

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie



Diplomová práce

**ANALÝZA ANTIBIOTICKÉ PROFYLAXE U PACIENTŮ  
S OSTEOSYNTÉZOU PROXIMÁLNÍHO FEMURU**

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PATIENTS  
WITH OSTEOSYNTHESIS OF PROXIMAL FEMUR

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

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

Konzultant: Mgr. Markéta Dlouhá

2020

Anna Baťková

### Prohlášení

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

V Hradci Králové

Anna Baťková

Dne .....

Podpis.....

## Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., a Mgr. Markétě Dlouhé za pomoc, trpělivost, cenné rady a za zájem. Zároveň děkuji MUDr. Evženu Beitlovi, Ph.D., a celému týmu oddělení traumatologie fakultní nemocnice za pomoc a ochotu při realizaci studie. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a partnerovi za velkou podporu.

# Obsah

Seznam zkratk	5
Abstrakt	6
Abstract	7
1 Úvod a cíl	8
2 Teoretická část	9
2.1. Metodika rešerše	9
2.2. Antibiotická profylaxe v chirurgii	10
2.2.1. Rizikové faktory pro vznik SSI	11
2.2.2. Zlomeniny proximálního femuru a jejich terapie	13
2.2.3. Volba racionální antibiotické profylaxe	16
2.3. Přehled antibiotik a chemoterapeutik používaných pro antibiotickou profylaxi v traumatologii a ortopedii	22
2.3.1. Cefazolin	22
2.3.2. Vankomycin	23
2.3.3. Klindamycin	26
2.3.4. Gentamicin	27
2.3.5. Metronidazol	29
2.4. Přehled relevantních publikovaných prací zabývajících se problematikou antibiotické profylaxe při osteosyntézách trochanterických zlomenin	31
3 Praktická část	36
3.1. Metodika práce	36
3.1.1. Parametry studie	36
3.1.2. Sběr dat	36
3.1.3. Analýza dat	37
3.2. Výsledky	39
3.2.1. Sledovaná populace	39
3.2.2. Chirurgický výkon	41
3.2.3. Antibiotická profylaxe	41
3.2.4. Pooperační infekční komplikace	43
3.2.5. Porovnání s výsledky předešlého šetření a zjištění míry adherence k metodickému pokynu fakultní nemocnice	44
3.3. Diskuze	50
4 Závěr	56
5 Seznam tabulek	57
6 Seznam obrázků	58
7 Seznam grafů	59
8 Literatura	60

## Seznam zkratek

AKI	Akutní renální selhání
AP	Antibiotická profylaxe
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ATB	Antibiotikum/chemoterapeutikum
BMI	Body mass index
CDI	Infekce <i>Clostridium difficile</i>
CFU	Kolonie tvořící jednotky (Colony forming unit)
C <sub>max</sub>	Maximální plazmatická koncentrace
CrCl	Kreatininová clearance
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
IgE	Imunoglobulin E
ICHDK	Ischemická choroba dolních končetin
ICHS	Ischemická choroba srdeční
<i>i. v.</i>	Intravenózní
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
mRNA	Mediátorová ribonukleová kyselina
MRSA	Meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Meticilin-senzitivní <i>Staphylococcus aureus</i>
PAE	Postantibiotický efekt
PBP	Penicilin vázající protein (Penicillin-binding protein)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná studie
RF	Rizikový faktor
rRNA	Ribozomální ribonukleová kyselina
SD	Směrodatná odchylka
SPC	Souhrn údajů o přípravku
SSI	Infekce v místě chirurgického výkonu (Surgical site infection)
SÚKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
tRNA	Transferová ribonukleová kyselina
WHO	Světová zdravotnická organizace
Ws	Waterlow skóre

# Abstrakt

Analýza antibiotické profylaxe u pacientů s osteosyntézou proximálního femuru

**Autor:** Anna Baťková

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

**Konzultant:** Mgr. Markéta Dlouhá

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

**Úvod a cíl:** Tato práce je součástí kontinuálního sledování antibiotické profylaxe (AP) na oddělení traumatologie fakultní nemocnice. Cílem bylo analyzovat AP u osteosyntéz pertrochanterických zlomenin a provést srovnání s předchozím šetřením a metodickým pokynem fakultní nemocnice.

**Metodika:** Tato retrospektivní průřezová studie probíhala od 1. 4. 2019 do 31. 3. 2020 na oddělení traumatologie fakultní nemocnice. AP byla analyzována u 50 pacientů, kteří byli starší 18 let a prodělali pertrochanterickou zlomeninu proximálního femuru. Pro účely studie byl použit formulář, který byl vyhotoven ve spolupráci s ústavem lékařské mikrobiologie, lékaři a klinickými farmaceuty fakultní nemocnice. Do formuláře byly zaznamenávány informace o pacientovi, chirurgickém výkonu, indikaci AP, zvoleném antibiotiku/chemoterapeutiku (ATB) a jeho dávce, čase, cestě podání a dále velikosti, počtu a intervalu podaných pooperačních dávek a pooperačních komplikacích. Data byla analyzována v kontextu metodického pokynu nemocnice a srovnána se šetřením provedeným v roce 2016. Data byla popsána deskriptivní statistikou a Fisherovým exaktním testem ( $p < 0,05$ ).

**Výsledky:** Průměrný věk pacientů byl 79,2 let. Průměrná hmotnost byla 67,9 kg a průměrná hodnota BMI byla 24,3. Diabetes mellitus (DM) byl zjištěn u 11 (22,0 %) pacientů, nikotinismus u 2 pacientů (4 %) a probíhající infekce u 2 pacientů (4,0 %). AP byla indikována všem pacientům. V 86,0 % případů byl jako předoperační ATB podán cefazolin, v 8,0 % byl zvolen klindamycin a v 6,0 % případů byl zvolen amoxicilin klavulanát. U 14 pacientů (28,0 %) bylo pokračováno v podávání ATB po skončení výkonu. Volba ATB pro AP a dávka byla v 88,0 % případů shodná s metodickým pokynem nemocnice. Načasování AP bylo v 56,0 % případů v optimálním časovém intervalu. V 96,0 % případů bylo pokračování podávání ATB ukončeno do 24 hodin od chirurgického výkonu. U sledovaných parametrů bylo zaznamenáno zvýšení adherence k metodickému pokynu nemocnice.

**Závěr:** Výsledky naznačily, že díky provedeným intervencím je AP na daném oddělení prováděna statisticky významně častěji v souladu s platnými doporučeními. Klíčovou roli sehrálo zejména každodenní poskytování klinicko-farmaceutické péče.

**Klíčová slova:** antibiotická profylaxe, zlomenina proximálního femuru, osteosyntéza.

# Abstract

Analysis of antibiotic prophylaxis in patients with osteosynthesis of the proximal femur

**Author:** Anna Bařková

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

**Consultant:** Mgr. Markéta Dlouhá

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

**Introduction and aims:** This work is part of the continuous monitoring of antibiotic prophylaxis (AP) at the Department of Traumatology, University Hospital. The aim was to analyze and compare key parameters of AP in osteosynthesis of pertrochanteric fractures with the previous investigation and the methodological guidelines of the University Hospital.

**Methods:** This retrospective cross-sectional study took place from 1<sup>st</sup> April 2019 to 31<sup>st</sup> March 2020 at the Department of Traumatology at the University Hospital. AP was analyzed in 50 patients above 18 years of age and who underwent a pertrochanteric fracture of the proximal femur. Data was collected with a form, prepared in cooperation with the Department of Medical Microbiology, physicians and clinical pharmacists of the University Hospital. Information on the patient, surgery, indication of AP, selected antibiotic/chemotherapeutic (ATB) and its dose, time, route of administration, as well as the size, number and interval of administered postoperative doses and postoperative complications were collected. The data were analyzed in the context of the hospital's methodological guideline and compared with the survey conducted in 2016. The data were analyzed with descriptive statistics and Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The mean age of the patients was 79.2 years. The average weight was 67.9 kg and the average BMI was 24.3. Diabetes mellitus (DM) was found in 11 (22,0 %) patients, nicotine use in 2 patients (4,0 %) and ongoing infection in 2 patients (4,0 %). AP was indicated to all patients. In 86% of cases, cefazolin was given as preoperative ATB, clindamycin was chosen in 8,0 %, and amoxicillin-clavulanate was chosen in 6% of cases. AP was continued after a surgical procedure in 14 patients (28,0 %). The choice of ATB for AP and dose was in 88,0 % of cases identical to the hospital guideline. The timing of AP was in the optimal time interval in 56,0 % of cases. In 96,0 % of cases, ATB administration was discontinued within 24 hours after surgery. An increase in adherence to the hospital guidelines was noted in study parameters.

**Conclusion:** The results indicated that due to the performed interventions, the AP in the given department performs statistically significantly more often following the valid recommendations. The day-to-day provision of clinical and pharmaceutical care, in particular, played a key role.

**Keywords:** antibiotic prophylaxis, proximal femur fracture, osteosynthesis.

# 1 Úvod a cíl

U více než 13 000 pacientů byla v roce 2016 v České republice zaznamenána zlomenina proximálního femuru. I přes pokročilou operační techniku je mortalita během prvního roku po této zlomenině vysoká.<sup>1</sup> Počet pacientů přijatých k hospitalizaci pro zlomeninu proximální části femuru se zvyšuje, přičemž více než polovinu těchto zlomenin tvoří zlomeniny trochanterického masivu. Tento nárůst pravděpodobně souvisí s prodlužující se délkou života, a tedy i zvyšujícím se počtem komorbidit souvisejících s věkem, jako je například postmenopauzální a senilní osteoporóza.<sup>2</sup>

Tento typ zlomeniny je nejčastěji řešen pomocí osteosyntézy, tedy chirurgického výkonu s implementací cizorodého materiálu, což vytváří riziko pro vznik povrchové, hluboké incizní či orgánové infekce. K zabránění těchto komplikací se před operačním výkonem podává antibiotická profylaxe, která, je-li podána správně, snižuje nejen strádání pacienta, prohlubování antibiotické rezistence, ale také náklady na prodlouženou hospitalizaci a terapii pacienta.

Tato práce je součástí kontinuálního sledování antibiotické profylaxe na oddělení traumatologie fakultní nemocnice. Cílem bylo analyzovat antibiotickou profylaxi u osteosyntéz pertrochanterických zlomenin a provést srovnání s předchozím šetřením a metodickým pokynem fakultní nemocnice.



## 2 Teoretická část

### 2.1. Metodika rešerše

Pro zpracování rešerše v části 2.2. byla použita bibliografická databáze PubMed a odborné knihy publikované českými autory. V databázi PubMed bylo vyhledáváno pomocí tezauru Medical Subject Heading (MeSH). Klíčová slova byla spojena pomocí operátorů AND nebo OR:

1. Antibiotic prophylaxis [MeSH Terms].
2. Fracture osteosynthesis [MeSH Terms] OR osteosyntheses, fracture [MeSH Terms].
3. Trochanteric fractures [MeSH Terms] OR fractures, trochanteric [MeSH Terms].
4. Hip fractures [MeSH Terms].

Pro vyhledávání v databázi PubMed byly použity filtry „Humans“ a „English“ a následující kombinace klíčových slov zmíněných výše.

- a) 1. AND 2.: Bylo nalezeno 67 článků.
- b) 1. AND 2. AND 3.: Bylo nalezeno 12 článků.

Údaje o jednotlivých antibiotických a chemoterapeutických (ATB) v části 2.3. byly čerpány z faktografických databází Micromedex, UpToDate, LactMed. Dále ze Souhrnu údajů o přípravku (SPC) dostupných na webové stránce Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a z odborných publikací českých autorů.

Pro část 2.4. byly použity články, které byly nalezeny pomocí následujících kombinací klíčových slov zmíněných výše.

- a) 1. AND 2. AND 3.: Bylo nalezeno 12 článků.
- b) 1. AND 2. AND 4.: Bylo nalezeno 12 článků.

Články nalezené po zadání kombinací a) a b) byly shodné.

České články byly vyhledány pomocí Google Scholar pomocí klíčových slov „zlomeniny proximálního femuru“ a „antibiotická profylaxe“.

