

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Mikrobiologické aspekty farmakoterapie infekčních nemocí**

**MUDr. Pavla Paterová**

**Autoreferát disertační práce**  
**Doktorský studijní program: Lékařská mikrobiologie**

**Hradec Králové**  
**2020**

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu: **Lékařská mikrobiologie** na Ústavu klinické mikrobiologie Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Pavla Paterová, Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové

Školitel: doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc., Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové

Školitel konzultant: doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D., IV. Interní hematoonkologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Oponenti: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph. D., Univerzita Palackého Olomouc, proděkan, Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc, přednosta

PharmDr. Petr Jílek, CSc., Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Lékařská mikrobiologie dne 10. 11. 2020 v seminární místnosti Ústavu klinické mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové od 13 hod.

Tato práce vznikla za podpory grantu PROGRES Q40/08, MZ CZ - DRO (UHHK, 00179906), MZ CZ grant 17-28539A.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph. D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Lékařská mikrobiologie

Garant studijního programu

# 1 Obsah

1. Souhrn .....	4
2. Summary .....	5
3. Úvod do problematiky .....	6
4. Cíle práce .....	7
5. Materiál a metodika .....	8
6. Výsledky .....	11
7. Diskuze .....	13
8. Závěr .....	18
9. Literatura .....	19
10. Přehled publikační činnosti autora .....	25
10.1 Původní vědecké práce v impaktovaném časopise .....	25
10.2 Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise .....	29
10.3 Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise .....	30
10.4 Kolektivní monografie .....	31
10.5 Učebnice .....	31
10.6 Přednášky .....	31

## 1. Souhrn

**Úvod:** Metoda stanovení baktericidního titru séra představuje alternativní možnost optimalizace léčby infekce a podávání antibiotik. Ukazuje skutečnou aktivitu jednoho nebo více podávaných antibiotik v komplexním systému antibakteriálního působení séra pacienta. Tuto laboratorní metodu je možno použít k potvrzení a kvantifikaci baktericidního účinku séra pacienta léčeného antibiotiky, zvláště při léčbě infekcí způsobených multirezistentními bakteriemi. Cílem práce bylo potvrdit non-inferioritu výsledků modifikovaných metod testování na základě turbidimetrie (čas do výsledku 6, 8, 24 hodin) a barvení resazurinem (čas do výsledku 8, 24 hodin) se standardním testováním baktericidie bujónovou diluční metodou dle CLSI M21-A Guidelines (čas do výsledku 48, 72 hodin).

**Materiál a metodika:** Byla testována čtyři antibiotika gentamicin, amikacin, piperacilin/tazobaktam a meropenem s 30 kmeny *Escherichia coli* izolovaných z hemokultur 29 pacientů hospitalizovaných na různých odděleních Fakultní nemocnice Hradec Králové. Pro testování baktericidního titru lidského krevního séra byla použita séra (n = 76) deseti pacientů IV. Interní kliniky FN Hradec Králové. Krev pacientů byla odebrána před a v průběhu prvního a třetího dne antibiotické terapie febrilní neutropenie. Pro testování byl použit referenční kmen *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Výsledky:** Testování baktericidie antibiotik vykazalo non-inferiorní výsledky v testování po 24 hodinách. Všechny modifikace, které byly odečítány dříve, neměly dostatečnou shodu s CLSI. Varianta testování s měřením turbidimetrie na spektrofotometru vykazovala non-inferiorní výsledky při použití vlnové délky 405 nm. Nejvyšší oboustranné *p*-hodnoty byly získány, pokud byla použita hranice změny turbidance < 30%. Při testování baktericidie séra byly non-inferiorní výsledky získány také až při testování za 24 hodin, ale nebyly závislé na použité vlnové délce (405nm i 620nm). Výsledky metody barvení resazurinem byla non-inferiorní s CLSI v navržené modifikaci odečtu změny barvy po 8 hodinách inkubace a následné subkultivaci obsahu negativních jamek mikrotitrační destičky. V této modifikaci jsou tedy srovnatelné výsledky testování k dispozici také po 24 hodinách testování.

**Závěr:** Navržené modifikace testování baktericidie s použitím turbidimetrie a barvení resazurinem poskytovaly po 24 hodinách inkubace výsledky srovnatelné s referenční metodou CLSI a tím zkrátily čas potřebný k jejich dosažení o 24 až 48 hod v porovnání s touto standardní metodikou.

## 2. Summary

### Microbiological Aspects of Infectious Diseases Therapy

**Background:** The method of serum bactericidal assay represents an alternative possibility of optimization of anti-infectious therapy and administration of antibiotics. It mirrors the real activity of one or more administered antibiotics in the complex system of the antibacterial effect of patient's serum. The paper aimed to confirm non-inferiority of bactericidal testing using the broth dilution method according to CLSI M21-A Guidelines in comparison with modified methods of testing on the basis of and resazurin color.

**Methods:** Four antibiotics were tested: gentamicin, amikacin, piperacillin/tazobactam and meropenem with 30 *Escherichia coli* strains isolated from blood cultures of 29 patients hospitalised in University Hospital in Hradec Kralove. Human blood sera (n = 76) from ten patients (4th Department of Clinical Medicine, University Hospital, Hradec Kralove) were tested to establish bactericidal titer. Patients' blood was withdrawn prior to and in the course of the first and third day of antibiotic therapy of febrile neutropenia. Testing employed the reference strain *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Results:** A comparison with the standard CSLI showed that the results of bactericidal testing of antibiotics did not differ at the statistically significant level (non-inferior) in 24-hours modification of the methods used. All results of the modification tests before 24 hours were statistically different from CLSI method. The results of the modified turbidimetric method were non-inferior with the use of the wavelength of 405 nm; the best two-tailed *p*-value was achieved at the break-point < 30% of the change of turbidance. Comparison of the results of serum bactericidal activity showed no dependence on the wavelength used (405nm versus 620nm) and provided comparable two-tailed *p*-value after 24 hour incubation. The modified method using resazurin color was also statistically non-inferior from CSLI provided that color was read after 8 h incubation and added subculture of contents of negative wells. So the results were available after 24 hours.

**Conclusion:** The proposed modifications for testing of bactericidal activity of serum after 24 hours of incubation yielded results comparable with the CLSI method and thus shortened the time necessary for their achievement by 24 to 48 hours in comparison with the standard methodology according to CLSI.

### 3. Úvod do problematiky

Poslední dobou se objevují zprávy o zvýšeném výskytu obtížně léčitelných bakteriálních infekcí (Orsi, Falcone a Venditti 2011, Mohamed *et al.* 2019). Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetiky (PK), pozměněné farmakodynamice (PD), vzniku a vývoji rezistence na antibiotika konvenční dávkování antibiotik (ATB) nedosahuje dostatečně účinných hladin ke zvládnutí infekce, zvláště u kriticky nemocných (Parker 2015). Také terapeutické postupy na jednotce intenzivní péče mění PK/PD vztahy a poměry většiny léků a mohou ovlivnit klinický průběh infekce (Gonçalves-Pereira 2015). Léčba antibiotiky a dosažení příznivého efektu je proto obtížnější a vyžaduje si stále častěji individuální přístup k dávkování.

Vedle metody stanovení sérových koncentrací antibiotik a terapeutického monitorování antibiotik je možné testovat přímo baktericidní vlastnosti séra pacienta léčeného ATB metodou stanovení sérového inhibičního titru (SIT) nebo sérového baktericidního titru (SBT). Jejich výhodou je, že ukazují skutečnou aktivitu jednoho nebo více podávaných ATB v séru pacienta s jeho komplexním antimikrobiálním působením. Metodu popsali již v roce 1947 Schlichter a Mac Lean pro vedení léčby závažných bakteriálních infekcí. CLSI tuto metodiku standardizovala v roce 1991 a aktualizovala s cílem zlepšení reprodukovatelnosti v roce 1999. Test SBT je modifikací bujónové diluční metody, kdy SBT je definován jako nejvyšší ředění séra, které redukuje vstupní bakteriální inokulum o 99,9 %. Sérum k testování se odebírá pacientovi ve stanovených intervalech, které odpovídají PK daného ATB: jeho dávce, intervalu dávkování a způsobu podání. Obvykle je odběr séra načasován na dobu po ukončení podávání dávky ATB (maximální koncentrace, peak concentration,  $c_{max}$ ) a na konec dávkovacího intervalu, před podáním následující dávky (minimální koncentrace, trough concentration,  $c_{min}$ ). Další postup vyšetření séra ke stanovení SIT a SBT je uveden v Tab. 1.

CLSI doporučuje pro zjištění baktericidního účinku v terminální fázi laboratorního testování přímé vyočkování obsahu negativních jamek (jamek bez známek růstu bakterie) na agarové půdy a jejich inkubaci v termostatu v teplotě optimální pro testovaný bakteriální kmen po dobu 24 a 48 hodin ke zjištění růstu. Vzhledem k časové náročnosti poslední fáze testování je vhodné zařazení jiné metody detekce viability, založené na měření aktivity spojené s životaschopností buněk (jejich metabolickou nebo enzymatickou aktivitou).

