnexektomii. Zjištěno bylo, že

doxycyklin byl nasazen předoperačně pro akutní respirační infekt. Po operaci došlo ke zhoršení stavu a pacientce byl přidán k doxycyklinu ještě co-amoxicilin. V druhém případě byl podán co-amoxicilin pro rozsáhlý zánět rodidel a v podávání bylo pokračováno i po operačním výkonu. V posledním případě byla podána kombinace co-amoxicilin + metronidazol u adnexektomie. Původně byl podán pouze co-amoxicilin, v průběhu operace však došlo k prasknutí střeva a z tohoto důvodu byl přidán metronidazol.

Co se URO oddělení týká, celkem čtyřikrát byl podán ciprofloxacin. Ve všech čtyřech případech podání tohoto ATB se jednalo o výkony v oblasti dolních cest močových s přítomností rizikových faktorů, kdy je použití fluorochinolonů (ciprofloxacinu nebo levofloxacinu) podle ASHP-G[74] doporučeno jako první volba.[74] Naopak LSK[158] ciprofloxacin jako první volbu nedoporučují a upřednostňují cefazolin (u prostatektomie a transuretrální resekce tumoru močového měchýře je doporučen co-amoxicilin).[158] Používání fluorochinolonů by vzhledem k riziku bakteriální rezistence a jejich toxicitě rozhodně nemělo být rutinní.[111] V daném zdravotnickém zařízení preskripce některých ATB včetně ciprofloxacinu podléhala schválení ATB střediskem, přičemž se řídí výhradně výsledkem kultivace. U všech čtyř pacientů byla dle dostupné zdravotnické dokumentace přítomnost bakterií citlivých k ciprofloxacinu v moči prokázána. Vždy po jednom případě pak došlo k podání meropenemu a cefuroximu. Meropenem byl obdobně jako ciprofloxacin podán se souhlasem ATB střediska po průkazu citlivosti kultivátu k tomuto ATB. Na URO oddělení bylo u jednoho pacienta zaznamenáno podání cefuroximu. Přestože má cefuroxim obdobné vlastnosti jako cefazolin, při URO výkonech dle ASHP-G[74] ani LSK[158] není první volbou. Příčinu upřednostnění cefuroximu před cefazolinem se zjistit nepodařilo.

I v oblasti CHIR je u většiny zákroků první volbou cefazolin či jeho kombinace s dalšími ATB.[74] LSK[158] pak u některých typů výkonů uvádějí jako druhou volbu co-amoxicilin (gastroduodenální, kolorektální, hepatobiliární výkony, hernioplastiky). ASHP-G[74] v závislosti na typu zákroku připouští možnost použití i dalších cefalosporinů, konkrétně cefotetanu, cefoxitinu a ceftriaxonu, popř. kombinaci aminopenicilinu s inhibitorem betalaktamázy – ampicilin/sulbaktamu. Při riziku kontaminace anaeroby při kolorektálních a biliárních výkonech či apendektomiích se uplatňuje kombinace s metronidazolem.[74,158] Cefazolin byl ze všech analyzovaných výkonů v této kategorii podán pouze jednou. Upřednostňováno bylo podávání cefuroximu, konkrétně ve dvou případech hernioplastiky, a jeho kombinace s metronidazolem – dvakrát u apendektomie a dvakrát u resekce tlustého střeva. Podobně jako v případě URO, ani zde se nepodařilo objasnit, proč byl preferován cefuroxim před cefazolinem. Při operacích tlustého střeva byl dvakrát podán piperacillin/tazobaktam, přičemž důvod, proč bylo toto ATB vybráno, se ani v tomto případě zjistit nepodařilo. Ve dvou případech byla uplatněna trojkombinace co-amoxicilin + gentamicin + metronidazol. Jednou z důvodu akutní gangrény při apendektomii, jednou při resekci tlustého střeva se zavedením stomie.

Při posuzování dávky podaného ATB byla zohledňována pouze tělesná hmotnost pacienta. Vzhledem k vlastnostem většiny použitých ATB a nutnosti úpravy dávky či intervalu podání při snížené funkci ledvin byla snaha získat informace o stavu eliminačních orgánů každého pacienta. Toto však nebylo u naprosté většiny pacientů možné, jelikož v době šetření v NIS často chyběly kompletní výsledky

laboratorních vyšetření. Co se použitých referenčních standardů týká, LSK[158] se od ASHP-G[74] v určitých oblastech mírně odlišovaly. Např. doporučená dávka klindamycinu je dle LSK[158] stanovena na 0,6 g oproti ASHP-G[74], které doporučují 0,9 g. Na rozdíl od ASHP-G, LSK[158] uvádějí také optimální dávku co-amoxicilinu a to v množství 2,2 g. Ostatní dávkování je shodné s ASHP-G.[74] Při hodnocení dávky podle dvou referenčních standardů[74,158] (případně SPC u ATB, jejichž dávkování nebylo v referenčních standardech uvedeno) bylo dosaženo téměř stejných výsledků. Nejednotnost byla zaznamenána v ORT, kde je patrný jistý nesoulad v dávce klindamycinu. Třem pacientům bylo podáno 0,9 g klindamycinu, což je optimální podle ASHP-G.[74] Dva pacienti obdrželi dávku 0,6 g, což odpovídá doporučenému množství podle LSK.[158] Dva pacienti, kterým bylo podáno 0,9 g klindamycinu, byli obézní, jeden však měl hmotnost dle BMI normální. U dávky 0,6 g klindamycinu se v jednom případě jednalo o obézního pacienta a v jednom případě o pacienta s nadváhou. Hodnota BMI tedy patrně při volbě dávky nebyla klíčovým kritériem a proč bylo u některých pacientů upřednostněno podání nižší a u některých naopak vyšší dávky, nebylo objasněno.

Ačkoli LSK[158] považují za vhodné načasování podání první dávky ATB časový interval o 15 minut delší (konkrétně 15–60 minut před operací) než ASHP-G[74] (30–60 minut před operací), při posuzování dle LSK[158] byla zaznamenána nižší shoda v této oblasti AP. Rozdíl je způsoben tím, že podle ASHP-G[74] je možné podat ATB s delším časem infúze (ciprofloxacin, vankomycin) v intervalu 60–120 minut před výkonem, kdežto LSK[158] uvádí jako optimální čas podání přesně 120 minut před výkonem. V obou případech, které způsobily rozdíl ve výsledcích se jednalo o podání ciprofloxacinu infúzí trvající 65 minut. Vyhovovala tak ASHP-G[74], ale už ne LSK.[158] K zaznamenání největší odchylky v podání úvodní dávky AP od příslušných doporučení došlo na oddělení URO, kde až 17 (53,1 %) pacientům bylo ATB podáno více než 8 hodin před operačním zákrokem. U všech těchto pacientů byla podána před začátkem operace ještě další dávka ATB, nicméně ani v jednom případě čas podání této dávky neodpovídal doporučením. Přímá konfrontace lékařů nebyla možná. Podařilo se pouze zjistit, že se jednalo o léta zažitý postup některých lékařů z tohoto oddělení. Z hlediska dostupných vědeckých poznatků stran AP však tento postup není nikterak opodstatněný. [74,158]