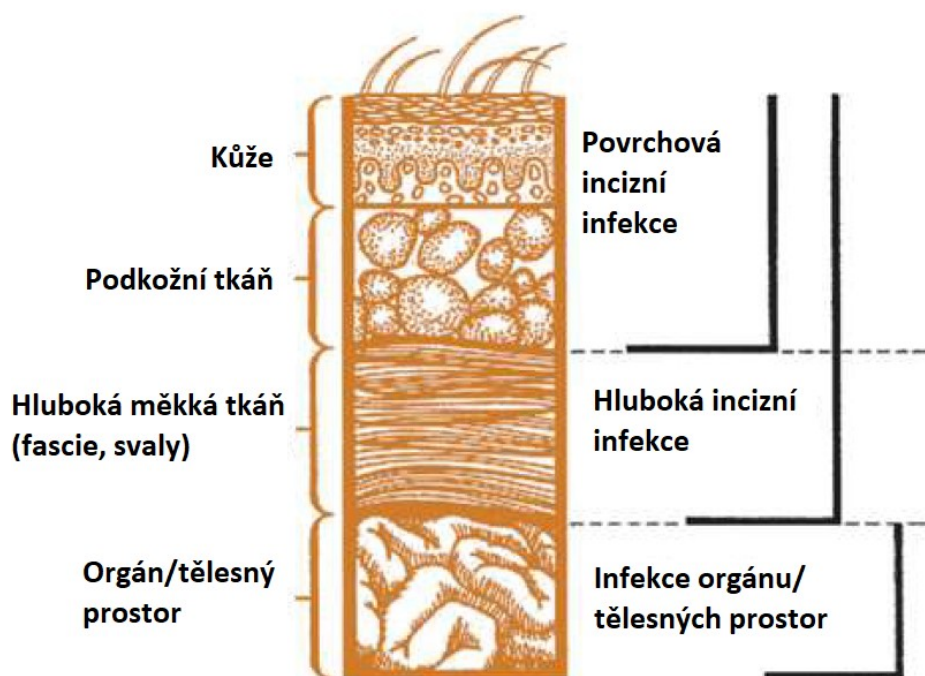
Z odborných publikací byly použity následující tituly:

1. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici (Jindrák, V., D. Hedlová, P. Urbášková., Mladá fronta a.s., 2014).<sup>3</sup>
2. Antibiotika v chirurgických oborech (Adámková V. et al., Mladá Fronta a.s., 2016).<sup>4</sup>
3. Antibiotika (Beneš J., Grada Publishing a.s., 2018).<sup>5</sup>
4. Farmakologie (Švihovec J, Butlas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. Praha (CZ): Grada Publishing a.s., 2018)<sup>6</sup>

## 2.2. Antibiotická profylaxe v chirurgii

Antibiotická profylaxe (AP) je definována jako podání vybraného antibiotika/chemoterapeutika (ATB), jehož cílem je snížení výskytu infekcí v místě operačního zákroku. V chirurgii se jedná o prevenci infekce v místě chirurgického výkonu (surgical site infection, SSI). AP má být použita před chirurgickými výkony u operačních ran, které jsou klasifikované jako čisté, čisté kontaminované a u kterých je implementován cizorodý materiál.<sup>3,7,8,9</sup> Neměla by být používána rutinně pro všechny chirurgické výkony, které jsou čisté a bez použití implantátu, nicméně vždy je třeba zhodnotit závažnost možné komplikující infekce, která má vliv na zdravotní stav pacienta i na náklady spojené s terapií.<sup>10</sup> Použití ATB u ran, které jsou kontaminované, znečištěné a infikované, je považováno za léčbu infekce nikoli za profylaxi.<sup>3,7,8,9,10</sup>

SSI lze rozdělit na povrchové incizní infekce, hluboké incizní infekce a méně často se vyskytující infekce orgánů nebo tělesného prostoru, jak ukazuje Obrázek 1.<sup>3,8,11</sup> K incizní povrchové infekci může dojít do 30 dnů po chirurgickém výkonu a je pozorováno pouze zasažení kůže a podkoží v místě incize. Hluboká incizní infekce se může objevit do 30 dnů po výkonu, pokud nebyl použit implantát. Pokud je implantát přítomen, může dojít k infekci do 90 dnů po chirurgickém výkonu. Současně je infekce pozorována v místě prováděného výkonu a zasahuje hluboké měkké tkáně. Infekce orgánu či tělesného prostoru je pozorována do 30 dnů po chirurgickém výkonu, pokud nebyl použit implantát a do 90 dnů, pokud je implantát přítomen. Současně infekce zasahuje jiné orgány či tělesné prostory než incize, které byly otevřeny nebo s nimi bylo manipulováno během chirurgického výkonu.<sup>7,12</sup>



Obrázek 1: Příčný řez abdominální stěnou zobrazující klasifikaci infekcí v místě chirurgického výkonu, převzato a upraveno z DiPiro et al.<sup>13</sup>

Někteří autoři rozdělují AP v chirurgii podle účelu na primární, sekundární a eradikační.<sup>8,4</sup>

- Primární – účelem AP je snížení rizika vzniku nové infekce.
- Sekundární – účelem AP je snížit riziko rekurence infekce, s kterou byl již v minulosti pacient léčen.
- Eradikační – účelem AP je eradikace kmenu bakterií, který zatím jen kolonizuje kůži a sliznice pacienta, ale mohl by způsobit vážnou infekci.

Účelem AP je snížit riziko vzniku SSI, zamezit zanesení infekce do jiné části organismu, kde by mohlo dojít ke vzniku vážné infekce orgánů či tělesných prostor. Tím dochází ke snížení morbidit a mortality a zkracuje se délka pobytu v nemocnici (SSI prodlužuje hospitalizaci o 7–10 dní).<sup>3</sup> V neposlední řadě přispívá ke snížení nákladů na řešení těchto komplikací a ke snížení terapeutického používání ATB po operaci. Pokud je AP podávána správně, nedochází jen k zamezení výskytu SSI, ale také ke snížení incidence respiračních a urologických infekcí.<sup>3,4,7,8,9</sup> To však už není považováno za účel AP.<sup>3</sup>

Ideální AP by se měla obejít bez nežádoucích účinků a neměla by poškozovat střevní mikroflóru pacienta. Zvolené ATB by mělo mít antimikrobiální aktivitu proti nejpravděpodobněji přítomným druhům patogenů, mělo by být podáno ve správný čas a ve vhodné dávce, optimální délka podávání by měla být zvolena tak, aby šlo o co nejkratší, a přitom ještě efektivní interval, kvůli zamezení vzniku nežádoucích účinků, vzniku rezistence a šetření nákladů nemocnice.<sup>3,7,8</sup>

Principem podávání ATB před výkonem je udržení místa, kde se provádí chirurgický zákrok, prosté patogenů, a tím dochází ke snížení rizika SSI. V literatuře je také používán termín princip chráněného koagula.<sup>9</sup> ATB již není schopno proniknout do vytvořeného koagula, proto je důležité jej podat před porušením bariéry a začátkem krvácení.<sup>7,8,10</sup>

Z epidemiologického hlediska zaujímá SSI druhé až třetí místo mezi infekcemi spojenými se zdravotní péčí. Dvě třetiny SSI tvoří infekce v místě incize. Jednu třetinu pak tvoří infekce, které postihují okolní tkáň a orgány a ty jsou také zodpovědné za až 90 % úmrtí způsobených SSI.<sup>3</sup>

Klinická kritéria, která definují SSI, jsou následující:<sup>7,11,14</sup>

- purulentní (hnisavý) exsudát, vytékající z rány,
- pozitivní nález kultur z tekutin,
- klinický znak infekce (bolest, otok, zčervenání, zvýšená teplota) a pozitivní nález bakteriálních kultur nebo bez provedení screeningu kultur,
- diagnóza provedená chirurgem.

### 2.2.1. Rizikové faktory pro vznik SSI

Operační výkon je komplexní proces. Může být rozdělen na část předoperační, vlastní operaci (perioperační) a období pooperační. Každá tato část je spojena s rizikovými faktory (RF), které souvisí s pacientem nebo operačním výkonem.<sup>3</sup>

I když je AP důležitým faktorem, který snižuje procento případů SSI, nelze opomenout i další faktory jako jsou zkušenosti a strategie chirurga, délka operačního výkonu, prostředí operačního sálu a nemocnice, sterilizace operačních nástrojů či předoperační příprava. Ze strany pacienta je součástí předoperačních opatření také dobrá kompenzace komorbidit a RF. Jedná se především o diabetes mellitus (DM), omezení kouření a redukce hmotnosti u obézních pacientů.<sup>3,8,10</sup> Nicméně operace pacientů s proximální zlomeninou femuru, kterými se zabývá tato diplomová práce, je prováděna ještě v den úrazu, popřípadě druhý den.<sup>2,15</sup>

Před plánovaným výkonem je vhodné zjistit, zda pacient nemá infekci v jiném místě. Pokud je taková infekce objevena, jako například asymptomatická bakteriurie, je vhodné provést zaléčení místa.<sup>1</sup> Před plánovaným chirurgickým výkonem, u kterého je pravděpodobné, že SSI by mohla být způsobena *Staphylococcus aureus*, je doporučováno zvážit nazální dekolonizaci pomocí mupirocinu. Přihlédnout by se mělo k typu výkonu a k individuálním rizikovým faktorům pacienta. Den před operací nebo v den operace by pacient měl podstoupit důkladnou koupel či sprchování a použít mýdlo.<sup>16</sup> Ochlupení se odstraňuje pouze tam, kde je to nezbytné a nikdy ne žiletkou. Lze využít profesionální strojek na stříhání vlasů a ochlupení před operací.<sup>3,8,10,11,17</sup>

K přípravě operačního pole se využívají dezinfekční přípravky na bázi jódu a chlorhexidinu. Při dezinfekci se postupuje od čistého místa k nečistému.<sup>3,11</sup> Od místa incize se krouživými pohyby postupuje do všech stran do vzdálenosti 15–20 cm. Použitý tampon se již nesmí použít znova. Dezinfekce se neotírá, ale musí zaschnout. Tuto přípravu provádí lékař či sestra po dezinfekci rukou a za použití sterilních rukavic. Operační sál má být místo s minimálním pohybem osob a dostatečnou výměnou vzduchu. Zamezit by se mělo nadbytečnému otevírání a zavírání dveří. Po operaci se rána zajistí vhodným krytím, které se ve většině případů nechává maximálně 48 hodin.<sup>3,10</sup>

Mezi rizikové faktory související s pacientem jsou řazeny:<sup>3,8,11</sup>

- Vyšší věk, který je obecně spojen s větším počtem komorbidit a sníženou schopností obrany proti infekci.
- Komorbidity, jejichž vliv na pacienta lze popsat pomocí tzv. ASA skóre (American Society of Anaesthesiologists).<sup>14,18,19</sup> Jde o ukazatel celkového stavu pacienta, přičemž ASA 1 značí normálního zdravého pacienta, ASA 2 ukazuje na pacienta s lehkým systémovým onemocněním, ASA 3 označuje pacienta s těžkým systémovým onemocněním, ASA 4 je pro pacienta s těžkým systémovým onemocněním, kvůli kterému je trvale v ohrožení života, a ASA 5 značí morbidního pacienta, který by pravděpodobně nepřežil bez operace.<sup>3</sup>
- Nazální nosičství *Staphylococcus aureus*. Studie z roku 2017 z Anglie, která hodnotila 400 pacientů podstupujících ortopedickou operaci, ukázala, že chybějící údaje o možné kolonizaci MRSA před operací zvyšovaly riziko vzniku SSI způsobené MRSA. Pokud před chirurgickým výkonem nejsou výsledky o možné kolonizaci dostupné nebo pokud pacient je či byl nosičem MRSA, doporučili autoři použití glykopeptidu (například teikoplaninu) pro účely AP.<sup>20</sup> Doporučený postup pro prevenci SSI vydaný v roce 2016 Světovou zdravotnickou organizací

(WHO) doporučuje použití nazální masti s obsahem 2 % mupirocinu pro nosiče *Staphylococcus aureus*.<sup>17</sup>

- DM, který snižuje obranyschopnost pacienta, způsobuje změny ve funkci bílých krvinek, vaskulární změny a také perioperační hyperglykémii.<sup>21</sup> Dle doporučeného postupu Center for Disease Control by měla být glykémie měřena během operace a hodnoty by měly být pod 11,11 mmol/l u pacientů s i bez DM.<sup>16</sup>
- Obezita, která představuje problém při dávkování u AP a také způsobuje nedostatečný krevní průtok. Studie, která sledovala 591 pacientů, kteří podstupovali chirurgický zákrok mezi lety 2008 a 2009 ukázala, že ačkoli pro popis obezity se často používá Body mass index (BMI) (hodnoty  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), procento tělesného tuku (u žen  $\geq 25 \%$ , u mužů  $\geq 31 \%$ ) se ukazuje být lepším indikátorem rizika pro vznik SSI. U sledované populace hodnocené podle procenta tělesného tuku stouplо riziko vzniku SSI obézních pacientů oproti neobézním pacientům pětkrát.<sup>22</sup>
- Nikotinismus je rizikovým faktorem, protože nikotin snižuje krevní průtok, přívod kyslíku, a tak i oddaluje hojení rány. Některé studie uvádějí, že zanechání kouření v řádu týdnů před operací může snížit riziko SSI.<sup>18,23</sup>
- Delší předoperační hospitalizace.
- Imunosupresivní terapie.
- Infekce v jiné části těla či asymptomatické osídlení bakteriemi představuje riziko, protože může dojít ke kontaminaci.
- Operační výkon provedený v nedávné minulosti.

RF spojené s výkonem jsou významněji ovlivnitelné než RF související s pacientem. Patří mezi ně:<sup>1,8,11,</sup>

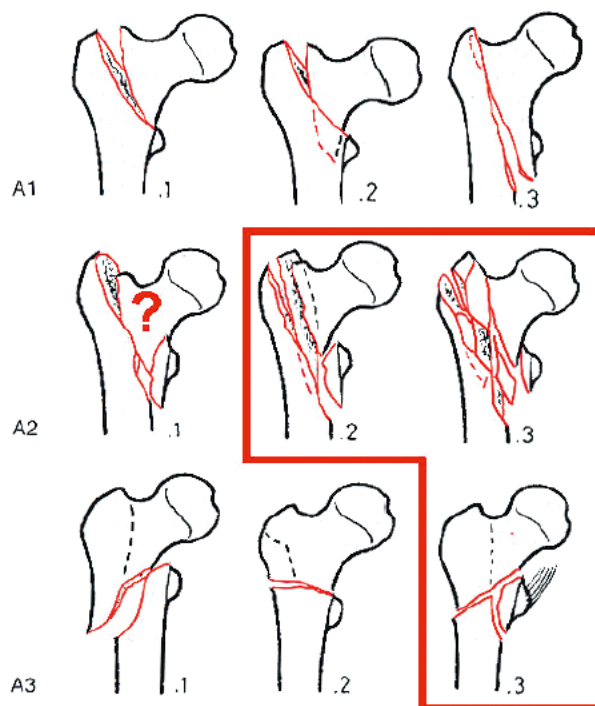
- Nedostatečná předoperační očista pacienta (koupel s běžným mycím prostředkem).
- Předoperační holení operačního pole pomocí žiletky.<sup>19</sup>
- Nepodání nebo chybné podání AP.
- Chyby personálu v hygieně rukou, používání ústenek a empírů.
- Intenzita provozu personálu na operačním sále.<sup>19</sup>
- Prodloužená doba výkonu.
- Implantace cizorodého materiálu.