**Tabulka 1 Postup vyšetření baktericidního účinku séra, SBT.**

Postup testování SBT	Sérum k testování je odebráno pacientovi s antibiotickou terapií ve vhodných intervalech v průběhu dávkovacího intervalu pacienta.
	Kultivace předpokládaného bakteriálního původce infekčního onemocnění (kmen izolovaný z relevantního klinického vzorku pacienta, nejčastěji hemokultury)
	Příprava séra v jeho postupném logaritmickém ředění (log 2) ve zkumavkách nebo jamkách mikrotitračních destiček
	Inokulace jednotlivých ředění séra standardizovaným množstvím bakteriálního původce
	Inkubace bakterií s naředěným sérem
	Detekce vlivu séra na růst a množení bakterií: SIT (sérum inhibiční titr), SBT (sérum baktericidní titr), testy viability buněk, turbidimetrie

Mezi testy viability patří redukce tetrazolu, redukce barviva resazurinu, test buněčné proliferace za použití nukleotidových analogů, analýza proteázové aktivity, analýza ATP, real-time assay využívající luciferázu (Riss 2016). Pro stanovení bakteriálního růstu je možné využít také turbidimetrii. Bakterie v průběhu množení vytváří v tekutém vzorku zákal, turbidimetrie využívá měření změny intenzity zákalu média v závislosti na čase. Mezi perspektivní metody měření účinku antibiotik patří nanotechnologie, kdy navázání antimikrobiální látky na cílové místo nanoelektromechanické konzole vede k povrchovému stresu bakteriální membrány. Tato metoda byla vyvinuta pro měření koncentrace aktivní formy antibiotik i ve velmi nízkých koncentracích (Ndieyira 2014). Aga v roce 2016 pro detekci účinku antibiotik použil bioreportéry, geneticky upravené živé buňky schopné produkce detekovatelného signálu, jakmile detekují cílovou látku (Aga 2016).

#### 4. Cíle práce

Cílem práce bylo ověřit možnost dosažení výsledku testování účinku antibiotik v krevním séru v čase kratším, než umožňuje standardní metodika dle CLSI s využitím rutinního vybavení mikrobiologické laboratoře. U CSLI jsou výsledky testování k dispozici nejdříve za 48-72 hodin od začátku laboratorního testování resp. 72-96 hodin od odběru klinického materiálu.

Testování bylo schváleno Etickou komisí České lékařské komory v Hradci Králové č. 201807 S23P.

## 5. Materiál a metodika

Pro testování baktericidie byly použity dva různé druhy substrátů: krevní sérum pacienta s probíhající ATB terapií a samotné ATB v různých ředěních. Příprava destiček byla odlišná podle testovaného materiálu.

Pro **testování SBT lidského krevního séra** bylo použito 76 sér deseti pacientů (6 žen, 4 mužů) hospitalizovaných na IV. Interní hematologické klinice FN Hradec Králové. Věkový průměr byl 49,2 let (min 22, max 66, medián 48,5 let). Pacienti byli léčeni piperacilin/tazobaktamem a dalšími antibiotiky z důvodu febrilní neutropenie při léčbě hematoonkologického onemocnění v letech 2012-2013. Charakteristiku souboru pacientů je možno vidět v Tab. 2.

Tabulka 2 **Charakteristika souboru pacientů**

Pacient	Pohlaví	Věk	Kultivace	Podávaná antibiotika	Diagnóza
1	žena	45	negativní	PPT, CIP, COT, AMI	mnohočetný myelom
2	žena	65	<i>E.coli</i> moč	PPT, CLA, COT, AMI	Burkittův lymfom
3	žena	61	negativní	PPT, CIP	akutní leukémie monoblasticko/monocytická
4	žena	64	negativní	PPT	B lymfom
5	žena	66	negativní	PPT, CIP	akutní myeloblastická leukémie
6	žena	22	negativní	PPT, CIP	akutní leukémie monoblasticko/monocytická
7	žena	52	negativní	PPT, CIP	akutní myeloblastická leukémie
8	muž	34	negativní	PPT, CIP	akutní myeloblastická leukémie
9	muž	40	negativní	PPT, CIP, COT	akutní myeloblastická leukémie
10	muž	43	<i>P.aeruginosa</i> rána	PPT	B lymfom

Zkratky: AMI amikacin, CIP ciprofloxacin, CLA klaritromycin, COT trimethoprim-sulfamethoxazol, *E.coli* Escherichia coli, PPT piperacilin-tazobaktam, *P.aeruginosa* Pseudomonas aeruginosa.

Piperacilin/tazobaktam (PPT) byl pacientům podáván v dávce 4,5 g v prodloužené infúzi trvající 3 hodiny v intervalu po 8 hodinách, celková délka trvání antibiotické terapie závisela na klinickém stavu pacienta. První vzorek krve byl odebrán před začátkem terapie PPT, další vzorky v čase 3 hodiny, 6 hodin a 8 hodin po prvním podání PPT. Druhá série čtyřech odběrů



krve proběhla třetí den léčby PPT: před podáním první denní dávky PPT, po 3, 6 a 8 hodinách. Po odběru byla krev vyšetřena na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové, kde proběhla separace séra. Po zpracování ke stanovení hladiny antibiotika byla uložena do mrazicího boxu na  $-70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Séra byla před vyšetřením rozmrazena na pokojovou teplotu. Séra byla ředěna v řadě log<sub>2</sub> ve sloupcích 96-jamkové mikrotitrační destičky. Jako ředící roztok byl zvolen Mueller-Hintonův bujón adjustovaný kationty. Každé sérum bylo testováno ve dvou sloupcích. K testování baktericidie byl použit referenční kmen *Escherichia coli* ATCC 25922 uchovaný zamražením v kryobance v mrazicím boxu při  $-70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , před použitím byl revitalizován. Jako kontrola byla použita antibiotika gentamicin a piperacillin/tazobaktam.

Pro **testování baktericidie antibiotik** byl vybrán gentamicin, amikacin, piperacilin/tazobaktam a meropenem. Antibiotika byla naředěna do sloupců 96-jamkové mikrotitrační destičky za použití stejné metodiky jako séra pacientů (viz výše). Pro testování byly použity bakteriální kmeny *Escherichia coli* izolované z hemokultur pacientů Fakultní nemocnice Hradec Králové, 12 žen a 17 mužů, průměrného věku 66,8 roku (min 0, max 91, medián 74 let). Hemokultury byly kultivovány na Ústavu klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice Hradec Králové, kmeny byly sbírány konsekutivně v dubnu, květnu a červnu v letech 2015, 2016 a 2017 do celkového počtu 29. Jako kontrola metody byl použit referenční kmen *Escherichia coli* ATCC 25922.

Pro oba substráty byly testovány dvě modifikace metody: měření turbidimetrie (čas do výsledku 6, 8, 24 hodin) a modifikace metody stanovení pomocí resazurinu (čas do výsledku 8, 24 hodin). Cílem práce bylo potvrdit, zda standardní testování baktericidie tekutin (SBT - serum bactericidal testing) dle CLSI M21-A Guidelines ((Barry *et al.* 1999) je srovnatelné s modifikovanými metodami testování pomocí turbidimetrie a barvení resazurinem.

Ze suspenze kmene byla mechanickým inokulátorem provedena inokulace mikrotitrační destičky ve všech jamkách kromě jamek negativní kontroly, do jamky bylo přidáno 1,5  $\mu\text{l}$  bakteriální suspence. Předpokládané cílové finální inokulum v každé jamce bylo  $5 \times 10^5$  CFU/ml. Velikost inokula pro stanovení letálního end-pointu byla ověřena na základě metodiky CLSI (Barry *et al.* 1999).

Všechny naočkované mikrotitrační destičky byly přikryty víčkem, rozděleny do skupiny A a B. Skupina A byla určena pro tubidimetrii a pro klasickou metodu dle CLSI, skupina B pro modifikaci s použitím barvení resazurinem. Všechny destičky byly vloženy do termostatu, kde byly inkubovány v běžné atmosféře při  $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Účinek séra a antibiotik na testovaný kmen *Escherichia coli* u každé mikrotitrační destičky skupiny A byl měřen ve spektrofotometru při vlnové délce 405 nm a 620 nm v čase inkubace 2 hodiny, 4 hodiny, 6 hodin, 8 hodin a 24 hodin od inokulace. Před každým měřením byly destičky ve spektrofotometru krátce protřepány ( $t = 5 \text{ s}$ ). Byly vypočítány změny turbidance ( $\Delta T_b$  v %) od počáteční turbidance  $T_b$  (měřené po 2 hodinách inkubace). Sérový inhibiční titr pro tubidimetrii – SIT ( $\Delta T_b$ ) a minimální inhibiční titr antibiotik - MIC ( $\Delta T_b$ ) byl definován jako nejvyšší ředění séra nebo antibiotika, které vykazovalo  $< 20\%$ ,  $< 25\%$ , respektive  $< 30\%$  změnu turbidance. V konečném vyhodnocení byly pro každý vzorek a každou vlnovou délku vypočítány tři sety výsledků SIT ( $20 \% \Delta T_b$ ), SIT ( $25 \% \Delta T_b$ ) a SIT ( $30 \% \Delta T_b$ ).

Po inkubaci a měření turbidance v čase 24 hodin byl u každé destičky v každém sloupci ředění antibiotik stanoven SIT (CLSI), sérum inhibiční titr dle CLSI (v případě antibiotika MIC CLSI), který reprezentoval první jamku v řadě ředění bez viditelného růstu. Všechny jamky bez viditelného růstu byly inokulovány přímo na krevní agar, který byl dále inkubován v termostatu v běžné atmosféře při  $35 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  po 18-24h a 48 hodin. Porovnáním počtu narostlých kolonií a letálního end-pointu pro každý kmen byl stanoven SBT (sérový baktericidní titr), MBC (minimální baktericidní koncentrace) dle metodiky CLSI, které byly definovány jako nejvyšší ředění redukující vstupní inokulum o 99,9 %.