ASHP-G[74] neuvádějí přesný čas délky infúze či bolusu pro jednotlivá ATB. Z tohoto důvodu bylo k získání údajů o adekvátní délce infúze využito informací z SPC přípravků s obsahem jednotlivých ATB. LSK[158] uvádějí optimální čas infúze v minutách pro každé ATB. Peniciliny, cefalosporiny a aminoglykosidy by měly být podávány infúzí trvající 15–60 minut, klindamycin 20–60 minut (maximálně však rychlostí 30 mg/minutu). Pro vankomycin a ciprofloxacin je adekvátní délka infúze 60 minut a pro metronidazol 30–60 minut.[158] Ačkoli u některých ATB (širokospektré peniciliny) je přípustná aplikace formou bolusu,[162] preferováno je jejich podání infúzí.[158] Nevhodná délka infúze byla shledána u pěti (5 %) výkonů – dvou z oddělení CHIR a tří z URO. Ve všech případech se jednalo o podání infúze v kratším čase, než je doporučeno. Na CHIR byl ciprofloxacin podáván po dobu 40 minut a metronidazol bolusem v ne přesně zjištěném čase. Na URO došlo třikrát k příliš krátké době podávání ciprofloxacinu s délkou infúze 20, 30 a 40 minut.

Opakované podání ATB je nutné zvažovat u operací přesahujících dvojnásobek biologického poločasu léčiva nebo dojde-li k výrazné krevní ztrátě.[74] Obecně lze říci, že obezřetnost je na místě při výkonech

trvajících více než 2 hodiny s ohledem na použité ATB. Ve výzkumném souboru byly nalezeny celkem čtyři případy, kdy měla být podána další dávka ATB z výše uvedených důvodů. Jednalo se o dva výkony na URO, jeden na GYN a jeden na ORT. Ve třech případech šlo o situaci, kdy délka chirurgického výkonu přesahovala dvojnásobek biologického poločasu ATB, konkrétně co-amoxicilinu. Jeden pacient, jemuž byl v rámci AP podán meropenem, obdržel během operace transfúzi kvůli krevní ztrátě nad 1 500 ml a vhodné tedy bylo znovupodání léčiva, i když délka výkonu dvojnásobně nepřekročila jeho biologický poločas. Ve třech případech došlo k opakovaní dávky, nicméně odpovídající časové údaje o podání byly dohledány pouze u jednoho pacienta. V tomto konkrétním případě bylo zjištěno, že další dávka nebyla podána v průběhu operace na operačním sále, ale až na oddělení po ukončení zákroku.

Prodlužování AP nad 24 hodin není opodstatněno.[74,158] Nejčastěji došlo k prodlužování AP na URO, přičemž 88,2 % těchto pacientů mělo zavedený močový katétr. V jednom případě šlo o pacienta, který užíval ATB již 6 dní před operací a následně mu byla tato medikace navrácena. V tomto případě tedy ATB nebylo podáváno z profylaktických ale z terapeutických důvodů. Jiný pacient pak v období po operaci užíval ATB *per os* každých 8 hodin, přičemž u něj byla nalezena hodnota předoperačního CRP 50 mg/l. Při dotazování se proč na URO oddělení docházelo tak často k nepřiměřenému prodlužování AP, byl tento fakt zdůvodněn tím, že se jedná o léta zažitý zvyk zdejších urologů, který však nikterak neodpovídá vědeckým poznatkům stran AP.[74,158] Podávání ATB nad 24 hodin bylo však odhaleno i na jiných odděleních. Na GYN došlo u jedné pacientky po adnexektomii pro zánět vejcovodu ke zhoršení respiračního infektu s nárůstem CRP na 61 mg/l. Předoperačně v rámci AP dostala infúzi doxycyklinu a následně jí byl přidán do terapie co-amoxicilin, který užívala společně s doxycyklinem *per os* každých 8 hodin. Jiné pacientce po hysterektomii byl dle dokumentace předepsán cefazolin na tři dny do výsledků kultivace. Další pacientce s revmatoidní artritidou po videolaparoskopii byl cefazolin ordinován v intervalu 6 hodin. Pacientka podstupující excizi vulvy z důvodu rozsáhlého zánětu v oblasti rodidel po tomto zákroku užívala co-amoxicilin každých 8 hodin. Další prodloužení AP se týkalo pacientky, u níž v průběhu adnexektomie došlo k perforaci střeva. Na oddělení CHIR bylo podáváno ATB více než 24 hodin třem pacientům, u kterých došlo k septickému stavu s excesivním nárůstem CRP. Dvakrát se jednalo o případ resekce tlustého střeva, jednou se akutní sepse vyskytla při apendektomii. V dalším případě apendektomie pak došlo k nasazení ATB až po ukončení chirurgického výkonu a k pokračování v jeho podávání nad rámec 24 hodin. V ORT bylo v jednom případě fraktury pyramidy s výskytem otorey už před operací indikováno podávání ceftriaxonu po 24 hodinách v profylaxi purulentní meningitidy. Po zákroku bylo v této medikaci pokračováno. Ve dvou případech došlo k prodloužení podávání cefazolinu na dva dny – jednou u reimplantace TEP a jednou u primární endoprotetiky.

Více než polovina AP může být předepisována nesprávně.[163] Ne všechny typy zákroků vyžadují podávání ATB a pokud je jich třeba, obvykle se upřednostňuje jednodávkový režim.[164] Mezi časté chyby v AP patří kromě nesprávného načasování první dávky a nepřiměřenému prodlužování AP např. neadekvátní dávka, neopakování dávky při déle trvající operaci nebo výrazných krevních ztrátách nebo zdvojování ATB u pacientů, kteří již ATB se stejným spektrem účinku užívají.[82] Ve

výzkumu provedeném v rámci této práce byla zaznamenána nejnižší míra shody s referenčními standardy v načasování úvodní dávky ATB a to ve 44,4 (respektive 42,6) % případů, a ve volbě ATB (61,1, respektive 63,9 %).

Ačkoliv jsou obecné principy správné AP všeobecně známé a jsou shrnuty v řadě dostupných publikací (včetně ASHP-G[74]), v jejich implementaci do klinické praxe panuje značná variabilita. Systematický přehledový článek zahrnující 18 studií ve sledovaném období mezi lety 2005 a 2015 odhalil, že vhodně indikováno k AP bylo 70,3–95,0 % případů. Vhodné načasování úvodní dávky se pohybovalo v rozmezí 12,7–100,0 %. Léčivo bylo správně zvoleno u 22,0–95,0 % pacientů. 5,8–91,4 % AP bylo ukončeno do požadovaného termínu a celkově byla AP shledána jako adekvátní v 0,3–84,5 % případů.[164] V jiné studii z roku 2016, která analyzovala a srovnávala AP s italskými národními doporučenými postupy SNLG17-2011 ve dvou italských nemocnicích, byl zaznamenán největší rozdíl mezi nemocnicemi ve výběru ATB a délce AP. Zatímco v nemocnici A bylo správné ATB zvoleno v 87,8 % případů, v nemocnici B shoda ve výběru ATB s doporučenými postupy dosáhla pouze 9,8 %. Vhodná délka AP, hodnocena jako ukončení AP do 24 hodin, byla zaznamenána v 99,0 % případů v nemocnici A, ale pouze u 8,9 % pacientů v nemocnici B.[165] V uvedených mezích se ve všech sledovaných oblastech nacházely i výsledky šetření provedeného v rámci této diplomové práce, kdy celková míra adherence k oběma referenčním standardům přesahovala 70,0 %. Na základě poznatků o nevhodné realizaci AP a vysoké variabilitě napříč jednotlivými zdravotnickými zařízeními byla v Itálii zahájena multicentrická studie pro hodnocení AP s cílem zlepšit adherenci k doporučeným postupům.[165]

