

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



ANALÝZA TERAPIE INFEKČÍ NA DĚTSKÉM ODDĚLENÍ I

ANALYSIS OF INFECTION THERAPY IN PAEDIATRIC DEPARTMENT I

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

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

Konzultanti: MUDr. Magdalena Rohanová, Mgr. Petr Domecký

2020

Tomáš Trávníček

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne

Tomáš Trávníček

Podpis

Poděkování

Chtěl bych poděkovat vedoucímu diplomové práce doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., za čas, trpělivost a cenné rady. Mé poděkování patří také JIP dětského oddělení za vstřícnost a možnost zpracování diplomové práce. Zároveň děkuji MUDr. Magdaleně Rohanové, Mgr. Petru Domeckému a všem zaměstnancům oddělení JIP za odborné připomínky. Své rodině děkuji za trpělivost a podporu.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	7
Seznam zkratk.....	8
1 Úvod a cíl práce	9
2 Teoretická část.....	10
2.1 Metodika řešerše	10
2.2 Úvod do neonatologie	11
2.2.1 Neonatologie.....	11
2.2.2 Základní pojmy v neonatologii	11
2.2.3 Klasifikace novorozenců	12
2.2.4 Úmrtí novorozenců	13
2.2.5 Poporodní adaptace	15
2.2.6 Hodnocení poporodního stavu novorozence podle Apgarové.....	18
2.3 Specifika předčasně narozených novorozenců.....	19
2.3.1 Celkový vzhled předčasně narozených novorozenců	19
2.3.2 Nejčastější komplikace u předčasně narozených novorozenců	20
2.4 Infekce u předčasně narozených novorozenců	29
2.4.1 Imunita u předčasně narozených novorozenců.....	29
2.4.2 Nejvýznamnější infekce.....	30
2.5 Septické stavy u předčasně narozených novorozenců	34
2.5.1 Rizikové faktory	35
2.5.2 Časná sepse	36
2.5.3 Pozdní sepse.....	37
2.6. Specifika antibiotické terapie u předčasně narozených novorozenců.....	37
2.6.1 Terapie časných sepsí.....	38
2.6.2 Terapie pozdních sepsí.....	39
2.6.3 Terapie častých a významných infekcí	40
2.7 Srovnání publikovaných studií o léčbě bakteriálních infekcí u předčasně narozených novorozenců	43
3 Praktická část.....	47
3.1 Metodika.....	47

3.1.1 Typ studie a sledovaná populace	47
3.1.2 Sběr dat	47
3.1.3 Hodnocení výsledků	48
3.2 Výsledky	49
3.2.1 Základní charakteristika	49
3.2.2 Výsledky laboratorních vyšetření	50
3.2.3 Výsledky mikrobiologických vyšetření	52
3.2.4 Rizikové faktory pro vznik sepse	61
3.2.5 Výsledky antibiotické terapie	63
3.2.6 Kazuistika.....	68
3.3 Diskuze	74
4 Závěr	80
5 Seznam tabulek.....	81
6 Seznam obrázků.....	82
7 Seznam použité literatury.....	83

Abstrakt

Analýza terapie infekcí na dětském oddělení

Autor: Tomáš Trávníček

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

Konzultant: MUDr. Magdalena Rohanová, Mgr. Petr Domecký

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

Úvod a cíl: Infekce u novorozenců jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Cílem této práce bylo retrospektivně analyzovat terapii bakteriálních infekcí u novorozenců s porodní hmotností ≤ 1500 g hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče (JIP) dětského oddělení a porovnat ji s nejnovějšími poznatky publikovanými v odborné literatuře.

Metodika: Retrospektivní průřezová studie probíhala na JIP dětského oddělení. Sběr dat proběhl od 29. července do 10. srpna 2020. Do studie byli zahrnuti pacienti v novorozeneckém věku s porodní hmotností ≤ 1500 g hospitalizovaní na oddělení JIP v roce 2018 a 2019, u kterých byla prokázána bakteriální infekce. Průkazem infekce byla pozitivní kultivace, zvýšený C-reaktivní protein a zvýšený či snížený počet leukocytů. Do připraveného formuláře byly zaznamenávány informace o pacientovi, původci infekce, laboratorních vyšetřeních, výskytu rizikových faktorů pro vznik sepse, volbě antibiotika (ATB), jeho citlivosti, dávce, intervalu a délce podání a dále výsledku léčby. Data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky.

Výsledky: ATB terapie byla analyzována u 29 pacientů. U 9 z nich se rozvinula pozdní sepsa. Průměrná porodní hmotnost byla 1176,2 g, průměrný gestační věk byl 29,3 týdnů. Z izolovaných bakterií mimo hemokulturu byly nejčastější *Escherichia coli* (17,24 %) a *Staphylococcus aureus* (13,79 %). V hemokultuře byly nejčastěji nalezeny *Staphylococcus aureus* (28,58 %), *Staphylococcus epidermidis* (14,30 %) a *Escherichia coli* (14,30 %). ATB byla podána ve většině případů empiricky a v kombinaci. Nejčastější kombinací byly meropenem + vankomycin (65,0 %).

Závěr: Analýzou ATB terapie v porovnání s odbornou literaturou byl v některých případech nalezen nesoulad, zejména v případě dávkování a intervalu podání ATB. Informace se ale z různých zdrojů liší a lze diskutovat více možných pohledů stran dávky či intervalu podání.

Klíčová slova: infekce, dítě, antibiotika, racionální farmakoterapie.

Abstract

Analysis of infection therapy in paediatric department I

Author: Tomáš Trávníček

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

Consultant: MUDr. Magdalena Rohanová, Mgr. Petr Domecký

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

Introduction and aims: Infections in newborns are one of the most frequent causes of death. The aim of this work was the retrospective analysis of bacterial infection in newborns with a birth weight ≤ 1500 g hospitalized in Paediatric Intensive Care Unit (ICU) and compare it with the latest findings published in the expert literature.

Methods: The retrospective cross-sectional study took place in Paediatric ICU. The data were gathered between 07/29 and 08/10 2020. The study included patients in neonatal age with a birth weight ≤ 1500 g hospitalized in the Paediatric ICU in 2018 and 2019 with bacterial infection. The infection was proved by a positive cultivation, increased C-reactive protein and increased or reduced number of white blood cells. Information on the patient, infectious agent, laboratory tests, occurrence of risk factors for sepsis, selection of antibiotics, its susceptibility, dose, dosing interval and duration of administration, as well as the result of therapy were collected to a prepared form. The data were processed with descriptive statistics.

Results: The antibiotic therapy was analyzed in 29 patients. The infection in nine of them unfolded into late sepsis. The average birth weight was 1176.2 g, the average gestation age was 29.3 weeks. The most frequent bacteria aside from hemoculture was *Escherichia coli* (17.24 %) and *Staphylococcus aureus* (13.79 %). The most frequent *Staphylococcus aureus* (28.58 %), *Staphylococcus epidermidis* (14.30 %) and *Escherichia coli* (14.30 %) were isolated in the hemoculture. The antibiotics were mostly administered empirically and in combination. The most frequent combination consisted of meropenem and vancomycin (65.0 %).

Conclusion: The analysis of antibiotics therapy, in comparison with expert literature, revealed inconsistencies especially in dosage and intervals of administration of the antibiotics. However, due to the diversity among the information from scientific resources, the discussion about dosage and intervals of antibiotics is necessary.

Keywords: infection, child, antibiotics, rational pharmacotherapy.

Seznam zkratek

ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
ATB	Antibiotikum
BI	Bakteriální infekce
CONS	Coagulase-negative Staphylococcus (koaguláza-negativní stafylokok)
CRP	C-reaktivní protein
CVK	Centrální venózní katétr
ČR	Česká republika
DA	Ductus arteriosus
EC	<i>Escherichia coli</i>
ELBW	Extremely low birth weight (extrémně nízká porodní hmotnost)
EONS	Early-onset neonatal sepsis (časná novorozenecká sepe)
ESBL	Beta-laktamázy širokého spektra
G ⁻	Gram negativní
G ⁺	Gram pozitivní
GBS	Group B Streptococcus (streptokok skupiny B)
GGT	Gamaglutamyltransferáza
IV	Intravenózní
JIP	Jednotka intenzivní péče
LONS	Late-onset neonatal sepsis (pozdní novorozenecká sepe)
MRSA	Meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
NÚ	Nežádoucí účinek
PN	Předčasně narozený novorozenec
RF	Rizikový faktor
SPC	Souhrn údajů o přípravku
UPV	Umělá plicní ventilace
UVK	Umbilikální venózní katétr
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VLBW	Very low birth weight (velmi nízká porodní hmotnost)

1 Úvod a cíl práce

Farmakoterapie v neonatologii je poměrně složitou záležitostí, a to hned z několika důvodů. Chybí dostatečně validní studie, ze kterých by vyplynulo jasné doporučení pro použití a dávkování léčiv u nemocných a předčasně narozených novorozenců (PN), proto jsou léčiva často používány tzv. off-label způsobem – tedy jsou použity jiným způsobem, než který je uveden ve schváleném Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Dalším problémem je nedostatek léčiv v síle odpovídající novorozenecké váze. Individuálně připravované léčivé přípravky jsou proto nutnou součástí farmakoterapie. Léčiva podaná novorozenci se mohou chovat odlišně od dospělého, a to jak z hlediska farmakokinetiky, tak v některých případech i farmakodynamiky.^{1,2}

Infekce obecně, zejména pak sepse, představují pro novorozence, především pro ty předčasně narozené, případně s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností, častou příčinu morbidit i mortality. Novorozenci (hlavně nedonošení) nemají tolik vyvinutý imunitní systém a jsou náchylnější na rozvoj infekce. Infekcí se mohou nakazit již v těle matky, při porodu nebo během hospitalizace v nemocnici. Rozvoj infekce, respektive sepse, může mít za následek vznik některých dalších komplikací.^{3,4}

Volba a dávkování antibiotik (ATB) nejsou snadné – z výše zmíněných důvodů. Často dochází k empirickému podání, protože u akutních infekcí, zejména PN, většinou není možné čekat na výsledek kultivace a stanovení citlivosti ATB. Důvodem je především fakt, že novorozenecké infekce jsou závažné onemocnění a včasné a racionální podání ATB může mít při těžkém průběhu infekce (např. sepse) pozitivní vliv na přežití novorozence.^{5,6}

Cílem této práce bylo retrospektivně analyzovat terapii bakteriálních infekcí (BI) u novorozenců s porodní hmotností ≤ 1500 g hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče (JIP) dětského oddělení a porovnat ji s nejnovějšími poznatky publikovanými v odborné literatuře.

2 Teoretická část

2.1 Metodika rešerše

Ke zpracování rešerše dosud publikovaných prací o BI u novorozenců s porodní hmotností ≤ 1500 g bylo využito bibliografické databáze PubMed a internetového vyhledávače Google Scholar. V obou případech byly vyřazeny články, které se zabývaly profylaktickým podáním ATB, popisovaly léčbu během těhotenství, řešily jinou infekci než BI, a které popisovaly léčbu pouze u novorozenců narozených v termínu, případně u dětí v jiném než novorozeneckém věku. V databázi PubMed byly použity MeSH (*Medical Subject Heading*) termíny. Klíčová slova byla spojována pomocí operátorů AND a OR. Vždy byl vybrán alespoň jeden termín ze dvou nebo více následujících skupin:

- a) "Bacterial Infections"[Mesh] OR "Gram-Positive Bacterial Infections"[Mesh] OR "Gram-Negative Bacterial Infections"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh] OR "Cross Infection"[Mesh],
- b) "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents/drug therapy"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents/therapeutic use"[Mesh],
- c) "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh],
- d) "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh],
- e) "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR "Ductus Arteriosus, Patent"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh] OR "Anemia, Neonatal"[Mesh] OR "Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Leukomalacia, Periventricular"[Mesh] OR "Retinopathy of Prematurity"[Mesh].

Z odborných publikací byly použity zejména monografie Neonatologie (*Straňák Z et al.*)³, Neonatology (*Gomella TL et al.*)⁴ a Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (*Jack SR et al.*)⁷.

Dále byla provedena rešerše článků publikovaných v českém jazyce, a to konkrétně v periodiku Neonatologické listy vydávané Českou neonatologickou společností. Byly nalezeny dva články, oba byly relevantní.

2.2 Úvod do neonatologie

2.2.1 Neonatologie

*Dort J et al.*⁸ definuje neonatologii jako „obor, který se zabývá péčí o novorozence v široké škále stavů. Od zdravých donošených novorozenců, přes novorozence s vrozenými vývojovými vadami a chorobnými stavy, až po extrémně nezralé děti s porodní hmotností kolem 500 g.“⁸

Vývoj nastal zejména v průběhu 20. století. Obor se rozvinul především po zavedení ventilační podpory, která pomohla zkvalitnit péči o PN. Neonatologie má dnes k dispozici inovativní technologie (např. monitorování vitálních parametrů, rentgenové a ultrazvukové vyšetření či moderní farmakoterapeutické přístupy).⁸

Spojení neonatologického oddělení s porodnickým pracovištěm se nazývá perinatologické centrum, jehož cílem je kvalitní specializovaná i superspecializovaná péče o těhotnou ženu, plod i dítě, a to nejen v případě patologického průběhu těhotenství.⁹

Perinatologie je v České republice (ČR) rozdělena do tzv. třístupňového regionálního systému péče o těhotnou a novorozence. I. stupeň jsou úseky péče zejména o fyziologické novorozence a děti, které nevykazují významné odchylky během poporodní adaptace. Po adaptaci mohou být ošetřeny na jednom pokoji s matkou (tzv. systém rooming-in). Tyto úseky jsou většinou součástí dětských oddělení. II. stupeň jsou úseky intermediární péče, kde se řeší navíc méně závažné patologické stavy a nedonošení novorozenci od 32. týdne těhotenství nevyžadující intenzivní péči. III. stupeň je samotné neonatologické pracoviště, které sdružuje péči z obou předchozích stupňů a je rozšířeno o jednotky intenzivní a resuscitační péče. Takové pracoviště je součástí perinatologického centra. V ČR je takových center 12 a zajišťují péči o novorozence v plném rozsahu. Soustřeďují se zde nejméně závažnější patologické stavy a extrémně nezralí novorozenci z regionu.^{9,10}

2.2.2 Základní pojmy v neonatologii

Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) definuje živé narozené dítě „jako plod bez ohledu na délku těhotenství, který po narození dýchá nebo projevuje alespoň jednu ze známek života, to je srdeční činnost, pulzace pupečnicku nebo nesporný pohyb kosterního svalstva bez ohledu na to, zda byl pupečník přerušen nebo placenta připojena.“¹¹

Mrtvé narozené dítě definuje „jako plod, který neprojevuje ani jednu známku života a má porodní hmotnost 500 gramů a vyšší. Nelze-li porodní hmotnost určit, narozený po

22. dokončeném týdnu těhotenství, a nelze-li délku těhotenství určit, nejméně 25 cm dlouhý.^{4,11}

„Pokud plod, neprojevující žádnou známku života, váží méně než 500 g, a pokud hmotnost nelze zjistit, je-li těhotenství kratší než 22 týdnů, je ukončení těhotenství považováno za potrat.“^{4,11}

29. gestační týden až 7. den života se nazývá perinatální období. Novorozenecké období představuje 1.–28. den života.¹²

2.2.3 Klasifikace novorozenců

U každého novorozence se udává gestační věk, porodní hmotnost, případně jejich vzájemný vztah. Podle těchto parametrů se rozdělují novorozenci podle:^{4,8}

1. gestačního věku,
2. porodní hmotnosti,
3. vztahu gestačního věku a porodní hmotnosti.

Klasifikace novorozenců podle gestačního věku:^{4,13}

- donošený novorozenec – dítě narozené po ukončeném 37. týdnu, respektive od počátku 38. týdne do konce 42. týdne těhotenství (260–294 dnů),
- nedonošený novorozenec – dítě narozené před ukončeným 37. týdnem těhotenství (≤ 259 dní),
- přenášžený novorozenec – dítě narozené po ukončeném 42. týdnu, respektive po prvním dni 43. týdne těhotenství (≥ 294 dnů).

Klasifikace novorozenců podle porodní hmotnosti:^{4,13}

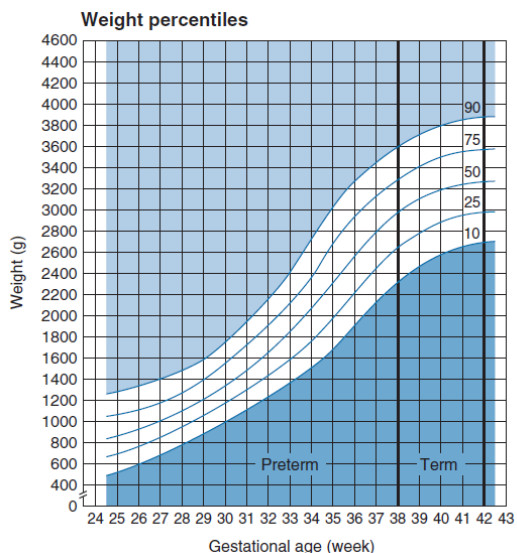
- novorozenec s normální porodní hmotností – dítě s porodní hmotností 2500–4000 g,
- novorozenec s nízkou porodní hmotností – dítě s porodní hmotností ≤ 2500 g,
- novorozenec s velmi nízkou porodní hmotností (VLBW) – dítě s porodní hmotností ≤ 1500 g,
- novorozenec s extrémně nízkou porodní hmotností (ELBW) – dítě s porodní hmotností ≤ 1000 g,

- novorozenec s vysokou porodní hmotností – dítě s porodní hmotností 4000–4500 g,
- novorozenec s velmi vysokou porodní hmotností – dítě s porodní hmotností ≥ 4500 g.

Klasifikace novorozenců podle vztahu gestačního věku a porodní hmotnosti.^{4,8}

- Eutrofický neboli normotrofický novorozenec – porodní hmotnost odpovídá gestačnímu stáří.
- Hypotrofický novorozenec – porodní hmotnost je nižší, než by odpovídalo gestačnímu stáří. Hmotnost je pod 10. percentilem pro daný gestační věk. Tzv. small for gestation age.
- Hypertrofický novorozenec – porodní hmotnost je vyšší, než by odpovídalo gestačnímu stáří. Hmotnost je nad 90. percentilem pro daný gestační věk. Tzv. large for gestational age.

Klasifikaci novorozenců podle vztahu gestačního věku a porodní hmotnosti shrnuje obrázek č. 1.



Obrázek č. 1: Klasifikace novorozence podle gestačního věku a porodní hmotnosti. Převzato z *Gomella TL et al.*⁴

2.2.4 Úmrtí novorozenců

Úmrtnost novorozenců je podstatným ukazatelem kvality péče o novorozence. K jejímu posouzení se používají tyto kategorie: Celková novorozenecká úmrtnost – podíl zemřelých

novorozenců – do 28. dne života – ze všech živě narozených. Celková novorozenecká úmrtnost se dále dělí na časnou (zemřelí do 7. dne života) a pozdní (zemřelí od 8. do 28. dne života). Obě jsou samozřejmě vztaženy na celkový počet živě narozených dětí. Shrnutí úmrtí novorozenců ukazuje tabulka č. 1.^{10,11}

Tabulka č. 1: Počet narozených a zemřelých dětí v České republice za rok 2018. Převzato a upraveno podle ÚZIS.¹¹

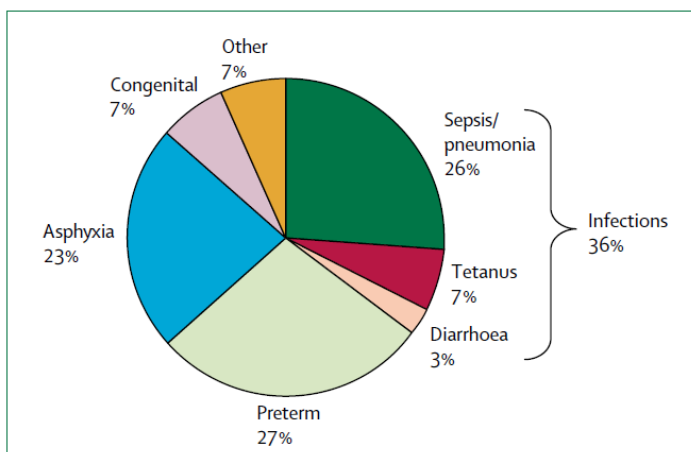
	Dívky	Chlapci	Celkem
Živě narození	55 780	58 256	114 036
Narození s PH pod 1500 g	527	570	1097
Zemřelí do 7 dnů života	61	62	123
Z toho do 2499 g PH	44	46	90
Zemřelí od 7. do 28. dne	28	36	64
Z toho do 2499 g PH	21	27	48

Poznámka: PH – porodní hmotnost. U zemřelých dětí není dostupná informace s porodní hmotností do 1500 g.