Skupina naočkovaných mikrotitračních destiček B byla určena k testování modifikací barvení resazurinem. Destičky byly inkubovány v běžné atmosféře při  $35 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  a v čase inkubace 7 hodin bylo do každé jamky přidáno 9  $\mu\text{l}$  resazurinu. Po 1 hodině inkubace byla provedena kontrola změny barvy jamek z modré (negativní růst) na růžovou (pozitivní růst), k hodnocení změny barvy nebyly použity žádné zobrazovací techniky. Pro každý kmen a každé sérum bylo zjištěno SIT<sub>8</sub> (MIC<sub>8</sub>) resazurin, definované jako nejvyšší ředění s negativním růstem. První sloupec každého testování byl určen k potvrzení baktericidie po 8 hodinách: všechny jamky s negativním růstem byly vyočkovány přímou inokulací na krevní agar ke zjištění SBT<sub>8</sub> (MBC<sub>8</sub>) resazurin. Po vyočkování prvních sloupců byly všechny destičky skupiny B opět přikryty víčkem a spolu s naočkovanými krevními agary byly vloženy do termostatu, kde byly

inkubovány v běžné atmosféře při  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ . Po 18-24 hodinách inkubace byl proveden odečet SIT24 (MIC24) resazurin (sérum inhibiční titr po 24 hodinách).

Byly porovnány odchylky výsledků jednotlivých testovaných modifikací od standardního testování SBT (MBC) dle CLSI (porovnány páry výsledků). Odchylka výsledku je definována jako odchylka výsledku testování modifikace v počtu jamek (ředění  $\log_2$ ) od CLSI. Pozitivní odchylka ředění značí vyšší a negativní nižší ředění séra  $\log_2$  než je standardní výsledek dle CLSI. Pro statistické hodnocení byl použit Studentův párový T-test a Wilcoxon Signed Ranks Test. Nulová hypotéza byla definována tak, že se referenční metoda CLSI neliší od ostatních metod. Non-inferiorita byla potvrzena, pokud výsledky oboustranné  $p$ -hodnoty  $\geq 0,05$ . Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí software Microsoft Excel 2013 (Microsoft, USA), MedCalc 9.5.2.0 (MedCalc, Belgium) a SPSS plus v. 26.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 6. Výsledky

Souhrnné výsledky oboustranných  $p$ -hodnot srovnání testování jednotlivých modifikací s metodikou CLSI za užití Wilcoxon Signed Ranks Testu viz Tab. 3 a Graf 1.

Při srovnávání obou druhů testování se ozřejmily některé rozdíly: testování baktericidie antibiotik vykázalo non-inferiorní výsledky až v testování po 24 hodinách, všechny modifikace, které byly odečítány dříve, neměly dostatečnou shodu s CLSI. Pro testování modifikace s měřením turbidimetrie byly non-inferiorní výsledky při použití vlnové délky spektrofotometru 405 nm, nejvyšší oboustranné  $p$ -hodnoty při použití hraniční změny  $< 30\%$  změny turbidance.

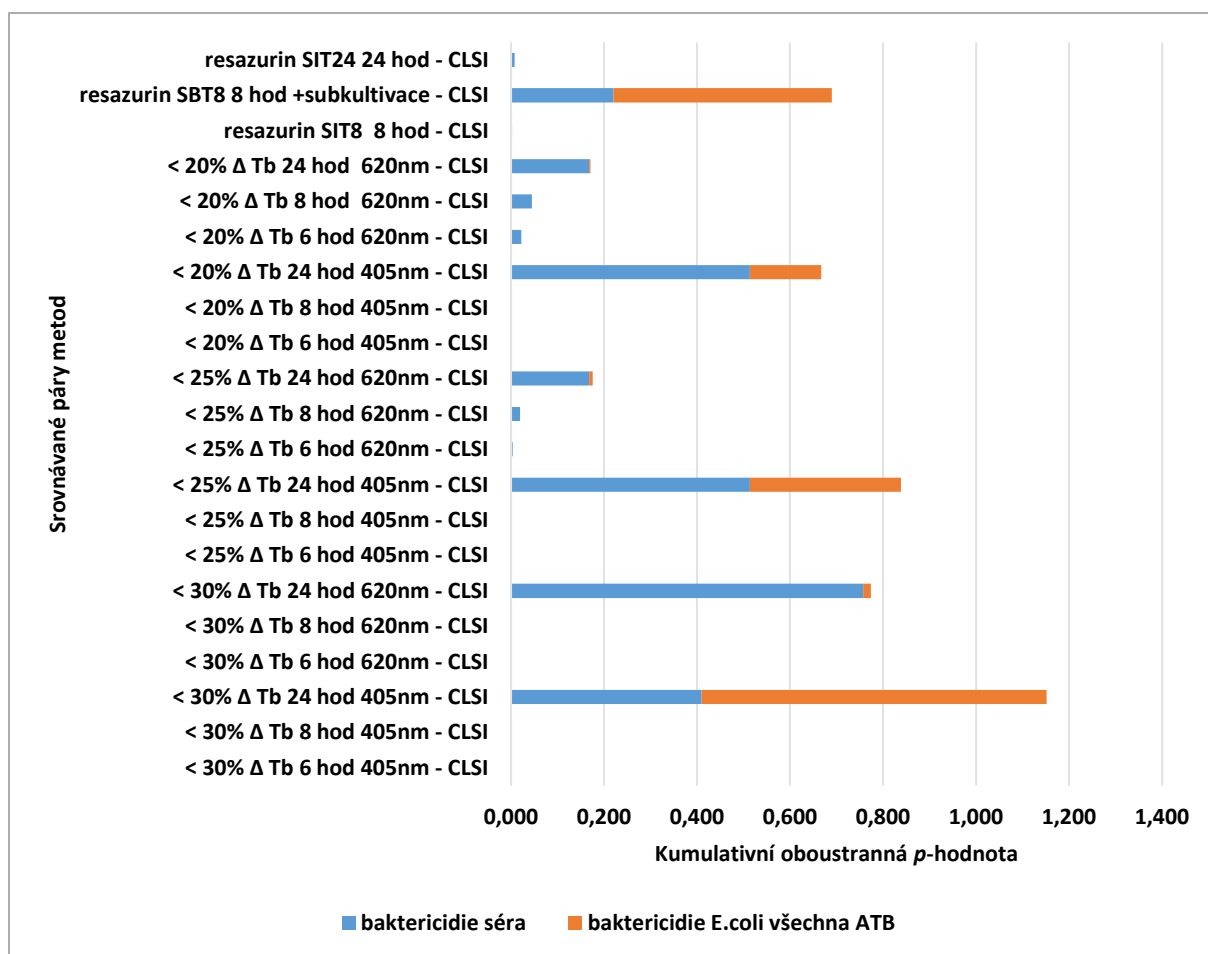
Naopak při testování baktericidie séra nebyl velký rozdíl v použité vlnové délky (srovnatelné výsledky oboustranné  $p$ -hodnoty byly při použití vlnové délky 405 nm i 620 nm také až při testování za 24 hodin inkubace. Pouze modifikace měření turbidimetrie 620 nm  $< 20\%$  změny turbidance vykazovala vyšší oboustrannou  $p$ -hodnotou 0,045 při měření po 8 hodinách inkubace, jež ale nedosáhla non-inferiority.

Metoda barvení resazurinem podala v navržené modifikaci konzistentní výsledky v testování MBC i SBT. Výsledky vykazovaly non-inferioritu pouze při barvení po 8 hodinách a následné subkultivaci negativních jamek mikrotitrační destičky. Výsledky odečtu jsou tak k dispozici také po 24 hodinách testování.

Tabulka 3 **Souhrnné výsledky srovnání testování modifikací a CLSI metod** (čísla v tabulce označují oboustrannou p-hodnotu při zpracování Wilcoxon Signed Ranks Testem (statisticky významná non-inferiorita metod při výsledku oboustranné p-hodnoty > 0,05 tučně červeně zvýrazněny)

(Zkratky:  $\Delta$  Tb - změna turbidance, CLSI - The Clinical & Laboratory Standards Institute)

Prováděné páry metod		Bakteridie séra	Všechna antibiotika	Amikacin	Gentamicin	Meropenem	Piperacilin tazobaktam
Pár 1	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 6 hod. 405 nm	0,000	0,000	0,000	0,000	0,014	0,001
Pár 2	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 8 hod. 405 nm	0,000	0,000	0,000	0,000	0,034	0,001
Pár 3	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 24 hod. 405 nm	<b>0,410</b>	<b>0,742</b>	<b>0,763</b>	<b>0,317</b>	<b>0,564</b>	<b>1,000</b>
Pár 4	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 6 hod. 620 nm	0,001	0,000	0,000	0,000	0,014	0,001
Pár 5	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 8 hod. 620 nm	0,001	0,000	0,000	0,001	0,014	0,002
Pár 6	CLSI – 30% $\Delta$ Tb 24 hod. 620 nm	<b>0,758</b>	0,016	<b>0,480</b>	0,020	<b>0,414</b>	<b>0,206</b>
Pár 7	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 6 hod. 405 nm	0,000	0,000	0,000	0,000	0,014	0,001
Pár 8	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 8 hod. 405 nm	0,001	0,000	0,000	0,000	0,025	0,001
Pár 9	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 24 hod. 405 nm	<b>0,514</b>	<b>0,325</b>	<b>0,763</b>	<b>0,096</b>	<b>1,000</b>	<b>0,763</b>
Pár 10	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 6 hod. 620 nm	0,004	0,000	0,000	0,000	0,011	0,001
Pár 11	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 8 hod. 620 nm	0,020	0,000	0,000	0,005	0,014	0,005
Pár 12	CLSI – 25% $\Delta$ Tb 24 hod. 620 nm	<b>0,168</b>	0,008	<b>0,480</b>	0,007	<b>0,414</b>	<b>0,206</b>
Pár 13	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 6 hod. 405 nm	0,000	0,000	0,000	0,000	0,011	0,001
Pár 14	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 8 hod. 405 nm	0,002	0,000	0,000	0,000	0,025	0,001
Pár 15	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 24 hod. 405 nm	<b>0,514</b>	<b>0,154</b>	<b>0,763</b>	<b>0,096</b>	<b>0,257</b>	<b>0,763</b>
Pár 16	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 6 hod. 620 nm	0,023	0,000	0,000	0,000	0,035	0,001
Pár 17	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 8 hod. 620 nm	0,045	0,000	0,000	0,012	<b>0,059</b>	0,005
Pár 18	CLSI – 20% $\Delta$ Tb 24 hod. 620 nm	<b>0,168</b>	0,003	<b>0,480</b>	0,008	<b>0,157</b>	<b>0,206</b>
Pár 19	CLSI – resazurin 8 hod.	0,002	0,000	0,000	0,001	<b>0,206</b>	0,002
Pár 20	CLSI – resazurin 8 hod. + subkultivace	<b>0,221</b>	<b>0,469</b>	<b>0,109</b>	<b>0,822</b>	0,000	<b>0,578</b>
Pár 21	CLSI – resazurin 24 hod.	0,008	0,000	0,001	0,003	<b>0,366</b>	0,005