AP je jedním z nejúčinnějších postupů vedoucích ke snížení rizika SSI. Pro její účinnost je však důležitá adherence zdravotnického personálu k doporučeným postupům týkajících se jejího předepisování. Nedodržování těchto doporučení je spojeno se zvýšením rizika SSI a zhoršením kvality poskytované péče. Lepších výsledků lze dosáhnout prostřednictvím komplexního systému sledování preskripce AP, vyhodnocováním těchto postupů a následným podáváním zpětné vazby.[166] Například v Koreji došlo po zahájení Národního programu hodnocení nemocnic (NHEP) v roce 2007 ke zlepšení v načasování první dávky a délce podávání AP oproti studii předintervenční z roku 2004.[167]

Provedená analýza v předkládané práci odhalila určitá pochybení v realizaci AP a nesoulad s referenčními standardy, jako i rozdíly ve způsobu její realizace mezi jednotlivými odděleními. Značnou limitací této studie byl však relativně malý vzorek subjektů, omezené časové podmínky a nemožnost dohledat všechna potřebná data z důvodu nekompletního přístupu do NIS. Kompletní informace o rizikových faktorech se podařilo získat pouze u 134 pacientů. Některé údaje, které bylo původně zamýšleno získat, jako např. MUST skóre nebo mikrobiální klasifikace rány, nebyly v daném zdravotnickém zařízení lékaři stanovovány vůbec, a k jejich hodnocení tedy nedošlo. Formuláře vyplňované zdravotnickým personálem byly v některých případech nejasné nebo nekompletní, přičemž nejčastěji chyběl údaj o délce infúze první a/nebo dalších dávek. Přímá konfrontace s lékaři a zdravotními sestrami nebyla možná a mnohá fakta, díky nimž by bylo možné více porozumět určitým uplatněným postupům zdravotníků při realizaci AP, tak zůstala nevysvětlena.

3.4. Výhled do budoucna

Šetření provedené v rámci diplomové práce zmapovalo současnou situaci v podávání AP v daném nemocničním zařízení. Výsledky byly srovnány s dostupnými doporučenými postupy a nejnovějšími vědeckými poznatky stran AP. Šetření bylo součástí předintervenční studie prováděné před implementací lokálního metodického pokynu o podávání ATB před chirurgickými výkony, který nabyl účinnosti na konci října 2019 a je pro lékaře tohoto nemocničního zařízení závazným. Pro zjištění míry adherence zdravotnického personálu k nově zavedeným lokálním pokynům, jenž vycházejí z ASHP-G a LSK, kterých bylo v této práci použito jako referenčních standardů, je třeba dalšího výzkumu. Získané poznatky by mohly být využity pro další optimalizaci AP v daném zdravotnickém zařízení včetně edukace zdravotnického personálu.

4. Závěr

Práce je zaměřena na problematiku SSI v obecné rovině. Cílem experimentální části práce bylo analyzovat AP v chirurgii v konkrétním nemocničním zařízení v ČR a výsledky srovnat s doporučenými postupy stran AP na mezinárodní úrovni a nejnovějšími vědeckými poznatky. Hodnoceny byly tyto oblasti AP: správná indikace, výběr, dávka, načasování úvodní dávky, způsob podání, opakování dávky, délka infúze a délka AP. Audit, který byl proveden v rámci diplomové práce, odhalil určité nedostatky v provádění AP v daném nemocničním zařízení a rozdíly v její realizaci napříč jednotlivými odděleními. Zejména se jednalo o načasování úvodní dávky, kde došlo ke shodě pouze z 44,4 % dle ASHP-G a 42,6 % dle LSK, a výběr konkrétního ATB ve vztahu k diagnóze a chirurgickému výkonu, který byl správně uskutečněn v 61,1 % případů dle ASHP-G a v 63,9 % případů při hodnocení dle LSK. Třetí oblastí AP, ve které byla nalezena nejnižší míra shody, bylo neopakování dávky v situacích, kdy je to vyžadováno. V tomto případě bylo dosaženo 75,0% shody s oběma standardy. Nejvyšší míra adherence byla nalezena v rozhodnutí podat či nepodat AP a dle obou referenčních standardů činila 90,1 %. Celková míra adherence zdravotnického personálu k referenčním standardům přesáhla 70 % jak v případě srovnávání s ASHP-G, tak LSK.

Systém sledování a hodnocení AP s následnou tvorbou zpětné vazby a implementací nových poznatků do chirurgické péče se v řadě jiných států ukázal jako vysoce efektivní. Problémem v ČR je skutečnost, že doposud neexistuje jednotný doporučený postup provádění AP a že v různých nemocničních zařízeních je aplikován individuální přístup. Někteří poskytovatelé zdravotních služeb tak vytvářejí vlastní metodické pokyny zohledňující aktuální hygienicko-epidemiologickou situaci v dané oblasti a dostupnost konkrétních léčivých přípravků. Bez znalosti adherence zdravotnického personálu k těmto pokynům však nelze hodnotit jejich účinnost a veškerá opatření podporující zlepšení poskytované péče, mezi která neodmyslitelně patří také eliminace SSI díky správně provedené AP, se mohou snadno stát zbytečnými.

Seznam grafů a tabulek

Graf 1: Jednotlivá podání úvodní dávky ATB ve vztahu k začátku operace

Tabulka 1: Klasifikace BMI ve vztahu ke zdravotnímu riziku (převzato a upraveno dle JQ Prunell "Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity.")

Tabulka 2: Závislost zdravotního rizika na obvodu pasu

Tabulka 3: Příklady zdravotního stavu dle ASA u dospělých pacientů

Tabulka 4: Nejčastější původci infekce v závislosti na typu chirurgického výkonu

Tabulka 5: Rizikové faktory SSI v ortopedii a asociace potvrzená na základě literatury

Tabulka 6: Zastoupení pohlaví ve výzkumném souboru

Tabulka 7: Rozdělení výzkumného souboru z hlediska věku

Tabulka 8: Průměrný věk ve výzkumném souboru

Tabulka 9: Počet rizikových faktorů SSI u jedné osoby v závislosti na pohlaví

Tabulka 10: Výskyt rizikových faktorů SSI ve výzkumném souboru

Tabulka 11: Počet provedených chirurgických výkonů dle odesílajícího oddělení

Tabulka 12.: Zastoupení chirurgických výkonů ve výzkumném souboru dle typu

Tabulka 13: Četnost AP dle oddělení

Tabulka 14: Shoda v indikaci/neindikaci k AP s referenčními standardy

Tabulka 15: Výčet jednotlivých ATB použitých v AP v závislosti na oblasti chirurgie