Dle *Lawn JE et al.*¹⁴ byly celosvětově nejčastější příčinou úmrtí novorozenců v roce 2000 infekce (36 %, z čehož 26 % tvoří sepse a pneumonie, 7 % tetanus a 3 % průjem). Druhou nejčastější příčinou byly komplikace spojené s předčasným porodem (27 %). Asfyxie a s ní spojené komplikace pak byly na třetím místě (23 %). Všechny příčiny úmrtí novorozenců v roce 2000 jsou uvedeny v obrázku č. 2. Tyto výsledky jsou ale zkráceny zeměmi třetího světa, protože např. úmrtí na infekce nebo sepse tvořilo ve vyspělých zemích méně než 20 % všech úmrtí, oproti více než 50 % v rozvojových zemích.¹⁴

Podle novější studie *Liu L et al.*¹⁵ z roku 2016 tvořily v roce 2015 infekce celosvětově opět jednu z nejčastějších příčin úmrtí novorozenců – kolem 23 %. Mezi nejčastější příčiny patřily také komplikace s předčasným porodem a poporodní komplikace, jako je např. asfyxie.¹⁵

Nízká porodní hmotnost je hlavním rizikovým faktorem (RF) úmrtí. I když celosvětově představují děti s nízkou porodní hmotností pouze 14 % všech narozených dětí, tak tito novorozenci tvoří 60–80 % všech úmrtí.¹⁴



Obrázek č. 2: Příčiny úmrtí novorozenců v roce 2000 celosvětově. Převzato z *Lawn JE et al.*¹⁴

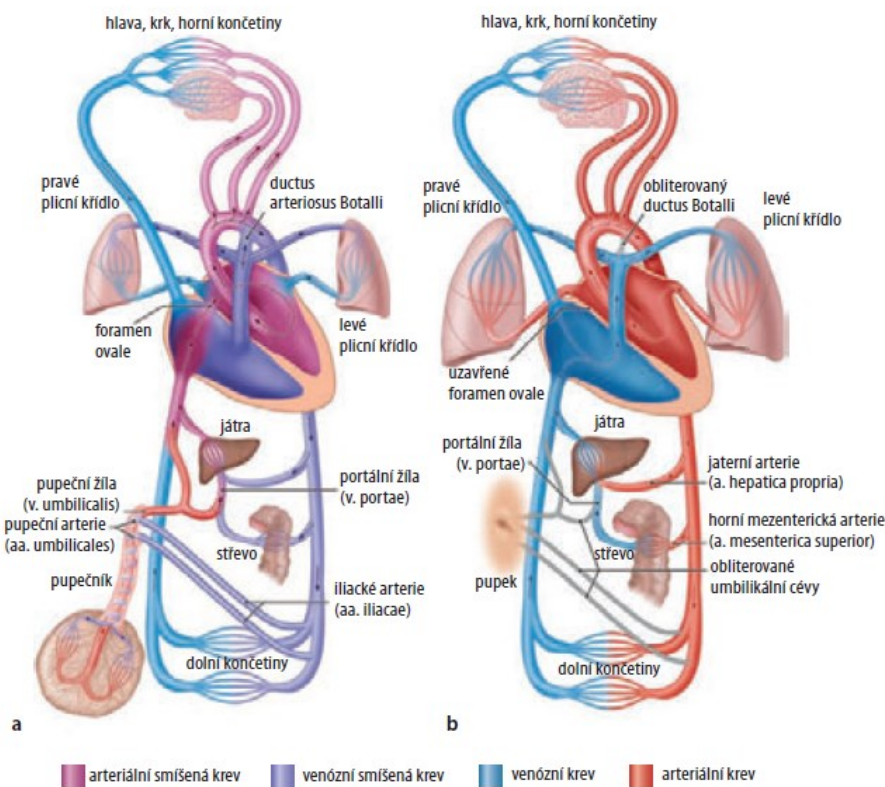
V ČR zemřelo v roce 2018 během prvních 28 dní života 187 dětí. ÚZIS bohužel udává počet úmrtí dle příčiny pouze v průběhu 1. roku života nikoliv však během novorozeneckého období. V prvním roce života avšak zemřelo pouze 9 dětí (z celkem 292 zemřelých) na infekci.¹¹

2.2.5 Poporodní adaptace

Plíce plodu jsou kolabované a vyplněné plicní tekutinou. Během porodu jsou vyplavovány katecholaminy, které snižují její tvorbu. Hrudník plodu je při průchodu porodními cestami částečně komprimován a při prvních nádeších novorozence se zbývající tekutina v plicích vstřebává lymfatickou a plicní cirkulací. Přestřižení pupečníku společně s porodem indukuje hluboký nádech – tzv. *gasp*. K tomuto nádechu dochází asi 6 sekund po porodu. V důsledku působení negativního nitrohrudního tlaku a s pomocí surfaktantu vzniká rozepnutí plic. Přibližně po 30 sekundách pak začíná dítě pravidelně dýchat. Jestliže probíhá porod císařským řezem, odpadá komprese hrudníku porodními cestami a resorpce plicní tekutiny je tak zpomalena (prodloužena o několik hodin až dní). Dechová frekvence ve spánku je průměrně 40–60 dechů/minutu.^{10,12,13}

Kyslík přichází do organismu přes placentu pupeční žílou do dolní duté žíly buď přímo, nebo přes ductus venosus a vena portae. Protože jsou plíce kolabované a nedocházelo by v nich k výměně plynů, jsou ve fetálním srdci dva zkraty. Foramen ovale mezi pravou a levou síní a ductus arteriosus (DA) mezi plicnicí a aortou. Skrz foramen ovale teče částečně okysličená krev do levé síně, následně z levé komory do aorty a zásobuje zejména hlavu, krk a horní končetiny. DA zabraňuje průchodu krve do plic (z pravé

komory do plicnice odchází méně než 10 % celkového průtoku krve), a tak je krev vedena z pravé komory přes plicnici přímo do aorty. Krev putuje dále zčásti do dolních končetin a dolní poloviny trupu těla a z větší části se vrací přes arteriae umbilicales do placenty. Oba zkraty se po porodu fyziologicky uzavírají během několika hodin až dnů. Schéma krevního oběhu uvnitř dělohy a mimo dělohu je vidět na obrázku č. 3.^{10,12}



Obrázek č. 3: Schéma krevního oběhu intrauterinně (a) a extrauterinně (b). Převzato z Muntau AC.¹²

Srdeční frekvence je u novorozence zpočátku běžně 150–180 tepů/minutu, později se snižuje na asi 135 tepů/minutu. Díky méně efektivní dodávce kyslíku skrz placentu než je pozdější oxygenace plícemi, má plod vyšší hematokrit (0,45–0,65) a nižší saturaci hemoglobinu kyslíkem (okolo 0,45), která se postupně zvyšuje a nabývá normálních hodnot přes 0,95. Z důvodu nedostatku kyslíku během prvního vdechu dochází také k asfyxii, kterou dokáže novorozenec tolerovat oproti dospělému po dobu asi 5–10 minut. Z tohoto důvodu vzniká také přechodná respirační i metabolická acidóza (považují se za fyziologické) a pH arteriální krve v pupečníku je přibližně 7,25 a do 10 hodin po porodu se normalizuje. Fyziologická je také mírná poporodní cyanóza (z výše zmíněných důvodů), která při nástupu dýchání rychle ustupuje.^{10,12}

První stolice novorozence je vyprázdnění smolky (mekonia), tvořené zejména spolykanou plodovou vodou a střevními epitelii, má černo zelenou barvu a tuhou konzistenci. Probíhá nejčastěji během 12 hodin po porodu, nejpozději pak do 48 hodin po porodu. Během porodu je střevo sterilní a nepřítomnost střevních bakterií má za následek nedostatek vitamínu K. Osídlování bifidobakteriemi probíhá během podávání mateřského mléka. V prvním týdnu se smolka mění na běžnou stolicí kojeného dítěte (žluté barvy a kašovitě konzistence). Ztráta hmotnosti po porodu (do 10 %) je fyziologická a jedná se zejména o ztrátu extracelulární tekutiny.^{10,12}

Důkazem průchodnosti močových cest je první mikce. Probíhá nejčastěji během prvních 24 hodin života. Objem moči může být velmi malý (asi 5 ml na jednu diurézu). Moč je téměř průhledná. V dalších dnech pak objem moči stoupá (asi 1–2 ml/kg/h) a zvětšuje se i samotné močení.¹⁰

Glukóza je během intrauterinního vývoje dodávána skrz placentu z krve matky. Stálý přebytek glukózy udržuje plod ve stavu relativní hyperinzulinemie. Z důvodu ukončení dodávky zevní glukózy přerušáním pupečníku a pořád trvajícím hyperinzulinemii může nastat poporodní hypoglykémie, hladina glukózy klesá k hodnotám okolo 3,0 mmol/l. Hypoglykémie stimuluje glykogenolýzu, glukoneogenezi a klesá hladina inzulínu. Glykémie se tak během pár hodin po porodu většinou normalizuje. Nicméně PN, případně hypotrofičtí novorozenci, jsou ohroženi hlubší a delší hypoglykemií z důvodu především nízkých zásob energetických substrátů či nedostatečné odpovědi nezralých hormonálních a enzymatických systémů na hladovění.^{10,13}

Plod je při pobytu v děloze tepelně zabezpečen termoregulací matky a nemusí tak regulovat svou teplotu. Po porodu je vystaven chladovému stresu (zejména PN). Tělesná teplota může klesnout až k 36,0 °C. Snaha o úhradu teplených ztrát stojí novorozence poměrně velké množství energie, kyslíku a může zásadním způsobem změnit poporodní adaptaci. Pokud jde o zdravého a donošeného novorozence, teplota brzy po porodu vystoupá k běžným hodnotám. U PN, hypotrofického novorozence, případně s poporodní asfyxií může dojít k podchlazení.^{10,12,13}

Plod má jinak složený hemoglobin (tzv. fetální hemoglobin). Skládá se ze dvou podjednotek alfa a dvou podjednotek gama (zatímco hemoglobin u dospělých má dvě alfa a dvě beta podjednotky). Fetální hemoglobin má také větší afinitu ke kyslíku. Již během třetího trimestru se fetální hemoglobin začíná postupně přestavovat na adultní. Podíl

fetálního hemoglobinu při porodu je asi 80 %. Během druhé poloviny těhotenství se krvetvorba přesouvá z jater do kostní dřeně. Při porodu se také přesouvá syntéza erythropoetinu z jater do ledvin.^{12,13}

2.2.6 Hodnocení poporodního stavu novorozence podle Apgarové

K hodnocení poporodní adaptace novorozence se používá skórování podle Apgarové. Skóre se zaznamenává v první, páté a desáté minutě po porodu a stává se trvalou součástí zdravotnické dokumentace. Jedná se o numerické vyjádření poporodního stavu novorozence. Hodnotí se pět základních vitálních projevů, z nichž každý je hodnocen 0–2 body. Hodnotící škála je 0–10 a je uvedena v tabulce č. 2.^{4,10,13,16}

Tabulka č. 2: Hodnocení stavu novorozence pomocí skóre Apgarové. Převzato a upraveno podle *Lebl J et al.*¹³

	0 bodů	1 bod	2 body
Srdeční akce	Nepřítomna	< 100/minuta	> 100/minuta
Dýchání	Žádná dechová aktivita	Nízká dechová aktivita	Vydatná dechová aktivita
Svalový tonus	Atonie	Hypotonie	Normotonie
Barva kůže	Generalizovaná cyanóza	Akrocyanóza	Růžová (včetně končetin)
Reakce na podráždění	Žádná	Pomalá	Okamžitá

Jednotlivé body se sčítají a dochází k jejich vyhodnocení. Skóre 7–10 je normální. U fyziologického novorozence je obvykle 9–10, přičemž 10 je velmi neobvyklé, protože v první minutě života se většinou objevuje mírná akrocyanóza. Skóre 4–7 znamená mírnou asfyxii a vyžaduje některá resuscitační opatření. Sleduje se, zda existuje nějaký patologický stav, který by skóre snižoval. Většinou však novorozenci reagují na asistovanou ventilaci obličejovou maskou, případně endotracheální intubací a nepotřebují emergentní medikaci. Apgar skóre 0–3 znamená těžkou poporodní asfyxii a představuje buď kardiopulmonální zástavu, nebo stav způsobený těžkou bradykardií, hypoventilací či depresí centrálního nervového systému. Novorozence je nutné resuscitovat.^{4,10,16}

Tento systém skórování byl poprvé popsán anestezioložkou Virginii Apgar v roce 1952 a publikován v roce 1953.⁴

2.3 Specifika předčasně narozených novorozenců

PN je každý, který se narodí před ukončeným 37. týdnem těhotenství (≤ 259 dní). Každý PN je nedonošený a současně nezralý (až na výjimky), proto je možné tyto pojmy vzájemně zaměňovat. Porodní hmotnost PN bývá většinou pod 2500 g. PN lze ještě rozdělit podle stupně nezralosti na lehkou (32.–36. týden těhotenství), střední (28.–32. týden těhotenství) a extrémní ($< 28.$ týden těhotenství). Hranice, kdy je v současné době schopen novorozenec přežít, je 24. týden těhotenství.^{4,13,17}

Porod kolem 24. týdne těhotenství, tedy na hranici životaschopnosti, je nejrizikovější z hlediska mortality i pozdní morbidit. Obě jsou velmi vysoké (až 90 %), protože novorozenci jsou ohroženi těžkou strukturální a funkční nezralostí všech orgánů a tkání. Naopak dobrou prognózu mají novorozenci narození po 32. týdnu těhotenství (i z hlediska dlouhodobého vývoje), a to z důvodu velmi dobré perinatální a neonatální péče (ve vyspělých zemích). Prognózu velmi nezralých novorozenců (pod 30.–32. týdnem těhotenství) určuje přítomnost patologie, a to hlavně infekce, cerebrální morbidit (krvácení do CNS, leukomalacie) a respirační problémy (syndrom respirační tísně, pneumonie, bronchopulmonální dysplazie). Obvykle je přítomno více patologií najednou a jejich negativní vliv se potencuje.^{12,13,18}

V ČR se ročně narodí před 37. týdnem těhotenství přes 7 % živých novorozenců. Podle ÚZIS se v roce 2018 živě narodilo v ČR 114 036 novorozenců, z nichž 7851 s porodní hmotností pod 2500 g, což představovalo asi 6,88 %.^{3,11}

Etiologie předčasného porodu je multifaktoriální. Podle *Straňáka et al.*³ tyto faktory vedou k „*aktivaci děložní činnosti, dilataci děložního hrdla a aktivaci deciduální tkáně a plodových obalů.*“ Předčasný porod probíhá aktivací stejných mechanismů jako při porodu v termínu. Aktivace však probíhá patologicky, na rozdíl od fyziologického porodu. V současnosti je nejčastější příčinou předčasného porodu infekce.³

2.3.1 Celkový vzhled předčasně narozených novorozenců

Dle *Lebla J et al.*¹³ „*mají nedonošení novorozenci typický vzhled. Mívají protažený tvar lebky (dolichocefalii), sníženou elasticitu ušních boltců, čelo, horní část zad a ramena jsou pokryta lanugem, kůže je velmi tenká, sytě červená, transparentní s prosvítajícími kapilárami. Není hmatná tkáň prsní žlázy, mamily jsou obtížně rozeznatelné, u chlapců nejsou sestouplá testes, u dívek labia major nekryjí labia minor. V poloze na zádech mají*

predilekční držení hlavy na stranu (převážně doprava), končetiny jsou podle stupně nezralosti v semiextenzi nebo až v extenzi. Svalový tonus je snížen.¹³

2.3.2 Nejčastější komplikace u předčasně narozených novorozenců

PN je ohrožen poměrně velkou škálou komplikací, které mohou postihnout téměř všechny orgánové systémy v těle. Přehled nejčastějších a nejdůležitějších komplikací je uveden v tabulce č. 3.¹²

Tabulka č. 3: Nejčastější a nejdůležitější komplikace PN. Převzato a upraveno podle Muntau AC.¹²

Orgánový systém	Komplikace
Dýchací	Apnoe, syndrom dechové tísně, bronchopulmonální dysplazie
Kardiovaskulární	Perzistující ductus arteriosus
CNS	Intrakraniální krvácení, periventrikulární leukomalacie
GIT	Nekrotizující enterokolitida
Zrak	Retinopatie nedonošených
Infekce	Bakterie, viry, houby

Poznámka: CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální trakt.

Syndrom dechové tísně

Vzniká typicky na základě nezralosti plic a nedostatku plicního surfaktantu zejména u PN. Jedná se o nejčastější respirační nedostatečnost u novorozenců. Klinicky se manifestuje v prvních 48–96 hodinách života. Typickými příznaky jsou dyspnoe, tachypnoe, centrální cyanóza, desaturace kyslíku v krvi, porucha prokrvení a celkové zhoršení stavu novorozence.³

S klesajícím gestačním věkem a porodní hmotností roste incidence syndromu dechové tísně. Incidence syndromu dechové tísně u novorozenců narozených ve 23.–24. týdnu těhotenství je téměř 91 %, ve 30.–31. týdnu těhotenství asi 52 %. Pokud však v současné době hrozí předčasný porod (před 34. týdnem těhotenství), podávají se matce glukokortikoidy, které indukují tvorbu plicního surfaktantu. Doporučuje se podat 1 cyklus, betamethason intramuskulárně 12 mg s odstupem 24 hodin, případně 6 mg betamethasonu intramuskulárně s odstupem 12 hodin. Dexamethason se nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika periventrikulární leukomalacie plodu. Výskyt syndromu

dechové tísně u donošených novorozenců je vzácný, ale může se vyskytnout např. u novorozenců, jejichž matka má diabetes mellitus.^{3,4,13}

Plicní surfaktant je produkován pneumocyty II. typu a je to komplex složený především z fosfolipidů a proteinů. Jedná se o povrchově aktivní látku, která stabilizuje alveoly. Zabraňuje tak kolapsu alveol na konci výdechu a vzniku atelektáz (nevzdušné splasklé alveoly). Jeho tvorba začíná mezi 24. a 28. týdnem těhotenství, ale do 32. týdne těhotenství není dostačující počet pneumocytů II. typu ani množství plicního surfaktantu. Jeho nedostatek vede k alveolárním kolapsům, problémům s udržení funkční reziduální kapacity, atelektázám a následně k hypoxemii a respirační acidóze.^{3,4,9,13}

Podání exogenního surfaktantu je v praxi od 90. let 20. století a významně snížilo mortalitu (až o 32 %) na syndrom dechové tísně. Šance na přežití syndromu dechové tísně je dnes více než 90 %. V dnešní době tvoří úmrtí na syndrom dechové tísně < 6 % všech úmrtí novorozenců. Surfaktant se aplikuje endotracheálně a co nejrychleji po zjištění diagnózy. V ČR je dostupný léčivý přípravek Curosurf® (fosfolipidy z prasečích plic). Obvykle se podává 100–200 mg/kg, další dávky (100 mg/kg) je možné podat v přibližně 12hodinových intervalech dle stavu novorozence. Profylakticky se exogenní surfaktant podává u novorozenců narozených před 26. týdnem těhotenství, případně mezi 26. a 30. gestačním týdnem, pokud nebyly podány glukokortikoidy již během těhotenství nebo pokud je nutná intubace novorozence na sále. Podle nejnovějšího doporučení *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update*¹⁹ je však profylaktické podání rozporováno z důvodu zvýšeného používání glukokortikoidů jako induktorů plicní zralosti a včasným zahájením nosní aplikace kontinuálního tlaku do dýchacích cest, která může zabránit škodlivým účinkům intubace a mechanické ventilace. Po aplikaci surfaktantu je nutné upravit ventilační režim, aby nedošlo k barotraumatu. Dochází totiž k okamžitému zvýšení compliance plic (zvýší se dechové objemy a sníží se frakce vdechovaného kyslíku).^{3,4,12,13,19,20}

Bronchopulmonální dysplazie

Jedná se o chronické plicní onemocnění novorozenců, které v prvních dnech života následuje akutní respirační selhání různého původu (např. syndrom respirační tísně, aspirace mekonia). Vyskytuje se u asi 30 % PN s porodní hmotností pod 1000 g a incidence

roste s klesajícím gestačním věkem. Typickými klinickými příznaky jsou dyspnoe, apnoe, tachypnoe a desaturace kyslíku v krvi.^{3,4}

Primární poškození plic není při narození vždy zřejmé. Sekundární vývoj přetrvávajícího poškození je spojen s abnormálním opravným procesem a vede ke strukturálním změnám, jako je např. zastavení alveolarizace (novotvorba a rozvoj alveol). Hlavní příčinou bronchopulmonální dysplazie je zánět. U novorozenců, u nichž se následně vyvíjí bronchopulmonální dysplazie, se v prvních několika dnech života vyskytuje přehnaná zánětlivá odpověď. V plicní tkáni je zvýšený počet prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin-1, interleukin-8, dále je přítomna vysoká koncentrace mastocytů, eozinofilů a neuroendokrinních buněk. Další příčiny rozvoje bronchopulmonální dysplazie jsou umělá plicní ventilace (UPV) a terapie kyslíkem. Tyto příčiny byly dominantní především v době, kdy se ještě neaplikoval exogenní surfaktant. Podáním surfaktantu dochází ke snížení počtu dní na UPV, která může poškodit nezralou plicní tkáň, a ke snížení podávání vysoce koncentrovaného kyslíku po delší dobu (> 150 hodin). Hyperoxie může vést taktéž k poškození plicní tkáně.^{3,4}

Významnými RF pro vznik bronchopulmonální dysplazie jsou syndrom dechové tísně, předčasný porod, ureaplazmatická infekce či novorozenec s ELBW. Mezi další RF patří např. nedostatek vitamínu A, sepse nebo symptomatický pacient s perzistujícím DA.^{3,4}

Základem terapie je kyslíková podpora, která je různá podle závažnosti onemocnění. Oxygenoterapie má zabránit rozvoji především plicní hypertenze a hypertrofii myokardu. U nejtěžších případů je vhodné zavést tracheostomii. UPV musí být jednoznačně indikovaná, a to u nejtěžších forem. Musí být správně nastavena, aby docházelo k co nejmenšímu poškození plicní tkáně. Dále se využívají úlevová léčiva – bronchodilatancia: beta-2-mimetika, methylxanthiny (theofylin, kofein), nejvyužívanější je kofein citrát. Využívají se také inhalační glukokortikoidy, které snižují intenzitu zánětu, případně antileukotrienika. Systémové glukokortikoidy se příliš často nevyužívají z důvodu četných nežádoucích účinků (NÚ). Indikovány jsou pouze u nejvíce závažných forem bronchopulmonální dysplazie (po vyloučení infekce), a to u pacientů, kteří potřebují UPV déle než 7 dní. Většinou se používá dexamethason, ale nejnovější studie ukazují, že nízkodávkový hydrokortison by mohl být výhodnější stran NÚ.^{3,4,21}

Apnoe a bradykardie

Apnoe je nepřítomnost dechu po dobu > 20 sekund nebo > 10 sekund při spojení s desaturací kyslíku a/nebo bradykardií (< 100 tepů / min). Pro PN je typická tzv. idiopatická apnoe, která je důsledkem ještě nevyzrálého dechového centra při nedostatečném axonálním dendritickém propojení dechových neuronů v mozkovém kmeni.^{3,4,12}

Apnoe se vyskytuje zejména u PN a incidence roste s nižší porodní hmotností a nižším gestačním věkem. U novorozenců s porodní hmotností ≤ 1500 g je incidence apnoe ≥ 50 % a s porodní hmotností ≤ 1000 g ≥ 90 %. U PN se vyskytuje nejčastěji 2.–7. den života.^{3,4}

Apnoe nemusí být nutně spojená pouze s nezralostí novorozence. Může být navozena také iatrogenně (např. po podání fenobarbitalu) nebo může být spojena např. s anémií či gastroezofageálním refluxem.⁸

Při desaturaci a hypoxii je indikována oxygenoterapie, při které udržujeme saturaci kyslíkem 91–95 %. Pro zlepšení průchodnosti dýchacích cest a oxygenace se využívá nosní aplikace kontinuálního tlaku do dýchacích cest, případně vysokoproudá nasální kanyla. Lékem volby jsou methylxanthiny, konkrétně kofein citrát. Oproti theofylinu a aminofylinu má méně NÚ, vyšší terapeutické rozmezí, delší plazmatický poločas (cca 100 hodin, oproti 30 hodinám u theofylinu), je lépe tolerovaný a aplikuje se pouze jednou denně. Kofein taktéž snižuje riziko rozvoje bronchopulmonální dysplazie a podporuje rozvoj nervového systému. Methylxanthiny zejména stimulují dechové centrum, zvyšují minutovou ventilaci, svalovou aktivitu bránice a zlepšují funkci dýchacích svalů. Profylaktické podání není jednoznačně doporučeno, ale vzhledem k velmi častému výskytu apnoe u novorozenců s VLBW a ELBW, se terapie kofeinem zahajuje téměř u všech těchto novorozenců v prvních dnech života.^{3,4,9,22}

Perzistující ductus arteriosus

DA je důležitý oběhový pravolevý zkrat ve fetálním oběhu. Díky tomuto zkratu obchází krev plíce, které jsou během intrauterinního vývoje kolabovány. Pro plod je tento zkrat životně důležitý a jeho předčasné uzavření (např. při užívání nesteroidních antiflogistik matkou ve třetím trimestru těhotenství) může mít za následek vznik plicní hypertenze a může vést až k úmrtí plodu.^{3,4}

U donošených novorozenců dochází k funkčnímu uzávěru DA během prvních dnů života. Během prvních 24 hodin života dojde ke konečnému funkčnímu uzavření asi u poloviny donošených novorozenců, během 48 hodin téměř u 90 % a do 96 hodin po porodu by mělo dojít k funkčnímu uzávěru DA u všech donošených novorozenců. Selhání tohoto uzavíracího procesu se označuje jako perzistující DA. Jedná se o nejčastější oběhový problém u PN.^{4,12,23}