Graf 1 Znárodnění kumulativní oboustranné p-hodnoty při užití Wilcoxon Signed Ranks Testu (na ose x kumulativní oboustranná p-hodnota, která je definována jako součet oboustranných p-hodnot baktericidie séra a všech antibiotik, statisticky signifikantní non-inferiorita jednotlivých oboustranných  $p > 0,05$ )

(Zkratky: ATB – antibiotikum, E.coli – Escherichia coli, ΔTb - změna turbidance, SIT sérum inhibiční titr, SBT sérum baktericidní titr, CLSI - The Clinical & Laboratory Standards Institute)

## 7. Diskuze

Testování sérových koncentrací antibiotika je nejčastěji užívanou metodou k laboratornímu ověření účinnosti antibiotické terapie. Jednou z limitací těchto testování je, že sice precizně kvantifikuje koncentraci léčiva, ta však nemusí reprezentovat jeho reálnou biologickou aktivitu v séru. V převážné většině je stanovena celková koncentraci antibiotika bez ohledu na to, že část antibiotika je vázána na sérové proteiny. Na začátku analýzy totiž dochází různými metodami k vyvázání antibiotika z proteinové vazby. Výsledná hodnota tak ve většině případů neukazuje opravdovou koncentraci aktivní frakce, která není navázaná na bílkoviny krevní plazmy, ale celkovou koncentraci antibiotika (Adámek 2008).

Pro testování skutečné antimikrobiální aktivity se jeví jako výhodnější testování SBT, která v neředěném séru pacienta ukazuje výsledek společného působení acelulárních složek přirozené imunity a antibiotik. Při testování séra v ředící řadě, kdy je sérum ředěno bujonem, se složky přirozené imunity oslabují a pozitivní výsledek je způsoben převážně účinkem antibiotik. Výsledek SBT je úměrný koncentraci aktivní složky antibiotika. Čím vyšší koncentrace, tím je SBT prokázán ve vyšším ředění séra.

V kontextu, kdy lze SBT využít s různým cílem v různých klinických situacích, je omezujícím faktorem rutinního použití čas do výsledku testování. Výsledek SBT je při standardním testování znám až za mnoho dní: první den proběhne odběr séra, druhý den je provedena inokulace, třetí den vyhodnocení sérum inhibiční titr, čtvrtý a pátý den vyhodnocení SBT. Faktor času není tak závažný u dlouhodobě léčených pacientů (např. při léčbě osteomyelitidy nebo infekční endokarditidy). Pro využití u pacientů s akutními infekcemi však hraje čas zásadní roli.

Metoda barvení resazurinem v čase 24 hodin měla úplnou shodu 69,7 % v obou modifikacích (s nebo bez subkultivace), respektive 98,7 % při použití akceptovatelné odchylky jednoho ředění. Přestože je vyočkování negativních jamek na agary po 8 hodinách inkubace pracnější a finančně náročnější, pouze tato modifikace s resazurinem se ukázala jako non-inferiorní od CLSI (oboustranné  $p = 0,221$ ). Pravděpodobnou příčinou, proč použití barvení resazurinem po 24 hodinách inkubace nemělo dobré výsledky, byla nestálost barvy v podmínkách krevního séra. Resazurin v redukované podobě (růžový resorufin při pozitivním růstu) se mění na bezbarvý dihydroresorufin, a tak může růžová barva po několika hodinách inkubace blednout. Zeslabovat reakci může také použití fetálního bovinního séra nebo bovinního sérového albuminu (Rampersad 2012). Pravděpodobně by se dalo metodicky tomuto fenoménu vyvarovat, pokud by se resazurin přidával do reakce až po 18-24 hodinách inkubace a odečet by probíhal následně po 1 hodině společné reakce.

Při použití testovaných modifikací testování SBT měřením turbidimetrie by bylo možné vydat výsledky SBT srovnatelné s CLSI již druhý den testování, tedy po 24 hodinách inkubace. Výhodou turbidimetrie je, že je vhodná pro mikrometody a k detekci a kvantifikaci výsledného signálu lze použít přístroje typu spektrofotometr, který je běžnou součástí mikrobiologické laboratoře. Měření turbidity je možné za předpokladu, že suspenze (sérum) je bezbarvá a hodnota blanku je  $< 0,25$  absorbance (Štern 2006). Při všech zákalových

metodách je klíčová homogenita, tj. potřeba, aby suspenze byla tvořena difúzní jemně rozptýlenými částicemi, a proto je důležité míchání nebo potřepávání před měřením.

K obecným nevýhodám testování SBT patří nezbytnost precizní laboratorní práce při maximálním dodržování standardizované metodologie, protože výsledek SBT závisí nejen na vnitřní aktivitě antibiotika a mikroorganismu, ale také na podmínkách testování. Získané výsledky se mohou odlišovat v závislosti na velikosti inokula, růstové fázi inokula, výběru média, objemu bujony, přesnosti sběru patientských vzorků. Největší vliv na výsledek a jeho interpretaci má kontakt mezi mikroorganismem, velikost inokula a proporce rychle rostoucích buněk v inokulu (Schwalbe 2007). Pro testování je používán předpokládaný původce infekčního onemocnění, tedy kmen izolovaný z relevantního klinického vzorku pacienta, nejčastěji hemokultury. Limitací testování SBT je, že testovat lze pouze méně náročné mikroorganismy, které dobře rostou v Mueller-Hintonově bujónu při 24 hodinové inkubaci. Vzhledem k podmínkám testu jsou nejčastěji testovány stafylokoky, enterobakterie nebo enterokoky.

Pokud je SBT negativní a lze bez pochybností vyloučit laboratorní chybu v preanalytické nebo analytické fázi, antibiotika v séru pravděpodobně nedosahují aktivity potřebné k usmrcení nebo inhibici původce. Nízká subinhibiční koncentrace aktivní formy antibiotika může vzniknout z přirozených příčin např. z důvodů odběru séra před podáním antibiotika nebo je pokles koncentrace způsoben jinými důvody: adjustované vylučování nebo metabolizace antibiotika, únik do velkého distribučního prostoru, antagonistické působení antibiotik, ostatních léčiv a dalších složek séra – nutrice, minerálů (Asín-Prieto 2015, Yang 2017).

SBT byl historicky nejvíce používán při kontrole terapie infekcí vyžadujících dlouhodobou antibiotickou léčbu (endokarditida, osteomyelitida) a pro tyto indikaci je považován za dostatečný SBT > 1:32 (Standiford 1986). Dále byl SBT testován u imunokompromitovaných pacientů s intenzivní antibiotickou terapií. Z tohoto důvodu testoval SBT Sculier, který zjistil, že SBT >1:8 u non-neutropenických pacientů a SBT >1:16 u granulocytopenických pacientů dobře koreloval při léčbě gramnegativní bakteremie s dobrým klinickým účinkem u 98 % (respektive 87 %) pacientů. V této studii byl SBT testován druhý den terapie různými antibiotiky včetně kombinací a testování hodnoceno jako jednoduše proveditelné, zvláště pokud byl izolován dobře rostoucí patogen (Sculier 1984).

SBT tedy byl používán v případech, kdy má pacient dobře definovanou infekci a dobře rostoucí etiologické agens, je léčen antibiotikem nebo antibiotiky, ale panuje nejistota ohledně účinku antibiotika: účinek antibiotické terapie pacient není dostatečný, je pomalý nebo žádný, neodpovídá předpokladům. V průběhu antiinfekční terapie nemocných je možné vytipovat několik dalších situací, kdy je vhodné zamyslet se nad možností použití SBT. V těchto situacích je třeba správně definovat cíl, potřebu a požadavek na laboratorní testování.

První situací je ta, kdy pacient má infekční onemocnění způsobené známou bakterií se známou citlivostí na antibiotika, ale je léčen z různých důvodů kombinací antibiotik a není známo vzájemné působení kombinace. Laboratorní metody testování účinnosti kombinace antibiotik se v praxi rutinně nepoužívají: interpretace výsledků není snadná a testování in vitro nemůže jednoduše předpovědět klinický efekt kombinace antibiotik. V případě podávání kombinací antibiotik může SBT ozřejmit konkrétní působení kombinace antibiotik v průběhu dávkovacího intervalu, kdy se odlišně mění koncentrace každého antibiotika v závislosti na podání, distribuci a clearance.