Tabulka 16: Shoda ve výběru ATB s referenčními standardy

Tabulka 17: Průměrná jednotlivá dávka ATB ve výzkumném souboru

Tabulka 18: Soulad v podané jednotlivé dávce s ASHP-G s ohledem na hmotnost pacienta a použité ATB

Tabulka 19: Soulad v podané jednotlivé dávce s LSK s ohledem na hmotnost pacienta a použité ATB

Tabulka 20: Soulad v načasování úvodní dávky ATB s referenčními standardy dle jednotlivých oddělení

Tabulka 21: Vhodná délka trvání infúze/bolusu ATB podle ASHP-G/SPC a LSK dle jednotlivých oddělení

Tabulka 22: Zastoupení jednodávkových režimů vztažených na počet AP dle jednotlivých oddělení

Tabulka 23: Ukončení AP do 24 hodin dle jednotlivých oddělení

Tabulka 24: Celková míra adherence k ASHP-G a LSK

Seznam literatury

1. Garner, B., H. and Anderson, D., J. "Surgical Site Infections: An Update." *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 30, no. 4, December 2016, pp. 909-929. ScienceDirect, https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552016300708

2. Kolasiňski, W. "Surgical site infections- review of current knowledge, methods of prevention." *Polish Journal of Surgery*, vol. 91, no. 4, June 2018, pp. 41-47. IndexCopernicus, https://ppch.pl/gicid/01.3001.0012.7253

3. "Surgical Site Infection (SSI) Event" *Centers for Disease Control and Prevention (CDC),* U.S. Department of Health and Human services, Jan., 2020, www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscssicurrent.pdf

4. Vyhnánek, F. Infekce chirurgického místa. "Rozhledy v chirurgii" vol. 92, no. 4, April 2013, pp. 216-220, Prolekare.cz, https://www.prolekare.cz/casopisy/rozhledy-v-chirurgii/2013-4/infekce-chirurgickeho-mista-41281/download?hl=cs

5. Umscheid, C., A., et al. "Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs." *Infection Control & Hospital Epidemiology,* vol 32, no. 2, February 2011, pp. 101-114 Cambridge University Press, https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700039801/type/journal_article

6. Surgical Site Infection: Prevention and treatement of surgical site infection. "*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK)*" London: RCOG Press, Oct. 2008 (updated 2019), https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/full-guideline-pdf-6727105694

7. Mangram, A., J., et. al. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection 1999. "A*merican Journal of Infection Control*" vol. 27, no. 2, April 1999, pp. 97-134, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019665539970088X

8. Owens, Ch., D. and Stoessel, K, B. "Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention." *Journal of Hospital Infection*, vol. 70, no. 2, November 2008, pp. 3-10. Elsevier, https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670108600171

9. Zarb, P., et al. "The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use." *Eurosurveillance*, vol. 17, no. 46, November2012, Eurosurveillance, http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.17.46.20316-en

10. Kavanagh, K., T., et al. View point: gaps in the current guidelines for the prevention of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus surgical site infections. "*Antimicrobial Resistance & Infection Contro.l*" BioMed Central, vol. 7, no. 1, September 2018, BioMed Central, https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0407-0

11. Gurllich, R. and Hedlova, H. "Etiologie a patogeneze ranných infekcí." *Medical Tribune,* Oct., 2010, www.tribune.cz/clanek/19604-etiologie-a-patogeneze-rannych-infekci

12. Jindrák, V., et al. "*Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích*." Mladá fronta edice Aesculap, 2014.

13. Spagnolo, A., M., et al. Operating theatre quality and prevention of surgical site infections. "*Journal of Preventing Medicine and Hygiene*." vol. 54, no. 3, September 2013, pp. 131-137. PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718372/

14. Yoshikawa, T., T. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases. "*Clinical Infectious Diseases* " vol. 30, no. 6, June 2000, pp. 931-933. Oxford Academic, https://academic.oup.com/cid/article/30/6/931/433911

15. Castle, S.,C. Clinical Relevance of Age-Related Immune Dysfunction. "*Clinical Infectious Diseases*" vol. 31, no. 2, August 2000, pp. 578-585. Oxford Academic, https://academic.oup.com/cid/article/31/2/578/299255

16. Kaye, K., S., et al. The Effect of Increasing Age on the Risk of Surgical Site Infection. "*The Journal of Infectious Disease*"vol. 191, no. 7, April 2005, pp. 1056-1062. Oxford Academic, https://academic.oup.com/jid/article/191/7/1056/935553

17. Weimann, A., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. "*Clinical Nutrition*" vol. 36, no. 3, June 2017, pp. 623-650, Elsevier, https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417300638

18. Daniel, A., de Luis., et. al. Surgical infection and malnutrition. "Nutrición Hospitalaria" vol. 30, no. 3, September 2014, pp. 509-513, PubMed , http://www.aulamedica.es/nh/pdf/7702.pdf

19. Correia, T., D. Isabel. M. and Waitzberg, Dan, L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evalua-ted through a multivariate model analysis. "Clinical Nutrition" vol. 22, no. 3, June 2003, pp. 235-239, PubMed, https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(02)00215-7/fulltext

20. Pacelli, F., et. al. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? "*Clinical Nutrition*" vol. 27, no. 3, June 2008, pp. 398-407, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561408000435

21. "Malnutrition Universum Screening Tool." B*ritish Association for Parenteral and Enteral Nutrition*, Jul., 2018, https://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must-full.pdf

22. "Obesity." *World Health Organization*, www.who.int/topics/obesity/en/

23. Kabon, B., et. al. Obesity Decreases Perioperative Tissue Oxygenation. "*Anesthesiology*" vol. 100, no. 2, Februrary 2004, pp. 274-280, Ovid, https://insights.ovid.com/article/00000542-200402000-00015

24. Hopf, H., Williams., et al. Wound Tissue Oxygen Tension Predicts the Risk of Wound Infection in Surgical Patients. "*Archives of Surgery*" vol. 132, no. 9, September 1997, pp. 997-1004, JAMA Network, https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/596942

25. 14Purnell, J., Q. "Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. *PubMed*, Apr., 2018, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/

26. Svačina, Š., et al. "Obezita: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře." *Společnost všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*, 2018, www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Obezita-2018.pdf

27. Waisbren, E., et al. Percent Body Fat and Prediction of Surgical Site Infection. "*Journal of the American College of Surgeons*" vol. 210, no. 4, April 2010, pp. 381-389, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751510000074

28. Daabis, M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. "*Indian Journal of Anaesthesia*" vol. 55, no. 2, April 2011, pp. 111-115, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106380/

29. Tiret, L., et al. Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: A multifactorial risk index. "*Statistics in Medicine*" vol. 7, no. 9, September 1988, pp. 947-954, Wiley Online Library, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4780070906

30. Wolters, U., et al. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. "*British Journal of Anaesthesia*" vol. 77, no. 2, August 1996, pp. 217-222, PubMed, https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)43589-6/pdf

31. ASA House of Delegates/Executive Committee. "ASA Physical Status Classification Systém." *American Society of Anestheziologists*, www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system

32. "Diabetes." *World Health Organization*, www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1

33. Knapp, S. Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. "*Gerontology*"vol. 59, no. 2, February 2013, pp. 99-104, PubMed, https://www.karger.com/Article/FullText/345107