## 2.2.2. Zlomeniny proximálního femuru a jejich terapie

### 2.2.2.1. Pertrochanterické zlomeniny

Trochanterická oblast, která se nachází v proximální části femuru, je tvořena trochanterem major a trochanterem minor. Klasifikace AO (*Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen*) rozlišuje dvě skupiny (31–A1 a 31–A2), pro které je typická lomná linie od velkého k malému trochanteru v oblasti zvané linea intertrochanterica. Třetí skupina (31–A3) označuje intertrochanterické zlomeniny, které začínají pod tuberculum vastoadductorium a šikmo vzhůru prochází k malému trochanteru, jak

naznačuje Obrázek 2.<sup>2,25</sup> I když tyto zlomeniny mají obecně dobrou tendenci k hojení, důležitou roli hrají také faktory jako například kvalita kosti či stabilita zlomeniny.<sup>2,18,24,25</sup>



**Obrázek 2: AO klasifikace trochanterických zlomenin, převzato a upraveno z Douša et al.<sup>2</sup>**

31–A1: jednoduché petrochanterické zlomeniny (2fragmentové), 31–A2: vícefragmentové petrochanterické zlomeniny. 31–A3: intertrochanterické zlomeniny. Nestabilní zlomeniny jsou uvnitř obrazce. Zlomenina typu A2.1 je potenciálně nestabilní. Kost = Femur = 3, Segment = Proximální = 1, Typ = A1 = jednoduchá petrochanterická zlomenina, A2 = vícefragmentová petrochanterická zlomenina.

Náklady na léčbu zlomenin proximálního femuru představují až 72 % nákladů na řešení všech typů zlomenin.<sup>26</sup> Se zlomeninou v oblasti kyčle se každoročně potýká v České republice až 12 000 osob s průměrným věkem 77 let.<sup>26</sup> Nejčastěji se jedná o ženy ve věku kolem 80 let. Úraz se většinou stane již při běžném pádu, tedy bez většího násilí. Malé procento pacientů se zlomeninou proximálního femuru tvoří i mladší jedinci. U nich je nejčastější příčinou tzv. high-energy trauma, což jsou především autonehody a sportovní úrazy.<sup>18</sup> Cílem léčby je u starších pacientů záchrana života u mladších obnova kyčelního kloubu.<sup>26</sup> Mezi historicky první pacienty se zlomeninou v oblasti krčku femuru patřil i zakladatel Univerzity Karlovy, Karel IV.<sup>27</sup>

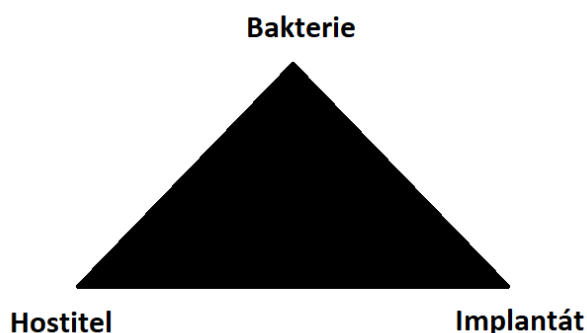
#### 2.2.2.2. Osteosyntézy s cizorodým materiálem

Osteosyntéza je operační výkon, při kterém dochází ke stabilizaci kostních fragmentů pomocí implantátů.<sup>28</sup> Petrochanterické zlomeniny jsou v současné době nejčastěji řešeny osteosyntézou pomocí proximálního femorálního hřebu označovaného zkratkou PFN.<sup>2,24</sup> Typ implantátu je volen podle typu zlomeniny. U pacientů, kteří zároveň trpí těžkou artrózou, se ve výjimečných případech

přistupuje k aloplasticé.<sup>24,26</sup> Použití AP je oprávněné u ortopedických operací, mezi které patří i osteosyntéza s cizorodým materiálem.<sup>7</sup>

Infekce implantátu je způsobena interakcí faktorů souvisejících s patogenem, implantovaným materiálem a pacientem, jak ukazuje Obrázek 3. Nejdůležitější roli při tom hraje patogen.<sup>29,30</sup> V patogenezi infekce spojené s cizorodým materiálem hraje důležitou roli tvorba biofilmu, který se vytváří na jeho povrchu. Nejčastějšími druhy, které způsobují infekci ortopedického materiálu, jsou *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus aureus*.<sup>11,30</sup> *Staphylococcus epidermidis* využívá k přilnutí k povrchu materiálu nescifické faktory (například hydrofobicitu, elektrostatické síly) nebo specifické adheziny. Poté následuje akumulční fáze, kdy bakterie přilnou k sobě pomocí intercelulárních polysacharidových adhezínů a vytvoří biofilm. *Staphylococcus aureus* využívá na rozdíl od *Staphylococcus epidermidis* tkáňové ligandy hostitele (například fibrinogen, kolagen).<sup>30</sup> V těchto biofilmech mikroorganismy rostou. Společně žijí v extracelulární matici připojené k povrchu cizorodého tělesa a po vyčerpání metabolických látek a nahromadění odpadních produktů se dostávají do stacionárního stavu, což je činí ještě odolnějšími.<sup>29</sup> Cizí tělesa navíc zůstávají bez krevní mikrocirkulace, což je zásadní pro obranu hostitele a dodání ATB. Biofilm ztěžuje pronikání ATB do rány a přispívá tak k antimikrobiální rezistenci.<sup>7,29</sup> Dalšími patogeny, které jsou zodpovědné za infekce ortopedického materiálu, jsou kožní difteroidní tyčinky či *Propionibacterium acnes*. Setkat se lze i s kvasinkami.<sup>3,29</sup>

Infekce implantátu souvisí i s použitým materiálem, přičemž obecně platí, že syntetické materiály jsou více náchylnější než biomateriály a zdrsňený povrch je více náchylný než hladký. Různé bakterie osidlují implantát různými způsoby. A stejně tak ten samý kmen bakterií může osidlovat různé materiály různým způsobem. A nakonec stejný kmen bakterií může osidlovat stejný materiál různým způsobem v závislosti na podmínkách (například teplota, hydrofilita prostředí).<sup>30</sup> Závažnost poškození okolní měkké tkáně se však zdá být důležitějším faktorem, který má vliv na propuknutí infekce, než výběr samotného implantátu.<sup>31</sup>



**Obrázek 3: Faktory ovlivňující patogenezi infekce spojené s implantátem, převzato a upraveno z Darouiche et al.<sup>30</sup> Patogeneze infekce spojené s implantátem, která je soustředěna okolo mnohostranné interakce faktorů souvisejících s bakteriemi, implantátem a hostitelem.**

Již méně než 100 kolonií tvořících jednotky (colony forming unit, CFU) *Staphylococcus aureus* mohou způsobit infekci asociovanou s cizorodým materiálem, a proto i navzdory správné aseptické chirurgické

praxi mohou vznikat persistentní infekce v místě chirurgického zákroku. Z tohoto důvodu je i u čistých ran s implementací cizorodého materiálu AP indikována.<sup>3,29</sup>

Jako prevence infekce spojené se zavedením cizorodého materiálu se objevily studie s implantáty potahovanými ATB vrstvou. Některé studie ukázaly, že jejich použití snižovalo riziko bakteriální kolonizace implantátu u operací s omezeným krevním prouděním a s nižší koncentrací profylakticky použitého ATB v krevním oběhu.<sup>32,33</sup>

V přehledovém článku publikovaném *Schmidmaier et al.* v roce 2006 byl uveden případ, kdy, 8 pacientů bylo léčeno implantátem vyrobeným z polymeru kyseliny D, L-mléčné s gentamicinem. Výsledky ukázaly, že tyto implantáty by mohly sloužit jako podpora systémově podané AP. Nicméně pro malý počet dostupných klinických dat byla uvedena nutnost dalšího výzkumu.<sup>34</sup>

Pozdější studie z roku 2015 skupiny *Romanò et al.* shrnula možnosti ATB potahovaných implantátů, které by měli sloužit jako prevence vytvoření biofilmu na cizorodém materiálu. Jednou z uvedených možností byl postup, kdy je materiál pasivně potažen antimikrobiální látkou, která se neuvolňuje do okolních tkání. Druhou zmíněnou možností bylo aktivní potahování s kombinací farmakologicky aktivních antimikrobiálních látek (například stříbro, zinek, selen, ATB). Třetí uvedenou alternativou byly lokálně aplikované nosiče ATB. Studie uvedla, že ačkoli výzkum v této oblasti prodělal velký pokrok, řada technologií je v pre-klinické fázi a pro širší použití v klinické praxi je stále třeba vyřešit množství nesrovnalostí a provést randomizovanou kontrolovanou studii (RCT).<sup>35</sup>

Technologie krátkodobé lokální ochrany implantátu je založena na faktu, že bakteriální kolonizace cizorodého materiálu se objeví již během prvních hodin, a že krátkodobá profylaxe byla prokázána stejně účinnou v porovnání s dlouhodobou. Tato lokální ochrana by tedy mohla vyhrát „závod k povrchu materiálu“ s bakterií a zároveň přispět ke snížení rizika vzniku nežádoucích účinků. Použitý materiál (hyaluronan a polymer kyseliny D, L-mléčné) je navíc biodegradovatelný do 72 hodin a schopný uvolnit ATB typu glykopeptidů, aminoglykosidů a fluorochinolonů.<sup>35,36</sup>

V roce 2016 *Malizos et al.* publikoval prospektivní RCT, která proběhla v 5 evropských ortopedických centrech na 256 pacientech podstupujících osteosyntézu uzavřené zlomeniny. Část pacientů dostávala implantát s antimikrobiálním potahem a část bez něj. V kontrolní skupině se objevilo 6 případů SSI k 0 případům ve skupině s antimikrobiálním potahem.<sup>36,37</sup>

### 2.2.3. Volba racionální antibiotické profylaxe

Volba vhodného ATB patří mezi hlavní zásady racionální AP. Zvolené ATB by mělo být baktericidní a mělo by mít antimikrobiální spektrum, které zahrnuje nejčastější patogeny způsobující SSI. Antimikrobiální spektra jednotlivých antibiotik shrnuje Tabulka 1. ATB je vhodné aplikovat nitrožilně pro spolehlivé a rychlé dosažení dostatečné a předvídatelné koncentrace v místě zákroku. Dále by se zvolené ATB mělo vyznačovat rychlým nástupem účinku po intravenózním podání (*i. v.*), delším biologickým poločasem a nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny. Neméně podstatnou roli při výběru ATB hraje cena.<sup>3,8,9,16</sup>



**Tabulka 1: Antimikrobiální spektrum antibiotik používaných v chirurgické profylaxi převzato a upraveno z Jindrák et al.<sup>3</sup>**

antibiotikum	Stafylokoky	MRSA	Enterokoky	Enterobakterie	Anaeroby
<b>cefazolin</b>	+++	0	0	+	0
<b>vankomycin</b>	+++	+++	+++	0	+
<b>metronidazol</b>	0	0	0	0	+++
<b>gentamicin</b>	+++	+	+	+++	0
<b>klindamycin</b>	+++	+	0	0	+++

Poznámka: MRSA meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*; +++ spolehlivá účinnost, + nejistota či variabilní účinnost, 0 neúčinnost; pro koaguláza-negativní stafylokoky rezistentní k oxacilinu platí stejné hodnoty jako pro MRSA.

Další zásadou racionální AP je zajištění baktericidní účinnosti antibiotika v operačním poli po celou dobu trvání operace. K dosažení této zásady je třeba podat předoperačně dostatečně velkou dávku a se správným načasováním.<sup>3,4,7,8,9</sup>

Pro pacienty s již zavedeným protetickým implantátem, kteří podstupují invazivní operaci, není žádný důkaz, že AP zabraňuje vzniku infekce tohoto implantátu (výjimku mohou tvořit pacienti, u kterých je AP podána jako prevence endokarditidy).<sup>8</sup>

Doporučený postup American Society of Health System Pharmacists uvedl, že pokud je pacient léčen s ATB kvůli jiné infekci a zároveň bude podstupovat chirurgickou operaci, u které je AP aplikována, měla by být podána dávka a typ ATB, který se standardně v AP u daného výkonu používá. Pokud je ATB, které bylo použito pro terapii infekce, vhodné k použití v AP, měla by být podána další dávka tohoto ATB do 60 min před incizí s ohledem na farmakokinetický profil zvoleného ATB. Pokud terapeuticky použité ATB není vhodné, mělo by být aplikováno ATB vhodné pro AP.<sup>8</sup>

Pro osteosyntézu proximálního femuru se standardně využívá 1 a 2. generace cefalosporinů.<sup>3,4,7,8,9,11,31</sup> Jejich výhodou je i fakt, že některé zástupce cefalosporinů (například cefazolin, cefuroxim) lze vyčlenit pouze pro účely AP.<sup>3</sup> Lékem volby je cefazolin, který má nejvíce studií dokazujících jeho účinnost. Výhodou je i jeho dobrý bezpečnostní profil, cena, antimikrobiální spektrum, které zahrnuje bakterie způsobující infekce v chirurgii, a vhodná délka biologického poločasu. Alternativou k cefalosporinům je vankomycin a klindamycin.<sup>3,7,8,11,4,31</sup> Vankomycin by neměl být rutinně používán pro AP, výjimku tvoří situace, kdy je například pacient kolonizován MRSA.<sup>8,11,29</sup>

Terapeutická doporučení nejsou vhodná pro všechny klinické případy a pro každé zdravotnické zařízení. Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být zváženo zdravotníkem s ohledem na daného pacienta a na specifické faktory zdravotnického zařízení, jako je například lokální rezistence na určité ATB.<sup>8</sup>

### 2.2.3.1. Načasování antibiotické profylaxe

V roce 1961 publikoval *Burke* studii, ve které popsal, že existuje určitá krátká doba, během které lze pomocí ATB potlačit vyvíjející se stafylokokovou infekci. Tato doba začíná momentem, kdy bakterie získá přístup do tkáně, a končí 3 hodiny poté. ATB tedy vykazují maximální potlačení infekce, pokud jsou podány před přístupem do tkáně. Další studie toto tvrzení potvrdily.<sup>38,39</sup>