Laishram ve své práci představuje kombinovanou metodiku stanovení sérových koncentrací jednotlivých antibiotik a SBT, jejímž cílem je ozřejmit interakci mezi antibiotiky podávanými v kombinaci. Výsledný výpočet je interpretován jako synergie ( $\leq 0.25$ ), aditivní efekt ( $0.25-4$ ), antagonismus ( $\geq 4$ ). Tato metoda vyžaduje stanovení koncentrace volného antibiotika a SBT v séru po deaktivaci komplementu. V praxi se zatím rutinně nevyužívá. Po klinické účely by měl význam pro vyhodnocení výhody podávání kombinace antibiotik proti monoterapii (Laishram 2017).

Robinson použil tuto metodu vyšetření synergie sérovou dilucí u pacientů s endokarditidou nebo osteomyelitidou, kteří byli léčeni kombinací antibiotik. Výsledky srovnával s těmi, které byly dosaženy metodou checkerboard a time-kill assay. Zjistil, že metoda SBT/sérové koncentrace predikuje aditivní efekt 2x častěji než obě další metody, ale v určení synergie je horší než time-kill assay. Tato studie byla laboratorní a výsledky léčení pacientů nebyly sledovány (Robinson 1985).

SBT má svoje opodstatnění také v případě terapie infekce způsobené multirezistentním až panrezistentním původcem. V této situaci existuje vysoká pravděpodobnost selhání



antibiotické terapie, ale z důvodu nedostatku účinných antibiotik je pacient léčen vysokými dávkami několika antibiotik, které mají nejvyšší pravděpodobnost účinku (jsou popsány jako doporučené v kontrolovaných studiích nebo jednotlivých kazuistikách). Laboratorní testování sérových koncentrací antibiotik může pomoci z důvodu zjištění, zda bylo dosaženo dostatečných cílových koncentrací (aminoglykosidy) a PK/PD cílů (beta-laktamy, kolistin, vankomycin). I v případě multirezistentních kmenů by byla hodnota porovnávána k MIC původce. SBT je možné vyšetřit, pokud není testování sérových koncentrací antibiotik k dispozici nebo panuje nejistota ohledně působení kombinace antibiotik. Gomez testoval SBT pacientů s infekcemi způsobenými bakterií *Klebsiella pneumoniae* produkující karbapenemázu KPC. Tito pacienti byli léčeni polymyxinem B v kombinaci s dalšími antibiotiky (s doripenemem, tigecyklinem nebo rifampicinem a doripenemem). U všech pacientů byla SBT séra po celý dávkovací interval  $\geq 1:4$  i při testování kmene *Klebsiella pneumoniae* se sníženou citlivostí k podávaným antibiotikům (Gomez 2011). Prokázal baktericidní aktivitu séra s kombinací antibiotik i po 12 hodinách po podání polymyxinu B. Přestože účinek polymyxinu samotného je baktericidní v koncentraci 4x MIC (Pournaras 2011), v synergii s tigecyklinem byl baktericidní v koncentraci 1-2x MIC po dobu 4-8 hodin při užití time-kill assay. Gomez také zjistil, že kombinace polymyxin B s rifampicinem a doripenemem má v séru baktericidní aktivitu, přestože byl původce na každé z antibiotik zvlášť rezistentní (Gomez 2011).

Tak jako je rozdílná sérová koncentrace a působení antibiotik, pravděpodobně neexistuje jediná správná doporučená SBT pro všechny klinické situace. Většina odborných publikací o využití SBT pochází z doby před extenzivním rozvojem znalostí o PK/PD principech antibiotické terapie. V práci Gomeze, ve které byl sledován klinický výsledek léčby, byli dva ze tří pacientů úspěšně vyléčeni, přestože SBT byl v určitou dobu dávkovacího intervalu pouze 1:4 (Gomez 2011). Podle mého názoru by teoreticky mělo mít SBT různé cílové hodnoty podle PK/PD podávaných antibiotik. Například SBT antibiotik ze skupiny vykazující PK/PD index  $t/MIC$  nebo  $AUC/MIC$  by měl dosahovat dostatečných hodnot v průběhu celého dávkovacího intervalu. Naopak pro antibiotika s PK/PD indexem  $c_{max}/MIC$  by SBT na začátku dávkovacího intervalu po ukončení podávání antibiotika měl dosahovat dostatečně vysokých hodnot na rozdíl od SBT testovaných před podáním. Pro toto potvrzení této domněnky je však potřeba dalších laboratorních a klinických studií.

## 8. Závěr

Výsledky navržených modifikací testování SBT s použitím turbidimetrie a barvení resazurinem jsou statisticky non-inferiorní s CLSI metodou, technicky proveditelné s běžným vybavením laboratoře a jejich výsledky jsou k dispozici po 24 hodinách inkubace, tedy o 24-48 dříve než standardní metodikou dle CLSI.

## 9. Literatura

1. Abel zur Wiesch P., Abel S., Gkotzis S., Ocampo P., Engelstadter J., Hinkley T., Magnus C., Waldor M. K., Udekwu K., Cohen T. Classic reaction kinetics can explain complex patterns of antibiotic action, *Sci Transl Med*, 2015; 7(287):287-98. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa8760.
2. Adámek T., Paluch Z., Alušík Š. Bílkoviny krevní plazmy ve stáří a volné frakce léčiv, *Čes Ger Rev*, 2008; 6(4):257-262.
3. Aga D. S., Lenczewski M., Snow D., Muurinen J., Sallach J. B., Wallace J. S. Challenges in the measurement of antibiotics and in evaluating their impact in agroecosystems: a critical review, *J Environ Qual*, 2016; 407-418. DOI: 10.2134/jeq2015.07.0393.
4. Altenburg J., de Graaff C. S., van der Werf T. S., Boersma W. G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – Part. 2: Advantages and Disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy, *Respiration* 2011; 81:75-87. DOI: 10.1159/000320320.
5. Ankomah P., Levin B. R. Exploring the collaboration between antibiotics and immune response in the treatment of acute, self-limiting infection, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111(23):8331-8. DOI: 10.1073/pnas.1400352111.
6. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Islan A. Application of the pharmacokinetics/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*, 2015 May;21(5):319-29. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
7. Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity, *J Pharm Anal*, 2015; 6:71-79. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
8. Barry A. L., Craig W. A., Nadler H., Reller L. B., Sanders C. C., Swenson J. M. Methodology for the Serum Bactericidal Test, Approved Guideline M21-A, 19(17) Replaces M21-T 12(19), 1999, NCCLS, Wayne, ISBN 1-56238-383-3.
9. Beneš J., Antibiotika systematika, vlastnosti, použití, 2018, Grada, Praha, ISBN 978-80-271-0636-3.
10. Cunha B. A., Nausheen S., Schoch P. Persistent meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia due to a linezolid „tolerant“ strain, *Heart Lung*, 2010; 39(2):173-5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2009.06.005.

11. Dafale N. A., Semwal U. P., Rajput R. K., Singh G. N. Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotics resistance, *J Pharm Anal*, 2016; 6:207-213. DOI: 10.1016/j.jpha.2016.05.006.
12. Dan M., Poch F., Quassem C., Kitzes R. Comparative serum bactericidal activities of three doses of ciprofloxacin administered intravenously, *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38(4):837-841.
13. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01, [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
14. Fridlund J., Woksepp H., Schön T. A microbiological method for determining serum levels of broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients, *J Microbiol Methods*, 2016; 129:23-27. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.07.020.
15. Goegan P., Johnson G., Vincent R. Effects of serum protein and colloid on the Alamar Blue assay in cell cultures, *Toxicol In Vitro*, 1995; 9:257–266.
16. Gomez E., Sanchez M., Gul Z., Urban C., Mariano N., Eng R. H., Huang D. B., Chiang T. Polymyxin combination therapy and the use of serum bactericidal titers in the management of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a report of 3 cases, *Case Rep Med*, Volume 2011; 2011:659-769. DOI: 10.1155/2011/659769.
17. Gonçalves-Pereira J., Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams, *Crit Care*, 2011; 15(5):206. DOI: 10.1186/cc10441.
18. Grayson M. L., Crowe S. M., Mc Carthy J., Mills J., Mouton J. W., Norrby S. R., Paterson D. I., Pfaller M. A. Kucers' The use of antibiotics, Sixth edition, 2010, Edward Arnold Publishers Ltd., London, ISBN 78 0 340 927 670.
19. Inglis E. J., Radziwon K. A., Maniero G. D. The serum complement system: a simplified laboratory exercise to measure the activity of an important component of the immune system, *Adv Physiol Educ*, 2008; 32, 317-321. DOI: 10.1152/advan.00061.2007.
20. Jacobs M. R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7(11):589-96.
21. Jacobs S., Vrioni G, Neou E, Dendrinou J, Dimitroulia E, Poulou A, Tsakris A. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella*

- pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay, *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Mar;37(3):244-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.031.
22. Jamal J. A., Mueller B. A., Choi G. Y., Lipman J., Roberts J. A. How we can ensure effective antibiotic dosing critically ill patients receive different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015; 82(1):92-103. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013.
23. Jindrák V., Hedlová D., Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici, 2014; Mladá fronta, Praha, ISBN: 978-80-204-2815-8.
24. Kacířová I., Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi, *Kardiol Rev Int Med*, 2015; 17(1): 57-64.
25. Krejsek J., Andrýs C., Krčmová I. Imunologie člověka, Garamon, 2016; ISBN:978-80-472-74-4.
26. Laishram S., Pragasam A. K., Bakthavatchalam Y. D., Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol* 2017; 35:445-68. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_17\_189.
27. Macintosh E. D., Broker M., Wassil J., Welsch J. A., Borrow R. Serum bactericidal antibody assays – The role of complement in infection and immunity, *Vaccine*, 2015; 33(36):4414-21.
28. Martino P., Venditti M., Valente B. Serum bactericidal activity as a therapeutic guide in severely granulocytopenic patients with gram-negative septicemia, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1985, 21(4): 439–445, 1985.
29. McMaster, M. C. LC/MS A Practical User's Guide, 2005, USA, Wiley & Sons, ISBN 13 978 –0-471-65531-2.
30. Melching L., Vas S. I. Effects of serum components on gram-negative bacteria during bactericidal reactions, *Infect Immun*, 1971; 107-115.
31. Mohamed A., Ghebreyesus T. A., Chen J., Davies D. S., So A. D. *et al.* No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections, Report to the Secretary-General of the United Nations, 2019, <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>.