34. Delamaire, M., et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. "*Diabetic Medicine*" vol. 14, no. 1, January 1997, PubMed, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-9136%28199701%2914%3A1%3C29%3A%3AAID-DIA300%3E3.0.CO%3B2-V

35. Martin, E., T., et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. "*Infection Control & Hospital Epidemiology*" vol. 37, no. 1, January 2016, pp. 88-99, Cambridge University Press, https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/diabetes-and-risk-of-surgical-site-infection-a-systematic-review-and-metaanalysis/32E3729E4CF28827E591C41A9914B398

36. Berrríos-Torres, S., I., et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection "*JAMA Surgery*" vol. 152, no. 8, August 2017, pp. 784-799, JAMA Network, http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2017.0904

37. "Tobbaco." *World Health Organization*, www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco

38. Šimon, J. "Doporučené postupy pro praktické lékaře: Tabakismus. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně." *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně*, Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, 2002, www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjNkJruhODoAhXB2qQKHRysDNUQFjAAegQIARAB&url=http%3A%2F%2Fcls.cz%2Fdokumenty2%2Fresitele%2Ft250.rtf&usg=AOvVaw1QFTiicJ0MPapMsbhHH8Zi

39. Jorgensen, L., N., et al. Less collagen production in smokers. *"Surgery"* vol. 123, no. 4, April 1998, pp. 450-455, Elsevier, https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606098701679

40. SØerssen, L., Tue. Wound Healing and Infection in Surgery. "*Archives of Surgery"* vol. 147, no. 4, April 2012, pp. 373-383, JAMA Network, https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1151013

41. Lewis, K. Riddle of Biofilm Resistance. *"Antimicrobial Agents and Chemotherapy*" vol. 45, no. 4, April 2001, pp. 999-1007, http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001

42. Costerton, J.,W., et al. Biofilm in Implant Infections: Its Production and Regulation."*The International Journal of Artificial Organs"* vol. 28, no. 11, November 2005, pp. 1062-1068, PubMed, http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039139880502801103

43. Apisarnthanarak, A., et al. Triclosan-Coated Sutures Reduce the Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. "*Infection Control & Hospital Epidemiology*" vol. 36, no. 2, February 2015, pp. 169-179, Cambridge University Press, https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X14000221/type/journal_article

44. Khan, H., A., et al. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. "*Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*" vol. 7, no. 5, May 2017, pp. 478-482, ScienceDirect, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169116309509?via%3Dihub

45. Korol, E., et al. A Systematic Review of Risk Factors Associated with Surgical Site Infections among Surgical Patients. "*PLoS ONE"* vol. 8, no. 12, December 2013, e83743, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867498/pdf/pone.0083743.pdf

46. Carvalho, R., L. ,R. de., et al. Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. "*Revista Latino-Americana de Enfermagem"* vol. 25, December 2017, Scielo, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692017000100390&lng=en&tlng=en

47. Ercole, F., F., et al. Risk of surgical site infection in patients undergoing orthopedic Sumery. "*Revista Latino-Americana de Enfermagem"* vol. 19, no. 6*,* November-December 2011, pp. 1362-1368, Scielo*,* http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n6/12.pdf

48. Muajgic, E., et al. Associations of Hospital Length of Stay with Surgical Site Infections. "*World Journal of Surgery*" vol. 42, no. 12, July 2018, pp. 3888-3896, Springer Link, http://link.springer.com/10.1007/s00268-018-4733-4

49. Lindblom, R., P., F., et al. Outcomes following the implementation of a quality control campaign to decrease sternal wound infections after coronary artery by-pass grafting. "*BMC Cardiovascular Disorders*" vol. 15, no. 1, November 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650278/

50. Stainsby, D., S., et al. Management of massive blood loss: a template guideline. "*British Journal of Anaesthesia"* vol. 85, no. 3, September 2000, pp. 487-491, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217376808

51. Sihler, K., C., and Napolitano, L., M. Complications of Massive Transfusion. "*Chest*" vol. 137, no. 1 January 2010, pp. 209-220, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369210600372

52. Haridas, M. and Malangoni, M., A. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. "*Surgery"* vol. 144, no. 4, October 2008, pp. 496-503, Surgery, https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(08)00388-7/fulltext

53. "Summary of the systematic review of the perioperative discontinuation on the immunosupressant agents." *WHO Surgical Site Infection Prevention standards, Web Appendix 12*, World Health Organization, 2018, www.who.int/gpsc/appendix12.pdf?ua=1

54. Anderson, D., J., et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. "*Infection Control & Hospital Epidemiology*" vol. 35, no. 6, June 2014, pp. 605-627, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267723/

55. Berthold, E., et al. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures. "*Acta Orthopaedica"* vol. 84, no. 5, October 2013, pp. 495-501, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822136/

56. Pear, S., M. "Patients risk factors and best practices for surgical site infection prevention" *Halyard: Innovative Healthcare Solution*, Mar., 2007, www.halyardhealth.com/media/1515/patient_risk_factors_best_practices_ssi.pdf

57. Edwards, L., D. The Epidemiology of 2056 Remote Site Infections and 1966 Surgical Wound Infections Occurring in 1865 Patients. "*Annals of Surgery"* vol. 184, no. 6, December 1976, pp. 758-766, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1345421/

58. Leape, L., L., et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients. "*New England Journal of Medicine"* vol. 324, no. 6, February 1991, pp. 377-384, The New England Journal of Medicine, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199102073240605

59. Batista da Silva, A. and, de Cassia, Giani, Peniche, A. Perioperative hypothermia and incidence of surgical wound infection: a bibliographic study. "*Einstein (São Paulo)*" vol. 12, no. 4, December 2014, Scielo, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000400513&lng=en&tlng=en

60. Kurz, A., et al. Perioperative Normothermia to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection and Shorten Hospitalization. "*New England Journal of Medicine*" vol. 334, no. 19, May 1996, pp. 1209-1216, The New England Journal of Medicine, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199605093341901

61. Baucom, R., B., et al. Defining intraoperative hypothermia in ventral hernia repair. "*Journal of Surgical Research"* vol. 190, no. 1, July 2014, pp. 385-390, Journal of Surgical Research, https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(14)00105-X/fulltext

62. Baucom, R. ,B., et al. Association of Perioperative Hypothermia During Colectomy With Surgical Site Infection. "*JAMA Surgery"* vol. 150, no. 6, June 2015, pp. 570-575, JAMA Network, https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2276484

63. Melton, G., B., et al. Continuous Intraoperative Temperature Measurement and Surgical Site Infection Risk. "*Annals of Surgery*" vol. 258, no. 4, October 2013, pp. 606-613, Ovid, https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-201310000-00011

64. Bu, N.., et al. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection. "*Medicine*" vol. 98, no. 6, February 2019, Ovid, https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/02080/Association_between_perioperative_hypothermia_and.63.aspx

65. Balkhy, H., H., et al. "Global guidelines for prevention of surgical site infection." *World Health Organization*, 2018, www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277399/9789241550475-eng.pdf?ua=1

66. Allegranzi, B., et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. "*The Lancet Infectious Diseases"* vol. 16, no. 12, November 2016, pp. 276-287, The Lancet Infectious Disease, https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30398-X/fulltext