V roce 1979 skupina *Pollard et al.* publikovala prospektivní RCT, která porovnávala podávání ATB ve dvou režimech při totální náhradě kyčle. Části pacientů byl před operací podán cefaloridin a pokračovalo se po 12 hodin. Druhé části pacientů byl před operací podán flucloxacilin a pokračovalo se dalších 14 dní. Oba režimy prokázaly stejnou účinnost.<sup>40</sup>

V roce 1992 skupina *Classen et al* publikovala prospektivní studii, ve které hodnotili načasování AP u 2847 pacientů. Hodnocené režimy podání AP byly 2–24 hodin před incizí, 0–2 hodiny před incizí, do 3 hodin po incizi a 3–24 hodin po incizi. Byla-li podána dávka ATB příliš brzy (více než 2 hodiny před výkonem) nebo příliš pozdě (více než 3 hodiny po výkonu), zvýšilo se riziko SSI až šestkrát. Autoři doporučili podání AP 60 min před výkonem.<sup>29,41</sup>

V roce 1996 byla publikována RCT skupinou *Boxma et al.*, ve které celkovému počtu 2195 pacientů s uzavřenou zlomeninou byla podávána jedna preoperační dávka 2 g ceftriaxonu nebo placebo. V závěru uvedli, že jednodávkový režim výrazně snižoval incidenci infekce rány po operaci.<sup>42</sup>

Obecně je doporučováno podat dávku ATB 30 až 60 min před incizí.<sup>7,8,26,29,43,44</sup> U jednotlivých antibiotik je však třeba respektovat biologický poločas, například podání vankomycinu by mělo začít nejméně 120 min před výkonem. Shrnutí ukazuje Tabulka 2. Perioperační dávku je třeba podat u stavů, při kterých dochází ke snížení sérové koncentrace ATB. Jedná se o déle trvající výkony, které časově překonají délku dvou biologických poločasů ATB a u operací, kdy došlo ke krevní ztrátě nad 1,5 l a bylo třeba krev doplnit. Perioperační dávku může být nutno doplnit při rozsáhlých popáleninách. Je třeba dodržet podání ve správném časovém intervalu, který je roven dvojnásobku biologického poločasu ATB.<sup>3,2,8</sup>

Pokud je používána tlaková manžeta, je doporučeno podat ATB nejméně 10 min před jejím nafouknutím.<sup>29</sup> Nicméně v roce 2008 publikovala skupina *Soriano et al.* RCT, ve které porovnávala dva režimy AP u 908 pacientů postupujících totální náhradu kolenního kloubu. Jedna skupina pacientů dostávala 1,5 g cefuroximu 10–30 min před nafouknutím tlakové manžety a placebo 10 min před jejím uvolněním. Druhá skupina dostávala placebo 10–30 min před nafouknutím tlakové manžety a 1,5 g cefuroximu 10 min před jejím uvolněním. Výsledek ukázal, že mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl v míře vzniku SSI.<sup>8,45</sup>

**Tabulka 2: Dávkování profylakticky používaných antibiotik převzato a upraveno z Jindrák et al.<sup>3</sup>**

antibiotikum	dávka	podání před zákrokem	poločas (hodiny)	perioperační podání (interval od 1. dávky v hodinách)
cefazolin	2 g	30–60 min	1–2	4
vankomycin	15 mg/kg	120 min	4–8	není nutné
klindamycin	600–900 mg	20–60 min	2–4	6
gentamicin	5 mg/kg	30–60 min	2–3	není nutné
metronidazol	0,5–1 g	30–60 min	6–8	není nutné

Poznámka: U pacientů s váhou nad 120 kg je třeba navýšit dávky. Pacientům s renální insuficiencí není třeba měnit velikost dávky, ale také není třeba podávat perioperační dávku. Velikost perioperační dávky je stejná jako u dávky předoperační.

Metaanalýza z roku 2004 hodnotila 15 RCT, ve kterých byly zahrnuty i trochanterické zlomeniny. Z výsledků vyplynulo, že interval podávání ATB po delší dobu než 24 hodin nebyl více efektivní než interval do 24 hodin.<sup>46</sup> Stejně stanovisko bylo v roce 2010 publikováno v metaanalýze Cochrane Library.<sup>47</sup>

AP by měla být co nejkratší. Studie se shodovaly, že to znamená pokrytí doby, kdy je pacient na operačním sále. Jestliže je ale AP podávána i po skončení operace, neměla by překročit 24 hodin,<sup>3,7,8,26,29,39,48,43,44</sup> a to bez ohledu na přítomnost intravaskulárního katétru nebo drénu.<sup>8</sup> V některých případech, jako jsou například výkony na otevřeném srdci v kardiouchirurgii, může být podání AP prodlouženo nad 24 hodin.<sup>3,8,44</sup>

Pooperační podávání ATB nemá oporu ve studiích pro zákroky, které jsou klasifikované jako čisté nebo čisté-kontaminované ani za přítomnosti drénu.<sup>7,3,16</sup> Naopak by mohlo dojít k rozvoji antimikrobiální rezistence, zvyšuje se riziko infekce *Clostridium difficile* (CDI) a také riziko akutního renálního selhání (AKI).<sup>7</sup> Studie z roku 2017 publikovaná Bernatz et al. uvedla, že pokud podávání ATB přesahovalo 24 hodin po operaci, zvýšila se pravděpodobnost vzniku CDI 3,34krát. Proto bylo doporučeno omezit použití ATB na perioperační období, pokud je to možné.<sup>49</sup>

V roce 2019 skupina Branch et al. publikovala multicentrickou retrospektivní kohortovou studii, která měla za cíl charakterizovat spojitost mezi délkou profylaxe a SSI, CDI a AKI. Trvání pooperační AP bylo do 24 hodin, 24–48 hodin, 48–72 hodin a více než 72 hodin. Prodloužené trvání AP nevedlo k snížení rizika SSI a bylo spojené s vyšší pravděpodobností CDI a AKI. Toto zjištění tedy podpořilo stanovisko, že záleží na každém dni a že snižování počtu dní AP vede ke snížení nežádoucích událostí bez zvýšení rizika vzniku SSI.<sup>50</sup>

### 2.2.3.2. Antibiotická profylaxe u otevřených zlomenin

Incidence infekce po fixaci otevřené zlomeniny může přesáhnout i 30 %. Naopak incidence infekce po fixaci uzavřených zlomenin je obecně nižší, 0,5–2 %.<sup>29</sup>

Přítomnost infekce v otevřené zlomenině se zvyšuje se závažností zlomeniny. Otevřené zlomeniny lze klasifikovat podle Gustilo-Andersonovy škály, kterou později upravil *Gustilo et al.*, a to následovně.<sup>31,51</sup>

- Typ I – otevřená zlomenina s otevřenou ránou menší než 1 cm.
- Typ II – otevřená zlomenina s tržnou ránou větší než 1 cm s minimálním postižením měkké tkáně.
- Typ IIIA – otevřená segmentovaná zlomenina s rozsáhlým poškozením měkkých tkání a s kontaminací.
- Typ IIIB – extenzivní poškození měkkých tkání s těžkou kontaminací a rozdrobněním kosti.
- Typ IIIC – zlomenina je doprovázena poškozením artérie.

U otevřených zlomenin stupně III dochází i k rozsáhlému poškození měkkých tkání. To znamená, že chirurgický zákrok je prováděn v silně kontaminovaném prostředí, a proto se nejedná o AP ale o terapii.<sup>29,31</sup>

V roce 1974 skupina *Patzakis et al.* uvedla RCT s 310 pacienty. Ti byli náhodně rozděleni do 3 skupin a každá skupina dostávala po 10 dní profylakticky penicilin a streptomycin, cefalotin nebo placebo. Statisticky signifikantní rozdíl byl shledán mezi skupinou s cefalotinem a skupinou s placebem nikoli však ve skupině s penicilinem a streptomycinem.<sup>51,52</sup>

V roce 1987 zveřejnili *Braun et al.* studii, která informovala o dvojité slepé placebem kontrolované RCT provedené na klinice v Basileji ve Švýcarsku. Na závěr této studie autoři doporučili preventivní terapii za použití ATB, kdy bylo signifikantně sníženo riziko SSI po podání kloxacilinu (úzkospektré ATB) oproti skupině s placebem.<sup>53</sup>

V roce 1991 skupina *Wilkins et al.* doporučila pro otevřené zlomeniny typu I a II antimikrobiální terapii trvající 3 dny. Pro otevřené zlomeniny typu III byla doporučena délka terapie 5 dní. Pokud byl však prováděn sekundární zákrok, jako je například transplantace kostního štěpu nebo vnitřní fixace, bylo doporučeno prodloužení podávání antimikrobiální terapie o 72 hodin.<sup>54</sup>

Skupina *Zalavras et al.* ve své práci z roku 2007 doporučila režim zahrnující použití první generace cefalosporinů (například cefazolin), která je aktivní proti grampozitivním bakteriím v kombinaci s aminoglykosidy (například gentamicin, tobramycin), které vykazují aktivitu proti gramnegativním bakteriím.<sup>31,32</sup> Doporučená délka terapie byla 3 dny. Pokud byla však následně prováděna například transplantace kožního štěpu, bylo doporučeno, na základě zjištěných bakteriálních kultur, prodloužení podávání vhodného ATB o 3 dny.<sup>31</sup> Jako náhrada aminoglykosidových ATB byly doporučovány fluorochinolony, aztreonam nebo například třetí generace cefalosporinů.<sup>31</sup> Jako alternativa při alergii na  $\beta$ -laktámová ATB bylo doporučováno podání klindamycinu či aztreonamu.<sup>32</sup>

Nicméně již v roce 1988 skupina *Dellinger et al.* publikovala studii, ve které 248 pacientům s otevřenou zlomeninou horní či dolní končetiny byl podáván buď cefonicid po dobu jednoho dne, nebo po dobu 5 dnů nebo cefamandol po dobu 5 dnů. Studie ukázala, že krátkodobé podání ATB nebylo oproti dlouhodobému méně účinné.<sup>55</sup> Stejně stanovisko podpořila ve svém článku z roku 2006 skupina *Okike et al.*, která na svém pracovišti doporučila 1 g cefazolinu každých 8 hodin po dobu 24 hodin po uzavření rány. Pro otevřené zlomeniny typu III. doporučili gentamicin, dávkovaný podle aktuální hmotnosti nebo 500 mg levofloxacinu každých 24 hodin.<sup>56</sup>

Poslední aktualizované směrnice American College of Surgeons<sup>57</sup> a East Practice Management Guideline Work Group<sup>58</sup> také podpořily podání první generace cefalosporinů (například cefazolin) pro zlomeniny typu Gustilo I a II. Pro zlomeniny typu Gustilo III bylo doporučeno k první generaci cefalosporinů přidat gramnegativní ATB, například gentamicin. Pro otevřené zlomeniny, které jsou kontaminované nebo s poškozeným krevním zásobením, bylo doporučeno přidat ATB aktivní proti anaerobním patogenům. Doba podání byla doporučena po dobu minimálně 24 hodin od začátku operace a maximálně po dobu 24 hodin od skončení operace. Pokud byla rána velmi kontaminovaná, podání ATB mohlo být prodlouženo na 72 hodin od skončení operace. Podávání po delší dobu, než je 72 hodin, nebylo podporováno. Výjimku tvořily případy, kdy bylo nutno přistoupit k dalšímu výkonu.<sup>57,59</sup> Podávaná antibiotická terapie by měla pokrývat grampozitivní i gramnegativní bakterie a měla by být podána co nejdříve, nejlépe do 3 hodin od zranění<sup>31</sup> a do 1 hodiny od hospitalizace.<sup>57</sup>

Studie publikovaná v roce 2017 skupinou *Johnson et al.* upozornila, jak důležitá je i multidisciplinární spolupráce a komunikace týmu lékařů, sester a farmaceutů. Jejich práce ukázala, že tato spolupráce vedla ke snížení doby podání ATB pacientům s otevřenou zlomeninou po přijetí k hospitalizaci, což se projevilo snížením rizika vzniku SSI.<sup>60</sup>

Nejen ošetření zlomeniny samotné, ale také ošetření měkkých tkání (débridement) je zásadní pro celkové zahojení zranění. Dále je třeba brát v potaz komorbidity, které mohou být asociované s otevřenou zlomeninou, jako jsou DM, periferní cévní onemocnění, chronická žilní insuficience s žilní stázou, předchozí zlomenina či chirurgický zákrok, imunosuprese, nutriční deficit.<sup>31</sup>

## 2.3. Přehled antibiotik a chemoterapeutik používaných pro antibiotickou profylaxi v traumatologii a ortopedii

### 2.3.1. Cefazolin

#### 2.3.1.1. Mechanismus účinku a antimikrobiální spektrum

Cefazolin patří mezi  $\beta$ -laktámová ATB, konkrétně do skupiny 1. generace cefalosporinů. Mechanismus účinku, společný všem  $\beta$ -laktámovým ATB, spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny aktivně se dělících buněk bakterií. Cefazolin se váže na jeden nebo více penicillin-binding protein (PBP). Tyto proteiny pravděpodobně slouží jako enzymy, které katalyzují jednu z posledních fází syntézy bakteriální stěny. Výsledkem je vznik defektní buněčné stěny, která je osmoticky nestabilní. Jednotlivé druhy bakterií mají unikátní sadu PBP. Afinity cefazolinu k PBP různých druhů bakterií tedy udává antimikrobiální spektrum účinku cefazolinu. Cefazolin je baktericidní a jeho spektrum zahrnuje většinu grampozitivních aerobních streptokoků (například *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), pneumokoků, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Neúčinný je na meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilin-rezistentní *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), enterokoky, grampozitivní tyčky (například *Listeria monocytogenes*), enterobakterie (například *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp.), gramnegativní bakterie (například *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).<sup>5,6, 61,62,64,65</sup>