32. Nau R., Eiffert H. Minimizing the release of proinflammatory and toxic bacterial product within the host: promising approach to improve outcome in life-threatening infection, *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44:1-16. DOI: 10.1016/j.femsim.2005.01.001.
33. Nau R., Zysk G., Schmidt H., Fischer F. R., Stringaris A. K., Stuertz K., Bruck W. Trovafloxacin delays the antibiotic-induced inflammatory response in experimental pneumococcal meningitis, *J Antimicrob Chemother*, 1997; 39:781-788.
34. Ndieyira J. W., Kappeler N., Logan S., Cooper M. A., Abell C., McKendry R. A., Aeppli G. Surface-stress sensors for rapid and ultrasensitive detection of active free drugs in human serum, *Nat Nanotechnol*, 2014; 9:225–232. DOI: 10.1038/nnano.2014.33.
35. Oliver A., Mulet X., Lopez-Causapé C., Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risc clones, *Drug Resist Updat*, 2015; 21-22:41-59. DOI: 10.1016/j.drup.2015.08.002.
36. Orsi G. B., Falcone M., Venditti M. Surveillance and management of multidrug-resistant microorganisms, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011;9(8):653-679. DOI: 10.1586/eri.11.77.
37. Parker S. L., Sime F. B., Roberts J. A. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients, *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6):497-504. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000206.
38. Ramos-Martín V., Paulus S., Siner S., Scott E., Padmore K., Newland P., Drew R. J., Felton T. W., Docobo-Pérez F., Pizer B., Peak F., Peak M., Turner M. A., Beresford M. W., Hope W. W. Population Pharmacokinetics of Teicoplanin in Children, *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58(11): 6920–6927. DOI: 10.1128/AAC.03685-14.
39. Rampersad S. N. Multiple applications of alamar blue as an indicator of metabolic function and cellular health in cell viability bioassay, *Sensors*, 2012; 12:12347-12360. DOI: 10.3390/s120912347.
40. Reis R. S., Neves I. Jr, Lourenço S. L., Fonseca L. S., Lourenço M. C. Comparison of flow cytometric and Alamar Blue tests with the proportional method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampin and isoniazid, *J Clin Microbiol*, 2004 May; 42(5):2247-8. DOI:10.1128/jcm.42.5.2247-2248.2004.
41. Riss T. L., Moravec R. A., Niles A. L., Duellman S., Benink H. A., Worzella T. J., Minor L. Cell Viability Assays, Assay Guidance Manual [Internet]. Eli Lilly & Company and the

National Center for Advancing Translational Sciences; 2004 [updated 2016 Jul 1], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805433>, staženo 1. 2. 2018

42. Robinson A., Barlet R. S., Mazens M. F. Antimicrobial synergy testing based on antibiotic levels, minimal bactericidal concentration, and serum bactericidal activity. *Am J Clin Pathol*, 1985 Sep;84(3):328-33.
43. Sculier J. P., Klastersky J. Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia, *Am J Med*, 1984; 76(3):429–435. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90662-4.
44. Schwalbe R., Steele-Moore L., Goodwinet A. C. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols, CRC Press, 2007, ISBN: 978-08-247-4100-6.
45. Schwartz B., Ngo P. D., Guglielmo B. J. Daptomycin treatment failure for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infective endocarditis: impact of protein binding? *Ann Pharmacother*, 2008, 42(2):289–290. DOI: 10.1345/aph.IK548.
46. Standiford H. C., Tatem B. A. Technical aspects and clinical correlations of the serum bactericidal test. *Eur J Clin Microbiol*, 1985; 5:79-87.
47. Suchánková H., Matušková Z., Vanduchová A. Terapeutické monitorování beta-laktamových antibiotik, *Klin mikrobiol inf lek*, 2017;23(1):4-9.
48. Štern P. Současné možnosti turbidimetrie a nefelometrie, *Klin Biochem Metab*, 14 (35), 2006; 3:146-151.
49. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell*, 2010; 140:805-820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
50. Tauber S. C., Nau R. Immunomodulatory Properties of Antibiotics, *Curr Mol Pharmacol*, 2008; 1:68-79. PMID: 20021425.
51. Trearichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:200-10. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000038.
52. Uldemollins M., Vaquer S., Llauro-Serra M., Pontes C., Calvo G., Soy D., Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014; 18(3):227. DOI: 10.1186/cc13938.
53. Urbášková P., Hausnerová S., Chloupecký V., Lochmanová J., Výmola F., Zahradnický J. Vyšetření pro antimikrobiální terapii, 1985; Avicenum, Praha.

54. Vašířová Z. Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv, *Klin farmakol farm*, 2017; 27(3):299-302.
55. Yajko D. M., Madej J. J., Lancaster M. V., Sanders C. A., Cawthon V. L., Gee B., Babst A., Hadely W. K., Colorimetric method for determining MIC of antimicrobial agents for *Mycobacterium tuberculosis*, *J Clin Microbiol*, 1995; 33:2324-2327.
56. Yamaguchi H., Uchida K., Nagino K., Matsunaga T. Usefulness of a colorimetric method for testing antifungal drug susceptibilities of *Aspergillus* species to voriconazole, *J Infect Chemother*, 2002, 8(4):374-7. DOI:10.1007/s10156-002-0201-y.
57. Yang J. S., Bening S. C., Collins J. J. Antibiotic efficacy – context matters, *Curr Opin Microbiol*, 2017; 38:73-80. DOI: 10.1016/j.mib.2017.09.002.
58. Zadák Z., Havel E. Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství 2, doplněné a přepracované vydání, Grada Publishing, 2017; ISBN 978-80-271-0282-2.



## 10. Přehled publikační činnosti autora

### 10.1 Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

1. Bouz G., Juhás M., Niklová P., Jand'ourek O., **Paterová P.**, Janoušek J., Tůmová L., Kovalíková Z., Kastner P., Doležal M. a Zitko J. Ureidopyrazine Derivatives: Synthesis and Biological Evaluation as Anti-Infectives and Abiotic Elicitors. *Molecules*. 2017, **22**(10), Art No. 1797. ISSN 1420-3049. IF= 3,098
2. Bouz G., Semelková L., Jand'ourek O., Konečná K., **Paterová P.**, Navrátilová L., Kubíček V., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. Derivatives of 3-Aminopyrazine-2-carboxamides: Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and in Vitro Cytotoxicity. *Molecules*. 2019, **24**(7), Art. No. 1212. ISSN 1420-3049. IF= 3,060
3. Fajfr M., Louda M., **Paterová P.**, Ryšková L., Pacovský J., Košina J., Žemličková H. a Brodák M. The susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study. *BMC Urology*. 2017, **17**(1), Art No. 33. ISSN 1471-2490. IF=1,792
4. Gregor M., **Paterová P.**, Buchta V., Kestřánek J. a Špaček J. Healthcare-associated infections in gynecology and obstetrics at a university hospital in the Czech Republic. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014, **126**(3), 240-243. ISSN 0020-7292. IF=1,537
5. Herkel T., Uvízl R., Doubravská L., Adamus M., Gabrhelík T., Htoutou Sedláková M., Kolář M., Hanulík V., Pudová V., Langová K., Zazula R., Řezáč T., Moravec M., Čermák P., Ševčík P., Stašek J., Maláska J., Ševčíková A., Hanslianová M., Turek Z., Černý V. a **Paterová P.** Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomedical Papers*. 2016, **160**(3), 448-455. ISSN 1213-8118. IF=0,894
6. Hrabák J., Študentová V., Jakubů V., Adámková V., Dvořáková L., Balejová M., Bergerová T., Chmelařová E., Ježek P., Kabelíková P., Kolář M., **Paterová P.**, Tejkalová R., Papagiannis C. a Žemličková H. Prevalence study on carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Czech hospitals - results from Czech Part of European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE). *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*. 2015, **64**(2), 87-91. ISSN 1210-7913. IF= 0,268