67. "Surgical site infection: Prevention and treatment, NICE guideline." *National Institute for Health and Care Excellence*, Apr., 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/chapter/Recommendations

68. Jirouš, J. "Prevence vzniku infekce v místě chirurgického výkonu." *Česká společnost nemocniční epidemiologie a hygieny České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*, Oct., 2010, www.sneh.cz/_soubory/_clanky/28.pdf

69. "Metodický návod na mytí rukou." *Ministerstvo zdravotnictví České republiky*, Dec., 2007, www.mzcr.cz/kvalitaabezpeci/obsah/metodicky-navod-na-myti-rukou-mz_2377_20.html

70. Munckhof, W. Antibiotics for surgical prophylaxis. "*Australian Prescriber*" vol. 28, no. 2, April 2005, pp. 38-40, NPS Medicinewise, https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/antibiotics-for-surgical-prophylaxis

71. Ierano, C., et. al. Surgical antimicrobial prophylaxis. "*Australian Prescriber"* vol. 40, no. 6, December 2017, pp. 225-229, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768598/#

72. Singhal, H. "What is the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) risk index?." *Medscape*, Nov., 2019, www.medscape.com/answers/188988-82354/what-is-the-national-nosocomial-infections-surveillance-nnis-risk-index

73. Bassetti, M., et. al. Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery. *"Minerva Anestesiologica"* vol. 81, no. 1, January 2015, pp. 76-91, PubMed, https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/wxC71v7Le6JTurXt88iASFe02LxvlyEbo9lJweuuhZcj7%252Fu0N%252F3b1TNKdJY7fn%252BIn42RRQR8TiJwBUTAuE5lNQ%253D%253D/R02Y2015N01A0076.pdf

74. Bratzler, D., W., et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. "*American Journal of Health-System Pharmacy*" vol. 70, no. 3, February 2013, pp. 195-283, Oxford Academic, https://academic.oup.com/ajhp/article/70/3/195-283/5112717

75. Beneš, J., et al. "Systematika antibiotik." *Antibiotika – systematika, vlastnosti a použití*, 1st. ed., Grada, 2018, pp. 112-142

76. "Cefazolin." *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information, Jun., 2005, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefazolin

77. “Cefazolin: Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/cefazolin-drug-information?search=cefazolin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~125&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F147070

78. “Cefazolin sodium.“ *Micromedex*, IBM Corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/38FE00/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/20DCF3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=cefazolin&UserSearchTerm=cefazolin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#

79. “Cefalosporiny.“ *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)*, Praktický lékař, Jan., 2016, www.cls.cz/dokumenty/cefalosporiny.doc

80. “Cefuroxime: Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/cefuroxime-drug-information?search=cefuroxim&source=panel_search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F148282

81. “Cefuroxime sodium.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/4C6DE0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F3655B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=cefuroxime#

82. “Profylaktické podávání antibiotik v chirurgických oborech.“ *Edukafarm*, Farmakoterapeutické informace, Oct., 2017, http://www.edukafarm.cz/data/soubory/ostatni/FI%202017%2010.pdf

83. “Amoxicillin and clavulanate: Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/amoxicillin-and-clavulanate-drug-information?search=co%20amoxiclav&source=panel_search_result&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#

84. “Amoxicillin/clavulanate (Rx).“ *Medscape*, https://reference.medscape.com/drug/augmentin-amoxicillin-clavulanate-342474#0

85. “Konsenzus používání antibiotik I. Peniciliny.“ *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)*, 2017, http://www.cls.cz/dokumenty/atb_konsensus02.pdf

86. “Co-amoxiclav for injection 1000MG/200 MG“, *Drugs.com*, www.drugs.com/uk/co-amoxiclav-for-injection-1000mg-200mg-leaflet.html

87. “Amoxicilin/clavulanic acid=co-amoxiclav injectable.“ *Medecines sans frontenires*, https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/english/amoxicillin-clavulanic-acid-co-amoxiclav-injectable-16682408.html

88. “Ampicillin and sulbaktam: Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ampicillin-and-sulbactam-drug-information?search=ampicilina%20sulbactam&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#

89. “Ampicillin/sulbactam (Rx).“ *Medscape*, https://reference.medscape.com/drug/unasyn-ampicillin-sulbactam-342476#10

90. “Ampicillin/sulbactam Dosage.“ *Drugs.com*, Jul., 2019, www.drugs.com/dosage/ampicillin-sulbactam.html

91. “Vancomycin.“ *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information. Jun., 2005, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin

92. “Vancomycin: Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/vancomycin-drug-information?search=vancomycin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F52879177

93. “Vancomycin hydrochlorid.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/FAFC54/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/581E36/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=vancomycin#

94. “Clindamycin.“ *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information, Jun., 2005, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clindamycin

95. Beneš, J., et al. “Systematika antibiotik.“ *Antibiotika – systematika, vlastnosti a použití.* 1st. ed., Grada, 2018, pp. 420-428

96. “Clindamycin (systemic): Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clindamycin-systemic-drug-information?search=clindamycin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=panel&display_rank=1#

97. “Clindamycine phosphate.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/BD0761/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8B4868/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Clindamycin+Phosphate&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#

98. “Gentamicin.“ *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information, Sep., 2004, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gentamicin

99. “Gentamicin (systemic): Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/gentamicin-systemic-drug-information?search=gentamicin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~142&usage_type=panel&display_rank=1#F8107079

100. “Gentamicin sulfate.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/D1A7BE/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/154AC3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=gentamicin&UserSearchTerm=gentamicin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#

101. “Gentamicin (Rx).“ *Medscape*, https://reference.medscape.com/drug/gentak-garamycin-gentamicin-342517#10

102. “Metronidazole.“ *Pubchem Database*, National Center for Biotechnology Information, Mar., 2005, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole

103. “Metronidazole (systemic): Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/metronidazole-systemic-drug-information?search=metronidazole&source=panel_search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=panel&display_rank=1#F8770965

104. Beneš, J., et al. “Systematika antibiotik.“ *Antibiotika – systematika, vlastnosti a použití*. 1st. ed., Grada, 2018, pp. 481-489

105. “Metronidazole.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/72C2FC/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/CCFACE/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Metronidazole&UserSearchTerm=Metronidazole&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#

106. “Tabulka pro ředění a podávání léčiv.“ *Česká odborná společnost klinické farmacie České lékařské společnosti jana Evangelisty Purkyně, Pracovní skupina pro ředění a podáván léčiv,* Jan., 2017, www.coskf.cz/media/files/doporuceni/tabulka-redeni-a-podavani-leciv_verze-01.pdf

107. “Ciprofloxacin.“ *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information. Mar., 2005, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin (accessed on Jan. 18, 2020)

108. Beneš, J., et al. “Systematika antibiotik.“ *Antibiotika – systematika, vlastnosti a použití.*, 1st. ed., Grada, 2018, pp. 314-353

109. “Ciprofloxacin (systemic): Drug information.“ *UpToDate*, Lexicomp, https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ciprofloxacin-systemic-drug-information?search=ciprofloxacin%20adult&source=panel_search_result&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1#F9611220

110. “Ciprofloxacin.“ *Micromedex*, IBM corporation, https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/7E2252/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1E1C96/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ciprofloxacin&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#