Ve fetálním vývoji je nízký parciální arteriální tlak kyslíku, pomocí kterého se udržuje DA průchozí. Vyšší hladina prostaglandinů taktéž pomáhá k udržení průchozího DA. Brzy po porodu se snižuje odpor v plicním řečišti a stoupá odpor v periferní cirkulaci. Touto změnou tlaku dochází k přeměně zkratu na levopravý a krev tak teče z aorty zpět do plicnice, což trvá pouze do fyziologického funkčního uzávěru. K uzávěru dochází změnou prostaglandinového metabolismu a zvýšeným obsahem kyslíku v krvi. Mezi druhým a třetím týdnem života dojde ke druhé fázi anatomického uzávěru, a to díky proliferaci vaziva endotelu.^{3,4}

Perzistující DA je zapříčiněn třemi hlavními faktory. Zvýšenou hladinou prostaglandinů, na které je DA především u PN velmi senzitivní (hlavně prostaglandin E), hypoxií a produkcí oxidu dusnatého v DA (vazodilatační potenciál). Neuzavřený DA vede k levoprávnímu zkratu, zvyšuje průtok krve plicemi, čímž se snižuje poddajnost plic a zvyšuje se potřeba kyslíku a inhalační podpory. Dále se zvyšuje plnění levé síně a výdej levé komory. Výsledkem je dilatace levé komory a sekundární zvýšení tlaku levé síně. To může nakonec vést k selhání levého srdce s plicním edémem, následované pravostranným srdečním selháním. Perzistující DA také způsobuje redistribuci krve ze systémové cirkulace (z aorty) do plicnice a může tak dojít k hypoperfuzi periferie a poškození některých orgánů. Otevřený DA je RF pro vznik bronchopulmonální dysplazie, syndromu dechové tísně, renálního selhání, intrakraniálního krvácení a dalších komplikací.^{3,4,8}

Mezi RF pro vznik otevřeného DA patří především nedonošenost. Novorozenci s ELBW mají otevřený DA po 7. dni života až v 80 % případů, PN před 28. gestačním týdnem dosahují incidence kolem 75 %. Dalšími RF jsou např. některé vrozené srdeční vady (např. koarktace aorty), přítomnost plodu ve vyšší nadmořské výšce, syndrom dechové tísně nebo kongenitální syndromy. Časně se nemusí vůbec klinicky projevit, ale pozdní hlavní klinické příznaky jsou systolický šelest, tachykardie a zhoršené dýchání.^{3,4,12}

Uzavření perzistujícího DA je většinou farmakologické. Farmakologická léčba využívá vlastní mechanismus účinku nesteroidních antiflogistik – inhibice cyklooxygenázy 1 a tím snížení syntézy prostaglandinů. Využívá se indometacin nebo ibuprofen, které mají ze studií doložen efekt na uzávěr perzistujícího DA. Efektivita indometacinu je omezena pouze na PN a snižuje se se vzrůstajícím gestačním věkem. Lze jej podat i profylakticky (u všech novorozenců pod 1250 g porodní hmotnosti, kterým byl aplikován exogenní surfaktant z důvodu syndromu dechové tísně, aniž by měli klinické příznaky otevřeného DA). Podle studií měl tento postup za následek snížení rizika intrakraniálního krvácení a dalších komplikací. Nevýhodou podání indometacinu jsou jeho NÚ (oligurie, gastrointestinální krvácení, snížená funkce destiček) a KI (trombocytopenie, snížené renální funkce, sepse a další). V takovém případě je indikován ibuprofen, který je v současné době lékem volby u časně nebo pozdní léčby symptomatické otevřeného DA. Má méně NÚ, ale není vhodný pro profylaktické podávání, protože u něj nebyl potvrzen pozitivní efekt jako u indometacinu.^{3,4,23}

Při selhání farmakologické léčby je u hemodynamicky významného perzistujícího DA indikována kardiochirurgická operace, při které dojde k podvázání DA. Z posledních studií vyplývá, že ligace (podvaz) otevřeného DA u extrémně nezralých novorozenců je riziková stran komplikací (např. zvýšené riziko vzniku chronického plicního onemocnění, retinopatie, neurologického postižení), na kterých se může podílet vlastní operace či čekací doba na operaci, která musí být prováděna ve specializovaném dětském kardiochirurgickém centru.^{3,4,23}

Intraventrikulární krvácení a periventrikulární leukomalacie

Krvácení do mozku je v novorozeneckém věku častou komplikací, která může vést k hydrocefalu nebo dlouhodobým neurologickým obtížím. Vyskytuje se mnohem častěji než v pozdějším věku. U PN se vyskytuje nejčastěji krvácení ze subependymální germinální (zárodečná) matrix a může vést k intraventrikulárnímu (krvácení do mozkových komor) a periventrikulárnímu (oblast bílé hmoty v okolí postranních mozkových komor) krvácení, které může potenciálně způsobit hemoragické infarkty bílé hmoty. Nejčastěji vzniká do třetího dne života. Klinicky se nižší stupně krvácení nemusí vůbec projevit. Akutní krvácení se však projevuje celkovým klinickým zhoršením a známkami nitrolební hypertenze (např. křeče, zvracení, hypotenze, zhoršení dýchání s apnoickými pauzami nebo kóma).^{3,4,9,12}

Příčina je nejčastěji v germinální matrix postranních komor, která je uložena pod epitelem ependymálních buněk. Jedná se o nezralou a metabolicky aktivní vrstvu neuroepiteliálních buněk, které migrují z periventrikulární oblasti do periferie. V periferii tyto buňky dozrávají a vznikají z nich struktury bílé a šedé hmoty mozkové. Struktury germinální matrix zanikají po ukončení 34. týdne těhotenství, proto intraventrikulární krvácení postihuje zejména PN narozené před 34. týdnem těhotenství. Některé komplikace PN (např. perzistující DA, syndrom dechové tísně, hypoxemie a další) mohou být spouštěčem tohoto typu krvácení. Riziko vzniku intraventrikulárního krvácení u PN je však multifaktoriální a podílejí se na něm 3 hlavní faktory:

- Faktory ovlivňující cerebrální hemodynamiku – u PN často dochází k fluktuaci průtoku krve mozkem. Nedokonalá regulace průtoku krve mozkem může vést k ruptuře velmi tenkých cév v germinální matrix a může být příčinou vzniku intraventrikulárního krvácení.
- Vaskulární faktory – významná citlivost endotelu kapilár germinální matrix vůči hypoxicko-ischemickému poškození.
- Nevaskulární faktory – v periventrikulární oblasti mozku je zvýšená fibrinolytická aktivita a germinální matrix má nedostatečné množství stromatu.

Výskyt intraventrikulárního krvácení u novorozenců s VLBW je mezi 13–15 %. Incidence roste s nižší porodní hmotností a nižším gestačním věkem.^{3,4,8,9,24}

Periventrikulární leukomalacie je postižení mozku vznikající na podkladě snížené perfuze mozku. Vytváří se nekróza bílé hmoty mozkové podél postranních komor. Často se může vyskytovat současně s intraventrikulárním krvácením, ale přímo spolu nesouvisí. Periventrikulární leukomalacie se může vyskytnout i bez předchozího krvácení. Prognóza je závažná z důvodu vysokého rizika rozvoje dětské mozkové obrny.^{3,8,12}

Na vzniku se podílí hypoxie, ischemie, snížená schopnost regulace mozkové perfuze, infekce a jiné. Prevencí je časná léčba infekce, zabránění systémové hypotenze a zajištění ventilace.^{3,8,12}

Léčba intraventrikulárního krvácení je pouze podpůrná a symptomatická. Cílem je zabránit vzniku nitrolební hypertenze. Jediným řešením je léčba predisponujících faktorů. Nutné je zajistit oběhovou a ventilační stabilitu, udržet vodní a acidobazickou rovnováhu. Léčí se také přidružené komplikace (křeče, anémie a další). Některé studie uvádějí, že

aplikace glukokortikoidů matce ještě před porodem jednak indukují plicní zralost a tvorbu surfaktantu a jednak snižují riziko intraventrikulárního krvácení.^{3,4,8,9}

Anémie z nezralosti

Anémie u novorozenců je definována jako pokles koncentrace venózního hemoglobinu pod 130 g/l krve. Po porodu jsou zdraví novorozenci vystaveni poklesu koncentrace hemoglobinu, což je považováno za fyziologické. Maxima poklesu dosahuje hemoglobin v 8.–12. týdnu života (po 100 g/l krve). Naopak tomu je u PN, u kterých je anémie patofyziologický proces a pokles koncentrace hemoglobinu je mnohem rychlejší (4–8 týdnů po porodu) a dosahuje hodnot 70–80 g/l (závisí na porodní hmotnosti, čím je nižší, tím více klesá koncentrace).^{3,13,25,26}

Anémie z nezralosti je způsobena několika důvody:^{3,12,25,26}

- Nízká hladina erytropoetinu – u PN je tvořen pouze játry, která jsou méně citlivá na hypoxii, a tvorba erytropoetinu je tak pomalejší.
- Kratší délka života erytrocytů (vyšší obsah fetálního hemoglobinu) – pouze asi 35–50 dní.
- Časté odběry krve pro laboratorní analýzu – u PN je nutné neustále sledovat různé parametry z krve, proto může dojít k anémii i tímto způsobem.
- Krvácení do mozku, měkkých tkání či traumatické krvácení do kůže – PN mají zvýšené riziko krvácení do různých tkání, které je velmi rizikové stran vzniku anémie.

Riziko anémie lze snížit některými preventivními opatřeními, a to zejména omezením odběrů krve na minimum. Každý odběr krve u PN musí mít jasnou indikaci a objem odebrané krve musí být co nejvíce minimalizován. Další prevencí je odložení podvázání pupečníku o 60–240 sekund, protože placenta je velmi výhodným rezervoárem pro autologní (vlastní) transfuzi. Podávání rekombinantního erytropoetinu může také do určité míry prevenovat vznik anémie. Erytropoetin je zodpovědný za stimulaci krvetvorby, nutné je však jeho podání s železem.^{3,12,25,26}

Časně podání rekombinantního erytropoetinu je však v některých studiích rozporováno, protože se nepodařilo zcela prokázat snížení rizika podání časných transfuzí. Novorozenci s VLBW nebo ELBW potřebují transfuzi až v 90 % případů (čím nižší porodní hmotnost, tím vyšší nutnost podání transfuze). Krev podávaná transfuzí by měla být ideálně maximálně

pět dní stará (některé studie uvádějí, že krev může být uložena až 42 dní, pokud se dávkuje malý objem erytrocytů). Jedná se o roztok erytrocytů v roztoku elektrolytů s hematokritem 55–65 %.^{3,12,25,26}

Retinopatie nedonošených

Jedná se o vazoproliferativní poruchu vývoje sítnice, která se vyskytuje pouze u PN. Představuje jednu z hlavních příčin slepoty v dětském věku. Retinopatie nedonošených má pět stupňů (u prvního stupně je problém pouze mezi prokrvenou a neprokrvenou částí, u pátého stupně dochází k úplnému odchlípení sítnice) a celková incidence (všechny stupně) u novorozenců s ELBW je udávána 55–80 %, nad 1000 g porodní hmotnosti 30–40 %. 20–30 % novorozenců má závažnou poruchu spojenou s anatomickými jizevnatými změnami, která může vést až k odchlípení sítnice a ztrátě zraku.^{3,8,12}

Vznik a vývoj retinopatie ještě nejsou zcela objasněny. Nejdůležitější roli hraje nezralost spojená s nedokončeným vývojem sítnice. Cévy sítnice během vývoje oka rostou od výstupu zrakového nervu k okrajům sítnice, následně se dostávají k periférii sítnice (32.–36 týden těhotenství). K vývoji cév, respektive cévního růstového faktoru, je zapotřebí mírná hypoxie, která je při vývoji plodu fyziologická. Po porodu často dochází ke kolísání hladin kyslíku a tyto výkyvy snižují produkci cévního růstového faktoru. Následkem nejdříve dochází k zastavení tvorby cév a poté jejich nadměrný růst s fibroproliferací (neovaskularizace). Nově vytvořené cévy jsou však méně kvalitní a rostou i mimo sítnici. Výsledkem je narušení vazeb v nezralé sítnici, naruší se architektura a mohou vzniknout těžké fibrotické změny (vazivová tkáň) s následným odchlípením sítnice.^{3,9,27}

Většina retinopatií PN bývá mírného stupně a samovolně se navrácí do normálu. Léčbu většinou nevyžaduje první stupeň (někdy i druhý) retinopatie. Léčba se zahajuje v prahovém stupni retinopatie (3. stupeň) či u agresivních forem. Léčbou volby je transpupilární laserová operace, čímž se destruuje periferní avaskulární sítnice, která vytváří cévní růstový faktor. Druhou možností je pak kryoterapie, kdy dochází k destrukci avaskulární oblasti hlubokým zamražením (až –70 °C). Kryoterapii nebo laserovou operaci může doplnit aplikace antiproliferačních léčiv (např. bevacizumab) přímo do očního sklivce. Tento způsob je však předmětem klinických studií.^{3,9,27}

Infekce, sepse, nekrotizující enterokolitida

Velmi časté patologie u PN, které mají poměrně velkou mortalitu. Bude jim věnována samostatná kapitola (viz dále).

2.4 Infekce u předčasně narozených novorozenců

BI u PN patří k významným onemocněním a poměrně zásadně negativně ovlivňují morbiditu a mortalitu. Jak již bylo zmíněno výše – infekce, zejména sepse, patří mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí novorozenců. Infekce mají svá specifika a liší se od BI u jiných věkových kategorií jak původci, tak léčbou. Odlišné jsou také některé klinické projevy.^{5,9,28}

2.4.1 Imunita u předčasně narozených novorozenců

Deficitní imunitní funkce je hlavní příčinou vzniku infekce nebo sepse u PN. Problémem je jednak špatně vyvinutá fyzická bariéra (kůže, sliznice), jednak mukózní bariéra (respirační i gastrointestinální), ale také snížená imunitní odpověď z důvodu málo vyvinutých buněk imunitního systému. PN mají sníženou aktivitu komplementu, stejně tak je snížený počet neutrofilů. Neutrofilů také hůře migrují do místa zánětu a opsonizace a fagocytóza je tak zpožděna.²⁹

Během třetího trimestru produkují fetální mazové žlázy v kůži tzv. vernix caseosa, který je velmi bohatý na lipidy, hydratuje pokožku, udržuje pH, ale především zabraňuje vstupu infekce díky antimikrobiálním proteinům a peptidům (zejména narušením membrán mikroorganismů). Protože se vernix caseosa tvoří až ve třetím trimestru, PN ho často nemají vyvinutý. Čím větší je nezralost, tím déle trvá, než dojde k plné funkci kožní bariéry. Taktéž stratum corneum PN je tenčí a obsahuje více albuminu a prozánětlivých cytokinů.^{7,29}

Taktéž mukózní bariéra (respirační i gastrointestinální) hraje velkou roli v obranyschopnosti. Důležité jsou především pohárkové buňky produkující hlen a řasinkové epitelové buňky – pomocí těchto buněk je transportován zachycený mikroorganismus směrem od alveol. U PN je snížena mukociliární clearance z důvodu sníženého počtu řasinkových buněk. Snížený je také počet alveolárních makrofágů, antimikrobiálních peptidů a exprese některých molekul přirozené imunity (např. Toll-like

receptory). Výsledkem všech těchto aspektů je větší náchylnost dýchacích cest k infekcím, případně riziko vzniku sepse.^{7,29}

Gastrointestinální sliznice je také bariérou a k její správné funkci přispívá mnoho faktorů: peristaltika, acidita žaludku, hlen produkovaný pohárkovými buňkami žaludku, vrstva střevního epitelu, imunoglobulin A, střevní mikrobiom a další. PN mají sníženou motilitu z důvodu nedokončené inervace motorických komplexů trávicího traktu, což má za následek delší setrvání bakterií uvnitř lumen a zvyšuje se možnost růstu bakterií a jejich translokace přes epiteliální vrstvu. Střevní permeabilita u PN je zvýšená, naopak produkce žaludeční kyseliny je nižší. Snížený počet Panethových buněk produkuje nedostatek hlenu, který obsahuje antimikrobiální peptidy. Střevní mikrobiom u PN je odlišný od novorozenců narozených v termínu. Trávicí trakt je tak náchylnější na vznik infekce nebo sepse, např. nekrotizující enterokolitidy. Taktéž empirické podání ATB v prvních dnech života PN koreluje s nižší mikrobiální diverzitou a prodloužená časná ATB terapie je spojena s vyšším rizikem vzniku sepse či nekrotizující enterokolitidy.^{7,29}

2.4.2 Nejvýznamnější infekce

Infekcí, které mohou postihnout PN, je mnoho. Zde jsou uvedeny ty, které se vyskytují poměrně často a patří k těm významnějším.

Pneumonie

Jedná se o zánětlivé onemocnění postihující dolní cesty dýchací a plicní parenchym. U novorozenců je však obtížné pneumonii definovat, protože příznaky jsou nespecifické a připomínají spíše systémovou infekci. Ani pomocí rentgenového vyšetření nelze se 100% pravděpodobností určit přítomnost infekce, protože obraz není specifický a může naznačovat některé jiné plicní nemoci jako např. syndrom dechové tísně.^{3,13}

Na pneumonii poukazují zejména změny na rentgenu plic (např. ložiskové infiltráty), které přetrvávají déle než 48 hodin a přítomnost respirační insuficience. Pokud nelze jednoznačně odlišit infekční původ od jiného, je vhodné provést některé laboratorní testy na přítomnost infekce (C-reaktivní protein (CRP), počet leukocytů, hemokultura), včetně hodnocení sepse. Nápomocná může být také přítomnost pleurálních výpotků, které se vyskytují až u 67 % pacientů s infekční pneumonií, ale u syndromu dechové tísně je jejich

výskyt vzácný. Přítomen může být kašel, intolerance potravy a v těžších případech tachypnoe a dušnost.^{3,12,13,30}

Incidence u PN je asi 10 %. Pneumonii lze rozdělit na časnou (rozvoj během prvních 48 hodin života a obvykle je zdrojem infekce matka, od které se infekce přenesla na novorozence) a pozdní (rozvoj po 48 hodinách života, infekce je získána většinou během hospitalizace).^{3,30}

RF pro vznik pneumonie u novorozenců je předčasný porod a nízká porodní hmotnost, chorioamnionitida a u pozdní pneumonie především delší hospitalizace a UPV. U pacientů s intubací je riziko výskytu nozokomiální pneumonie až 4x vyšší než u pacientů bez ní. Mezi komplikace pneumonie patří vznik plicního abscesu, fibrotické změny plic, případně hematogenní rozsev infekce a vznik sepse.^{13,30}

Hlavními původci časně pneumonie jsou streptokok skupiny B (GBS), *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* (EC), méně časté *Chlamydia trachomatis*, či *Listeria monocytogenes*. Pozdní pneumonii způsobují jak původci časně pneumonie, tak někteří další např. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* či *Ureaplasma urealyticum*. Pneumonie může být způsobena také viry a plísněmi.^{3,30}

Meningitida

Novorozenecká meningitida je zánětlivé onemocnění mozkových obalů (tvrdá plena, arachnoidea a měkká plena), subarachnoidálního prostoru a mozkových cév. Novorozenecký věk je doba, ve které proběhne nejvíce meningitid ze všech. Meningitida u novorozenců není příliš častá, ale jedná se o závažné onemocnění s poměrně velkou mortalitou a morbiditou. Výskyt je asi 0,3 na 1000 živě narozených, avšak v rozvojových zemích je to až 6 případů na 1000 živě narozených a asi 15 % novorozenců se sepsí má zároveň meningitidu. Incidence roste také s klesajícím gestačním věkem a porodní hmotností. Mortalita se pohybuje mezi 10–15 %, u PN je dvojnásobná. Až 50 % novorozenců má neurologické komplikace. RF jsou prakticky stejné jako u běžné sepse.^{3,4,12,31}

Rozlišuje se časná a pozdní forma onemocnění. Časná se projevuje během prvních 48 (72) hodin života a klinické projevy jsou velmi nespecifické (kolísání tělesné teploty, apatie, hypotenze atd.) a prakticky se neodlišují od příznaků sepse. Nejčastější původci

jsou GBS a EC (dominantní u novorozenců s VLBW a ELBW). Pozdní forma, která se objevuje zejména u PN, se projevuje po 48 (72) hodinách života. K příznakům pozdní formy patří křeče, poruchy vědomí, vysoce laděný pláč a další. Hlavními původci jsou koaguláza-negativní stafylokoky (CONS) a *Staphylococcus aureus*, v menší míře EC a *Klebsiella spp.* Meningitida může být též virového původu nebo způsobená plísněmi. Nejčastější je infekce rozšířená do CNS sekundárně (hematogenním rozsevem z primární bakteriémie).^{3,31}

Prokázání bakteriální meningitidy je možné odběrem mozkomíšního moku lumbální punkcí. Je nutné ji provést vždy při podezření na infekci CNS. Vyšetření vzorku je biochemické, cytologické, mikroskopické a kulturační. Hodnotí se počet leukocytů, glykémie a celková bílkovina. Provádí se také kultivace hemokultury (většinou bývá pozitivní a se stejným patogenem, který je zjištěn v kultivaci mozkomíšního moku), CRP, krevní obraz, případně prokalcitonin či některá další vyšetření. Při nejednoznačném nálezu v mozkomíšním moku je vhodné provést magnetickou rezonanci.^{3,4}

Mezi nejčastější komplikace patří edém mozku, absces mozku, hydrocefalus, hluchota, dětská mozková obrna, ventrikulitida (hnisavý zánět ependymu), psychomotorická retardace nebo subdurální nahromadění tekutiny s následnou intrakraniální hypertenzí.^{3,9,12}

Nekrotizující enterokolitida

Jedná se o zánětlivé onemocnění střeva postihující především PN a novorozence s VLBW a ELBW (až 90 % případů). Podkladem je ischemická a zánětlivá nekróza střevní sliznice. Nejčastěji jsou postiženy koncové ileum, slepé střevo a vzestupná část tlustého střeva. Incidence je 6–10 %. Klinicky se začíná projevovat ve 14–20 dnech života, záleží na stupni zralosti. Ve 20–40 % případů je nutné provést chirurgický zákrok. Mortalita je běžně asi 12 %, pokud dojde k perforaci střeva, mortalita stoupá až přes 40 %, podobně tomu je u novorozenců s ELBW.^{3,4,13,32,33}

K nejčastějším projevům patří distenze (vzednutí) břicha, intolerance potravy, zvracení, průjem nebo krev ve stolici. V časně fázi však příznaky mohou být nespecifické a připomínají spíše sepsi. Mezi RF patří nezralost a nízká porodní hmotnost a s nimi spojená nezralost plic, imunitního systému a gastrointestinálního traktu, perzistující DA, anémie a další.^{3,9,32,33}

Příčina vzniku nekrotizující enterokolitidy je multifaktoriální a zahrnuje prakticky všechny RF, vliv má také enterální výživa (substrát pro růst střevních patogenů). Následkem dochází k hypoxicko-ischemickému poškození střeva. Problémem je také přítomnost (ve 20–30 % případů) patogenních bakterií (nejčastěji EC, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, či *Pseudomonas spp.*). Tyto patogeny napomáhají vzniku zánětu střevní sliznice, invazi enterálního plynu (produkovaný bakteriemi) do střevní stěny. Může dojít až k transmuralní nekróze, perforaci střeva a vzniku peritonitidy.^{3,7,32}