7. Jandourek O., Doležal M., **Paterová P.**, Kubíček V., Peško M., Kuneš J., Coffey A., Guo J. a Králová K. N-Substituted 5-amino-6-methylpyrazine-2,3-dicarbonitriles: Microwave-assisted synthesis and biological properties. *Molecules*. 2014, **19**(1), 651-671. ISSN 1420-3049. IF= 2,416
8. Jandourek O., Doležal M., Kuneš J., Kubíček V., **Paterová P.**, Peško M., Buchta V., Králová K. a Zitko J.. New Potentially Active Pyrazinamide Derivatives Synthesized Under Microwave Conditions. *Molecules*. 2014, **19**(7), 9318-9338. ISSN 1420-3049. IF= 2,416
9. Jandourek O., Tauchman M., **Paterová P.**, Konečná K., Navrátilová L., Kubíček V., Holas O., Zitko J. a Doležal M. Synthesis of Novel Pyrazinamide Derivatives Based on 3-Chloropyrazine-2-carboxamide and Their Antimicrobial Evaluation. *Molecules*. 2017, **22**(2), Art No. 223. ISSN 1420-3049. IF=3,098
10. Kučerová-Chlupáčová M., Vyškovská-Tyllová V., Richterová-Finková L., Kuneš J., Buchta V., Vejsová M., **Paterová P.**, Semelková L., Jandourek O. a Opletalová V. Novel Halogenated Pyrazine-Based Chalcones as Potential Antimicrobial Drugs. *Molecules*. 2016, **21**(11), Art No. 1421. ISSN 1420-3049. IF= 2,861
11. Musilová L., Plíšková L., Kutová R., Jacobsson B., **Paterová P.** a Kacerovský M. Streptococcus agalactiae in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016, **29**(7), 1036-1040. ISSN 1476-7058. IF= 1,826
12. **Paterová P.**, Radocha J., Buchta V., Zavřelová A., Maláková J., Žák P. a Žemličková H. Is it possible to shorten serum bactericidal testing? *Journal of Microbiological Methods*. 2020 Jan;168:105775. IF=1,803
13. Radocha J., **Paterová P.**, Zavřelová A., Víšek B., Gabalec F., Žemličková H. a Žák P. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with hematologic malignancy: Single center experience. *Folia Microbiologica*. 2018, **63**(2), 141-146. ISSN 0015-5632. IF=1.448
14. Semelková L., Jandourek O., Konečná K., **Paterová P.**, Navrátilová L., TREJTNAR F., Kubíček V., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. 3-Substituted N-Benzylpyrazine-2-carboxamide Derivatives: Synthesis, Antimycobacterial and Antibacterial Evaluation. *Molecules*. 2017, **22**(3), Art No. 495. ISSN 1420-3049. IF= 3,098
15. Semelková L., Janošcová P., Fernandes C., Bouz G., Jandourek O., Konečná K., **Paterová P.**, Navrátilová L., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. Design, Synthesis, Antimycobacterial

- Evaluation, and In Silico Studies of 3-(Phenylcarbamoyl)-pyrazine-2-carboxylic Acids. *Molecules*. 2017, **22**(9), Art No. 1491. ISSN 1420-3049. IF= 3,098
16. Semelková L., Konečná K., **Paterová P.**, Kubíček V., Kuneš J., Nováková L., Marek J., Naesens L., Peško M., Králová K., Doležal M. a Zitko J. Synthesis and Biological Evaluation of N-Alkyl-3-(alkylamino)-pyrazine-2-carboxamides. *Molecules*. 2015, **20**(5), 8687-8711. ISSN 1420-3049. IF= 2,465
  17. Servusová B., Vobicková J., **Paterová P.**, Kubíček V., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. Synthesis and antimycobacterial evaluation of N-substituted 5-chloropyrazine-2-carboxamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013, **23**(12), 3589-3591. ISSN 0960-894X. IF= 2,331
  18. Servusová B., **Paterová P.**, Mandíková J., Kubíček V., Kučera R., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. Alkylamino derivatives of pyrazinamide: Synthesis and antimycobacterial evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014, **24**(2), 450-453. ISSN 0960-894X. IF= 2,420
  19. Servusová B., Eibinová D., Doležal M., Kubíček V., **Paterová P.**, Peško M. a Králová K.. Substituted N-Benzylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules*. 2012, **17**(11), 13183-13198. ISSN 1420-3049. IF= 2,428
  20. Servusová-Vaňásková B., Jand'ourek O., **Paterová P.**, Korduláková J., Pleváková M., Kubíček V., Kučera R., Garaj V., Naesens L., Kuneš J., Doležal M. a Zitko J. Alkylamino derivatives of N-benzylpyrazine-2-carboxamide: synthesis and antimycobacterial evaluation. *MedChemComm*. 2015, **6**(7), 1311-1317. ISSN 2040-2503. IF= 2,319
  21. Servusová-Vaňásková B., **Paterová P.**, Garaj V., Mandíková J., Kuneš J., Naesens L., Jílek P., Doležal M. a Zitko J.. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 6-Alkylamino-N-phenylpyrazine-2-carboxamides. *Chemical Biology and Drug Design*. 2015, **86**(4), 674-681. ISSN 1747-0277. IF= 2,802
  22. Zavřelová A., Radocha J., Plíšková L., **Paterová P.**, Vejražková E., Cyrany J., Gabalec F., Podhola M. a Žák P. Detection of cytomegalovirus DNA in fecal samples in the diagnosis of enterocolitis after allogeneic stem cell transplantation. *Biomedical Papers*. 2018, **162**(3), 227-231. ISSN 1213-8118. IF= 1.141
  23. Zavřelová A., **Paterová P.**, Gabalec F., Žák P. a Radocha J. Ciprofloxacin prophylaxis during autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients with a high

- rate of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacteria colonization. *Biomedical Paper.*, 2019, **163**(2), 161-165. ISSN 1213-8118. IF= 1.141
24. Zitko J., Mindlová A., Valášek O., Jandourek O., **Paterová P.**, Janoušek J., Konečná K. a Doležal M. Design, Synthesis and Evaluation of N-pyrazinylbenzamides as Potential Antimycobacterial Agents. *Molecules*. 2018, **23**(9), Art No. 2390. ISSN 1420-3049. IF= 3.060
25. Zitko J., Servusová-Vaňásková\_B., **Paterová P.**, Navrátilová L., Trejtnar F., Kuneš J. a Doležal M. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides. *Chemical Papers*. 2016, **70**(5), 649-657. ISSN 0366-6352. IF= 1,258
26. Zitko J., Servusová-Vaňásková\_B., **Paterová P.**, Mandíková J., Kubíček V., Kučera R., Hrabcová V., Kuneš J., Soukup O. a Doležal M.. Synthesis, Antimycobacterial Activity and In Vitro Cytotoxicity of 5-Chloro-N-phenylpyrazine-2-carboxamides. *Molecules*. 2013, **18**(12), 14807-14825. ISSN 1420-3049. IF= 2,095
27. Zitko J., Jandourek O., **Paterová P.**, Navrátilová L., Kuneš J., Vinšová J. a Doležal M. Design, synthesis and antimycobacterial activity of hybrid molecules combining pyrazinamide with a 4-phenylthiazol-2-amine scaffold. *MedChemComm*. 2018, **9**(4), 685-696. ISSN 2040-2503. IF= 2.394
28. Zitko J., **Paterová P.**, Kubíček V., Mandíková J., Trejtnar F., Kuneš J. a Doležal M. Synthesis and antimycobacterial evaluation of pyrazinamide derivatives with benzylamino substitution. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013, **23**(2), 476-479. ISSN 0960-894X. IF= 2,331
29. Zitko J., Servusová B., Janoutová A., **Paterová P.**, Mandíková J., Garaj V., Vejsová M., Marek J. a Doležal M. Synthesis and antimycobacterial evaluation of 5-alkylamino-N-phenylpyrazine-2-carboxamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2015, **23**(1), 174-183. ISSN 0968-0896. IF= 2,923
30. Žemličková H., Dědičová D., Jakubů V., Mach J., Kolínská R., Malíková E., Urbášková P., Adámková V., Bartoníková N., Bártová M., Bendová E., Bergerová T., Bohunová Z., Čápková E., Dovalová M., Glasnák M., Hanslianová M., Hásková V., Heinigeová B., Hermanová N., Horníková M., Horová B., Chmelařová E., Janečková J., Ježek P., Jindrák V., Kohnová I., Kolářová L., Krčková D., Kůrková V., Linhart P., Macháčová M., Miklová J., Niemczyková J., Nyč O., Ochvatová B., Ouertani A., **Paterová P.**, Pokorná Z., Pomykal J.,

Sekáčová A., Scharfen J., Skačáni H., Steinerová A., Šimečková E., Štolbová M., Tejkalová R., Trojan L., Uhlířová E., Vašková L., Veselá E., Zálabská E., Zamazalová D., Záruba R. a Železná J. Antibiotická rezistence u netyfových sérovarů *Salmonella* spp. v České republice. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 2013, **62**(2), 43-49. ISSN 1210-7913. IF= 0,361

## 10.2 Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

31. Doležal M., Vobicková J., Servusová B., **Paterová P.** Aminopyrazinoic acid esters as potential antimycobacterial drugs. *Česká a slovenská farmacie*. 2013, **62**(2), 84-88. ISSN 1210-7816.
32. Herkeľ T., Uvízl R., Kolář M., Htoutou Sedláková M., Adamus M., Doubravská L., Gabrhelík T., Pudová V., Langová K., Zazula R., Řezáč T., Moravec M., Čermák P., Ševčík P., Stašek J., Ševčíková A., Hanslianová M., Turek Z., Černý V., **Paterová P.** Pneumonie spojené se zdravotní péčí u pacientů v intenzivní péči - optimální nastavení iniciální empirické antimikrobiální terapie: výsledky multicentrické observační studie. *Anesteziologie & intenzivní medicína*. 2017, **28**(3), 154-162. ISSN 1214-2158.
33. Htoutou Sedláková M., Pudová V., Kolář M., Hanulík V., Uvízl R., Herkeľ T., Gabrhelík T., Adamus M., Čermák P., Zazula R., Řezáč T., Šťastný P., Rára A., **Paterová P.**, Turek Z., Ševčíková A., Hanslianová M., Stašek M., Maláská J., Ševčík P. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií - multicentrická studie v České republice. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. 2015, **21**(1), 10-14. ISSN 1211-264X.
34. Kukla R., **Paterová P.** a Mazurová J. Biofilm production by *Staphylococcus aureus* strains isolated from cystic fibrosis patient. *Scientific Papers of the University of Pardubice. Series A, Faculty of Chemical Technology*. 2012, **18**, 37-46. ISSN 1211-5541.
35. Opletalová V., Doležel J., Buchat V., Vejsová M. a **Paterová P.** Antifungal Effects of (5Z)-5-Arylmethylidenerhodanines with a Special View to the Members of Mucorales. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae*. 2014, **42**(1), 7-13. ISSN 1210-9495.
36. **Paterová P.**, Ryšková L., Fajfr M., Kuncová K., Neradová K., Vaverková K., Hobzová L., Prášil P., Plíšek S., Radocha J., Boštík P. a Žemličková H. Effects of fluoroquinolone restriction in the hospital on the development of sensitivity of selected bacterial

pathogens. *Military Medical Science Letters*. 2020, X:X, DOI: 10.31482/mmsl.2020.014, přijato 1. 7. 2020, v tisku.