111. Hanulík, V., et al. Možnosti fluorchinolonů v současné klinické praxi. *“Klinická farmakologie a farmacie“* vol. 24, no. 4, December 2010, pp. 184-186, Solen, https://www.solen.cz/pdfs/far/2010/04/05.pdf

112. “Ciprofloxacin (Rx).“ *Medscape*, https://reference.medscape.com/drug/cipro-xr-ciprofloxacin-342530#10

113. Bratzler,D., W. and Houck, Peter, M. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. “*Clinical Infectious Diseases*“ vol. 38, no. 12, June 2004, pp. 1706-1715, Oxford Academic, https://academic.oup.com/cid/article/38/12/1706/304336

114. Forse, R., A., et al. Antibiotic prophylaxis forsurgery in morbidly obese patients.*“Surgery“* vol. 105, no. 4, October 1989, pp. 750–756, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2799651

115. Pai, M., P. and Bearden, D., T. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. *“Pharmacotherapy* “ vol. 27, no. 8, August 2007, pp. 1081-1091, American collage of clinical pharmacy journals, https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1592/phco.27.8.1081

116. Crader, M., F. and Varacallo, M. “Preoperative Antibiotic Prophylaxis.“ *PubMed*, StatPearls Publishing LLC, Oct., 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442032/

117. James, R. “Surgical prophylaxis: data from the Surgical National Antimicrobial Prescribing Survey 2016.“ *Australian Comission on Safety and Quality in Healthcare*, Nov., 2017, www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/Surgical-National-Antimicrobial-Prescribing-Survey-SNAPS-Report-Results-of-the-2016-Pilot-November-2017.pdf

118. Kessel, L., et. al. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. “*Acta Ophthalmologica*“ vol. 93, no. 4, March 2015, pp. 303-317, Wiley Online Library, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.12684

119. Daly, Ch., G. Antibiotic prophylaxis for dental procedures. “*Australian Prescriber*“ vol. 40, no. 5, October 2017, pp. 184-188, NPS Medicinewise, https://www.nps.org.au/assets/6843163bc5c342e9-aa90dacc5c6c-antibiotic-prophylaxis-for-dental-procedures-40-184.pdf

120. Mchugh, S., M., et al. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. "*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*" vol. 66, no. 4, April 2011, pp. 693-701, Oxford Academic, https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkr009

121. Tong, Q., J., et al. A systematic review and meta-analysis on the use of prophylactic topical antibiotics for the prevention of uncomplicated wound infections. "*Infection and Drug Resistance*" vol 11, December 2017, pp. 417-425, Dovepress, https://www.dovepress.com/a-systematic-review-and-meta-analysis-on-the-use-of-prophylactic-topic-peer-reviewed-fulltext-article-IDR

122. Saco, M., et al. Topical antibiotic prophylaxis for prevention of surgical wound infections from dermatologic procedures: a systematic review and meta-analysis. "*Journal of Dermatological Treatment*" vol. 26, no. 2, April 2014, pp. 151-158, Taylor Francis Online, http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2014.906547

123. Eklund, A., M. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery. "*Journal of Hospital Infection"* vol. 59, no. 2, February 2005, pp. 108-112, Journal of Hospital Infection, https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(04)00411-6/fulltext

124. Frieberg, Ö., et al. Local Gentamicin Reduces Sternal Wound Infections After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. "*The Annals of Thoracic Surgery*" vol. 79, no. 1, January 2005, pp. 153-161, The Annals of Thoracic Surgery, https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(04)01374-8/fulltext

125. Williamson, D., A., et al. High Usage of Topical Fusidic Acid and Rapid Clonal Expansion of Fusidic Acid–Resistant Staphylococcus aureus: A Cautionary Tale. "*Clinical Infectious Diseases*" vol. 59, no. 10, November 2014, pp. 1451-1454, Oxford Academic, https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(04)01374-8/fulltext

126. Garrelts, J., C., et al. A Comparison of the Safety, Timing and Cost-Effectiveness of Administering Antibiotics by Intravenous Bolus (Push) Versus Intravenous Piggyback (Slow Infusion) in Surgical Prophylaxis. "*PharmacoEconomics*" vol. 1, no. 2, February 1992, pp. 116-123, Springer Link, https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-199201020-00008#citeas

127. Takamasu, A., et al. Optimal timing of surgical antimicrobial prophylaxis in laparoscopic surgery: a before-after study. *"Antimicrobial Resistance & Infection Control*" vol. 7, no. 1, October 2018, Biomed Central, https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0424-z

128. Widmer, A., F., et al. Optimal Timing of Surgical Antimicrobial Prophylaxis with Cefuroxim: Challenging the WHO Guidelines with 121,000 Prospectively Followed Patients. "*Open Forum Infectious Diseases"* 2017, vol 4, no. suppl_1, pp. S647-S648, Oxford Academic, https://academic.oup.com/ofid/article/4/suppl_1/S647/4295575

129. Weber, W., P., et al. Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. "*The Lancet Infectious Diseases"* vol. 17, no. 6, June 2017, pp. 605-614, The Lancet Infectious Disease, https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30176-7/fulltext

130. Branch-Elliman, W., et al. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. "*JAMA Surgery"* vol. 154, no. 7, April 2019, pp. 590-598, JAMA Network, https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/

131. Tamayo, E. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. "T*he Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*" vol. 136, no. 6, December 2008, pp. 1522-1527, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522308008647

132. Fonseca, N, S, S., et al. Implementing 1-Dose Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Surgical Site Infection. "*Archives of Surgery"* vol. 141, no. 11, November 2006, pp. 1109-1113, JAMA Network, https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399256

133. Harbarth, S., et al. Prolonged Antibiotic Prophylaxis After Cardiovascular Surgery and Its Effect on Surgical Site Infections and Antimicrobial Resistance. "*Circulation"* vol. 101, no. 25, June 2000, pp. 2916-2921, Aha Journals, https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.101.25.2916

134. Whitehouse, J., D., et al. The Impact of Surgical-Site Infections Following Orthopedic Surgery at a Community Hospital and a University Hospital Adverse Quality of Life, Excess Length of Stay, and Extra Cost. "*Infection Control & Hospital Epidemiology*" vol. 23, no. 4, April 2002, pp. 183-189, Cambridge University Press, https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/impact-of-surgicalsite-infections-following-orthopedic-surgery-at-a-community-hospital-and-a-university-hospital-adverse-quality-of-life-excess-length-of-stay-and-extra-cost/A458159DB34D8E8732490EB49FE14100

135. Haque, M., et al. Health care-associated infections – an overview. "*Infection and Drug Resistance"* vol. 11, November 2018, pp. 2321-2333, Dove press, https://www.dovepress.com/health-care-associated-infections-an-overview-peer-reviewed-fulltext-article-IDR

136. Modha, Mr, R, K., et al. Antibiotic prophylaxis in foot and ankle surgery: a systematic review of the literature. "*Journal of Foot and Ankle Research"* vol. 11, no. 1, November 2018, Biomed Central, https://jfootankleres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13047-018-0303-0#

137. De Jong, L., et al. Factors affecting the rate of surgical site infection in patients after hemiarthroplasty of the hip following a fracture of the neck of the femur. *"The Bone & Joint Journal*" vol. 99-B, no. 8, August 2017, pp. 1088-1094, The Bone and Joint Journal, http://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.99B8.BJJ-2016-1119.R1