K průkazu nekrotizující enterokolitidy slouží některá laboratorní vyšetření a rentgenové vyšetření břicha (typickým obrazem je tzv. pneumatosis intestinalis – nahromadění enterálních plynů ve stěně střeva). Z laboratorních vyšetření se využívá krevní obraz, CRP, kultivace hemokultury, stolice nebo moči a biochemické vyšetření krve (bývá přítomna metabolická acidóza).^{3,4}

Mezi časté komplikace patří syndrom krátkého střeva, obstrukce střeva, celková sepe, intraabdominální absces a nepříznivý neurologický vývoj.^{3,33}

Infekce močových cest

Lze ji definovat jako přítomnost patogenu v močových cestách. U novorozenců je běžná, u PN a u novorozenců s VLBW a ELBW je incidence vyšší (některé zdroje uvádí 12–25 % v rozvojových zemích, běžná incidence je asi 5 %). Vyskytuje se spíše až po třetím dni života. V novorozeneckém věku u PN je výskyt infekce močových cest dominantní u mužů (až 90 % případů) na rozdíl od vyššího věku, kdy se tyto infekce vyskytují především u žen. Nejčastějším patogenem, který způsobuje infekci močových cest, je EC. Mohou ji však způsobovat i jiné bakterie, např. *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, či CONS (často u PN), ale také *Candida spp.*^{4,7,34}

U novorozenců je tato infekce způsobena spíše hematogenní cestou. Mezi RF patří jakákoliv změna anatomie močových cest (např. vezikoureterální reflux – zpětný proud moči z močového měchýře do močovodu), mužské pohlaví a při delším pobytu v nemocnici také přítomnost močového katétru. Klinicky se projevuje spíše nespecificky – horečka (> 38 °C), intolerance stravy, zvracení, průjem a u PN bývají často přítomny respirační obtíže (apnoe, tachypnoe nebo hypoxie), bradykardie nebo snížená perfuze tkání.^{4,13,34}

Pro potvrzení močové infekce není příliš vhodné vyšetření CRP ani počet bílých krvinek v krvi, protože se významně neliší od zdravého jedince. Nejvhodnější je kultivace a laboratorní analýza moči. Sběr moči pro kultivaci se provádí buď suprapubickou punkcí, nebo močovou katetrizací. Jako pozitivní vzorek lze považovat při růstu $\geq 50\,000$ jednotek tvořících kolonie. Laboratorně se hodnotí přítomnost dusitanů a leukocytové esterázy. Některé studie však naznačují, že toto vyšetření není u novorozenců příliš spolehlivé.^{4,34}

2.5 Septické stavy u předčasně narozených novorozenců

Sepse je dle *Průchy M et al.*³⁵ definována jako „systémová zánětlivá reakce organismu na přítomnost infekce.“ V některých případech může dojít k poškození orgánů, které nebyly původní infekcí zasaženy. Následně se rozvíjí orgánová dysfunkce a může dojít až ke smrti pacienta. Vznik sepse u novorozence lze určit jako přítomnost infekce a minimálně dvou příznaků systémové zánětlivé reakce (tělesná teplota $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, srdeční frekvence $> 190/\text{minutu}$, dechová frekvence $> 60/\text{minutu}$ a absolutní počet bílých krvinek $> 12 \times 10^9/\text{l}$ nebo $< 4 \times 10^9/\text{l}$ krve nebo 10 % nezralých forem, některé zdroje uvádějí $> 20 \times 10^9/\text{l}$ nebo $< 5 \times 10^9/\text{l}$ krve).^{3,12,35}

Sepse u novorozenců lze rozdělit z hlediska klinické manifestace na:³⁶

1. časná – Early-onset neonatal sepsis (EONS),
2. pozdní – Late-onset neonatal sepsis (LONS).

Klinické příznaky novorozenecké sepse nejsou specifické, a proto je nutné vyloučit některá jiná onemocnění (např. onemocnění dýchacích cest, kardiovaskulární onemocnění, neurologická onemocnění a další). K zjištění sepse lze využít některé laboratorní parametry:^{3,4,37}

1. Počet leukocytů a diferenciální rozpočet – může být přítomna jak leukopenie, tak leukocytóza. Poměr nezralých neutrofilů ke všem neutrofilům $> 0,4$ je skoro jistá známka BI.
2. Počet trombocytů – trombocytopenie je spíše nespecifický parametr.
3. Reaktanty akutní fáze:
 - 3.1. CRP – jeho koncentrace v krvi se zvyšuje během probíhajícího zánětu, který může být způsoben BI. Jeho syntéza probíhá v játrech a sekrece probíhá 4–6 (některé zdroje uvádí až 9) hodin po zánětlivém podnětu (prozánětlivé cytokiny).

Maximální koncentrace dosahuje přibližně za 48 (72) hodin. Negativní výsledek nevylučuje infekci, a proto je nutné CRP test zopakovat za 12–24 hodin. Důležitá je vzestupná tendence.

3.2. Interleukin-6, interleukin-8, tumor nekrotizující faktor alfa – tyto prozánětlivé cytokiny vytvářejí makrofágy jako hlavní mediátory systémové infekční odpovědi. Jejich koncentrace je v maximu na začátku infekce a v průběhu klesá, a to i v případě neúspěšné ATB terapie. Vhodná je kombinace vyšetření CRP a cytokinů.

3.3. Prokalcitonin – jeho koncentrace narůstá fyziologicky během prvních 48 hodin po porodu, proto není vhodným ukazatelem EONS. Pro diagnostiku LONS je poměrně citlivý.

Pro potvrzení konkrétního patogenu se využívají kultivační metody. Kultivují se stěry a výtěry ze slizničních povrchů. Provádějí se výtěry z nosohltanu, zevního zvukovodu, rekta, ale i z žaludečního a tracheálního aspirátu. Při podezření na sepsi se provádí kultivace krve (hemokultura), kultivace probíhá většinou 48 hodin. Ne zřídka se stává, že novorozenec má současně sepsi a meningitidu, proto je vhodné vyšetření mozkomíšního moku (mikroskopicky i kultivací). Rychle se tak potvrdí či vyvrátí meningitida a lze identifikovat původce. Některé studie naznačovaly, že není vhodné provádět lumbální punkci u asymptomatických pacientů, kteří jsou léčeni pro EONS. Naopak u LONS by mělo být toto vyšetření rutinní záležitostí.^{3,4}

Klinické projevy jsou nespecifické a na začátku nepříliš výrazné. Patří mezi ně zejména kolísání tělesné teploty, teplota nebo hypotermie, intolerance stravy, apatie, křeče, nespavost, zvracení, vzednutí břicha. Dále také tachypnoe, dyspnoe, bradykardie nebo tachykardie, hypotenze, cyanóza. Může se objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie, metabolická acidóza a další. Komplikací sepse je septický šok. Ten se projevuje hypotermií nebo hypertermií, nedostatečným prokrvením tkání a poklesem diurézy. Přítomna je většinou tachykardie, tachypnoe a hypotenze.^{3,4,12,13,35}

2.5.1 Rizikové faktory

Nízká porodní hmotnost (VLBW a ELBW) a předčasný porod jsou hlavními RF pro vznik sepse (obou skupin) u novorozence. Riziko se zvyšuje až 8x a zvyšuje se s klesající porodní hmotností a klesajícím gestačním věkem.^{3,4}

Dalšími obecnými RF jsou:^{3,4,38}

- mužské pohlaví – incidence infekcí je až 4x vyšší než u ženského pohlaví,
- terapie přípravky železa,
- Apgar skóre ≤ 6 v 5. minutě,
- resuscitace po porodu.

RF zejména pro EONS:^{3,4,38}

- Chorioamnionitida – jeden z hlavních RF, riziko se zvyšuje až 10x.
- Předčasný odtok plodové vody – riziko infekce stoupá až 12x, záleží na délce trvání od prasknutí do porodu.
- Abúzus alkoholu a cigaret u matek.
- Teplota matky během porodu ≥ 38 °C – možná přítomnost infekce.

RF především pro LONS:^{4,39,40}

- prodloužená hospitalizace,
- intravaskulární katetrizace,
- UPV,
- prodloužené podávání parenterální výživy,
- chirurgický zákrok,
- některé komorbidity – bronchopulmonální dysplazie, syndrom respirační tísně, vrozené srdeční vady a další.

2.5.2 Časná sepsis

Infekce s časným nástupem je získána v období před porodem nebo během něj a klinicky se projevuje během prvních 3 dnů života (některé zdroje uvádějí až prvních 7 dní života). EONS mají většinou velmi rychlý průběh a často progredují do septického šoku. Primární místa osídlení jsou většinou nosohltan, ústní část hltanu, kůže nebo pupeční šňůra. Organismy způsobující tyto infekce kolonizují mateřský urogenitální trakt, což vede ke kontaminaci plodové vody, placenty, děložního čípku nebo vaginálního kanálu. Přenos infekce probíhá z matky na dítě a může nastat několika cestami. Transplacentárně (hematogenní cestou) se mohou přenášet při bakteriémii matky. Jedná se např. o *Listeria monocytogenes* nebo *Treponema pallidum*. Dále se mohou infekce přenést při předčasném prasknutí membrán (předčasný odtok plodové vody), kdy může dojít k infiltraci bakterií z pochvy do plodových obalů a plodové vody (chorioamnionitida). Plod

může infikovanou vodu vdechnout nebo polknout. Poslední možností přenosu infekce z matky na dítě je průchod plodu porodními cestami, které mohou být infikovány.^{3,4,36,41,42} Nejčastějším původcem je jednoznačně GBS. Druhým nejčastějším původcem je EC, a to zejména u novorozenců s VLBW. Tito dva původci tvoří přibližně 70 % všech EONS. Mezi další patogeny patří např. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* či *Listeria monocytogenes*.^{3,4,38}

2.5.3 Pozdní sepse

Tyto infekce jsou většinou spojené s hospitalizací v nemocnici a klinicky se manifestují po 72 hodinách života (někdy je uváděno po 7 dnech života). Jedná se zejména o nozokomiální infekce, které souvisí s pobytem na JIP. Může mít i přesnou lokalizaci (nejčastěji se projeví jako meningitida). V některých případech se mohou některé infekce získané během porodu projevit až jako pozdní forma. LONS na rozdíl od časných nemají tak rychlý průběh. Velmi často je infekce spojena s použitím centrálního venózního katétru (CVK). Incidence roste s klesajícím gestačním věkem a klesající porodní hmotností, zejména při časté manipulaci. Nozokomiální infekce bývají také spojovány s UPV.^{3,36,39,41,43} Mezi nejčastější patogeny, které vyvolávají LONS patří CONS, především *Staphylococcus epidermidis*. Dalšími původci jsou *Klebsiella spp.*, EC, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* či *Staphylococcus aureus*. Některé tyto mikroorganismy bývají rezistentní vůči některým ATB. Jedná se např. o meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), či bakterie produkující beta-laktamázy širokého spektra (ESBL).^{3,39,44}

2.6. Specifika antibiotické terapie u předčasně narozených novorozenců

ATB jsou jedny z nejpoužívanějších léčiv u novorozenců. I přes rozsáhlé používání ATB, především u PN, jsou dávkovací režimy často extrapolovány z údajů u dospělých nebo starších dětí, což může zvyšovat riziko toxicity nebo přinášet nedostatečnou klinickou účinnost. Novorozenecké období má velmi dynamický průběh, během kterého dochází k velkému množství fyziologických změn. Dochází k rychlému nárůstu hmotnosti, PN se liší stádiem vývoje orgánových systémů dle gestačního věku, u extrémně nezralých novorozenců je podíl vody na celkové hmotnosti až 90 % a postupně klesá, naopak podíl tuku na celkové hmotnosti je pouze < 1 %. U PN bývá také nižší hladina albuminu. Ledviny

jsou u PN nevyvinuté a aktivita jaterních enzymů (především cytochromů P450) je snížena. Variabilní je také pH žaludku a u extrémně nezralých novorozenců je zpomalen jeho vyprazdňování, proto se na novorozeneckých JIP volí hlavně intravenózní podání (IV) léčiv. Ovlivněna je především farmakokinetika léčiv (absorpce, distribuce, biotransformace i eliminace) a její sledování je značně omezeno. Dávkování léčiv je tak značně složité. Závažným problémem je ATB rezistence.^{2,5,45,46}

Často dochází k empirickému podání, protože u akutních infekcí, zejména PN, většinou není možné čekat na výsledek kultivace a stanovení citlivosti ATB. Důvodem je především fakt, že novorozenecké infekce jsou závažná onemocnění a včasné a racionální podání ATB může mít při těžkém průběhu infekce (např. sepse) pozitivní vliv na přežití novorozence. Jakmile je u zjištěného patogenu stanovena citlivost, je vhodné zahájit cílenou ATB terapii.^{5,6}

2.6.1 Terapie časných sepsí

Vhodný empirický výběr ATB je založen na pravděpodobných etiologických agens, které vycházejí z epidemiologického pozorování. Vzhledem na nejčastější původce je nejvhodnější kombinace ampicilinu IV a gentamicinu IV. Tato kombinace má navíc dokázanou synergistickou aktivitu proti GBS a *Lysteria monocytogenes* in vitro. V případě podezření na meningitidu je místo gentamicinu vhodnější cefotaxim/cefepim IV. Naopak ceftriaxon je kontraindikován z důvodu velké vaznosti na bílkoviny krevní plazmy, čímž by mohl vytěsnit bilirubin a způsobit akutní bilirubinovou encefalopatii. Navíc může způsobit poškození ledvin a plic z důvodu vzniku precipitátu s vápníkem (u novorozenců s normální i zvýšenou hladinou vápníku v séru). Délka léčby je většinou 7–14 dní, při meningitidě minimálně 21 dní. Výběr ATB je upraven podle výsledků kultivace a citlivosti. V tabulce č. 4 jsou uvedeny nejčastější původci EONS a jejich léčba.^{38,42,47}

Tabulka č. 4: Nejčastější původci časné sepse u novorozenců a jejich léčba. Převzato a upraveno podle *Bradley JS et al.*⁴⁷

Patogen	Terapie	Poznámka
GBS	ampicilin nebo penicilin G a gentamicin IV	Terapie gentamicinem by měla pokračovat, dokud neodezní klinické a mikrobiologické příznaky.
EC	cefotaxim nebo gentamicin IV	V místech s $\geq 10\%$ výskytem ESBL a podezřením na meningitidu, je nutné začít terapii meropenemem IV.
LM	ampicilin a gentamicin IV	

Poznámka: EC – *Escherichia coli*, ESBL – bakterie produkující širokospektré beta-laktamázy, GBS – streptokok skupiny B, IV – intravenózní podání, LM – *Listeria monocytogenes*.

2.6.2 Terapie pozdních sepsí

Pokud je podezření na pozdní (většinou nozokomiální) formu sepse, je nutné brát v úvahu epidemiologickou situaci (převládající patogeny) daného oddělení nemocnice. Základ léčby tvoří protistafylokokové ATB (oxacilin IV, v případě MRSA kmenů vankomycin IV), do kombinace je přidán aminoglykosid (amikacin či gentamicin IV), případně jiné ATB podle výsledků kultivace. V případě bakterií produkujících ESBL (nejčastěji EC a *Klebsiella pneumoniae*) je lékem volby meropenem IV, který vykazuje největší citlivost k těmto bakteriím. Délka léčby je podobná jako u EONS. V tabulce č. 5 jsou uvedeny nejčastější původci LONS a jejich léčba.^{3,4,39,48}

Tabulka č. 5: Nejčastější původci pozdní sepse u novorozenců a jejich léčba. Převzato a upraveno podle *Bradley JS et al.*⁴⁷

Patogen	Terapie	Poznámka
CONS	vankomycin IV	Oxacilin IV je alternativa pro nezávažné formy infekce a citlivé bakterie
PA	ceftazidim IV a tobramycin IV	Alternativou je meropenem, cefepim a tobramycin.
SA	MSSA: oxacilin nebo cefazolin IV MRSA: vankomycin IV	Alternativou pro MRSA: klindamycin či linezolid

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, MSSA – *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin, IV – intravenózní podání, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, SA – *Staphylococcus aureus*.

2.6.3 Terapie častých a významných infekcí

Pneumonie

U časně i pozdní pneumonie je strategie stejná jako u EONS a LONS. Pokud je podezření na atypickou pneumonii (způsobenou mykoplazmaty či chlamydiemi), jsou lékem volby makrolidová ATB (azithromycin či erythromycin). Léčba trvá většinou 10–14 dní. Nejčastější původci pneumonií a jejich léčba je uvedena v tabulce č. 6.^{3,47}

Tabulka č. 6: Nejčastější původci pneumonie u novorozenců a jejich léčba. Převzato a upraveno podle *Bradley JS et al.*⁴⁷

Patogen	Terapie	Poznámka
GBS	penicilin G nebo ampicilin IV po dobu 10 dní	U vážnějších infekcí lze přidat gentamicin IV do vymizení klinických příznaků.
CHT	azithromycin PO či IV po dobu 5 dní, případně erythromycin ethylsukcinát PO po dobu 14 dní	
PA	ceftazidim a tobramycin IV či piperacilin/tazobaktam a tobramycin IV	Alternativou je meropenem či cefepim IV.
SA	MSSA: oxacilin nebo cefazolin IV MRSA: vankomycin či klindamycin IV	V případě empyému je vhodná hrudní drenáž.
U	azithromycin PO či IV po dobu 3 dnů	

Poznámka: GBS – streptokok skupiny B, CHT – *Chlamydia trachomatis*, MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, MSSA – *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin, IV – intravenózní podání, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, PO – perorální podání, SA – *Staphylococcus aureus*, U – *Ureaplasma spp.* (*urealyticum* či *parvum*).

Meningitida

Při podezření na meningitidu se začíná empirickou ATB terapií, která vychází z pravděpodobného etiologického agens. Iniciální kombinace je ampicilin a gentamicin IV, při potvrzení meningitidy se přidává do trojkombinace cefotaxim IV. Léčba by měla trvat minimálně 21 dní. V případě pozdějšího nástupu meningitidy se doporučuje kombinace vankomycinu s cefotaximem IV, případně meropenem IV v případě ESBL bakterií. Nejčastější původci meningitidy a jejich léčba je shodná s EONS a LONS, viz tabulka č. 4 a 5.^{3,4,47}

Nekrotizující enterokolitida

Základem léčby je kombinace ampicilinu s gentamicinem IV, z důvodu možné anaerobní infekce je vhodné přidat metronidazol IV po dobu 10–14 dní. Druhá volba je vankomycin, piperacilin/tazobaktam a gentamicin IV po stejnou dobu.^{4,47}

Infekce močových cest

Iniciální empirická kombinace ATB je ampicilin a gentamicin IV po dobu 7–10 dní. Následně je léčba upravena podle výsledků kultivace a stanovení citlivosti. V tabulce č. 7 je uvedena strategie léčby u nejčastějších původců těchto infekcí.⁴⁷

Tabulka č. 7: Nejčastější původci infekcí močových cest u novorozenců a jejich léčba. Převzato a upraveno podle *Bradley JS et al.*⁴⁷

Patogen	Terapie	Poznámka
EC	cefotaxim/cefepim IV nebo gentamicin IV v případě absence renálního nebo perinefrického abscesu	ampicilin IV je alternativou u citlivých organismů
E	ampicilin IV 7 dní u cystitid, 10–14 dní u pyelonefritid, lze přidat do kombinace gentamicin IV (dokud nebude sterilní kultura)	V případě rezistence na ampicilin je nutné použít vankomycin IV společně s gentamicinem IV (dokud nebude sterilní kultura).

Poznámka: E – Enterococcus, EC – Escherichia coli, IV – intravenózní podání.

Dávkování nepoužívanějších ATB

Ampicilin

Baktericidní ATB ze skupiny aminopenicilinů, které má široké spektrum účinku. Společně s gentamicinem je nepoužívanějším ATB u novorozenců. Má velmi dobrý průnik (podmíněný zánětem) do mozkomíšního moku, plicní tkáně i moči. Dávkování je uvedeno v tabulce č. 8.^{3,28}

Tabulka č. 8: Dávkování ampicilinu u PN. Převzato a upraveno podle *Rivera-Chaparro ND et al.*⁴⁵

Gestační věk (týdny)	Postnatální věk (dny)	Dávka (mg/kg)	Interval podání (h)
≤ 34	≤ 7	50	12
≤ 34	≥ 8 a ≤ 28	75	12
> 34	≤ 28	50	8

Gentamicin

Baktericidní aminoglykosidové ATB s širokým spektrem účinku. Nepůsobí na anaeroby. Společně s ampicilinem tvoří základní empirickou terapii EONS i jiných infekcí. Omezeně prostupuje do mozkomíšního moku i plicní tkáně, do moči má výborný přístup. U PN může mít biologický poločas až 14 hodin. Farmakokinetika je velmi individuální, proto je nutné dávkování upravovat podle plazmatických hladin. Dávkování je uvedeno v tabulce č. 9. Nutné je sledovat nefro- a ototoxicitu, což jsou dva hlavní NÚ gentamicinu. Riziko je zvýšené při souběžném užití některých jiných nefro- a ototoxických léčiv (furosemid, vankomycin) a při překročení limitní sérové koncentrace (peaková 5–12 µg/ml, údolní 0,5–2 µg/ml).^{3,28,45}

Tabulka č. 9: Dávkování gentamicinu u PN. Převzato a upraveno podle *Straňáka Z et al.*³

Gestační věk (týdny)	Postnatální věk (dny)	Dávka (mg/kg)	Interval podání (h)
≤ 29	≤ 7	5	48
≤ 29	≥ 8 a ≤ 28	4	36
30–34	≤ 7	4,5	36
30–34	≥ 8 a ≤ 28	4	24

Cefotaxim

Jedná se o širokospektré ATB patřící do skupiny cefalosporinů třetí generace. Účinný je na gram negativní (G⁻) i gram pozitivní (G⁺) bakterie. Má dobrý průnik do mozkomíšního moku, moči i plicní tkáně. Je odolný proti běžným beta-laktamázám nikoliv proti ESBL.^{3,28} V prvním týdnu života je dávka 50 mg/kg po 12 hodinách a mezi 7. a 28. dnem života je dávka 50 mg/kg po 8 hodinách.⁴⁵

Meropenem

Karbapenemové ATB určené pro závažné nozokomiální infekce způsobené rezistentními kmeny, včetně bakterií produkujících ESBL. Dobře proniká do mozkomíšního moku, plicní tkáně i moči. Jedná se o rezervní ATB a jeho použití by mělo být omezeno pouze na život ohrožující infekce vyvolané velmi rezistentními bakteriemi.^{3,28}

Dávkování u PN je obvykle 20 mg/kg po 8 hodinách (v prvních 14 dnech života po 12 hodinách), v případě meningitidy a infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* je dávka 40 mg/kg po 8 hodinách (v prvních 14 dnech života po 12 hodinách).^{3,45}

Vankomycin

Baktericidní ATB ze skupiny glykopeptidů, je účinný na rezistentní kmeny bakterií, včetně MRSA. Do plicní tkáně a mozkomíšního moku má omezený průnik, naopak do moči proniká velmi dobře. Mezi hlavní NÚ patří ototoxicita a nefrotoxicita, je proto nutné tyto NÚ sledovat. Velmi vhodné je monitorovat sérové koncentrace: peaková 25–40 µg/ml, při meningitidě 30–40 µg/ml a údolní 5–15 µg/ml. Dle některých zdrojů by měla být úvodní nasycovací dávka 20 mg/kg. Dávkování je uvedeno v tabulce č. 10.^{4,28,47}

Tabulka č. 10: Dávkování vankomycinu u PN. Převzato a upraveno podle *Straňáka Z et al.*³

Gestační věk (týdny)	Postnatální věk (dny)	Dávka (mg/kg)	Interval podání (h)
≤ 29	≤ 14	10–15	18
≤ 29	≥ 14	10–15	12
30–36	≤ 14	10–15	12
30–36	≥ 14	10–15	8

2.7 Srovnání publikovaných studií o léčbě bakteriálních infekcí u předčasně narozených novorozenců

V tabulce č. 11 je uvedeno srovnání studií, které se týkaly léčby infekcí u PN. Podle kritérií uvedených v kapitole 2.1 bylo nalezeno několik systematických přehledových článků a jiných studií. V ČR se tímto tématem zabývaly dvě studie, které jsou taktéž zahrnuty v tomto srovnání.