#### 2.3.1.2. Farmakokinetické parametry

U dospělých pacientů má cefazolin dostatečně dlouhý biologický poločas, tedy 1,8 hodiny po *i. v.* podání.<sup>5,6,64</sup> Pokud pacient trpí renálním selháním, prodlužuje se eliminační poločas na 11–13 hodin. Většina podaného cefazolinu (80–90 %) se vylučuje v nezměněné podobě renálně. Během prvních 6 hodin se vyloučí 60 %, do 24 hodin se vyloučí 70–80 % ATB.<sup>5</sup> Cefazolin během zánětu dobře proniká do tkání (50 % sérových hladin), v klidovém stavu je průnik omezený na 10 % sérových hladin. Distribuční objem je 0,1–0,2 l/kg.<sup>5,61,62,64,65</sup>

#### 2.3.1.3. Doporučené dávkování pro antibiotickou profylaxi

Pro dospělé s hmotností menší než 120 kg je určena dávka 2 g *i. v.*, pro osoby s hmotností nad 120 kg se podávají 3 g cefazolinu *i. v.*<sup>3,8</sup> Tato dávka by měla být podána 30–60 min před incizí. Cefazolin lze podat intravenózní injekcí, která se aplikuje po dobu 3–5 min nebo pomocí intravenózní infuze, kterou je třeba podávat po dobu 20–30 min.<sup>3,64,65</sup> Pokud je třeba pokračovat v podávání cefazolinu perioperačně, probíhá dávkování v intervalu 4 hodin od první dávky.<sup>3,4,61,62</sup> U pacientů s renální insuficiencí není třeba upravovat počáteční dávku, ale aplikovat perioperační dávku během výkonu už není doporučováno.<sup>1,8</sup> Maximální denní dávka je 12 g. U dětí (1–18 let) se při AP v chirurgii podává

dávka 30 mg/kg.<sup>3,8,62</sup> Pokud se předpokládá, že hrozí infekce anaerobními organismy, kombinuje se cefazolin s metronidazolem.<sup>3</sup>

#### 2.3.1.4. Nežádoucí účinky a lékové interakce

Cefalosporiny a peniciliny patří mezi jedny z nejbezpečnějších ATB, která jsou k dispozici.<sup>6</sup> Pacienti s alergií na  $\beta$ -laktámová ATB, která se projevuje jako nekomplikovaná kožní vyrážka, mohou být cefalosporiny léčeni. Výjimku tvoří pacienti s život ohrožující hypersenzitivní reakcí na  $\beta$ -laktámová ATB, která se projevuje jako Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza. Další výjimkou jsou pacienti s alergickou reakcí zprostředkovanou imunoglobulinem E (IgE). U těchto pacientů dochází během 30–60 min k anafylaktické život ohrožující reakci. Tato zkřížená reakce mezi peniciliny, cefalosporiny a karbapenemy je však vzácná.<sup>3,5,8,32</sup> Použití cefazolinu je kontraindikováno u pacientů, kteří vykazují hypersenzitivitu k cefalosporinům. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří mají stabilizovanou antikoagulační terapii, protože cefazolin může zvyšovat účinek antagonistů vitamínu K (warfarin). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, orální kandidóza, křeče, zvracení, průjem až klostridiová kolitida. Dále se mohou vyskytnout kožní nežádoucí účinky, jako jsou vyrážka, pruritus a Stevens–Johnsonův syndrom.<sup>5,61,62</sup>

Cefazolin prochází přes placentu i do mateřského mléka. Omezené množství informací ukazuje, že malé množství cefazolinu, které prochází do mateřského mléka, nezpůsobuje nežádoucí účinky kojencům. Vzácně se může objevit soor či průjem.<sup>63,64,65</sup>

### 2.3.2. Vankomycin

#### 2.3.2.1. Mechanismus účinku a antimikrobiální spektrum

Vankomycin, který v rámci AP slouží jako alternativa k cefalosporinům, patří do skupiny glykopeptidů. Molekula vankomycinu se naváže na koncovou část pentapeptidu, který je součástí základní stavební jednotky peptidoglykanu, a vytvoří okolo něj pouzdro. Tímto mechanismem dochází k inhibici syntézy buněčné stěny. Účinek vankomycinu závisí na čase, během kterého je koncentrace ATB nad minimální inhibiční koncentrací (MIC). Postantibiotický efekt (PAE), který glykopeptidy vykazují, trvá i několik hodin. Vankomycin působí pomalu baktericidně na grampozitivní streptokoky (například *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*, včetně MRSA, grampozitivní tyčky (například *Bacillus* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*) a na grampozitivní striktně anaerobně rostoucí mikroby (*Actinomyces* spp., *Clostridium difficile*, *Propionibacterium* spp.). Vůči enterokokům působí vankomycin bakteriostaticky. Především u enterokoků je také rozšířená rezistence, která je založena na výměně aminokyseliny v pentapeptidu (D-alaninu za D-serin či D-laktát). Takto rezistentní enterokoky se nazývají vankomycin-rezistentní enterokoky a označují se zkratkou VRE. Rezistence je pozorována i u druhu *Staphylococcus aureus*, u kterého mechanismus rezistence spočívá ve zvětšování tloušťky peptidoglykanového obalu, který je poté hůře prostupný pro molekuly

glykopeptidů. Tento mechanismus rezistence vede spíše ke snížení citlivosti než k absolutní rezistenci.<sup>3,5,66,67,68,69</sup>

#### 2.3.2.2. Farmakokinetické parametry

Biologický poločas je 4–6 hodin, proto perioperační podání obvykle není nutné. Biologický poločas se významně prodlužuje u pacientů s ledvinným poškozením, kdy může vystoupat až na 7,5 dní.<sup>6,66,67,68,69</sup> Po *i. v.* podání se 75 % vankomycinu vyloučí během 24 hodin v nezměněné podobě močí. Po perorálním podání se vankomycin vstřebává jen omezeně.<sup>6</sup> Na bílkoviny se váže z 55 %.<sup>5,67</sup> Dobře proniká do tkání. Distribuční objem má hodnotu 0,4–1 l/kg, je tedy větší, než odpovídá objemu extracelulární tekutiny (v literatuře se hodnota distribučního objemu často liší, protože tkáň se ATB sytí pomalu).<sup>5</sup> Pacienti s nadváhou mohou mít zvýšený distribuční objem, sníženou CrCl a proto může být ovlivněna i distribuce vankomycinu.<sup>68,69</sup>

#### 2.3.2.3. Doporučené dávkování pro antibiotickou profylaxi

Vankomycin je aplikován v dávce 15 mg/kg *i. v.* Obvykle není překročena jednotlivá dávka 2 g. Pediatrická dávka je 15 mg/kg. Maximální pediatrická dávka by neměla překročit běžné dávkování pro dospělé.<sup>3,8,67,68,69</sup> Vankomycin se podává naředěný ve fyziologickém roztoku nebo v roztoku 5% glukózy, přičemž jeho koncentrace v roztoku by neměla přesáhnout 5 mg/ml. To znamená, že 500 mg se ředí do objemu alespoň 100 ml roztoku. Vankomycin má být podáván pomalou intravenózní infuzí podobu alespoň 1 hodiny a rychlost infuze nesmí přesáhnout 10 mg/min, aby se předešlo náhlému zčervenání kůže až rozvoji hypotenze v důsledku náhlého vyplavení histaminu. Tento jev je známý jako Red Man Syndrom.<sup>3,8,5,6,67,68,69</sup> Vankomycin se aplikuje v jedné dávce díky dlouhému poločasu. Vhodné je začít 120 min před zákrokem, aby došlo k zajištění dostatečné hladiny ATB v čase operace.<sup>3,7,8,67</sup>

Podávání vankomycinu jako rutinní AP před zákrokem nemá oporu ve studiích.<sup>7,8,11</sup> Naopak je spojeno se zvýšeným rizikem SSI u pacientů, jejichž nazální kultivace MRSA byla negativní. Použití vankomycinu je vhodné tehdy, pokud:<sup>7,8,11</sup>

- nozokomiálním kmenem, často způsobujícím pooperační infekce, je MRSA či *Staphylococcus epidermidis*,
- pacient byl již dříve infikován MRSA nebo je ve vysokém riziku (například pokud byl pacient nedávno hospitalizován nebo je z domova pro seniory, pacient na hemodialýze, pacient s imunosupresivní léčbou),
- pokud je alergický na peniciliny či cefalosporiny.

Vankomycin je méně účinný proti meticilin-senzitivnímu *Staphylococcus aureus* (MSSA) než cefazolin. Ve zdravotnických zařízeních, kde se mezi patogeny způsobujícími SSI vyskytují MRSA i MSSA, je vhodné AP kombinovat s cefazolinem. Pro chirurgické výkony, u kterých je očekávána přítomnost i gramnegativních bakterií, by mělo být zváženo použití ATB aktivním proti tomuto typu bakterií. Pokud pacient není alergický na  $\beta$ -laktámová ATB, kombinuje se vankomycin s cefazolinem. Pro pacienty



alergické na  $\beta$ -laktámová ATB lze zvolit aminoglykosidy (například gentamicin, tobramycin), aztreonam či fluorochinolony.<sup>7,8,68,69</sup>

Alternativou k vankomycinu může být glykopeptidové ATB teikoplanin, který má shodné antimikrobiální spektrum a je méně nefrotoxický.<sup>3</sup>

#### 2.3.2.4. Nežádoucí účinky a lékové interakce

Vankomycin byl dříve znám především pro svoji značnou nefrotoxicitu, a proto se od jeho používání upouštělo. Později bylo zjištěno, že za většinu nežádoucích účinků mohla především nedostatečná čistota tehdy dostupného léčivého přípravku (až 30 % nečistot nejasného chemického složení). Dnes je na trhu dostupný vyčištěný léčivý přípravek s mnohem příznivějším bezpečnostním profilem.<sup>3,5</sup>

I přesto je terapeutické okno vankomycinu úzké a dosahované sérové koncentrace individuálně variabilní, a proto je vhodné jej terapeuticky monitorovat.<sup>5,68,69</sup> U kontinuální infuze by měla hladina ATB zůstat mezi 20 a 25 mg/l. Nízké hladiny vankomycinu podporují vznik rezistence k tomuto ATB, především množení subpopulací stafylokoků se silnější peptidoglykanovou vrstvou. Pozor je třeba dát na hypotenzi, která může vzniknout při rychlém *i. v.* podávání vankomycinu. Obzvláště nebezpečná může být hypotenze na začátku anestezie. Řešením je podání difenylhydraminu a zpomalení infuze.<sup>5</sup>

V místě aplikace může vankomycin způsobovat zánět povrchových podkožních žil (flebitidu). Pozorovanými nežádoucími účinky jsou leukopenie, trombocytopenie a dále projevy alergické reakce jako je pruritus, exantém či léková horečka.<sup>5,67,68,69</sup> Objevit se může také abdominální bolest a nauzea.<sup>67</sup> Nefrotoxicita je dnes pozorována především v kombinaci s dalšími nefrotoxickými přípravky. Ototoxicita je také považována za vzácný nežádoucí účinek, který se projevuje nejčastěji jako tinitus a/nebo ztráta vnímavosti vysokých tónů.<sup>5</sup>

Vankomycin zvyšuje toxicitu jiných nefrotoxických a ototoxických léčivých přípravků, například aminoglykosidů, kolistinu či cisplatin.<sup>5,67,68,69</sup>

Vankomycin prostupuje placentou a je detekovatelný ve fetálním séru, plodové vodě a v pupečnickové krvi. Během těhotenství mohou být hodnoty distribučního objemu a CrCl vankomycinu vyšší. V dostupné literatuře není dostatek informací o používání vankomycinu během těhotenství. Jeho použití by mělo být pečlivě zváženo a použito jen v nejnútnejších případech.<sup>66,67,68,69</sup> Vankomycin se velmi omezeně vstřebává perorálně, proto se nepředpokládá, že by se vankomycin mohl dostat do krevního řečiště kojence a způsobovat nežádoucí účinky.<sup>70</sup> Existuje limitované množství informací, že se vankomycin nachází v nízkých koncentracích v mateřském mléce. SPC držitelů rozhodnutí o registraci udávají, že vankomycin do mateřského mléka proniká. Kojícím matkám by měl být podáván s opatrností, protože by mohl způsobit poruchy střevní mikroflóry, průjemy či osídlení kvasinkami.<sup>68,69</sup>

### 2.3.3. Klindamycin

#### 2.3.3.1. Mechanismus účinku a antimikrobiální spektrum

Klindamycin, jako další alternativa k cefalosporinům, se používá v případě alergie na  $\beta$ -laktámová ATB nebo u výkonů, kde se předpokládá přítomnost anaerobních patogenů. Patří do skupiny linkosamidů, jejichž mechanismem účinku je znemožnění tvorby peptidového řetězce. Linkosamidy se vážou na 23S RNA 50S podjednotky bakteriálního ribozomu, a tak mechanicky brání proteosyntéze. Jejich účinek je bakteriostatický.<sup>5,71,72</sup> Kvůli omezení proteosyntézy, snížení vitality a virulentnosti bakterií, jsou linkosamidy účinné i při nižších koncentracích než MIC. PAE linkosamidů vůči grampozitivním kokům je v rozsahu 2,5–5,5 hodin.<sup>5</sup> Klindamycin působí na grampozitivní koky (například *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), grampozitivní tyčky (například *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*) a anaeroby (například *Actinomyces israeli*, *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.).<sup>5,71,72</sup> Do spektra účinku klindamycinu také patří některá jednobuněčná parazitická eukaryota jako například *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Babeisia* spp.<sup>5</sup> Nejčastějším mechanismem rezistence k této skupině ATB je změna cílového místa vnesením dvou metylových skupin do ribozomální ribonukleové kyseliny (rRNA). Tato rezistence je označována jako MLS<sub>B</sub>, protože na stejném místě rRNA působí také makrolidy a streptogramin B.<sup>5,73,74</sup> Kmeny stafylokoků s inducibilní rezistencí MLS<sub>B</sub>, (rezistence vzniká jen v případě potřeby) jsou rezistentní k makrolidům ale senzitivní k linkosamidům (alespoň dokud dané kmeny bakterií nezískají trvalou, konstitutivní rezistenci). Pokud se v klinické praxi zjistí přítomnost takového kmene bakterií, lze klindamycin použít, pokud pacient nedostával v posledních měsících makrolidová ATB. Dále pokud se jedná o akutní infekci, ale nejde o sepsi nebo závažnou infekci.<sup>5</sup> Klinické vzorky pro vyšetření k citlivosti ATB (pomocí D-testu) se posílají při klinicky manifestní infekci nebo u pacientů, u kterých byl proveden výtěr a zjištěno nosičství MRSA.<sup>75</sup>