138. Tucci, G., et al. Prevention of Surgical Site Infection in orthopaedic surgery: synthesi sof current recommandations. *"European Review for Medical and Pharmacological Sciences"* vol. 23 (2 Suppl), April 2019, pp. 224-239, PubMed, https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/224-239.pdf

139. Copanitsanou, P. Recognising and preventing surgical site infection after orthopaedic surgery. *"International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing"* December 2019, Science Direct, https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878124119301935

140. Jahoda, D., et al. Antibiotika v prevenci infekčních komplikací u operací kloubních náhrad. "Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologicae Čechoslov." vol. 73, April 2006, pp. 108-114, Google Scholar, http://www.achot.cz/dwnld/0602_108.pdf

141. Chen, A., F., et al. Staphylococcus aureus Screening and Decolonization in Orthopaedic Surgery and Reduction of Surgical Site Infections. "*Clinical Orthopaedics and Related Research®*" vol. 471, no. 7, March 2013, pp. 2838-2399, SpringerLink, https://link.springer.com/article/10.1007/s11999-013-2875-0

142. "Recommendations for the Use of Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty." *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Mar., 2004, https://static1.squarespace.com/static/579770cd197aea84455d6908/t/57d853e56b8f5bf2c6d0de7c/1473795046239/1027+Recommendations+for+the+Use+of+Intravenous+Antibiotic+Prophylaxis+in+Primary+Total+Joint+Arthroplasy.pdf

143. Bryson, D., J., et. al. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery. "*The Bone & Joint Journal*" vol. 98-B, no. 8, August 2016, pp. 1014-1019, The Bone and Joint Journal, https://online.boneandjoint.org.uk/doi/epub/10.1302/0301-620X.98B8.37359

144. Gulihar, A., et al. Clostridium difficile in hip fracture patients: Prevention, treatment and associated mortality. "*Injury"* vol. 40, no. 7, July 2009, pp. 746-751, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138308005536

145. “Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery.“ *Institut national d’excellence en santé et en services sociaux Québec*, Conseil du médikament Québec, Nov., 2005, https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieII/CdM-Antibio2-OrthopedicSurgery-en.pdf

146. Prokuski, L. Prophylactic Antibiotics in Orthopaedic Surgery. “*Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons“* vol. 16, no. 5, May 2008, pp. 283-293, Ovid, https://insights.ovid.com/article/00124635-200805000-00007

147. Oishi, C., S., et al. Use of Paren-teral Prophylactic Antibiotics in Clean Orthopaedic Surgery. “Clinical Orthopadeics and related research“ vol. 296, November 1993, pp. 249–255, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222434

148. Classen, D., C. The Timing of Prophylactic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-Wound Infection. *“New England Journal of Medicine“* vol. 326, no. 5, January 1992, pp. 281-286, The New England Journal of Medicine, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199201303260501

149. Agwuh, K., N., et al. Guideline for antimicrobial use in the orthopaedic and trauma department. February 2016, https://www.dbth.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/10/GUIDELINE-FOR-ANTIMICROBIAL-USE-IN-THE-ORTHOPAEDIC-AND-TRAUMA-DEPARTMENT.pdf

150. Lack, W., D., et al. Type III Open Tibia Fractures. *“Journal of Orthopaedic Trauma“* vol. 29, no. 1, January 2015, pp. 1-6, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526095

151. Meehan, J., et al. Prophylactic Antibiotics in Hip and Knee Arthroplasty. “*The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume“* vol. 91, no. 10, October 2009, pp. 2480-2490, Ovid, https://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-200910000-00023

152. Williams, D.,N. and Gustilo, R.B. The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. *“Clinical orthopaedics and related research“* vol. 190, November 1984, pp. 83-88, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6386263

153. Nelson, C., L., et al. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *“Clinical orthopaedics and related research“* vol. 176, June 1983, pp. 258-263, PubMed, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6851335

154. Slobogean, G., P., et al. Single- versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of closed fractures: a meta-analysis. *“Journal of Orthopaedic Trauma*“ vol. 22, no. 4, April 2008, PubMed, https://journals.lww.com/jorthotrauma/Abstract/2008/04000/Single__Versus_Multiple_Dose_Antibiotic.10.aspx

155. Krizek, T., J. and Robson, M., C. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *“The American Journal of Surgery“* vol. 130, no. 5, November 1975, pp. 579-584, The American Journal of Surgery, https://www.americanjournalofsurgery.com/article/0002-9610(75)90516-4/pdf

156. Hanssen, A., D. and Osmon, D., R. The Use of Prophylactic Antimicrobial Agents During and After Hip Arthroplasty. “*Clinical Orthopaedics and Related Research*“ vol. 369, December 1999, pp. 124-138, Ovid, https://insights.ovid.com/crossref?an=00003086-199912000-00013

157. De Jonge, S., W., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Prophylactic Intra-Operative Wound Irrigation for the Prevention of Surgical Site Infections. “*Surgical Infections“* vol. 18, no. 4, May 2017, pp. 508-519, Mary Ann Liebert Inc. Publisher, https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2016.272

158. Domecký, P. Analýza profylaktického podávání antibiotik I. 2018. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Mgr. Katedra sociální a klinické farmacie. Katalog UK: https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/98730

159. “Obesity and overweight.“ *World Health Organization*, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

160. Mazza, A. Ceftriaxone as Short-Term AntibioticProphylaxis in OrthopedicSurgery: a Cost-Benefit AnalysisInvolving 808 Patients. *“Journal of Chemotherapy“* vol. 12 no. Supp 3, October 2016, pp. 29-33, Taylor Francis Online, https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1120009X.2000.

161. “Meropenem.“ *PubChem Database*, National Center for Biotechnology Information, Jun., 2005 https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meropenem

162. Beneš J. et al. Antibiotika – systematika, vlastnosti a použití. *“Grada“* May 2018; kap. 1, pp. 20 – 87

163. Ierano, C., et al. “Antibiotic use too long in surgery.“ *Health and Wellbeing,* The University of Melbourne*,* Dec., 2019, www.pursuit.unimelb.edu.au/articles/antibiotic-use-too-long-in-surgery

164. Gouve, M., et al. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. “*The Brazilian Journal of Infectious Diseases*“ vol. 19, no. 5, September-October 2015, pp. 517-524, Science Direct, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867015001257?via%3Dihub

165. Di Quattrocchi, A. Appropriateness of perioperative antibiotic prophylaxis in two italian hospitals: a pilot study. *“Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita“* vol. 30, no. 5 (supple 2), September-October 2018, pp. 36-44, PubMed, http://www.seu-roma.it/riviste/annali_igiene/apps/autos.php?id=1211

166. Bull, A., L., et al. Antibiotic Prescribing Practices for Prevention of Surgical Site Infections in Australia: Increased Uptake of National Guidelines after Surveillance and Reporting and Impact on Infection Rates. “*Surgical Infections*“ vol. 18, no. 7, October 2017, Mary Ann Liebert Inc. publishers, https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2017.119

167. Kwak, Y., G. Appropriate Use of Surgical Antibiotic Prophylaxis. “*Journal of Korean Medical Science*“ vol. 34, no. 17, May 2019, Synapse, https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e136