Tabulka č. 11: Přehled publikovaných studií o léčbě bakteriálních infekcí u PN

Studie	Stručná charakteristika studie	Cíl	Výsledky stran infekcí	Hodnocení ATB
Extended-spectrum β lactamase-producing gram-negative bacteria: clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit Sehgal R et al. ⁴⁸	Analýza G^- bakterií izolovaných na NICU v Novém Dílí a porovnání morbidity a mortality u bakterií ESBL pozitivních a negativních.	Určit údaje o klinickém profilu, citlivosti a rezistenci ESBL pozitivních bakterií.	38 pacientů ESBL pozitivních, z nichž 24 bylo PN. 25 pacientů bylo ESBL negativních, z nichž 9 bylo PN.	U ESBL pozitivních vykazoval nejvyšší účinnost meropenem (94,7 %), naopak gentamicin byl účinný pouze ve 13,2 % případů.
Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterisation of <i>Staphylococcus aureus</i> infections – data from the Polish Neonatology Surveillance Network, 2009–2012 Romaniszyn D et al. ⁴⁹	Analýza výskytu SA infekcí u novorozenců ve vybraných NICU v Polsku.	Charakterizovat SA izolovaný z infekcí u novorozenců, zjistit citlivost a použití ATB.	6,5 % všech infekcí bylo způsobené SA. MRSA bylo 32,8 %. Průměrný gestační věk byl 27,2 týdnů.	V 63,6 % MRSA případů byly využity glykopeptidy. U MSSA byly paradoxně také nejvíce použity glykopeptidy (43 %) na rozdíl od beta-laktámů (31,7 %).
Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal Pokhrel B et al. ⁵⁰	Restrospektivní studie všech případů prokázané sepse pozitivní hemokulturou v nemocnici v Patanu	Stanovení bakteriologického profilu a citlivosti ATB u novorozenecké sepse.	Z 69 pozitivních případů mělo 54 časný nástup sepse (z nichž 47 bylo PN). Nejčastější patogen byl <i>Klebsiella spp</i> (23) a CONS (14).	<i>Klebsiella spp.</i> měla nejlepší citlivost na meropenem (100 %), rezistentní byla na oxacilin (100 %) i cefotaxim (90,5 %). CONS byl citlivý na vankomycin (100 %), odolný vůči oxacilinu a meropenemu (80 %).
Bacterial Etiology and Antibiotic Resistance Patterns in Neonatal Sepsis in Tehran during 2006-2014 Haj Ebrahim Tehrani F et al. ⁵¹	Retrospektivní studie novorozenců s prokázanou sepsí.	Zhodnotit patogeny sepse a zjistit ATB rezistenci v nemocnici v Teheránu.	Z 90 pozitivních novorozenců (34 PN) mělo 27 CONS infekci (22 EONS) a 24 SA (13 EONS).	CONS (25 případů) i SA (20) byly nejvíce rezistentní na penicilin G. Naopak amikacin byl účinný ve 100 % případů. Poměrně dobře citlivý byl i co-amoxiclav.
Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017 Li X et al. ⁵²	Retrospektivní studie hodnotící sepsi prokázanou pozitivní hemokulturou v nemocnici v Šanghaji.	Analýza klinických projevů, rizikových faktorů a ATB citlivosti u neonatální sepse.	Z 341 pozitivních případů (167 PN) bylo 161 EONS. Nejčastější patogen byl CONS (22,87 %) a EC (9,68 %).	G^+ bakterie byly většinou citlivé na vankomycin, ale přes 90 % rezistentní na penicilin. G^- byly citlivé na amikacin a imipenem, ale rezistentní na ampicilin.

Poznámka: ATB – antibiotikum, CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, EONS – časná novorozenecká infekce, ESBL – širokospektré beta-laktamázy, G^- – gram negativní, G^+ – gram pozitivní, MSSA – *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin, MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, NICU – novorozenecká jednotka intenzivní péče, PN – předčasně narozený novorozenec, SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabulka č. 11: Přehled publikovaných studií o léčbě bakteriálních infekcí u PN – pokračování

Studie	Stručná charakteristika studie	Cíl	Výsledky stran infekcí	Hodnocení ATB
Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units: Profile, Risk Factor Assessment and Antibiogram Kamath S et al. ⁴⁴	Kohortová studie z let 2005–2006 z nemocnice v Mangalore. Sledováni byli novorozenci přijatí na NICU na více než 48 hodin, u nichž se vyvinula infekce/sepse.	Stanovit profil a rizikové faktory nozokomiálních infekcí u novorozenců a zjistit citlivost na ATB.	Dominantním kmenem byla <i>Klebsiella spp.</i> (16,4 %), z nichž produkující ESBL bylo 81,8 % a SA (12,3 %), z nichž MRSA bylo 70,4 %. Ze 154 pozitivních případů bylo 93 PN.	Všechny SA izoláty byly citlivé na vankomycin, naopak z 95 % rezistentní na penicilin. Všechny bakterie produkující ESBL byly citlivé na kombinaci beta-laktám/beta-laktámový inhibitor, ale méně citlivé na aminoglykosidy.
Neonatal Sepsis: High Antibiotic Resistance of the Bacterial Pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital Shah AJ et al. ⁵³	Prospektivní analýza novorozenců přijatých na NICU, kteří vykazovali známky a příznaky infekce/sepse. U všech případů byla prováděna hemokultura.	Stanovit bakteriální patogeny způsobující novorozeneckou sepsi a jejich citlivost. Připravit podklad pro empirickou ATB terapii.	Z 60 pozitivních případů bylo 70 % PN. EONS byla zaznamenána v 57 případech. EC (20 %) a CONS (27 %) byly hlavními etiologickými agens.	V 75 % případů byly G ⁻ bakterie rezistentní. Naopak 100% účinnost měla kombinace cefoperazon/sulbaktam. U G ⁺ bakterií byl z velké většiny rezistentní penicilin. Vankomycin a linezolid měly téměř 100% účinnost.
Antibiotická léčba novorozeneckých bakteriálních infekcí Kolář M et al. ⁵	Studie hodnotící infekce prokázané kultivací klinického materiálu z let 2012–2014.	Analýza bakteriálních patogenů a jejich rezistence u infekcí novorozenců.	Nejčastěji izolovaným druhem byly enterobakterie (54 %), především <i>Klebsiella pneumoniae</i> (20,3 %) a EC (15,6 %). Z G ⁺ bakterií enterokoky a stafylokoky.	Karbapenemy byly u enterobakterií 100% účinné, naopak rezistence stoupala u kombinovaných aminopenicilinů (24–31 %) a cefalosporinů třetí. generace (19–23 %). Enterokoky byly citlivé vůči ampicilinu (téměř 100 %) a glykopeptidům (100 %), SA byl citlivý na oxacilin, naopak na gentamicin z 37 % rezistentní.
Iniciální antibiotická léčba bakteriálních infekcí u novorozenců Kolář M et al. ⁶	Studie bakteriálních infekcí u novorozenců prokázané kultivací klinického materiálu.	Analýza citlivosti ATB u bakteriálních infekcí novorozenců	G ⁻ byly izolovány v 53 % případů, z nichž nejčastěji EC (19 %). U G ⁺ byl nejčastějším patogenem GBS (15 %)	GBS byl 100% citlivý k penicilinu i klindamycinu. Vysoká byla rezistence enterobakterií vůči ampicilinu. Na amikacin či cefotaxim byly téměř 100% citlivé.

Poznámka: ATB – antibiotikum, CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, EONS – časná novorozenecká infekce, ESBL – širokospektré beta-laktamázy, G⁻ – gram negativní, G⁺ – gram pozitivní, GBS – streptokok skupiny B, NICU – novorozenecká jednotka intenzivní péče, PN – předčasně narozený novorozenec, SA – *Staphylococcus aureus*.

Z uvedených studií vyplývá, že četnost jednotlivých etiologický agens způsobujících infekci/sepsi u novorozenců je velmi individuální a liší se v různých částech světa. Totéž platí o rezistenci/citlivosti těchto agens vůči ATB. Nutný je proto individuální přístup podle aktuální epidemiologické situace.

3 Praktická část

3.1 Metodika

3.1.1 Typ studie a sledovaná populace

V rámci diplomové práce byla provedena retrospektivní průřezová studie na JIP dětského oddělení. Sběr dat probíhal od 29. července 2020 do 10. srpna 2020. Do studie byli zahrnuti pacienti hospitalizovaní na oddělení JIP v roce 2018 a 2019, kteří splnili tato kritéria:

- porodní hmotnost ≤ 1500 g,
- novorozenecký věk,
- prokázaná bakteriální (G^+ i G^-) infekce pozitivní kultivací výtěrů z krku a/nebo nosu a/nebo rekta, případně stěru z CVK, endotracheální kanyly či jiných tělesných výpotků, zvýšeným CRP a zvýšeným či sníženým počtem leukocytů.

Zahrnuti byli také pacienti, u kterých se v důsledku bakteriální infekce rozvinula seps. Vyřazeni byli pacienti, kteří vykazovali klinické známky infekce, byla jim nasazena ATB, ale výsledek kultivace byl negativní a ATB terapie byla přerušena.

Studie byla schválena Etickou komisí nemocnice.

3.1.2 Sběr dat

Nejdříve byli pomocí záznamů oddělení a nemocničního informačního systému vyhledáni pacienti, kteří splňovali výše zmíněná kritéria. Následně byly v archívu nemocnice vyhledány příslušné zdravotnické dokumentace a následoval vlastní sběr dat. Pro tento účel byl vypracován formulář v aplikaci Microsoft Forms, do kterého byly ze zdravotnické dokumentace zapisovány následující údaje:

- pohlaví,
- gestační věk,
- porodní hmotnost,
- důvod hospitalizace,
- původce a typ (časná či pozdní) infekce,
- případný rozvoj sepse (EONS či LONS),
- RF pro vznik sepse,
- citlivost, volba, dávka, interval a délka podání ATB,

- provedení a případný výsledek hemokultury,
- počet leukocytů, CRP,
- stav vylučovacích orgánů,
- výskyt NÚ po ATB terapii,
- výsledek léčby.

3.1.3 Hodnocení výsledků

Zjištěná data byla z aplikace Microsoft Forms převedena do Microsoft Excel a následně zpracována pomocí deskriptivní statistiky. ATB terapie byla porovnána se současným klinickým a vědeckým poznáním. Součástí výsledků je jedna kazuistika.

3.2 Výsledky

Na JIP dětského oddělení bylo hospitalizováno v roce 2018 celkem 340 pacientů a v roce 2019 celkem 331 pacientů. Z nichž s porodní hmotností ≤ 1500 g v roce 2018 bylo identifikováno 52 pacientů a v roce 2019 se jednalo o 41 pacientů. Do studie bylo původně vybráno 43 pacientů. Během sběru dat jich bylo 14 vyřazeno z důvodu nesplnění vstupních kritérií. V 6 případech se jednalo o nepotvrzenou či jinou než bakteriální infekci a 8 pacientů získalo infekci až během pozdější hospitalizace (nejednalo se tedy již o novorozence). Celkový počet pacientů ve studii je 29 (16 pacientů za rok 2018 a 13 pacientů za rok 2019). Ve vztahu k počtu hospitalizovaných pacientů s porodní hmotností ≤ 1500 g se jednalo o 31,18 % (za rok 2018 30,77 % a za rok 2019 31,71 %) pacientů, kteří měli diagnostikovanou infekci v novorozeneckém věku.

3.2.1 Základní charakteristika

Do studie bylo zahrnuto 13 (44,83 %) novorozenců ženského pohlaví a 16 (55,17 %) novorozenců mužského pohlaví. Údaje o porodní hmotnosti a gestačním věku jsou uvedeny v tabulce č. 12. Nejčastějším důvodem hospitalizace byla nezralost (13 pacientů) a nekrotizující enterokolitida (7 pacientů). Ostatní důvody hospitalizace jsou uvedeny v tabulce č. 13.

Tabulka č. 12: Gestační věk a porodní hmotnost pacientů ve studii (N = 29)

Charakteristika	Gestační věk (týdny)	Porodní hmotnost (g)
Průměr	29,3	1176,2
Minimum	24	690
Maximum	35	1500
Medián	30	1200
SD	2,95	283,58

Poznámka: N – denominátor, SD – směrodatná odchylka.

Tabulka č. 13: Primární důvody hospitalizace pacientů ve studii (N = 29)

Důvod hospitalizace	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
Nezralý novorozenec	13	44,83
NEC	7	24,14
Infekce	3	10,34
Vrozená srdeční vada	2	6,89
Gastroschisis	1	3,45
Porucha pasáže GIT	1	3,45
Atrezie konečníku	1	3,45
Stenóza duodena	1	3,45

Poznámka: GIT – gastrointestinální trakt, N – denominátor, NEC – nekrotizující enterokolitida.

3.2.2 Výsledky laboratorních vyšetření

U pacientů ve studii byl sledován stav vylučovacích orgánů z důvodu možného ovlivnění farmakokinetiky podávaných ATB. Konkrétně byly zjištěny hodnoty jaterních funkcí: alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP) a gamaglutamyltransferáza (GGT) a ledvinných funkcí: kreatinin. Ve dvou případech nebyly tyto hodnoty zjištěny, protože nebylo toto vyšetření provedeno. V tabulce č. 14 jsou uvedeny konkrétní výsledky.

V rámci laboratorních hodnot byly sledovány také parametry ukazující na možnou infekci. Konkrétně CRP a počet leukocytů. Jejich výsledky u všech pacientů jsou uvedeny v tabulce č. 15. V tabulce č. 16 je uveden souhrn výsledků CRP a počtu leukocytů.

Tabulka č. 14: Výsledky laboratorních vyšetření týkající se vylučovacích orgánů (N = 27)

Charakteristika	ALT ($\mu\text{kat/l}$)	AST ($\mu\text{kat/l}$)	ALP ($\mu\text{kat/l}$)	GGT ($\mu\text{kat/l}$)	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
Průměr	0,87	1,72	4,60	1,87	49,30
Minimum	0,07	0,20	0,59	0,31	16
Maximum	7,80	13,51	11,23	7,83	172
Medián	0,19	0,49	4,38	1,20	39
SD	1,89	3,23	2,27	1,74	33,80

Poznámka: ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – gamaglutamyltransferáza, N – denominátor, SD – směrodatná odchylka.

Tabulka č. 15: Výsledky laboratorních parametrů ukazujících na možnou infekci u jednotlivých pacientů (N = 29)

Pacient č.	CRP (mg/l)	Leukocyty ($\times 10^9/l$)
1	45	23,88
2	67	15,15
3	35	12,12
4	25	12,05
5	26	20,12
6	59	26,27
7	215	64,33
8	35	3,81
9	40	17,43
10	164	5,95
11	155	25,12
12	35	4,69
13	81	4,56
14	152	0,83
15	41	8,92
16	40	15,64
17	60	25,88
18	27	18,39
19	25	5,99
20	66	5,32
21	68	52,55
22	25	8,66
23	24	19,35
24	205	4,14
25	27	23,36
26	45	16,54
27	5,4	14,23
28	102	27,96
29	40	12,65

Poznámka: CRP – C-reaktivní protein, N – denominátor.

Tučně označení pacienti, u kterých se rozvinula pozdní sepse.

Tabulka č. 16: Souhrn výsledků laboratorních parametrů ukazujících na možnou infekci (N = 29)

Charakteristika	CRP (mg/l)	Leukocyty ($\times 10^9/l$)
Průměr	66,7	17,10
Minimum	5,4	0,83
Maximum	215	64,33
Medián	41	15,15
SD	55,58	13,72

Poznámka: CRP – C-reaktivní protein, N – denominátor, SD – směrodatná odchylka.

3.2.3 Výsledky mikrobiologických vyšetření

Z mikrobiologických vyšetření byl sledován výsledek kultivace výtěrů, citlivost patogenu k ATB a případné provedení hemokultury a její výsledek. Při příjmu pacienta na oddělení se rutinně provádělo výtěr z krku, nosu a rektu. Při podezření na určitý typ infekce se prováděla kultivace daných tělesných sekretů (např. sputum z endotracheální kanyly, moč či výpotek z dutiny břišní). Při podezření na katérovou infekci se posílal na mikrobiologický rozbor konec katétru. V případě pouhého osídlení nebyla brána kultivace jako pozitivní. Celkem bylo zjištěno 24 původců infekce z kultivace, z nichž 9 vyšlo pozitivně také z hemokultury. Těchto 9 (31,03 %) původců způsobilo zároveň LONS. V ani jednom případě nebyl zjištěn rozvoj EONS. 5 původců způsobilo infekci jako následek bakteriémie. V tabulce č. 17 je uvedený souhrn pozitivních kultivací mimo hemokulturu. V tabulce č. 18 jsou uvedeni zjištění původci z kultivace mimo hemokulturu. Na obrázku č. 4 jsou zobrazeni zjištění původci ve vztahu k jejich lokalizaci.

Tabulka č. 17: Výsledky pozitivních kultivací mimo hemokulturu (N = 29)

Místo výtěru/stěru	Absolutní četnost	Relativní četnost* (%)
Nos	10	34,48
Krk	8	27,59
Rektum	3	10,34
CVK	4	13,79
Sputum z ETK	6	20,69
Výpotek z DB	1	3,45
Moč	1	3,45

Poznámka: CVK – centrální venózní katétr, DB – dutina břišní, ETK – endotracheální kanyla, N – denominátor.

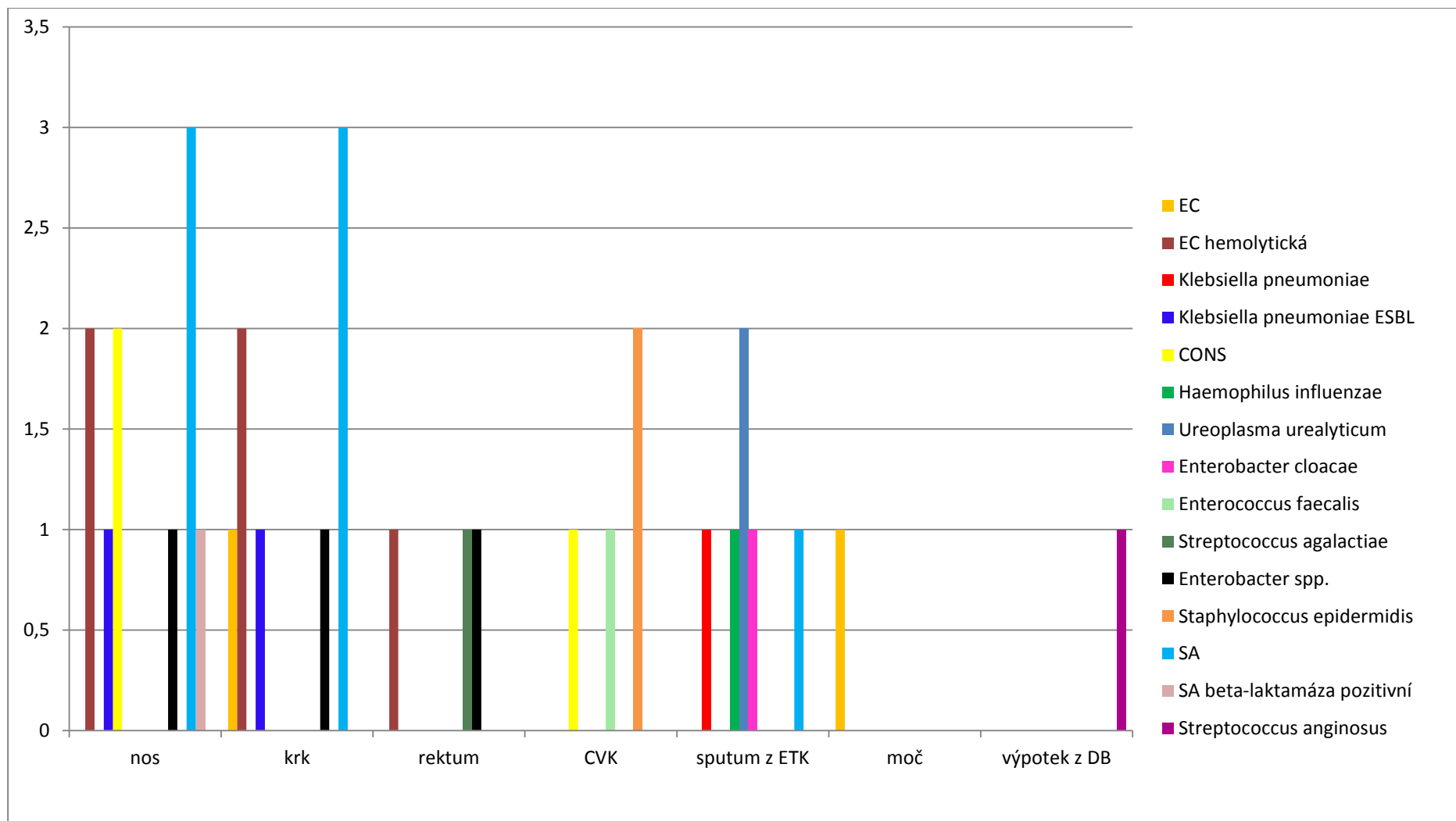
*Součet relativních četností převyšuje 100 %, protože u některých pacientů byl pozitivní výtěr/stěr z více míst.

Tabulka č. 18: Zjištění původce infekce z kultivace mimo hemokulturu (N = 29)

Původce infekce	Absolutní četnost	Relativní četnost* (%)
EC	2	6,90
EC hemolytická	3	10,34
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3,45
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	1	3,45
CONS	3	10,34
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3,45
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2	6,90
SA	3	10,34
SA beta-laktamáza pozitivní	1	3,45
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3,45
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3,45
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	3,45
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	3,45
<i>Enterobacter spp.</i>	1	3,45
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	6,90

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

*Součet relativních četností je menší než 100 %, protože některé infekce měly původce pouze v hemokultuře.



Obrázek č. 4: Původci infekce ve vztahu k jejich lokalizaci. (N = 29)

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, CVK – centrální venózní katétr, DB – dutina břišní, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamázy širokého spektra, ETK – endotracheální kanyla, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

V rámci laboratorních výsledků bylo také sledováno možné provedení hemokultury a její případný výsledek. Hemokultura byla provedena u 22 (75,86 %) pacientů. 14 (63,64 %) výsledků bylo pozitivních a 8 (36,36 %) negativních. Zjištěné patogeny z pozitivní hemokultury jsou uvedeny v tabulce č. 19.