#### 2.3.3.2. Farmakokinetické parametry

Biologický poločas klindamycinu je 2–4 hodiny. Pro parenterální přípravu se připravuje klindamycin fosfát, který zajišťuje lepší rozpustnost než klindamycin–hydrochlorid (popřípadě hydrochlorid palmitát), které jsou dostupné v přípravcích pro orální léčbu. U klindamycinu ve formě fosfátu jde o proléčivo. Aktivován je fosfatázami v krvi, které odštěpí fosfátovou skupinu.<sup>5</sup> Klindamycin je metabolizován játry. Dva ze sedmi meziproduktů vykazují srovnatelnou účinnost s původní sloučeninou. Dvě třetiny jsou vylučovány stolicí, jedna třetina močí. Klindamycin je zjištělný ze stolice po dobu až dvou týdnů, což ukazuje na možnou enterohepatální cirkulaci.<sup>5,76</sup> Na metabolizaci klindamycinu se podílí střevní mikroflóra. Distribuční objem klindamycinu je 0,3–1,2 l/kg.<sup>5,71,72,73,74,76</sup>

#### 2.3.3.3. Doporučené dávkování pro antibiotickou profylaxi

Klindamycin fosfát se aplikuje *i. v.* v dávce 900 mg, dětem se aplikuje v dávce 10 mg/kg.<sup>8,4,71,72</sup> Dle *Jindraka et al.* se v AP klindamycin používá v dávce 600 mg, u dětí 20 mg/kg.<sup>8</sup> Začátek aplikace by měl

být 60 min<sup>8,71,72,73</sup> před začátkem incize. Dle *Jindrůka et al.* 30–60 min před začátkem incize.<sup>3</sup> Klindamycin by neměl být podáván v bolusové dávce ale naředěný vhodným roztokem do infuze, jejíž doba aplikace by měla být pro dávku 600 mg 20 min, pro dávku 900 mg 30 min. Rychlost podávání infuze nesmí překročit rychlost 30 mg/min. Pokud je třeba aplikovat perioperační dávku, lze ji podat v intervalu po 6 hodinách. U pacientů s renální insuficiencí není třeba dávku upravovat. Jeho nevýhodou je pomalejší nástup účinku a také bakteriostatický účinek.<sup>3,8,72</sup>

#### 2.3.3.4. Nežádoucí účinky a lékové interakce

Klindamycin je kontraindikován u pacientů hypersenzitivních ke klindamycinu a dalším linkosamidům (například linkomycin). Mezi nežádoucí účinky patří alergické reakce jako je pruritus a vyrážka. Jako časté nežádoucí účinky jsou uváděny v SPC přípravků s klindamycinem pseudomembranózní kolitida a tromboflebitida.<sup>73,74,76</sup> Vzácně se může vyskytnout Stevens-Johnsonův syndrom či toxická epidermální nekrolýza. Klindamycin může způsobovat nauzeu, abdominální bolest, kovovou pachutí, zvracení až klostridiovou kolitidu. U pacientů s jaterní insuficiencí je třeba sledovat hladiny jaterních enzymů, které mohou být vlivem klindamycinu změněné.<sup>5,71,72,73,74,76</sup> Klindamycin způsobuje dismikrobii, což může vést ke snížení produkce vitamínu K a tedy k změnám účinku warfarinu.<sup>5,73,74,76</sup>

Klindamycin je inkompatibilní s některými ATB jako například ampicilin, ceftrixon nebo ciprofloxacin.<sup>73,74,76</sup>

Klindamycin prostupuje placentou a může být zjištěn v pupečnickové krvi i tkáních dítěte. Farmakokinetika není těhotenstvím změněna. Klindamycin se dostává do mateřského mléka a může poškodit mikroflóru kojence. Pokud je matka léčena klindamycinem, je třeba kontrolovat, zda dítě nemá průjem, moučnivku, vyrážku nebo vzácně až krev přítomnou ve stolici. V ideálním případě je doporučeno zvážit použití jiného ATB k terapii matky.<sup>71,72,73,74,76,77</sup>

### 2.3.4. Gentamicin

#### 2.3.4.1. Mechanismus účinku a antimikrobiální spektrum

Gentamicin patří mezi aminoglykosidy. ATB této skupiny mají hydrofilní molekuly, které se díky přítomnosti amino skupin chovají ve fyziologickém pH jako polykationty. Tato vlastnost je důležitá pro jejich duální antimikrobiální účinek. Nejprve se musí molekula gentamicinu dostat do buňky přes hydrofobní cytoplazmatickou membránu. Díky svému náboji se může vázat elektrochemickou vazbou na záporně nabitě fosfátové skupiny zevní membrány, čímž dojde k rozrušení membrány, vytvoření otvorů a průniku molekuly ATB do periplazmatického prostoru. Průchod vnitřní membránou je zprostředkován aktivním transportem. Druhým mechanismem je inhibice proteosyntézy vazbou na 30S podjednotku bakteriálního ribozomu, což je opět umožněno kladným nábojem ATB a záporným nábojem fosfátových skupin obsažených v nukleových kyselinách. Konkrétně nedochází ke správnému párování kodonů mediátorové ribonukleové kyseliny (mRNA) a antikodonů transferové ribonukleové kyseliny (tRNA). Gentamicin působí baktericidně a jeho účinek je závislý na koncentraci. Pro úspěšnou

léčbu a zároveň minimalizaci vzniku rezistence je optimální dosáhnout šesti až deseti násobku MIC.<sup>5</sup> PAE je pozorován jen u gramnegativních bakterií a může kolísat od 1 do 7 hodin v závislosti na dosažené koncentraci ATB a citlivosti bakterie.<sup>5</sup> Spektrum účinku zahrnuje převážně gramnegativní enterobakterie (například *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.), dále grampozitivní bakterie (například *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp.) a mykobakterie. Na anaerobní bakterie, intracelulárně žijící bakterie a na bakterie v biofilmu nepůsobí.<sup>5,78,79,80,81</sup>

#### 2.3.4.2. Farmakokinetické parametry

Biologický poločas gentamicinu je 2–3 hodiny u dospělých pacientů. U pacientů se renální insuficiencí se biologický poločas prodlužuje.<sup>5,6,8,78,80,81</sup> Aminoglykosidy nejsou metabolizovány a jsou z 95 % vylučovány renálně v nezměněné formě. Velikost distribučního objemu je 0,2–0,3 l/kg, což odpovídá objemu extracelulární tekutiny. Na bílkoviny plazmy se gentamicin váže přibližně jen z 10 %.<sup>5,8,78,80,81</sup>

#### 2.3.4.3. Doporučené dávkování pro antibiotickou profylaxi

Optimální dávkování pro dospělé pacienty je 5 mg/kg, přičemž u neoběžných pacientů se dávka určuje podle aktuální váhy. Pokud je váha pacienta o 20 % a více vyšší než ideální váha, pak se velikost dávky upravuje podle ideální váhy, k jejíž hodnotě se připočte 40 % rozdílu aktuální a ideální váhy pacienta.<sup>8,78,80,81</sup> Úpravu lze provést podle vzorce:

$$DW = IBW - 0,4 (AW - IBW).$$

DW – váha, podle které se bude určovat dávkování gentamicinu. IBW – ideální váha. AW – aktuální váha.<sup>8,78</sup>

Dávka pro děti je doporučována 2,5 mg/kg. Gentamicin by měl být podáván pouze v jedné dávce 30–60 min před operací.<sup>3,8,78,79</sup> Pokud bude gentamicin aplikován v kombinaci s parenterálně podaným ATB s aktivitou proti anaerobním patogenům, lze použít dávku 4,5–5 mg/kg. SPC přípravků s obsahem gentamicinu uvádí, že jej lze podávat pomalou intravenózní injekcí 3–5 min (ne déle než 15 min)<sup>81</sup> nebo se podává i. v. infuzí po dobu 30–60 min.<sup>80,81</sup>

#### 2.3.4.4. Nežádoucí účinky a lékové interakce

Hlavními nežádoucími účinky, které jsou pozorovány u aminoglykosidů obecně, jsou nefrotoxicita a ototoxická. Gentamicin patří mezi aminoglykosidy k těm více nefrotoickým i ototoickým. Nicméně proces vstřebávání do renálních tubulů se děje aktivně přes transportní enzymy a je tedy saturabilní. V dnešní době se podporuje podávání gentamicinu v jedné denní dávce tak, aby vrcholové hladiny dosáhly šesti až deseti násobku MIC, protože účinek aminoglykosidů závisí na poměru maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a MIC. Navíc aminoglykosidy se vyznačují významným PAE, a tak působí i v čase, kdy je pozorován pokles hladiny aminoglykosidů pod MIC. Tak dochází i ke zmírnění

nežádoucího účinku na ledvinné tubuly, protože jejich poškození závisí na době vylučování aminoglykosidů do moči nikoli na výšce hladiny v moči.<sup>5,80,81</sup>

Při přípravě nebo manipulaci nesmí být gentamicin v infuzním roztoku mísen s  $\beta$ -laktámovými ATB, protože by mohlo dojít k jeho inaktivaci.<sup>80</sup>

Gentamicin prochází placentou a do mateřského mléka. Pokud je nezbytné použití gentamicinu u kojící matky, je doporučeno sledovat renální funkce a sluch dítěte. Také se mohou objevit nežádoucí účinky na střevní mikroflóru dítěte, jako jsou například průjem, kvasinková moučnivka nebo i vzácně krev ve stolici, která může ukazovat na kolitidu.<sup>80,81,82</sup>

## 2.3.5. Metronidazol

### 2.3.5.1. Mechanismus účinku a antimikrobiální spektrum

Metronidazol, jehož použití se datuje již od roku 1959, se řadí mezi nitroimidazolové sloučeniny, které působí baktericidně na anaerobně rostoucí gramnegativní bakterie, jako jsou rody *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bilophila*, *Gardnerella* a další. Z grampozitivních bakterií jsou citlivá klostridia, včetně *Clostridium difficile*. Dále působí na některé prvoky, jako například trichomonády, améby či giardie.<sup>5,83,84,85,86</sup> Jeho působení je závislé na anaerobním prostředí, ve kterém přijímá elektrony, a redukuje se. Poté je schopen se navázat na různé struktury v bakteriální buňce, například i na deoxyribonukleovou kyselinu (DNA). Takto poškozená genetická informace je neslučitelná s životem bakterie. Metronidazol tedy působí jako proléčivo.<sup>5,83,85</sup> Velikost účinku závisí na koncentraci antibiotika a PAE trvá 1–5 hodin. Mechanismus rezistence spočívá v omezení aktivity redukujících enzymů, které vytváří z metronidazolu aktivní radikál nebo naopak ve vytvoření enzymů, které metabolizují nitroimidazoly na aminy. Rezistence k nitroimidazolům se však vytváří vzácně.<sup>5,86</sup>

### 2.3.5.2. Farmakokinetické parametry

Biologický poločas metronidazolu je přibližně 8 hodin, uváděné hodnoty se pohybují v rozmezí 6 až 10 hodin.<sup>3,5,6,84,86</sup> U pacientů trpících renální insuficiencí (při hodnotách CrCl  $\leq$  65 ml/min) se biologický čas může prodloužit na 18–32 hodin.<sup>85</sup> Metabolizuje se 90 % podaného ATB, přičemž přibližně 60–80 % se vyloučí renálně ve formě metabolitů a přibližně 8 % odchází renálně v nezměněné podobě. Dalších 5–15 % se vylučuje ve formě metabolitů žlučí. Distribuční objem metronidazolu se pohybuje mezi 0,4 a 0,8 kg/l. Na bílkoviny plazmy se váže méně než 20 % podaného ATB.<sup>5,83,85</sup>

### 2.3.5.3. Doporučené dávkování pro antibiotickou profylaxi

Při AP se podává 0,5 g i. v. 30–60 min před incizí.<sup>3,8,84,85,86</sup> Dle *Jindraka et al* lze podat až 1 g i. v.<sup>3</sup> Někteří držitelé rozhodnutí o registraci uvádějí v SPC, že aplikace má být ukončena 60 min před začátkem operace.<sup>84,86</sup> Při parenterální léčbě se musí podávat v pomalých infuzích, přičemž 0,5 g se podává po dobu obvykle více než jedné hodiny. U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava dávky.<sup>5,83,85,84,86</sup> Perioperační podání není třeba.<sup>3,8</sup>

#### 2.3.5.4. Nežádoucí účinky a lékové interakce

Metronidazol je většinou dobře snášené ATB. Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout bolesti hlavy, exantém, nauzea, bolesti břicha, orální a genitální kandidová infekce či kovová pachuť v ústech.<sup>5,84,86,87</sup> Mezi méně časté nežádoucí účinky patří periferní neuropatie, které mohou být způsobeny demyelinizací nervových vláken nebo poruchami centrální nervové soustavy, které se mohou projevat jako zmatenost, ataxie či křeče.<sup>5</sup> Použití metronidazolu je kontraindikováno u pacientů, kteří byli v posledních dvou týdnech léčeni disulfiramem. Kontraindikováno je dále užívání alkoholu nebo přípravků obsahujících propylenglykol během tří dnů po podání metronidazolu.<sup>83,85</sup>

Metronidazol prochází placentou. Pokud je k dispozici alternativa, je doporučeno metronidazol u těhotných žen nepoužívat. Některé zdroje uvádí kontraindikaci během prvního trimestru.<sup>83,85,87</sup> Jiní držitelé rozhodnutí o registraci již tuto kontraindikaci neuvádí, ale doporučují metronidazol použít jen při život ohrožujících infekcích.<sup>84,86</sup> Metronidazol přechází do mateřského mléka. Byly popsány případy moučnivky a perianálního růstu kmene *Candida* u dětí, které byly vystaveny metronidazolu z mateřského mléka.<sup>85,88</sup> Názory expertů na dlouhodobé používání během kojení se různí. Některé zdroje doporučují přerušení kojení na dobu 12–24 hodin po jedné dávce metronidazolu<sup>88</sup> nebo obnovu kojení po 2–3 dnech po terapii tímto ATB.<sup>84,86</sup>

## 2.4. Přehled relevantních publikovaných prací zabývajících se problematikou antibiotické profylaxe při osteosyntézách trochanterických zlomenin

Dle metodiky řešerše v kapitole 2.1. bylo nalezeno 12 článků. Pro tuto kapitolu bylo použito 7 článků, které byly relevantní a jejichž obsah byl dostupný. Přehled ukazuje Tabulka 3.