37. Prášil P., Buchta V., **Paterová P.** a Hanovcová I. Průnik ceftriaxonu do likvoru a jeho vztah k markerům zánětu v průběhu invazivní bakteriální infekce. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. 2010, **16**(2), 64-72. ISSN 1211-264X.
38. Uvízl R., Herkel T., Kolář M., Htoutou Sedláková M., Adamus M., Doubravská L., Gabrhelík T., Pudová V., Langová K., Zazula R., Řezáč T., Moravec M., Čermák P., Ševčík J., Stašek J., Ševčíková A., Hanslianová M., Turek Z., Černý V., **Paterová P.** Nozokomiální pneumonie - Optimální nastavení iniciální empirické antimikrobiální terapie. *Interní medicína pro praxi*. 2017, **19**(4), s. 225-229. ISSN 1212-7299.
39. Zitko J., Franco F., **Paterová P.**. Synthesis and anti-infective evaluation of 5-amino-N-phenylpyrazine-2-carboxamides. *Česká a slovenská farmacie*. 2015, **64**(1-2), 19-24. ISSN 1210-7816.

### 10.3 Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

40. Fajfr M., Louda M., **Paterová P.** a Ryšková L. Fosfomycin trometamol - staronové antibiotikum v urologické praxi. *Urologie pro praxi*. 2015, **16**(4), 148-150. ISSN 1213-1768.
41. Klein Leo, Fabian R., šafránek P., **Paterová P.**, Slaninka I., Havel E., Dostál P. a Serbák M. Fasciitis necrotisans - duplicitas casuum. *Rozhledy v chirurgii*. 2018, **97**(9), 432-441. ISSN 0035-9351.
42. **Paterová P.**, Králíčková P., Vávrová P. a Žemličková H. Principy racionální léčby antibiotiky (část I.). *Intervenční a akutní kardiologie*. 2016, **15**(2), 85-89. ISSN 1213-807X.
43. **Paterová P.**, Králíčková P., Vávrová P. a Žemličková H. Principy racionální léčby antibiotiky (část II.). *Intervenční a akutní kardiologie*. 2016, **15**(2), 90-93. ISSN 1213-807X.
44. Scharfen J., Morávková M., Bunček M., Hobza V., Plíšek S., Urbášková P., Sedláček I., Žemličková H., Stárková H. a **Paterová P.** Nocardia farcinica jako původce abscesu mozku u pacienta s intersticiálním onemocněním plic. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2010, **59**(1), 13-20. ISSN 1210-7913.
45. Scharfen J., Plíšek S., Fridrichová M., Urbášková P., Morávková M., Hobza V., Bunček M., Ježek P. a **Paterová P.** Nocardia farcinica z abscesu mozku u imunosuprimovaného pacienta. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie*. 2009, **18**(5), 172-174. ISSN 1803-6422.

46. Zavřelová A., Radocha J., Cermanová M., Vejražková E., **Paterová P.** a Pavel ŽÁK. Specifika cílené antibiotické léčby u hematologických nemocných. *Postgraduální medicína*. 2011, **13**(příl. 5), 30-34. ISSN 1212-4184.

#### 10.4 Kolektivní monografie

47. Zadák Z., Havel E., Bakalář B., Bureš J., Cerman J., Dostál V., Dusilová Sulková S., Dušek J., Hájek M., Hamarová Z., Horáček J., Hůlek P., Chmelařová E., Jabor A., Jebavý L., Kazda A., Kožešníková L., Maisnar V., Malý J., Maňák J., Mottl R., Němeček O., Nováková M., Novotná I., **Paterová P.**, Plíšek S., Šafránek R., Šmahelová A., Toršová V., Tošnerová V., Urbancová S., Vaňásek T., Vaňásková E., Zavřelová A., Žák P., Živný P. *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada, 2017. 424 s. ISBN 978-80-271-0282-2.

#### 10.5 Učebnice

48. Ryšková O., Buchta V., Čermáková Z., Kračmarová R., Lesná J., Mlynář J., Morávková M., **Paterová P.**, Pozlerová E., Ryšková L., Štěpánová V., Voxová B. *Praktická cvičení a semináře z lékařské mikrobiologie pro studující všeobecného a zubního lékařství*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2010. 125 s. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 978-80-246-1834-0.

#### 10.6 Přednášky

- Třeboňský mezioborový seminář 2020: **Restrikce chinolonů v nemocnici**, 21. - 23. 1. 2020
- CELL Hradec Králové 2019: **Nová antibiotika v hematologii**, 6. 9. 2019
- Seminář ORL FN HK: **Lokální ATB terapie infekcí v ORL**, 9. 2. 2019
- Seminář ÚKIA FN HK: **MRSA**, 16. 10. 2019
- Seminář ORL FN HK: **Použití ATB ve FN HK**, rozbor spotřeby ATB, 13. 11. 2019
- Farmaceutická fakulta UK HK: **Evropský antibiotický den**, aktuální problematika použití ATB, 18. 11. 2019
- V. krajský mezioborový mikrobiologicko-infektologický seminář, Krajská nemocnice Pardubice: **Infekce kůže a měkkých tkání**, 28. 11. 2019
- Seminář ORL FN HK: **Tonsilitidy**, 10. 1. 2018
- Seminář ORL FN HK: **Sinusitidy**, 7. 3. 2018

- EUNI (www.euni.cz) elektronická univerzita: elektronický kurz **Používání ATB pro praktické lékaře** (kurz akreditován ČLK), únor 2018
- Seminář Porodnické a gynekologické kliniky FN HK: **Současné trendy používání ATB**, 13. 6. 2018
- pracovní setkání Antibiotická politika, Soláň, JEP a LF UP Olomouc: **Chirurgická profylaxe v praxi**, 25. -27. 5. 2018
- Seminář ÚKM FN HK: EAAD 2017, **ATB rezistence**, 22. 11. 2018
- Seminář Centra intenzivní péče FN HK: **Nová ATB v intenzivní péči**, 20. 11. 2018
- Seminář Kliniky infekčních nemocí FN HK: **ATB rezistence**, 6. 12. 2018
- IV. krajský mezooborový mikrobiologicko-infektologický seminář, KN Pardubice: **Betalaktamová ATB**, 27. 11. 2018
- Seminář interních klinik FN HK: **Racionální podání ATB**, 3. 5. 2017
- Regionální mikrobiologický seminář: **Terapie infekcí měkkých tkání**. 17. 5. 2017
- Kongres ČSIM, Plzeň: **Tak podáváme ATB my**, 2. 6. 2017
- Purkyňova polečnost Pardubice, Seminář pro praktické lékaře: **Racionální podání ATB**, 13. 9. 2017
- Seminář Kliniky infekčních nemocí FN HK: **Nová ATB**, 5. 10. 2017
- Farmaceutická fakulta HK, Spolek studentů farmacie, EAAD 2017: **ATB v otázkách**, 13. 11. 2017
- Seminář ÚKM, EAAD 2017: **Implementace ATB stewardship ve FN HK**, 22. 11. 2017
- III. krajský mezooborový mikrobiologicko-infektologický seminář, KN Pardubice: **Terapie stafylokokových infekcí**, 7. 12. 2017
- Seminář KARIM, FN HK: **Testování citlivosti k antibiotikům**, 20. 5. 2016
- pracovní setkání Antibiotická politika, Soláň, ČLS JEP a LF UP Olomouc: **Aminoglykosidy v klinické praxi**, 26. - 28. 5. 2016
- Seminář ORL, FN HK: **Terapie mediastinitid**, 8. 6. 2016
- Seminář ORL, FN HK: **Mykotické sinusitidy**, 14. 9. 2016
- Seminář Urologická klinika, FN HK: **Rezistence bakterií ve FN HK, novinky a trendy**, 19. 9. 2016
- Seminář SPLM, Praha Lékařský dům: **Prevence vzniku rezistence v průběhu ATB terapie**, 4. 10. 2016



- Seminář II. interní kliniky, FN HK: **ATB středisko**, 11. 2. 2015
- Seminář Dětské kliniky FN HK, **Možnosti terapie MRSA infekcí u dětí a dospělých**, 2. 4. 2015
- Seminář I. Interní kliniky, FN HK: **Principy racionální ATB terapie**, 11. 5. 2015
- Regionální mikrobiologický seminář, ÚKM FN HK: **Přehled ATB rezistence ve FN HK**, 19. 11. 2015
- Seminář Kliniky infekčního lékařství FN HK, **Přehled ATB rezistence ve FN HK**. 26. 11. 2015
- Seminář Kliniky infekčního lékařství FN HK, **Přehled rezistence bakterií FN HK**, 10. 4. 2014
- KMINE 2013, ČLS JEP a LF UP Olomouc: **Daptomycin**, 17. - 19. 10. 2013
- 8. Křivánkovy dny, anesteziologická konference, Pardubice: **Terapeutické monitorování antimikrobních léčiv**, 7. - 8. 11. 2013
- Seminář Chirurgické kliniky FN HK: **ATB profylaxe v cévní chirurgii**, 12. 12. 2012
- CELL meeting Brno 2012: **Výskyt multirezistentních kmenů OKH Hradec Králové v letech 2008-2012**, 13. - 14. 4. 2012
- Seminář ORL FN HK: **Terapie infekcí horních cest dýchacích**, 9. 5. 2012