Tabulka č. 19: Patogeny zjištěné z pozitivní hemokultury (N = 14)

Původce infekce	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
EC	1	7,14
EC hemolytická	1	7,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	1	7,14
CONS	1	7,14
SA	1	7,14
SA beta-laktamáza pozitivní	3	21,44
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7,14
<i>Micrococcus luteus</i>	1	7,14
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	7,14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	14,30

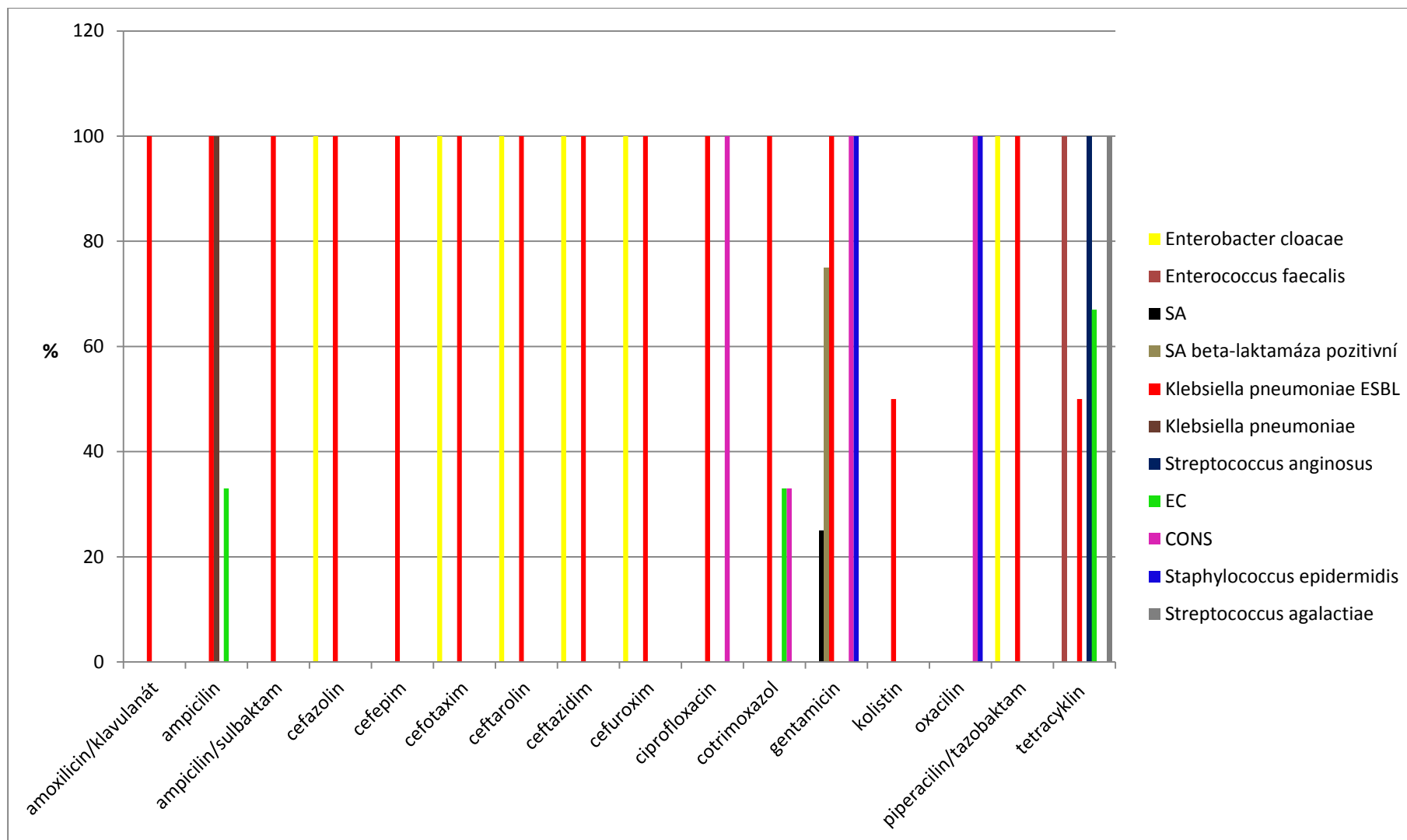
Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

Původci pozdní sepse označeni tučně. Každý je zastoupen pouze jednou.

Ze zjištěných kultivací bakterií jich bylo 12 (50,0 %) G⁺ a 10 (41,67 %) G⁻ a 2 (8,33 %) atypické bakterie. V případě hemokultury se jednalo o 9 (64,29 %) G⁺ a 5 (35,71 %) G⁻.

Společně s pozitivními výsledky kultivace či hemokultury byla sledována také citlivost původců k ATB. Citlivost byla udávána jako minimální inhibiční koncentrace ATB v mg/l.

Z izolovaných bakterií nebyl zjištěn ani jeden původce typu MRSA, *Staphylococcus aureus* byl ve všech případech oxacilin citlivý. Významnější rezistenci vykazovali pouze *Klebsiella pneumoniae* ESBL, která byla izolována ve dvou případech (jednou z výtěru z nosu i krku a jednou z hemokultury), *Enterobacter cloacae* a *Enterobacter spp.* (oba izolované v jednom případě). Na obrázku č. 5 jsou zobrazeny zjištěné rezistence bakterií k ATB. Ostatní citlivost je uvedena v tabulce č. 20.



Obrázek č. 5: Zjištěné rezistence bakterií na antibiotika*

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, SA – *Staphylococcus aureus*.

*Rezistence je vztažena na celkový počet použití jednotlivých ATB u jednotlivých patogenů.

Tabulka č. 20: Citlivost izolovaných bakterií k antibiotikům (N = 29)

Původce infekce	ampicilin	ampicilin/ sulbaktam	amoxicilin/ klavulanát	piperacilin/ tazobaktam	chloramfenikol	tetracyklin	oxacilin	doxycyklin
EC	67 %	100 %	100 %	100 %	100 %	33 %		
EC hemolytická	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	50 %		
CONS					100 %	100 %	0 %	100 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	100 %	100 %	100 %			100 %		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>						100 %		100 %
SA					100 %	100 %	100 %	100 %
SA beta-laktamáza pozitivní					100 %	100 %	100 %	100 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %		
<i>Enterococcus faecalis</i>	100 %				100 %	0 %		
<i>Streptococcus anginosus</i>					100 %	0 %		
<i>Streptococcus agalactiae</i>					100 %	0 %		
<i>Enterobacter spp.</i>	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>					100 %		0 %	100 %
<i>Micrococcus luteus</i>					100 %			100 %
<i>Pantoea agglomerans</i>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabulka č. 20: Citlivost izolovaných bakterií k antibiotikům (N = 29) – pokračování

Původce infekce	tigecyklin	kolistin	cefazolin	cefuroxim	cefotaxim	ceftarolin	cefepim	cefoperazon	ceftazidim
EC	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
EC hemolytická	100 %	100 %		100 %	100 %	100 %	100 %		100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 %	100 %		100 %	100 %	100 %	100 %		100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	100 %	50 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %		0 %
CONS									
<i>Haemophilus influenzae</i>				100 %					
<i>Ureaplasma urealyticum</i>									
SA									
SA beta-laktamáza pozitivní									
<i>Enterobacter cloacae</i>	100 %		0 %	0 %	0 %	0 %	100 %		0 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	100 %								
<i>Streptococcus anginosus</i>					100 %				
<i>Streptococcus agalactiae</i>					100 %				
<i>Enterobacter spp.</i>	100 %			0 %	0 %	0 %	100 %		0 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>									
<i>Micrococcus luteus</i>									
<i>Pantoea agglomerans</i>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabulka č. 20: Citlivost izolovaných bakterií k antibiotikům (N = 29) – pokračování

Původce infekce	cotrimoxazol	ciprofloxacin	linezolid	klindamycin	teikoplanin	vankomycin	gentamicin	amikacin
EC	67 %	100 %					100 %	100 %
EC hemolytická	100 %	100 %					100 %	100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 %	100 %					100 %	100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	0 %	0 %					0 %	100 %
CONS	67 %	0 %	100 %	100 %	100 %	100 %	0 %	
<i>Haemophilus influenzae</i>	100 %							
<i>Ureaplasma urealyticum</i>								
SA	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	75 %	
SA beta-laktamáza pozitivní	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	25 %	
<i>Enterobacter cloacae</i>	100 %	100 %	100 %		100 %	100 %	100 %	100 %
<i>Enterococcus faecalis</i>							100 %	
<i>Streptococcus anginosus</i>						100 %		
<i>Streptococcus agalactiae</i>						100 %		
<i>Enterobacter spp.</i>	100 %	100 %					100 %	100 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100 %	100 %	100 %		100 %	100 %	0 %	
<i>Micrococcus luteus</i>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
<i>Pantoea agglomerans</i>	100 %	100 %	100 %				100 %	100 %

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabulka č. 20: Citlivost izolovaných bakterií k antibiotikům (N = 29) – pokračování

Původce infekce	rifampicin	ertapenem	meropenem	erythromycin	klarithromycin	azithromycin
EC		100 %	100 %			
EC hemolytická		100 %	100 %			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		100 %	100 %			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL		100 %	100 %			
CONS						
<i>Haemophilus influenzae</i>						
<i>Ureaplasma urealyticum</i>				100 %	100 %	100 %
SA	100 %					
SA beta-laktamáza pozitivní	100 %					
<i>Enterobacter cloacae</i>		100 %	100 %			
<i>Enterococcus faecalis</i>						
<i>Streptococcus anginosus</i>				100 %		
<i>Streptococcus agalactiae</i>				100 %		
<i>Enterobacter spp.</i>		100 %	100 %			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>						
<i>Micrococcus luteus</i>	100 %					
<i>Pantoea agglomerans</i>		100 %	100 %			

Poznámka: CONS – koaguláza-negativní stafylokok, EC – *Escherichia coli*, ESBL – beta-laktamáza širokého spektra, N – denominátor, SA – *Staphylococcus aureus*.

3.2.4 Rizikové faktory pro vznik sepse

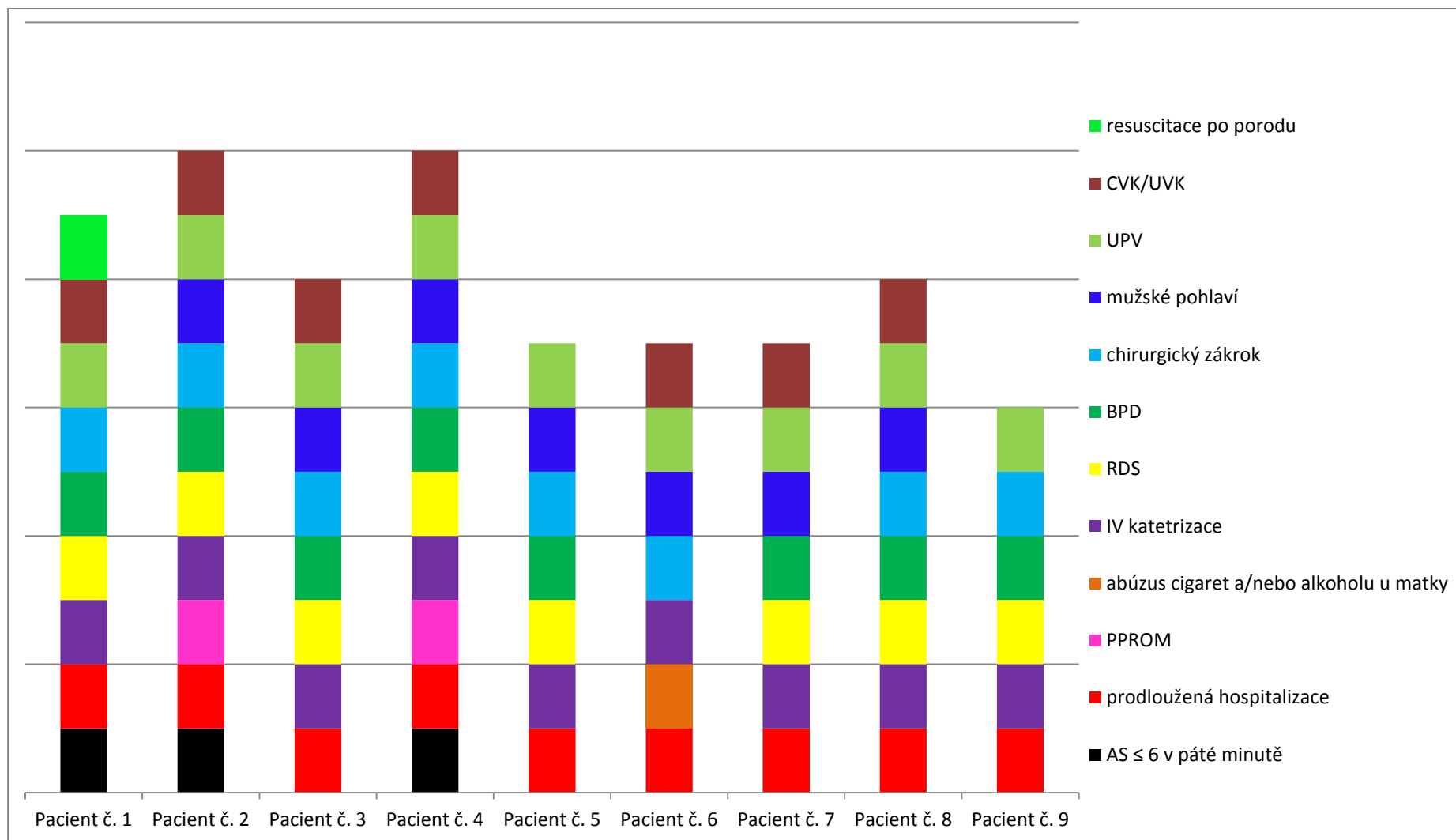
Celkem bylo sledováno 17 RF, které jsou dle odborné literatury asociovány se vznikem novorozenecké sepse. V tabulce č. 21 jsou uvedeny případné expozice RF. Nutno zdůraznit, že již samotná populace (porodní hmotnost ≤ 1500 g) ve studii je hlavním RF pro vznik sepse u novorozence. U všech pacientů se jednalo o kombinace jednotlivých RF. Na obrázku č. 6 jsou zobrazeny kombinace RF u pacientů, u kterých se rozvinula sepse.³

Tabulka č. 21: Expozice pacientů jednotlivým RF (N = 29)

RF	Absolutní četnost	Relativní četnost* (%)
Terapie přípravky železa	0	0
Resuscitace po porodu	1	3,45
AS ≤ 6 v páté minutě	6	20,69
Chorioamnionitida	1	3,45
Předčasný odtok plodové vody	6	20,69
Abúzus cigaret a/nebo alkoholu u matky	1	3,45
Tělesná teplota matky při porodu ≥ 38 °C	1	3,45
Prodloužená hospitalizace	24	82,76
IV katetrizace	29	100
CVK/UVK	12	41,38
UPV	24	82,76
RDS	21	72,41
BPD	14	48,28
Vrozená srdeční vada	3	10,34
Mužské pohlaví	16	55,20
Chirurgický zákrok	16	55,20
Prodloužené podávání parenterální stravy	0	0

Poznámka: AS – Apgar skóre, BPD – bronchopulmonální dysplazie, CVK – centrální venózní katétr, IV – intravenózní, RDS – syndrom dechové tísně, RF – rizikový faktor, UPV – umělá plicní ventilace, UVK – umbilikální venózní katétr.

*Součet relativních četností je větší než 100 %, protože všichni pacienti měli kombinaci více RF.



Obrázek č. 6: Expozice RF u pacientů, u kterých se rozvinula seps (N = 9)

Poznámka: AS – Apgar skóre, BPD – bronchopulmonální dysplazie, CVK – centrální venózní katétr, IV – intravenózní, N – denominátor, PPROM – předčasný odtok plodové vody, RDS – syndrom dechové tísně, RF – rizikový faktor, UPV – umělá plicní ventilace, UVK – umbilikální venózní katétr.

V případě UPV byla sledována doba, po kterou byl pacient napojen. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 22.

Tabulka č. 22: Dny na umělé plicní ventilaci (N = 24)

Charakteristika	UPV (dny)
Průměr	17
Minimum	1
Maximum	54
Medián	10
SD	16,2

Poznámka: N – denominátor, SD – směrodatná odchylka, UPV – umělá plicní ventilace.

3.2.5 Výsledky antibiotické terapie

Ze zdravotnické dokumentace, konkrétně denních dekurzů byla sledována volba ATB či kombinace ATB, dávka, interval mezi jednotlivými dávkami a délka podání. Všechna ATB byla podána IV, a to buď do CVK, UVK, nebo do periferně zavedeného katétru. Ve 26 (89,66 %) případech se jednalo o empirické nasazení ATB. Dva pacienti byli léčeni až na základě izolace, jednalo se o infekce, jejichž původce byla *Ureaplasma urealyticum*. V jednom případě způsobila infekci *Klebsiella pneumoniae* ESBL, kterou byl pacient nejdříve pouze osídlen, a po několika dnech se začala projevovat infekce, proto bylo nasazeno ATB dle citlivosti. V kontrolních výtěrech se tento patogen potvrdil. Ve 24 (82,76 %) případech se jednalo o pozdní infekci, v pěti případech o časnou. Sepse se rozvinula pouze u pozdních infekcí. Časnou infekci nemocnice diagnostikuje do tří dnů od porodu, pozdní od čtvrtého dne života.

Dále byla sledována aktuální hmotnost, při které byla ATB terapie nasazena. Kromě pěti případů, kdy se jednalo o časnou infekci, byla odlišná od porodní hmotnosti. V některých případech až o několik set gramů. V tabulce č. 23 jsou uvedeny výsledky hmotnosti při začátku ATB terapie.

Tabulka č. 23: Výsledky hmotnosti pacientů při začátku antibiotické terapie (N = 29)

Charakteristika	Hmotnost (g)
Průměr	1395,2
Minimum	670,0
Maximum	1800,0
Medián	1450,0
SD	328,1

Poznámka: N – denominátor, SD – směrodatná odchylka.

ATB byla ve většině případů (20) podána v kombinaci. Nejčastější kombinací bylo podání meropenemu s vankomycinem (13). Na obrázku č. 7 je zobrazena terapie časných infekcí a na obrázku č. 8 terapie pozdních infekcí. U 12 pacientů došlo ke změně ATB terapie na základě výsledků citlivosti. V 8 případech zůstalo pouze jedno ATB, nejčastěji meropenem (4). Ve čtyřech případech byla podána dvojkombinace. Výsledky ATB terapie dle citlivosti jsou uvedeny v tabulce č. 24. Dávky jednotlivých ATB jsou uvedeny v tabulce č. 25.

Tabulka č. 24: Výsledky použitých antibiotik dle citlivosti (N = 12)

Použité ATB či kombinace ATB	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
meropenem	4	33,33
vankomycin	3	25,00
oxacilin	1	8,33
meropenem + vankomycin	1	8,33
meropenem + oxacilin	1	8,33
meropenem + gentamicin	1	8,33
piperacilin/tazobaktam + gentamicin	1	8,33

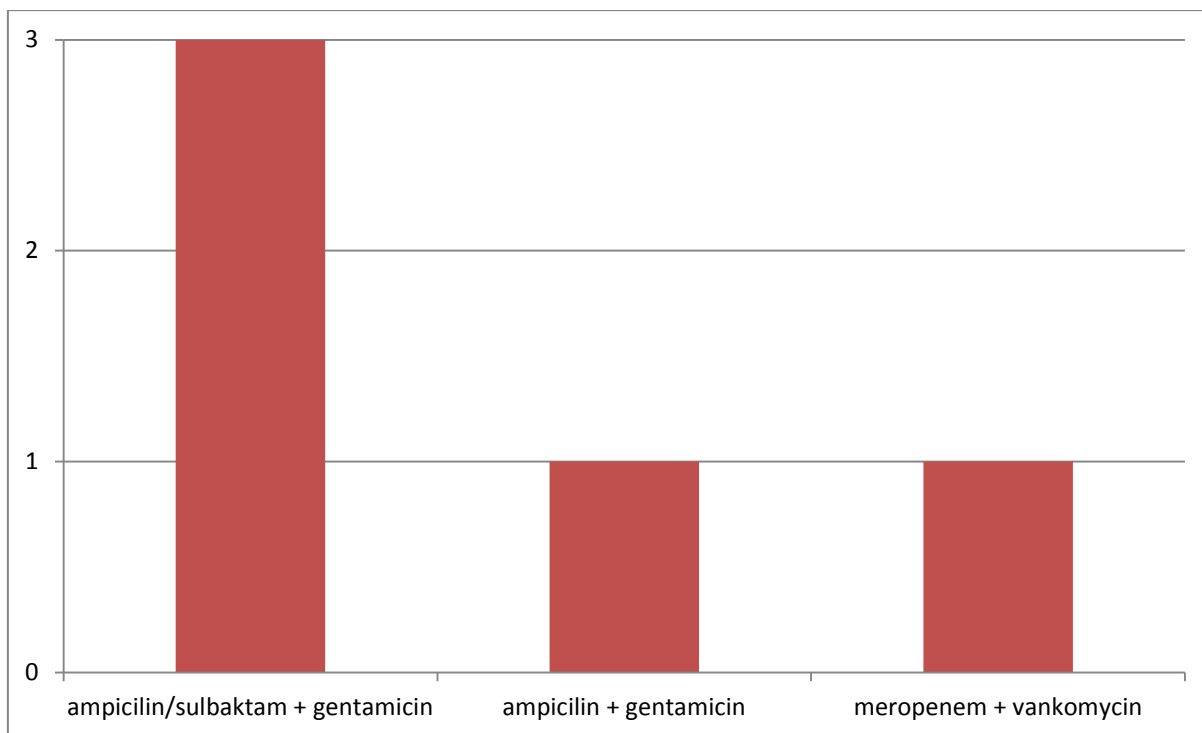
Poznámka: ATB – antibiotikum, N – denominátor.