Rutinní používání ATB pro redukci infekce způsobené stafylokoky bylo prováděno už od roku 1970. Nicméně v roce 1994 bylo použití AP u osteosyntézy uzavřené zlomeniny kyčle stále považováno za kontroverzní. V roce 2000 byla zveřejněna studie, jejímž cílem bylo demonstrovat efekt AP. Výsledky ukázaly, že AP měla signifikantní vliv na pooperační komplikace, avšak nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v míře výskytu infekcí u skupiny, které byl podáván ceftriaxon, a u skupiny, jejíž pacienti obdrželi placebo. V závěru ale autoři uvedli, že jako nejdůležitější prediktivní faktor pro pooperační komplikace, byla právě chybějící AP.<sup>89</sup>

Později byla již AP obecně přijímána jako důležitý faktor při snižování rizika SSI po operacích proximálního femuru. Používané ATB režimy se však mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními významně lišily. Skupina *Southwell et al.* publikovala v roce 2004 metaanalýzu s cílem zhodnotit efektivitu AP u pacientů, kteří podstoupili chirurgický výkon po zlomenině proximálního femuru, a zvláště pak popsat optimální režim AP. Klinické otázky byly definovány následovně:

1. Použití ATB v jakékoli dávce v AP oproti placebu.
2. Použití vícedávkového režimu podávání ATB oproti jednodávkovému režimu AP.
3. Porovnání vícedávkového režimu AP, který pokračuje i po uplynutí 24 hodin oproti vícedávkovému režimu, který je do 24 hodin ukončen.
4. Vliv AP na propuknutí močové infekce a na mortalitu v porovnání s placebem.

U všech otázek byly zohledněny zvláště povrchové a hluboké SSI. Závěry k jednotlivým otázkám byly následující:

1. Jakákoliv dávka ATB v jakkoli dlouhém režimu AP byla lepší než žádná.
2. Vícedávkový režim nebyl účinnější než jednodávkový podaný *i. v.*
3. Režim AP, který trval déle než 24 hodin, nebyl efektivnější než režim, který byl ukončen do 24 hodin.
4. AP snížila incidenci infekcí močových cest, avšak neměla statisticky významný vliv na mortalitu.

Tato metaanalýza ukázala i důležitost obecných hygienických postupů, protože jak uvedla, starší studie měly větší tendenci nacházet rozdíly mezi AP a placebem. Jak se však postupně během času zvyšoval standard hygienických opatření, snižovala se výchozí hodnota míry infekcí v kontrolních skupinách.<sup>46</sup>

Systematický přehled Cochrane Library z roku 2010 provedený skupinou *Gillepsie et al.* si vytyčil podobné cíle a testoval 6 hypotéz.<sup>47</sup>

1. AP vede ke snížení podílu pacientů, u kterých se vyvine SSI v porovnání s placebem nebo žádnou AP.
2. Jednodávkový režim AP vede ke snížení podílu pacientů, u kterých se vyvine SSI, v porovnání s dlouhotrvající AP.
3. AP vede ke snížení podílů pacientů, u kterých se vyvine sepse, infekce dýchacího nebo močového traktu v porovnání s placebem nebo žádnou AP.
4. Jednodávkový režim AP vede ke snížení podílů pacientů, u kterých se vyvine septikémie, infekce dýchacího nebo močového traktu po operaci kyčle nebo dlouhé kosti v porovnání s pacienty, kterým byly podány tři a více dávek ATB.
5. Perorální podání AP vede k významnému snížení podílu pacientů, u kterých se vyvine SSI, infekce dýchacího nebo močového traktu nebo nežádoucí účinek ATB v porovnání s parenterální aplikací.
6. AP vede k významnému zvýšení podílu pacientů, u kterých se vyvinou gastrointestinální potíže nebo kožní reakce v porovnání s placebem nebo žádnou AP.

V závěrech pro praxi byla AP doporučena jako efektivní intervence pro snížení rizika vzniku povrchových a hlubokých SSI. Z provedených analýz se AP jeví jako nákladově efektivní. Dále bylo uvedeno, že jednodávkový režim AP podaný *i. v.* nebyl podřazený vícedávkovému režimu, zvláště pokud použité ATB dosahuje MIC po dobu více než 12 hodin.

K posouzení hypotézy o perorální aplikaci byla použita jedna studie, která uvedla, že nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi těmito dvěma cestami podání. K poslední hypotéze bylo uvedeno, že ačkoli nežádoucí příhody spojené s podáním AP byly častější než v kontrolních skupinách, nebyl zaznamenán významný rozdíl pro gastrointestinální potíže, kožní reakce nebo tromboflebitidy v místě vstupu infuze. Závěrem studie se autoři vyjádřili, že další výzkum ke zhodnocení efektivity AP oproti placebo už nebude pravděpodobně považován za etický.<sup>47</sup>

Nejasnosti ohledně nadřazenosti v účinnosti jednodávkového nebo vícedávkového režimu AP vedly i další autoři k výzkumné činnosti ohledně této problematiky. Studie skupiny *Jetto et al.* uvedla, že vzhledem k obavám ohledně narůstající rezistence a možnosti vzniku CDI, byl změněn doporučený postup pro AP. Původní doporučení tří dávek cefuroximu (první podána předoperačně, dvě podány pooperačně) bylo změněno na kombinaci pouze jedné dávky amoxicilinu a gentamicinu. Cílem bylo porovnat tyto dva režimy. Výsledky ukázaly, že jedna dávka gentamicinu a amoxicilinu v rámci AP byla spojena s nižší frekvencí CDI a kratší délkou hospitalizace (avšak významný rozdíl v délce hospitalizace nebyl zaznamenán po vyřazení pacientů, u kterých došlo k CDI). Další výhodou byla nižší pracovní zátěž na oddělení spojená s podáváním pooperačních dávek, na které může být i zapomenuto. Autoři však uvedli, že k potvrzení jejich výsledků jsou potřeba další studie.<sup>90</sup>

Nejen typ režimu AP, ale i identifikace rizikových pacientů může být důležitým faktorem ve snaze o snižování incidence pooperačních infekcí. Studie skupiny *El-Daly et al.* zkoumala možnost využití tzv. Waterlow skóre (Ws) pro odhad vzniku pooperační infekce u pacientů se zlomeninou krčku femuru. Ws je používáno pro zhodnocení rizika vzniku dekubitu a bylo též použito pro odhad pooperační



morbidity a mortality. Hodnota Ws se skládá z BMI, pohlaví, věku, stavu tkání, neurologického postižení, pohyblivosti a užívané medikace. Autoři prezentovali výsledek, který ukázal signifikantní vztah mezi předoperační hodnotou Ws, která byla vyšší nebo rovna 17, a infekcí vzniklou po chirurgickém výkonu. Hodnota Ws, kterou mohou vyhodnotit zdravotní sestry u lůžka pacienta, by mohla být použita pro identifikaci pacientů, kteří jsou ve vysokém riziku vzniku pooperační infekce. Pokud mohou být tito pacienti spolehlivě identifikováni, mohla by být incidence infekcí snížena pomocí vhodných profylaktických opatření.<sup>91</sup>

Další významným faktorem ovlivňujícím morbiditu je vznik hlubokých infekcí po operaci zlomeniny kyčle způsobených MRSA. Skupina *Capdevila et al.* ve své studii uvedla, že kvůli zvýšené incidenci těchto infekcí na jejich oddělení bylo v roce 2001 rozhodnuto o používání AP v podobě kombinace cefuroximu a teikoplaninu, což snížilo prevalenci SSI způsobených MRSA z 2,73 % na 0,19 %. Cílem této studie z let 2013 a 2014 bylo zhodnotit režim používané duální AP a RF pro vznik SSI. Dle výsledků byla incidence SSI 2 %, což byla nižší hodnota než hodnota uváděná ve studiích s podobnou sledovanou populací. Zjištěné RF se nelišily od dříve publikovaných, především byl zdůrazněn vliv délky operace a infekce močových cest. Nicméně autoři u sledované populace zdůraznili RF v podobě transfuze červených krvinek, která byla podána perioperačně nebo během 12 hodin po chirurgickém výkonu. Důvodem mohl být pokles koncentrace ATB během operace. Autoři uvedli, že ačkoli doporučení uváděla podání perioperační dávky ATB při vyšších krevní ztrátách, často se tak nedělo. Pro potvrzení svých výsledků vyjádřili potřebu dalších studií hodnotících duální profylaxi.<sup>92</sup>

**Tabulka 3: Přehled relevantních publikovaných prací zabývajících se AP při osteosyntézách trochanterických zlomenin**

Název publikace (autor, časopis, rok).	Charakteristika práce	Cíl	Závěr
Incidence and Risk Factors for Infection When Teicoplanin Is Included for Prophylaxis in Patients with Hip Fracture. (Capdevila A et al., Surgical Infections (Larchmt), 2016). <sup>92</sup>	Retrospektivní studie zlomenin kyčle u 657 pacientů mezi lety 2012 a 2013.	Vyhodnocení účinnosti teikoplaninu a cefuroximu jako duální AP a RF pro vznik SSI.	Duální profylaxe zahrnující cefuroxim a teikoplanin byla spojena s nižší frekvencí SSI. Identifikované RF zahrnovaly zvláště transfuzi červených krvinek, délku chirurgického výkonu a infekci močových cest.
Pre-operative Waterlow score: Predicts risk of post-operative infection in patients with neck of femur fractures. (El-Daly I et al., Injury, 2015). <sup>91</sup>	Retrospektivní studie hodnotící předoperační hodnotu Ws a klinické výsledky 97 pacientů 30 dní po operaci zlomeniny krčku femuru mezi lety 2010 a 2011.	Prozkoumat vztah mezi stoupajícím Ws a infekcí, která se objeví do 30 dnů po operaci zlomeniny krčku femuru.	Studie ukázala na silný vztah mezi stoupajícím Ws a rizikem pooperační infekce.
Antibiotic prophylaxis for hip fracture surgery: three-dose cefuroxime versus single-dose gentamicin and amoxicillin. (Jettoo P et al., Journal of Orthopaedic Surgery, 2013). <sup>90</sup>	Retrospektivní studie z roku 2008 porovnávající dvě odpovídající si skupiny pacientů se zlomeninou krčku femuru, kterým byl aplikován odlišný režim AP.	Porovnat skupinu pacientů, která v rámci AP dostávala tři dávky cefuroximu, se skupinou, která dostávala jednu dávku kombinace gentamicinu a amoxicilinu. Hodnocen byl vznik CDI.	Jedna dávka kombinace gentamicinu a amoxicilinu byla spojena s nižším výskytem CDI.
Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. (Gillepsie WJ et al., Cochrane Database Systematic Review, 2010). <sup>47</sup>	Systematický přehled, který zahrnuje data od 8447 pacientů z 23 studií mezi lety 1950 a 2009.	Zjistit, zda AP u pacientů podstupujících chirurgický výkon uzavřené zlomeniny kyčle či jiné zlomeniny dlouhé kosti snižuje incidenci SSI a jiných nozokomiálních infekcí.	AP by měla být poskytnuta pacientům podstupujícím chirurgickou fixaci uzavřené zlomeniny.

Název publikace (autor, časopis, rok).	Charakteristika práce	Cíl	Závěr
Medical problems in hip fracture patients. (Chong CP et al., Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2010). <sup>93</sup>	Přehledový článek.	Vyhodnotit zdravotní komplikace, které se mohou objevit jako následek zlomeniny kyčle.	Doporučení v péči o starší ortopedické pacienty zahrnují především včasnou chirurgickou fixaci, AP a tromboembolickou profylaxi.
Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. (Southwell-Keely JP et al., Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004). <sup>46</sup>	Metaanalýza zahrnující 2417 pacientů v 15 studiích publikovaných mezi lety 1966 a 2000.	Zjistit nejefektivnější režim AP u chirurgických výkonů zlomeniny kyčle.	AP signifikantně snižuje infekci rány oproti placebo a je stejně účinná pro povrchové a hluboké infekce. Není signifikantní rozdíl mezi jednodávkovým a vícedávkovým režimem. Použití ATB také snižuje incidenci infekcí močového traktu, ale nemá signifikantní efekt na mortalitu.
Single-dose antibiotic prophylaxis in osteosynthesis for hip fractures. A clinical multicentre study in Finland. (Lüthje P et al., Annales chirurgiae et gynaecologiae, 2000). <sup>89</sup>	Prospektivní RCT zahrnující 224 pacientů operovaných pro zlomeninu kyčle mezi lety 1994 a 1998, kteří dostávali ceftriaxon nebo žádnou AP. Pacienti byli sledováni jeden rok.	Ukázat efekt AP při osteosyntéze zlomenin kyčle.	Skupina, která dostávala ceftriaxon v rámci AP, měla signifikantně nižší procento pooperačních komplikací během 6 týdnů po operaci než kontrolní skupina.