Tabulka č. 25: Výsledky celkového použití a dávek antibiotik (N = 29)

ATB a dávka	Absolutní četnost	Relativní četnost* (%)
meropenem	21	72,41
50 mg	10	47,62
40 mg	3	14,29
35 mg	4	19,04
30 mg	3	14,29
20 mg	1	4,76
vankomycin	14	48,28
25 mg	2	14,29
20 mg	5	35,72
15 mg	4	28,57
10 mg	1	7,14
9 mg	1	7,14
8 mg	1	7,14
gentamicin	8	27,59
8 mg	1	12,50
7 mg	2	25,00
6 mg	2	25,00
5 mg	1	12,50
4 mg	1	12,50
2 mg	1	12,50
oxacilin	2	6,89
50 mg	1	50,00
30 mg	1	50,00
ampicilin/sulbaktam	3	10,34
50 mg	3	100,00
klarithromycin	2	6,89
8 mg	1	50,00
5 mg	1	50,00
ampicilin	1	3,45
40 mg	1	100,00
piperacilin/tazobaktam	3	10,34
140 mg	1	33,33
135 mg	1	33,33
56,3 mg	1	33,33
sulfamethoxazol/trimethoprim	1	3,45
24 mg	1	100,00

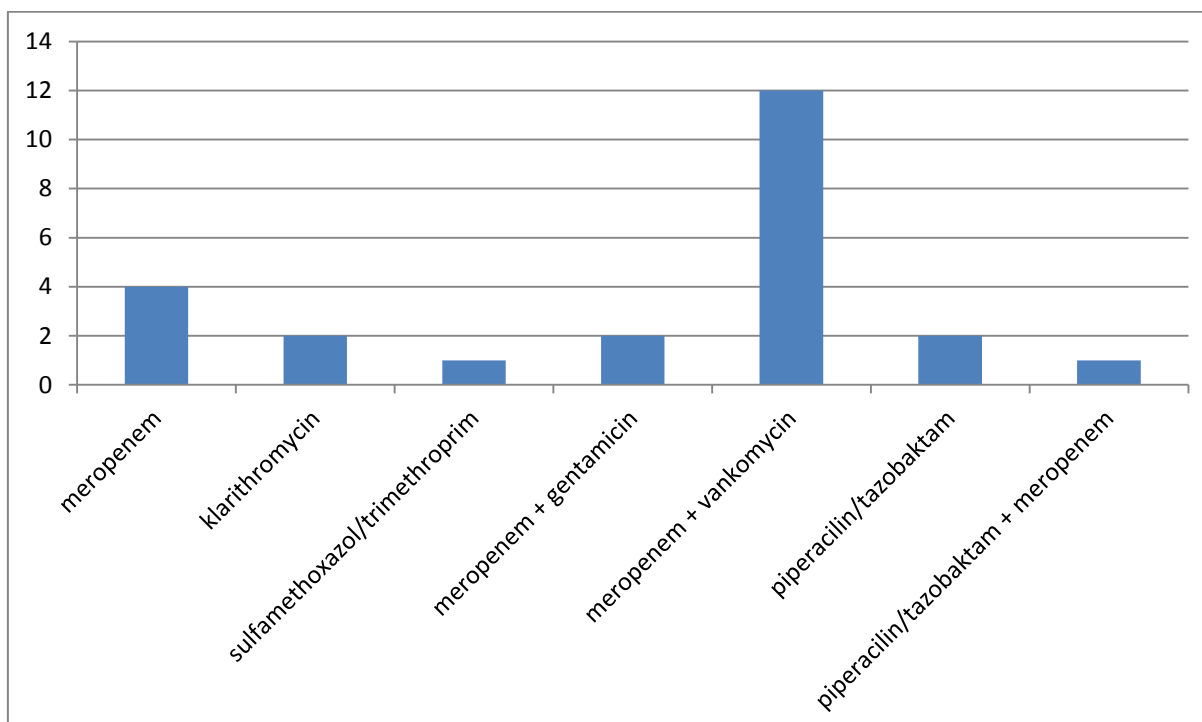
Poznámka: ATB – antibiotikum, N – denominátor.

*Součet relativních četností jednotlivých dávek je větší než 100 %, protože je vztažen k počtu jednotlivých ATB. Součet relativních četností ATB je větší než 100 %, protože jednotlivá ATB byla často použita v kombinaci.



Obrázek č. 7: Použití antibiotik při terapii časných infekcí (N = 5)

Poznámka: N – denominátor.



Obrázek č. 8: Použití antibiotik při terapii pozdních infekcí (N = 24)

Poznámka: N – denominátor.

V případě terapie sepse byla ATB terapie upravena dle výsledků citlivosti z hemokultury. Použité ATB jsou shodná s již uvedenými a jsou zahrnuta do předchozích výsledků. V rámci ATB terapie byly dále sledovány interval podání a délka terapie. Interval podání jsou uvedeny v tabulce č. 26. Výsledky délky terapie jsou uvedeny v tabulce č. 27.

Tabulka č. 26: Intervaly podání u jednotlivých antibiotik (N = 29)

ATB a interval podání	Absolutní četnost	Relativní četnost* (%)
meropenem		
8 h	20	95,24
12 h	1	4,76
vankomycin		
8 h	12	85,71
12 h	2	14,29
gentamicin		
24 h	2	25,00
36 h	5	62,50
48 h	1	12,50
oxacilin		
12 h	2	100,00
ampicilin/sulbaktam		
12 h	3	100,00
klarithromycin		
12 h	2	100,00
ampicilin		
12 h	1	100,00
piperacilin/tazobaktam		
8 h	1	33,33
12 h	2	66,66
sulfamethoxazol/trimethoprim		
12 h	1	100,00

Poznámka: ATB – antibiotikum, N – denominátor.

*Součet relativních četností jednotlivých intervalů je větší než 100 %, protože je vztažen k počtu jednotlivých ATB.

Tabulka č. 27: Délka terapie u jednotlivých antibiotik (N = 29)

ATB	Průměr (dny)	Minimum (dny)	Maximum (dny)	Medián (dny)	SD (dny)
meropenem	11	2	29	10	6,8
vankomycin	7	3	18	7	4,1
gentamicin	5	2	7	5	1,6
oxacilin	6,5	6	7	6,5	0,5
ampicilin/sulbaktam	8	5	12	7	2,9
klarithromycin	17,5	15	20	17,5	2,5
ampicilin	4	N/A	N/A	N/A	N/A
piperacilin/tazobaktam	4	2	9	2	3,3
sulfamethoxazol/trimethoprim	9	N/A	N/A	N/A	N/A

Poznámka: ATB – antibiotikum, N – denominátor, SD – směrodatná odchylka.

N/A – použito pouze jednou, nelze provést výpočet statistiky.

Sledovány byly také NÚ po nebo při ATB terapii. Ve zdravotnické dokumentaci byl pouze v jednom případě uveden NÚ přímo spojený s ATB. Jednalo se o soor v dutině ústní i v oblasti rekta. Pacientovi byl podán flukonazol IV.

Za výsledek léčby byla považována úzdrava nebo úmrtí pacienta. Ve 26 (89,66 %) případech se pacient vyléčil. Tři pacienti zemřeli, infekce však byla pouze faktor zhoršující kritický stav pacienta. V ani jednom případě nebyla infekce označena jako příčina úmrtí. Dva pacienti zemřeli na kardiorepirační selhání a jeden pacient na vrozenou srdeční vadu.

3.2.6 Kazuistika

Pacient: muž, *2019.

Porodní hmotnost: 1150 g.

Gestační týden: 27.

UPV: 4 dny, poté 2 dny bez a následně znovu intubace při sepsi (13 dní), celkem 17 dní na UPV.

UVK: ano.

Rodinná anamnéza: matka 41 let, zdravá, abúzus alkoholu a cigaret negován.

Osobní anamnéza: Porod ve 27. týdnu těhotenství, spontánní, vaginální, záhlavím, neresuscitován, Apgar skóre: 4-7-7. Transport z porodnice rychlou záchrannou službou

z důvodu syndromu dechové tísně. Před transportem aplikován plicní surfaktant – jedna ampule Curosurf® (fosfolipidy z prasečích plic) intratracheálně a poté zaintubován.

Diagnózy:

- prematurita,
- syndrom dechové tísně,
- respirační selhání,
- bronchopulmonální dysplazie,
- perzistující DA, farmakologicky uzavřen,
- cystická periventrikulární leukomalacie bilaterální,
- retinopatie z nezralosti I. stupně,
- tříselná kýla – operace,
- renální selhání,
- anémie, trombocytopenie, hypoalbuminemie,
- metabolická osteopatie,
- konjugovaná hyperbilirubinemie a hepatopatie,
- ztížená pasáž GIT,
- hypotyreóza,
- LONS, původce *Klebsiella pneumoniae*.

Léková anamnéza:

Peyona® (kofein citrát) 20 mg/ml IV	úvod 20 mg, pak 6-0-0 mg (6 dní)
Kanavit® (fytomenadion) 10 mg/ml IV	úvod 1 mg, pak 0,5 mg 1x týdně
Ambrobene® (ambroxol) 15 mg/ml IV	7,5-7,5-7,5 mg (2 dny)
Furosemid Accord® 10 mg/ml IV	1 mg dle potřeby
Hydrocortison Vuab® IV	3-3-3 mg (6 dní)
Dicynone® (etamsylát) 250 IV	0,5-0,5-0,5 mg (5 dní)
Paracetamol Kabi® 10 mg/ml IV	15-15-15-15 mg (3 dny)

Později při hospitalizaci:

Seretide® (salmeterol/flutikason) 25/50 inhaler	2 vstřiky po 12 h do spaceru
Vigantol® (cholekalCIFerol)	2-0-0 kapky

Peyona® (kofein citrát) 20 mg/ml	0,2-0-0,5 ml perorálně
Prednison® (prednison) 5 mg	¼-0-0 perorálně
Ursofalk® (kyselina ursodeoxycholová) 250 mg/5 ml	0,3-0-0 ml perorálně
Omeprazol suspenze 2 mg/ml	0,4-0-0 ml perorálně
Vápník/fosfor kapsle	1-0-1 perorálně
Euthyrox® (levothyroxin) 50 µg	¼-0-0 perorálně
Pyridoxin Léčiva® 20 mg	¼-0-0 perorálně

Krevní obraz a biochemické vyšetření:

V tabulce č. 28 je uveden vývoj parametrů zánětu + počet erytrocytů a trombocytů.

Tabulka č. 28: Vývoj parametrů zánětu a počet erytrocytů a trombocytů

Dny	WBC ($\times 10^9/l$)	RBC ($\times 10^{12}/l$)	CRP (mg/l)	PLT ($\times 10^9/l$)
1.	1,69	3,29	1	76,0
2.	19,99	2,58	5,1	157,0
3.	46,23	3,39	35	18,0
4.	52,55	4,32	68	32,0
5.	42,23	4,55	55	26,0
6.	38,54	5,15	33	25,0

Poznámka: CRP – C-reaktivní protein, PLT – trombocyty, RBC – erytrocyty, WBC – leukocyty.

Referenční interval dle nemocnice – CRP: 0,0–5,0 mg/l, PLT: 150,0–450,0 $\times 10^9/l$, RBC: 3,60 – 6,20 $\times 10^{12}/l$, WBC: 5,0–19,5 $\times 10^9/l$.

Biochemické vyšetření před a po ATB terapii a referenční interval:

Před ATB terapií:			Po ATB terapii:		
Sodík	139	mmol/l	Sodík	147	mmol/l (132–147)
Draslík	4,6	mmol/l	Draslík	5,8	mmol/l (3,6–6,1)
Vápník	2,05	mmol/l	Vápník	2,77	mmol/l (1,9–2,6)
Chloridy	110	mmol/l	Chloridy	116	mmol/l (95–116)
Kreatinin	107	µmol/l	Kreatinin	89	µmol/l (27–77)
ALT	0,50	µkat/l	ALT	0,55	µkat/l (0,15–0,73)
AST	3,55	µkat/l	AST	1,65	µkat/l (0,38–1,21)
GGT	1,09	µkat/l	GGT	2,39	µkat/l (0,37–3,00)
ALP	2,80	µkat/l	ALP	6,28	µkat/l (1,20–6,30)

Tělesná teplota na začátku sepse: 38,9 °C.

Pulz na začátku sepse: Nejdříve těžká bradykardie (50/minutu), poté stabilizace, následně až 190/minutu.

Mikrobiologie:

Při vstupním výtěru osídlení nosu a rekta *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*. Pro elevaci zánětlivých markerů a celkový septický stav provedena hemokultura a kultivace sputa z endotracheální kanyly.

Pozitivní hemokultura: *Klebsiella pneumoniae*.

Kultivace sputa z endotracheální kanyly: *Klebsiella pneumoniae*.

Citlivost: Citlivá na všechna zkoušená ATB kromě ampicilinu.

Hmotnost na začátku ATB terapie: 1180 g.

Terapie infekce:

Empiricky:

piperacilin/tazobaktam 50/6,3 mg po 12 h (2 dny) + meropenem 30 mg po 8 h.

Dle výsledků kultivace:

meropenem 30 mg po 8 h (14 dní) + gentamicin 4 mg po 36 h (6 dní).

Výsledek léčby: Pacient byl vyléčen, bez NÚ po ATB terapii.

Pacient propuštěn po 98 dnech domů. Hmotnost při propuštění 2260 g.

RF pro vznik sepse: mužské pohlaví, nízká porodní hmotnost, UPV, UVC, syndrom dechové tísně, bronchopulmonální dysplazie a prodloužená hospitalizace.

Komentář:

Pacient byl na oddělení přijat poměrně brzy po porodu. Plicní surfaktant mu byl přesně dle SPC aplikován co nejdříve po zjištění diagnózy (syndrom dechové tísně). Při příjmu pacient nejevil klinické známky infekce. Dle laboratorních výsledků taktéž nebyly pozorovány známky infekce.²⁰

Hladiny základních iontů byly v referenčním intervalu. Jaterní funkce dle vyšetření byly při příjmu pacienta hodnoceny jako dobré. Hladina kreatininu byla zjištěna 107 μmol/l, tedy mimo referenční interval. Dle diagnóz uvedených ve zdravotnické dokumentaci bylo zjištěno renální selhání, které se během hospitalizace podařilo stabilizovat. Hodnotu glomerulární filtrace není možno vypočítat z důvodu nedohledání potřebných údajů.

Léčiva uvedená v anamnéze měla většinou svoji indikaci. Dle zdravotnické dokumentace byl zjištěn perzistující DA, který byl indikován k farmakologickému uzávěru. Zvolen byl paracetamol, který ve svém SPC nemá tuto indikaci uvedenu. Byl tedy použit off-label. Některé studie naznačují, že je možné paracetamol v této diagnóze použít a že je stejně účinný jako ibuprofen nebo indometacin a je spojen s menším počtem renálních a gastrointestinálních NÚ. Dle uvedených diagnóz a krevního obrazu je možné předpokládat, že ibuprofen, jako lék volby při této diagnóze, nebyl zvolen z důvodu kontraindikací (trombocytopenie, koagulační poruchy a další).^{54,55,56}

Přípravek Peyona® má dle SPC jedinou indikaci, a to léčbu primární apnoe u PN. Tato diagnóza nebyla ve zdravotnické dokumentaci uvedena. Opět jde o off-label použití. Odborná literatura uvádí využití kofein citrátu jako prevence apnoe a jako prevence či úlevové léčivo u bronchopulmonální dysplazie.^{4,21,57}

Při užívání prednisonu byla jako prevence před gastrointestinálním krvácením vhodně použita individuálně připravená suspenze s omeprazolem. Při indikovaném použití levothyroxinu byly již nasazeny kapsle s vápníkem a fosforem. Dle dokumentace byl správně zvolen odstup 2 hodiny od užití levothyroxinu z důvodu interakce mezi vápníkem a levothyroxinem.^{58,59}

Po 7 dnech hospitalizace byl u pacienta pozorován septický stav, proto byla empiricky nasazena dvojkombinace ATB (piperacilin/tazobaktam + meropenem), pravděpodobně s ohledem na osídlení patogeny při vstupních výtěrech. CRP a počet leukocytů rostly. Pozorována byla také trombocytopenie. S ohledem na intubaci byl proveden stěr a kultivace sputa z endotracheální kanyly a byla provedena hemokultura. Oboje s pozitivním výsledkem – *Klebsiella pneumoniae*. Byla zjištěna rezistence pouze na ampicilin. Piperacilin/tazobaktam byl citlivý (minimální inhibiční koncentrace < 4,000 mg/l). Došlo k jeho vysazení a nasazení gentamicinu (minimální inhibiční koncentrace < 2,000 mg/l). Meropenem byl citlivý (minimální inhibiční koncentrace < 0,500 mg/l) a byl ponechán. Změna piperacilin/tazobaktam za gentamicin byla provedena pravděpodobně z důvodu vyšší účinnosti gentamicinu. Otázkou je, proč nebyl ponechán pouze meropenem, který je v tomto případě nejvíce účinný. Použití gentamicinu v tomto případě není příliš racionální a přináší vyšší riziko NÚ.⁴

Dávka meropenemu by měla být dle SPC i odborné literatury 20 mg/kg. U tohoto pacienta byla zvolená dávka (30 mg) vyšší, ale u některých infekcí (např. meningitida) může dávka

dle dostupných zdrojů navýšena (40 mg/kg). Dávkový interval meropenemu je odlišný u různých zdrojů. SPC uvádí 8 hodin, odborná literatura uvádí u PN s gestačním věkem ≤ 32 týdnů a postnatálním věkem ≤ 14 dní 12 hodin. U piperacilin/tazobaktamu byla dávka vhodně zvolena. Dávkový interval piperacilin/tazobaktamu se v odborné literatuře opět liší zdroj od zdroje (některý uvádí 8 hodin, některý 12 hodin). Dávka i dávkový interval gentamicinu byly vhodně zvoleny.^{4,47,60,61}

3.3 Diskuze

V ČR se v roce 2018 narodilo 1097 živých novorozenců s porodní hmotností < 1500 g, což představovalo vzhledem k celkovému počtu 114 036 živě narozených novorozenců 0,96 %. 667 pacientů bylo v roce 2018 hospitalizováno z důvodu infekcí specifických pro perinatální období.^{11,62}

Původní předpoklad počtu pacientů ve studii byl 80 novorozenců. Ze záznamů oddělení a nemocničního informačního systému bylo nakonec z 93 pacientů (z celkem 671 hospitalizovaných) s porodní hmotností ≤ 1500 g hospitalizovaných na JIP dětského oddělení v letech 2018 a 2019 bylo vybráno 29 (31,18 %) pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria. U 9 z nich se rozvinula LONS (31,03 %). EONS nebyla u ani jednoho pacienta pozorována. K porovnání s publikovanými studiemi nejsou k dispozici údaje o infekcích v kohortě pacientů (z JIP dětského oddělení) s porodní hmotností 1500–2500 g. Studie *Pokhrel B et al.*⁵⁰ z Nepálu uvádí poměr přijatých pacientů (336) a těch, u kterých se rozvinula sepse (69). Šlo tedy o 20,5 % pacientů se sepsí, z nichž 63,8 % byli novorozenci s porodní hmotností ≤ 2500 g. Téměř ve všech ostatních nalezených studiích převyšovali pacienti s porodní hmotností ≤ 1500 g, případně ≤ 2500 g. Např. ve studii *Kamath S et al.*⁴⁴ z Indie byla infekce diagnostikována u 70,1 % pacientů s porodní hmotností ≤ 2500 g. Ve studii *Li X et al.*⁵² z Šanghaje byla sepse potvrzena u 43,4 % pacientů s porodní hmotností ≤ 2500 g.^{44,50,52}

V případě gestačního věku je situace obdobná. Průměrný gestační věk v naší studii byl 29,3 týdně. Všichni pacienti byli narozeni před 37. týdnem těhotenství. Opět není k dispozici srovnání s pacienty (z JIP dětského oddělení) s infekcí, kteří byli narozeni v 37. týdnu těhotenství a později. Ve studii *Shah AJ et al.*⁵³ z nemocnice v Indii bylo z 60 potvrzených sepsí 70 % pacientů PN. *Sehgal R et al.*⁴⁸, který se zabýval bakteriemi produkujícími ESBL, bylo z 38 ESBL pozitivních pacientů 24 PN. Z uvedených výsledků je zřejmé, že nízká porodní hmotnost a nedonošenost, jakožto dva hlavní a neovlivnitelné RF, sehrávají důležitou roli v přístupu k péči o tyto novorozence.^{4,48,53}

V rámci laboratorních parametrů značících možnou infekci byly sledovány CRP a počet bílých krvinek. *Hisamuddin E et al.*³⁷ považoval při novorozenecké sepsi za pozitivní výsledek CRP > 50 mg/l, za negativní CRP < 50 mg/l. V naší studii bylo CRP u pacientů, u kterých se rozvinula sepse v 7 případech > 50 mg/l. U dvou pacientů bylo pozorováno CRP < 50 mg/l, přesto se u nich rozvinula sepse.³⁷

Celkový průměr CRP byl 66,7 mg/l. V některých případech se jednalo o poměrně nízké hodnoty, přesto byl prokázán původce a byly přítomny klinické známky infekce, proto byl pacient léčen ATB. Až na výjimky se jednalo o rostoucí tendenci hodnot CRP. Po zahájení ATB terapie CRP začalo klesat. Pouze v jednom případě se nejednalo o rostoucí tendenci, protože pacient dva dny po začátku terapie zemřel. Někteří autoři ve svých studiích CRP také zmiňují, bohužel nikoliv však přesné hodnoty, ale pouze počet pozitivní pacientů. Za hranici positivity CRP se považují různé hodnoty, např. *Pokhrel et al.*⁵⁰ uvádí > 100 mg/l, přičemž 84 % pacientů v jeho studii tuto hranici přesáhlo. *Li X et al.*⁵² má uvedenu hraniční hodnotu CRP ≥ 8 mg/l, přičemž pouze 25,81 % pacientů tuto hodnotu přesáhlo.^{50,52,53}

Pouze jedna z nalezených studií uváděla v laboratorních výsledcích počet bílých krvinek. Ve studii *Li X et al.*⁵² bylo 70,67 % pacientů s počtem bílých krvinek > 12×10⁹/l nebo < 8×10⁹/l krve. V naší studii byl průměrný počet bílých krvinek 17,10×10⁹/l. V porovnání s *Li X et al.*⁵² se ve výše zmíněném intervalu nacházelo 93,10 % pacientů.⁵²

Pro identifikaci infekce lze ještě využít např. stanovení prokalcitoninu či prozánětlivých cytokinů. Prokalcitonin je v případě LONS citlivější než CRP. JIP dětského oddělení, na kterém naše studie probíhala, tyto parametry infekce začala stanovovat od roku 2020, tudíž nemohly být ve studii sledovány.³

Z 24 původců infekce z pozitivní kultivace mimo hemokulturu byly nejvíce zastoupeny EC (17,24 %), *Staphylococcus aureus* (13,79 %) a CONS (10,34 %). Dále pak *Staphylococcus epidermidis* (6,90 %), *Ureaplasma urealyticum* (6,90 %) a *Klebsiella pneumoniae* (jedenkrát citlivá – 3,45 %, jedenkrát ESBL – 3,45 %). *Kamath S et al.*⁴⁴ ve své studii uvádí největší zastoupení *Klebsiella spp.* (21,4 %) a *Pseudomonas spp.* (16,4 %). V porovnání se dvěma českými studii je naše studie podobná. V první studii *Kolář M et al.*⁶ byla nejčastější původcem EC (19 %) a *Klebsiella pneumoniae* (16 %). Druhá studie od stejného autora *Kolář M et al.*⁵ měla také největší zastoupení *Klebsiella pneumoniae* (20,3 %) a EC (15,6 %). V ostatních nalezených studiích jsou uvedeni původci pouze z hemokultury. V případě hemokultury byl v naší studii nejčastěji izolován *Staphylococcus aureus* (28,58 %), *Staphylococcus epidermidis* (14,30 %), EC (14,30 %) a *Klebsiella pneumoniae* (jedenkrát citlivá – 7,14 %, jedenkrát ESBL – 7,14 %). V porovnání s ostatními studii se jedná v některých případech o odlišné spektrum původců. Ve většině studií byl hlavním původcem CONS. Ve studii *Li X et al.*⁵² byl CONS zastoupen ve 44 %, u *Shah AJ et al.*⁵³ měl

zastoupení 27 %. Dále se jedná o *Staphylococcus aureus* (u *Haj Ebrahim Tehrani F et al.*⁵¹ 13,3 %, u *Romaniszyn D et al.*⁴⁹ 6,5 %) a *Klebsiella spp.* (u *Pokhrel B et al.*⁵⁰ 33,3 %, u *Shah AJ et al.*⁵³ 12 %). Nejčastěji byl v naší studii kolonizován nos (34,48 %) a krk (27,59 %).^{5,6,44,49,50,51,52,53}

Izolovaní původci byli v naší studii dobře citliví na zjišťovaná ATB. Nebyl kultivován ani jeden kmen MRSA. Na více ATB byla rezistentní pouze *Klebsiella pneumoniae* ESBL (100% citlivá pouze na meropenem, ertapenem, chloramfenikol, amikacin a tigecyklin), *Enterobacter cloacae* a *Enterobacter spp.* Ostatní izolované patogeny byly citlivé na téměř všechna zkoušená ATB. EC byla méně citlivá na ampicilin (67 %), tetracyklin (33 %) a cotrimoxazol (67 %). *Staphylococcus aureus* vykazoval citlivost na gentamicin 75 % a *Staphylococcus aureus* beta-laktamáza pozitivní pouze 25 %. Podobnou citlivost *Staphylococcus aureus* na gentamicin je možné pozorovat u *Kolář M et al.*⁵, kde byla 67 %. Naopak *Li X et al.*⁵² zaznamenal citlivost *Staphylococcus aureus* na gentamicin 93,75 %. CONS měly v naší studii 100% rezistenci na gentamicin a oxacilin, na cotrimoxazol byla citlivost 67 %. *Li X et al.*⁵² naopak uvádí citlivost na gentamicin 71,33 %, oxacilin 32,95 % a cotrimoxazol 57,72 %.^{5,52}

Ve studii *Sehgal R et al.*⁴⁸ byly bakterie produkující ESBL nejvíce citlivé na karbapenemy (94,7%), naopak na gentamicin i amikacin byly velmi málo citlivé (13,2, respektive 34,2 %). I ve studii *Pokhrel B et al.*⁵⁰ si meropenem u *Klebsiella spp.* a EC zachoval 95% účinnost, nebylo však uvedeno, kolik z izolovaných bakterií produkovalo ESBL.^{48,50}

Jako nejméně citlivé ATB byl v naší studii zjištěn ampicilin, který byl citlivý pouze v 56,3 % případů. Dále oxacilin 61,5 % případů a gentamicin, třetí nejčastěji používané ATB v naší studii, bylo citlivé v 62,1 % případů. Za zmínku stojí druhé aminoglykosidové ATB – amikacin, který měl 100% účinnost, a to i v případě bakterie produkující ESBL (na rozdíl od gentamicinu). Amikacin je však záložní ATB a mělo by být použito pouze v případech, kdy nelze použít gentamicin, případně kdy je gentamicin rezistentní. Meropenem a vankomycin, které byly použity nejčastěji, si zachovaly 100% účinnost.⁶³

Obdobné výsledky ukazuje *Shah AJ et al.*⁵³, kde ampicilin byl účinný pouze ve 25 % G⁻ infekcí, gentamicin ve 30 % G⁻ infekcí a oxacilin v 50 % G⁺ infekcí. Amikacin byl, na rozdíl od naší studie, u G⁻ infekcí citlivý pouze v 35 % případů. Meropenem a vankomycin byly 100% účinné i ve studii *Kolář M et al.*⁵ Ve dvou případech (*Klebsiella spp.* a *Enterobacter*

spp.) byl vankomycin rezistentní ve studii *Pokhrel et al.*⁵⁰ a ve studii *Li X et al.*⁵² také ve dvou případech (oba CONS).^{5,50,52,53}

RF pro vznik sepse u novorozence je hned několik. V naší studii bylo sledováno 17 RF. Nejčastěji se objevovala IV katetrizace (u všech 29 pacientů), což je poměrně logické, protože drtivá většina léčiv podávaných na JIP dětského oddělení je podávána IV. Dále u 24 pacientů bylo nutné připojení na UPV a u 24 pacientů se infekce projevila po více než týdnu hospitalizace.

Pacienti, u kterých se rozvinula LONS, měli minimálně 6 RF. Všichni měli IV katetrizaci, UPV a byli hospitalizováni déle než týden. CVK/UVK byl přítomen celkem u 12 pacientů, z nichž 8 mělo LONS. Jeden pacient s LONS neměl CVK/UVK. Z 9 pacientů s LONS bylo 7 mužského pohlaví, což potvrzuje fakt, že mužské pohlaví zvyšuje riziko vzniku sepse. 8 pacientů prodělalo před vznikem LONS operační zákrok. Předčasný odtok plodové vody byl nalezen v rodinné anamnéze 6 pacientů, z nichž 2 měli LONS. Naopak vrozená srdeční vada nalezená u 3 pacientů nebyla přítomna ani u jednoho pacienta s LONS. Bronchopulmonální dysplazie a s ní spojené možné použití glukokortikoidů byla diagnostikována 14 pacientům, z nichž 8 mělo LONS. Jeden pacient s LONS tuto diagnózu neměl. Abúzus cigaret a alkoholu u matky a resuscitace novorozence po porodu byly nalezeny u jednoho a jednoho pacienta a u obou se rozvinula LONS. Syndrom dechové tísně mělo 21 pacientů, z nichž 8 mělo LONS. Jeden pacient s LONS tento syndrom neměl diagnostikován. Apgar skóre ≤ 6 v páté minutě mělo celkem 6 pacientů, z nichž 3 měli LONS.³

V některých nalezených studiích byly také sledovány RF. Nejvíce zastoupeny byly nezralost, nízká porodní hmotnost, předčasný odtok plodové vody, podpora dýchání a přítomnost venózního katétru.^{48,50,52}

Meta-analýza z Indie, která má největší výskyt novorozenecké sepse na světě, ukázala, že statisticky významné RF jsou nízká porodní hmotnost, nedonošenost, předčasný odtok plodové vody, mužské pohlaví a nutnost UPV.⁶⁴

Poměrně zajímavým RF pro vznik novorozenecké sepse je mužské pohlaví. Tento RF je vysvětlován tzv. „hypotézou mužského znevýhodnění“, podle které jsou novorozenci mužského pohlaví citlivější na nepříznivé perinatální a postnatální podmínky prostředí a pravděpodobně se rodí více předčasně a s nižší porodní hmotností než novorozenci

ženského pohlaví. Navíc více potřebují respirační podporu, která může vést častěji ke vzniku sepse.^{64,65}

ATB terapie byla většinou zahajována dvojkombinací (20) a nejčastější kombinace byla meropenem + vankomycin (12). Tuto kombinaci využívalo oddělení JIP nejčastěji jako empirické podání při pozdní infekci, a to pravděpodobně z důvodu možného výskytu bakterií produkujících ESBL. Ve 14 případech byla ponechána původní kombinace ATB, u zbylých pacientů byla terapie upravena dle citlivosti. V případě úpravy dle citlivosti bylo v některých případech ponecháno ATB (nejčastěji meropenem), u kterého nebyla zjištěna citlivost. U čtyř pacientů byl původcem infekce *Staphylococcus aureus*, jenž byl vždy citlivý na oxacilin, který byl ale použit pouze ve dvou případech. U zbylých dvou byl ponechán vankomycin. Ve dvou případech byla léčena katéetrová infekce, aniž by byla provedena či byla pozitivní hemokultura. U jedné z katéetrových infekcí byl použit cotrimoxazol, na který byl původce rezistentní. Použití cotrimoxazolu u novorozenců je rizikové z důvodu možné neurotoxicity (vznik kernikteru), dle SPC je proto kontraindikován u dětí mladších 6 týdnů. U pacientů s ureaplazmatickou infekcí byl použit klarithromycin, který je možnou alternativou k léku volby – azithromycinu.^{47,66,67,68}

U pacientů se sepsí byla také nejčastěji volena kombinace meropenem + vankomycin. V 8 případech došlo ke změně dle citlivosti. Ve dvou případech však nebyla zjištěna citlivost meropenemu, přesto byl v terapii zachován. V některých případech by bylo možné použít místo vankomycinu méně rizikové (stran NÚ) ATB – např. ampicilin či oxacilin.⁴

Dávkování meropenemu bylo ve většině případů vyšší, než uvádějí některé zdroje (20 mg/kg), avšak u některých infekcí lze tuto dávku navýšit (40 mg/kg). Ze zdravotnické dokumentace nelze dohledat, proč byla zvolena vyšší dávka. Dávkový interval byl u meropenemu správně zvolen (v prvních 14 dnech života 12 hodin, u starších novorozenců 8 hodin). U většiny pacientů se jednalo o pozdní infekci, která vznikla po 14. dni života, proto byl meropenem nejčastěji dávkován po 8 hodinách.^{4,45,47,60}

Vankomycin by měl být dávkován dle *Straňáka Z et al.*³ 10–15 mg/kg. Některé zdroje uvádí nasycovací dávku 20 mg/kg. Tato dávka byla u většiny pacientů dodržena. Nasycovací dávka nebyla ve zdravotnické dokumentaci dohledána. Dávkový interval byl ve většině případů (12) 8 hodin. Odborná literatura se v intervalu dávek vankomycinu

neshoduje. Některé zdroje uvádí 12 hodin, některé 8 hodin. Záleží také na gestačním věku, postnatálním stáří, klinickém stavu a stavu eliminačních orgánů.^{3,4,45,47}

Dávkování gentamicinu je uvedeno v tabulce č. 9. Dávkování i interval podání byly dodrženy u všech pacientů, u kterých byl gentamicin použit.³

Délka podání ATB byla velmi různorodá. Meropenem byl dávkován průměrně 11 dní, vankomycin 7 a gentamicin 5 dní. Průměrná délka ATB terapie při sepsi byla 14 dní, což odpovídá odborné literatuře. Délka podání je u každého pacienta individuální a závisí zejména na klinickém stavu.^{3,47}

Terapeutické monitorování hladin léčiv v krvi nebylo v ani jednom případě prováděno. Toto vyšetření bylo do praxe JIP dětského oddělení zavedeno od roku 2020. S interpretací výsledků tohoto vyšetření a případnou následnou úpravou dávky či intervalu podání by mohl pomoci klinický farmaceut zaměřující se na farmakoterapii v pediatrii a neonatologii. Limitujícím faktorem této studie je malý počet pacientů. Pro více pacientů by bylo nutné retrospektivně analyzovat více let. U několika pacientů se infekce projevila až po delší hospitalizaci a nesplňovali tak podmínku novorozeneckého věku. Zajímavé výsledky by mohlo přinést srovnání ATB terapie ve více nemocnicích v ČR. Retrospektivní design studie a nemožnost konzultace s ošetřujícím lékařem patří mezi další limity. V případě prospektivní studie by bylo možné výsledky laboratorních hodnot, kultivaci a především ATB terapii konzultovat s ošetřujícím lékařem, což by jistě přispělo k lepší interpretaci dat.

4 Závěr

Tato diplomová práce se věnovala analýze terapie bakteriálních infekcí na dětském oddělení. Studovanou populací bylo 29 PN s porodní hmotností ≤ 1500 g hospitalizovaných na JIP dětského oddělení. U 9 pacientů se rozvinula LONS. Tři pacienti zemřeli, ani jeden však nezemřel primárně z důvodu infekce či sepse. Nejčastější kombinací ATB byly meropenem + vankomycin (12). Až na výjimky byly izolované patogeny dobře citlivé na zkoušená ATB. Analýzou ATB terapie v porovnání s odbornou literaturou byl v některých případech nalezen nesoulad, zejména v případě dávkování a intervalu podání. Informace se ale v různých zdrojích liší a lze diskutovat více možných pohledů stran dávky či intervalu podání. Cíl stanovený v úvodu studie se podařilo splnit.

Terapie bakteriálních infekcí u novorozenců není snadná, protože nejsou dostupné ucelené informace o použití ATB. Hlavním důvodem je nedostupnost randomizovaných klinických studií. Hmotnost novorozence se velmi rychle mění, a proto je nutné věnovat velkou pozornost dávkám a intervalu podání. Vhodnou pomůckou je terapeutické monitorování hladin léčiv v krvi, které může pomoci optimálně dávkovat některá ATB (např. gentamicin, vankomycin, meropenem). Pro přesnější odhalení bakteriální infekce je vhodné, kromě CRP a počtu bílých krvinek, sledovat také prokalcitonin či prozánětlivé cytokiny. Jak terapeutické monitorování hladin léčiv v krvi, tak vyšetření prokalcitoninu byly zavedeny na JIP dětského oddělení od roku 2020. Nepochybně to pomůže ke zkvalitnění obtížné ATB terapie u PN. JIP dětského oddělení by mohla pomoci možnost konzilia ošetřujícího lékaře a klinického farmaceuty, který se zaměřuje na problematiku farmakoterapie v pediatrii a neonatologii.

5 Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Počet narozených a zemřelých dětí v České republice za rok 2018	14
Tabulka č. 2: Hodnocení stavu novorozence pomocí skóre Apgarové	18
Tabulka č. 3: Nejčastější a nejdůležitější komplikace u PN	20
Tabulka č. 4: Nejčastější původci časně sepsy u novorozenců a jejich léčba	39
Tabulka č. 5: Nejčastější původci pozdní sepsy u novorozenců a jejich léčba	39
Tabulka č. 6: Nejčastější původci pneumonie u novorozenců a jejich léčba	40
Tabulka č. 7: Nejčastější původci infekcí močových cest u novorozenců a jejich léčba	41
Tabulka č. 8: Dávkování ampicilinu u PN	41
Tabulka č. 9: Dávkování gentamicinu u PN	42
Tabulka č. 10: Dávkování vankomycinu u PN	43
Tabulka č. 11: Přehled publikovaných studií o léčbě bakteriálních infekcí u PN	44
Tabulka č. 12: Gestační věk a porodní hmotnost pacientů ve studii (N = 29)	49
Tabulka č. 13: Primární důvody hospitalizace pacientů ve studii (N = 29)	50
Tabulka č. 14: Výsledky laboratorních vyšetření týkajících se vylučovacích orgánů (N = 27)	50
Tabulka č. 15: Výsledky laboratorních parametrů ukazujících na možnou infekci u jednotlivých pacientů (N = 29)	51
Tabulka č. 16: Souhrn výsledků laboratorních parametrů ukazujících na možnou infekci (N = 29)	52
Tabulka č. 17: Výsledky pozitivních kultivací mimo hemokulturu (N = 29)	52
Tabulka č. 18: Zjištění původce infekce z kultivace mimo hemokulturu (N = 29)	53
Tabulka č. 19: Patogeny zjištěné z pozitivní hemokultury (N = 14)	55
Tabulka č. 20: Citlivost izolovaných bakterií k antibiotikům (N = 29)	57
Tabulka č. 21: Expozice pacientů jednotlivým RF (N = 29)	61
Tabulka č. 22: Dny na umělé plicní ventilaci (N = 24)	63
Tabulka č. 23: Výsledky hmotnosti pacientů při začátku antibiotické terapie (N = 29)	64
Tabulka č. 24: Výsledky použitých antibiotik dle citlivosti (N = 12)	64
Tabulka č. 25: Výsledky celkového použití a dávek antibiotik (N = 29)	65
Tabulka č. 26: Intervaly podání u jednotlivých antibiotik (N = 29)	67
Tabulka č. 27: Délka terapie u jednotlivých antibiotik (N = 29)	68
Tabulka č. 28: Vývoj parametrů zánětu a počet erytrocytů a trombocytů	70
	81

6 Seznam obrázků

Obrázek č. 1: Klasifikace novorozence podle gestačního věku a porodní hmotnosti	13
Obrázek č. 2: Příčiny úmrtí novorozenců v roce 2000 celosvětově	15
Obrázek č. 3: Schéma krevního oběhu intrauterinně (a) a extrauterinně (b)	16
Obrázek č. 4: Původci infekce ve vztahu k jejich lokalizaci. (N = 29)	54
Obrázek č. 5: Zjištěné rezistence bakterií na antibiotika	56
Obrázek č. 6: Expozice RF u pacientů, u kterých se rozvinula sepsis (N = 9)	62
Obrázek č. 7: Použití antibiotik při terapii časných infekcí (N = 5)	66
Obrázek č. 8: Použití antibiotik při terapii pozdních infekcí (N = 24)	66

7 Seznam použité literatury

- ¹ Ládová K, Malý J, Vegerbauer M, Thomson P. Použití neregistrovaných léčiv na příkladech v pediatrii.
- ² Staníková A. Specifika farmakoterapie v neonatologii. *Praktické lékárenství*. 2019;15(2):74-76.
- ³ Straňák Z, Janota J, et al. *Neonatologie. 2., přepracované a rozšířené vydání*. Praha: Mladá fronta, 2015. ISBN 978-80-204-3861-4
- ⁴ Gomella TL, et ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, c2013. ISBN 978-0-07-176801-6.
- ⁵ Kolář M, Sedláková H, Houtou M, Kantor L, Imwensi OP. Antibiotická léčba novorozeneckých bakteriálních infekcí. *Neonatologické listy*. 2016; 22(1), 12-15.
- ⁶ Kolář M, Kantor L. Iničiální antibiotická léčba bakteriálních infekcí u novorozenců. *Neonatologické listy*. 2000; 6(1), 3-8.
- ⁷ Remington JS, et ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. ISBN 978-1-4160-6400-8.
- ⁸ Dort J, Dortová E, Jehlička P. *Neonatologie. 3. vydání*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3936-9.
- ⁹ Fendrychová J, Borek I. *Intenzivní péče o novorozence. 2., přepracované vydání*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2012. ISBN 978-80-7013-547-1.
- ¹⁰ Hejčmanová L, Lebl J, Provozník K, et al. *Preklinická pediatrie*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-207-8.
- ¹¹ *Narození a zemřelí do 1 roku, 2018. Zdravotnická statistika. ÚZIS, 2019. ISSN 1211-071X.*
- ¹² Muntau AC. *Pediatrie. 2. české vydání*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4588-6.
- ¹³ Lebl J, Janda J, Pohunek P, Starý J, et al. *Klinická pediatrie*. Praha: Galén, c2012. ISBN 978-80-7262-772-1.
- ¹⁴ Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths. When? Where? Why? *The Lancet*. 2005; 365(9462), 891–900.
- ¹⁵ Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016; 388(10063), 3027-3035
- ¹⁶ Marcdante K, Kliegman R. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 7th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. ISBN 978-1-4557-5980-4.
- ¹⁷ Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015; 120(6), 1337-1351.
- ¹⁸ Ježová M, Feit J. Atlas patologie novorozence. In: atlases.muni.cz [internet]. [cited 2020 01 31]. Available from: https://atlases.muni.cz/atlas/novo/atl_cz/novorozenec.html#sectionlabel_novorozenec
- ¹⁹ Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019; 115(4):432-450.
- ²⁰ Curosurf. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 02 08]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0087226&tab=texts>
- ²¹ Michael Z, Spyropoulos F, Ghanta S, Christou H. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin Med Insights Pediatr*. 2018; 12.
- ²² Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(9):1097-1105.
- ²³ Nemri AMHA. Patent ductus arteriosus in preterm infant: Basic pathology and when to treat. *Sudan J Paediatr*. 2014; 14(1):25-30.
- ²⁴ Vergani P, Locatelli A, Doria V, et al. Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 104(2):225–231.
- ²⁵ Strauss RG. Anaemia of Prematurity: Pathophysiology & Treatment. *Blood Rev*. 2010; 24(6):221-225.
- ²⁶ Hasanbegovic E, Cengic N, Hasanbegovic S, Heljic J, Lutolli I, Begic E. Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants. *Med Arch*. 2016; 70(6):408-412.
- ²⁷ Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 382(9902):1445-1457.
- ²⁸ Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. *Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. 1. vyd.* Praha: Mladá fronta, 2014, Aeskulap. ISBN 978-80-204-2815-8.
- ²⁹ Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(4):F391-F394.
- ³⁰ Speer ME. Neonatal pneumonia. In: UpToDate [internet]. [cited 2020 03 05]. Available from: <https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/neonatal->

[pneumonia?search=Neonatal%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~50&usage_type=default&display_rank=1](https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0157875)

³¹ Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29-45.

³² Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate [internet]. [cited 2020 03 05]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis?search=Neonatal%20necrotizing%20enterocolitis:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H17

³³ Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Adv Nutr*. 2017;8(1):80-91.

³⁴ Arshad M, Seed PC. Urinary Tract Infections in the Infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):17-vii.

³⁵ Průcha M, Fedora M, Kieslichová E, Šrámek V, ed. *Sepse*. Praha: Maxdorf, Jessenius, 2015. ISBN 978-80-7345-448-7.

³⁶ McGuire W, Clerihew L, Fowlie PW. Infection in the preterm infant. *BMJ*. 2004; 329(7477):1277-1280.

³⁷ Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci*. 2015;31(3):527-531.

³⁸ Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(1):21-47.

³⁹ Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-F263.

⁴⁰ Jiang J-H, Chiu N-C, Huang F-Y, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(5):301-306.

⁴¹ Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics & Neonatology*. 2016;57(4):265-273.

⁴² Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015.

⁴³ Maiguy-Foinard A, Décaudin B, Tourneux P, et al. Effect of multi-lumen perfusion line on catheter-related bacteremia in premature infants: study protocol for a cluster-randomized crossover trial. *Trials*. 2019;20(1):115.

⁴⁴ Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):37-39.

⁴⁵ Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol*. 2017;12(11):1001-1016.

⁴⁶ Pineda LC, Watt KM. New Antibiotic Dosing. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):167-x.

⁴⁷ Bradley JS, Nelson JD. 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 25th Edition. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018. ISBN 978-1-61002-226-2.

⁴⁸ Sehgal R, Gaiind R, Chellani H, Agarwal P. Extended-spectrum beta lactamase-producing gram-negative bacteria: clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit. *Ann Trop Paediatr*. 2007;27(1):45-54.

⁴⁹ Romaniszyn D, Róžańska A, Wójkowska-Mach J, et al. Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterisation of *Staphylococcus aureus* infections – data from the Polish Neonatology Surveillance Network, 2009–2012. *BMC Infect Dis*. 2015;15.

⁵⁰ Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):208.

⁵¹ Haj Ebrahim Tehrani F, Moradi M, Ghorbani N. Bacterial Etiology and Antibiotic Resistance Patterns in Neonatal Sepsis in Tehran during 2006-2014. *Iran J Pathol*. 2017;12(4):356-361.

⁵² Li X, Ding X, Shi P, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12).

⁵³ Shah AJ, Mulla SA, Revdiwala SB. Neonatal Sepsis: High Antibiotic Resistance of the Bacterial Pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):72-75.

⁵⁴ Paracetamol Kabi. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 24]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0157875>.

⁵⁵ Pedeia. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 24]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0028198>.

⁵⁶ Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 6;4(4).

-
- ⁵⁷ Peyona. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 24]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0167679>
- ⁵⁸ Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5).
- ⁵⁹ Euthyrox. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 24]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0069189>.
- ⁶⁰ Meronem. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 24]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0225458>.
- ⁶¹ Li, Z., Chen, Y., Li, Q. et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol* 69, 1223–1233 (2013).
- ⁶² Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2018. Zdravotnická statistika. ÚZIS, 2019. ISSN 1210-8731.
- ⁶³ Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- ⁶⁴ Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Apr 25;14(4).
- ⁶⁵ Elsmén E, Hansen Pupp I, Hellström-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Paediatr*. 2004 Apr;93(4):529-33.
- ⁶⁶ Biseptol. Souhrn údajů o přípravku. In: SÚKL, Databáze léků [internet]. [cited 2020 08 26]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0011706&tab=info>.
- ⁶⁷ Thyagarajan B, Deshpande SS. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review. *Drug Chem Toxicol*. 2014 Apr;37(2):121-9.
- ⁶⁸ BNF for children 2018–2019. London: BMJ publishing, 2018. ISBN 9780857113351.