Poznámky: AP – antibiotická profylaxe; ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum; CDI – Infekce *Clostridium difficile*; RCT – Randomizovaná kontrolovaná studie; RF – rizikový faktor; SSI – Infekce v místě chirurgického výkonu (Surgical site infection); Ws – Waterlow skóre.

## 3 Praktická část

### 3.1. Metodika práce

#### 3.1.1. Parametry studie

Tato retrospektivní průřezová studie (audit) je součástí kontinuálního sledování antibiotické profylaxe a probíhala na oddělení traumatologie ve fakultní nemocnici. Pro účely této práce bylo cílem získat 50 pacientů, kteří utrpěli zlomeninu proximální části femuru a následně byl u nich proveden chirurgický výkon s implementací cizorodého materiálu, konkrétně osteosyntéza. Přesnou diagnózou byla pertrochanterická zlomenina. Kritéria, dle kterých byli pacienti vyřazováni ze sledované populace, byla následující:

- provedení totální endoprotézy,
- na oddělení byla poskytnuta pouze pooperační péče.

Všichni pacienti byli starší 18 let. Sběr dat probíhal od 1. 4. 2019 do 31. 3. 2020. V období sběru dat probíhala aplikace AP na oddělení traumatologie.

#### 3.1.2. Sběr dat

Pro účely šetření v roce 2016 byl ve spolupráci s ústavem lékařské mikrobiologie, lékaři a klinickými farmaceuty fakultní nemocnice vyhotoven formulář, který byl použit také pro toto šetření. Formulář byl rozdělen na čtyři části.

Do první části byly zaznamenávány údaje o pacientovi: věk, pohlaví, výška, hmotnost, diagnóza, přidružené komorbidity, abusus a ASA skóre.

V druhé části byly vyplněny údaje o chirurgickém výkonu. Zaznamenávány byly datum provedení chirurgického výkonu, čas úvodu do anestezie, čas začátku incize a konec výkonu.

Do třetí části byly zaznamenány údaje o AP. Struktura této části byla zvolena následovně:

- indikace AP,
- ATB použité v rámci AP,
- čas podání předoperační dávky,
- velikost předoperační dávky,
- pokračování AP po skončení výkonu,
- velikost pooperačně podané dávky,
- dávkový interval pooperačního podávání ATB,
- počet pooperačně podaných dávek.

Do poslední části bylo zaznamenáno, zda během sledovaného období došlo k pooperačním infekčním komplikacím.

Formulář byl vyplňován ve spolupráci s klinickým farmaceutem a ošetřujícím lékařem z oddělení traumatologie fakultní nemocnice. Informace byly získány z operačních a anesteziologických protokolů a denních dekurzů hospitalizace pacienta. Veškeré údaje byly anonymizovány a převedeny do standardně zabezpečeného elektronického souboru.

### 3.1.3. Analýza dat

Informace z formulářů byly převedeny do elektronické podoby a byly vyhodnocovány pomocí popisné statistiky (relativní a absolutní četnost, průměr, medián, minimum, maximum apod.).

- Sledovaná populace

Pacienti ve sledované populaci byli hodnoceni podle záznamů ve formuláři, konkrétně dle věku, výšky váhy, přidružených komorbidit, abusu a ASA skóre. Z údajů o hmotnosti a výšce bylo vypočteno BMI pacientů. Některé parametry byly rozlišeny jako RF pro vznik SSI.

- Chirurgický výkon

Z druhé části dotazníku, která byla zaměřena na chirurgický výkon, byla zjištěna délka trvání výkonu jako interval mezi začátkem incize a koncem chirurgického výkonu, tedy bez úvodu do anestezie.

- Antibiotická profylaxe

Ze třetí části bylo hodnoceno ATB zvolené pro AP, cesta podání ATB, načasování předoperačního podání a zvolená dávka. Časový interval, kdy bylo podáno ATB před chirurgickým výkonem, byl spočítán jako rozdíl času podání předoperační dávky a času začátku incize.

Dále bylo hodnoceno, zda bylo pokračováno v AP po chirurgickém výkonu. Pro každé ATB byl zaznamenán pooperační dávkový interval v hodinách. Ze zaznamenaného počtu dávek a dávkového intervalu bylo zjištěno, jak dlouho bylo pokračováno v AP.

- Pooperační infekční komplikace

Pooperační infekční komplikace byly sledovány během období, ve kterém probíhalo šetření. U pacientů byly zjišťovány časně infekční komplikace 30 dní po provedení chirurgického výkonu. Vyhledány byly ve spolupráci s klinickým farmaceutem pomocí nemocničního programu UNIS, kam ošetřující lékaři zaznamenávají klinický stav pacientů při ambulantních kontrolách.

- Porovnání s výsledky předešlého šetření a zjištění míry adherence k metodickému pokynu fakultní nemocnice

Údaje byly srovnány s daty získanými v rámci předchozího sledování AP na daném oddělení (rok 2016)<sup>94</sup> a s platným metodickým pokynem fakultní nemocnice.<sup>95</sup>

Míra shody výsledků této práce s metodickým pokynem fakultní nemocnice byla zjištěna jako poměr počtu pacientů, u kterých se režim AP shodoval s metodickým pokynem, ku počtu všech pacientů ve sledované populaci.

Shoda velikosti pooperační dávky cefazolinu, která byla aplikovaná pacientům, s metodickým pokynem byla zjištěna jako poměr všech pacientů, kterým byla podána pooperační dávka cefazolinu v souladu s metodickým pokynem, ku počtu všech pacientů, kterým byl pooperačně podán cefazolin.

Zjištěná změna míry adherence mezi oběma šetřeními byla zjištěna jako rozdíl procentuální shody této práce a šetření z roku 2016.

Předložené výsledky byly s výsledky získanými v roce 2016 rovněž srovnány pomocí Fisherova exaktního testu ve volně dostupném programu R Studio v programovacím jazyce R ( $p < 0,05$ ).

## 3.2. Výsledky

### 3.2.1. Sledovaná populace

Pro účely studie byla získána data od 50 pacientů. Z toho 18 (36,0 %) pacientů bylo mužského pohlaví a 32 (64,0 %) ženského pohlaví.

Věkové rozložení sledované populace ukazuje Tabulka 4.

**Tabulka 4: Věkové rozložení (N = 50)**

Parametr	Věk (v letech)
Průměr	79,2
SD	13,2
Medián	84
Minimum	36
Maximum	95

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka.

Průměrná hmotnost u sledovaného souboru pacientů byla 67,9 kg (SD  $\pm$  14,1). Nejmenší zaznamenaná hmotnost byla 42 kg, maximální hmotnost byla 105 kg.

Průměrná hodnota BMI sledované populace byla 24,3 (SD  $\pm$  3,9). Minimální hodnota byla 16,8 a maximální hodnota byla 37. Údaje o hmotnosti nebo výšce nebyly zaznamenány u 4 pacientů.

Hodnoty ASA skóre ve sledované populaci shrnuje Tabulka 5.

**Tabulka 5: ASA skóre (N = 50)**

Parametr	Absolutní četnost	Relativní četnost
ASA 1	1	2,0 %
ASA 2	12	24,0 %
ASA 3	26	52,0 %
ASA 4	5	10,0 %
Chybějící údaj	6	12,0 %

ASA – American Society of Anaesthesiologists, N – denominátor (100 %).

Rizikové faktory pro vznik SSI a jejich zastoupení ve sledované populaci ukazuje Tabulka 6.

**Tabulka 6: Rizikové faktory pro vznik SSI (N = 50)**

Parametr	Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>DM</b>	11	22,0 %
<b>Nikotinismus</b>	2	4,0 %
<b>Infekce probíhající v jiném místě</b>	2	4,0 %

DM – diabetes mellitus, N – denominátor (100 %), RF – rizikový faktor, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu (Surgical site infection).

U pacientů byly sledovány i další přidružené komorbidity, jejichž přehled a zastoupení v souboru pacientů ukazuje Tabulka 7.

**Tabulka 7: Přidružené komorbidity ve sledované populaci (N = 50)**

Komorbidita	Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>Alzheimerova choroba a jiné formy demence</b>	3	6,0 %
<b>Anémie</b>	5	10,0 %
<b>Arteriální hypertenze</b>	29	58,0 %
<b>Astma bronchiale</b>	1	2,0 %
<b>CRI</b>	3	6,0 %
<b>Deprese</b>	2	4,0 %
<b>Epilepsie</b>	1	2,0 %
<b>Fibrilace síní</b>	6	12,0 %
<b>Glaukom</b>	1	2,0 %
<b>Hypotyreóza</b>	4	8,0 %
<b>CHOPN</b>	3	6,0 %
<b>Chronická žilní insuficience</b>	3	6,0 %
<b>ICHS, ICHDK</b>	15	30,0 %
<b>Parkinsonova choroba</b>	1	2,0 %
<b>Revmatoidní artritida</b>	2	4,0 %
<b>Sekundární prevence CMP</b>	5	10,0 %

CRI – chronická renální insuficience, CMP – cévní mozková příhoda, CHOPN – chronická obstrukční choroba, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, N – denominátor (100 %).



### 3.2.2. Chirurgický výkon

Průměrná délka chirurgického výkonu byla 54,2 min (SD ± 24,6). Nejkratší zaznamenaná délka výkonu byla 25 min. Nejdéle trval výkon 125 min.

Perioperační podání ATB nebylo zjištěno u žádného pacienta.

### 3.2.3. Antibiotická profylaxe

#### 3.2.3.1. Indikace antibiotické profylaxe

AP byla indikována u všech 50 pacientů. Cesta podání byla u všech pacientů *i. v.*

Dva pacienti byli před chirurgickým výkonem léčeni pomocí ATB z důvodu přítomné infekce. Jeden pacient dostával amoxicilin klavulanát 7 dní před výkonem z důvodu bronchitidy. Druhý pacient byl léčen také amoxicilin klavulanátem 2 dny před výkonem z důvodu infekce močových cest.

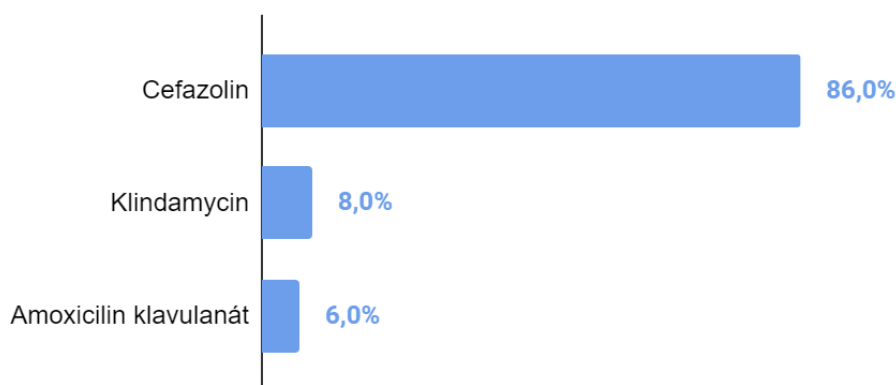
#### 3.2.3.2. Předoperačně podané antibiotikum a dávkování

Nejčastěji zvolené ATB v rámci AP byl cefazolin v jednotlivé dávce 2 g. Jedna pacientka, která měla hmotnost 45 kg, dostala předoperační dávku 1 g. Jednomu pacientovi, jehož hmotnost byla 94 kg, byla aplikována dávka 3 g. Ostatní použitá ATB, jednotlivé dávky a počet pacientů shrnuje Tabulka 8. Relativní zastoupení jednotlivých ATB ukazuje Graf 1.

**Tabulka 8: Přehled předoperačně podaných ATB, jednotlivá dávka a počet pacientů (N = 50)**

ATB	Jednotlivá dávka	Počet pacientů
Cefazolin	1 g	1
	2 g	41
	3 g	1
Klindamycin	600 mg	4
Amoxicilin klavulanát	1,2 g	3

ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum; N – denominátor (100 %).



**Graf 1: Relativní zastoupení předoperačně podaných ATB v rámci AP (N = 50)**

AP – antibiotická profylaxe, ATB – antibiotikum a chemoterapeutikum, N – denominátor (100 %).

#### 3.2.3.3. Načasování antibiotické profylaxe

Průměrná doba podání ATB před incizí byla 47,2 min (SD ± 22,1). Nejkratší doba aplikace ATB před incizí byla 5 min, nejdelší 85 min.

Ve 7 případech bylo ATB podáno na operačním sále.

#### 3.2.3.4. Pokračování v antibiotické profylaxi po chirurgickém výkonu

V souboru 50 sledovaných pacientů bylo pokračováno v AP u 14 pacientů (28,0 %).

U dvou pacientů z celkových 14 překročilo podávání ATB 24 hodin po chirurgickém výkonu. U jednoho pacienta bylo ATB podáváno 119 hodin a u druhého pacienta 64 hodin.

Průměrný počet pooperačně podaných dávek cefazolinu byl 1,8 (SD ± 2,1). Jedna pooperační dávka cefazolinu byla aplikována u 8 pacientů. Dvěma pacientům byly aplikovány dvě dávky. Jednomu pacientovi bylo podáno 8 dávek.

Dva pacienti dostávali pooperačně klindamycin. Jeden pacient dostal pooperačně dvě dávky, druhý pacient dostal 21 dávek.

Jednomu pacientovi byla pooperačně aplikována jedna dávka amoxicilin klavulanátu.

#### 3.2.3.5. Pooperačně podané antibiotikum a dávkování

Zvolené ATB bylo ve 13 případech (92,9 %) stejné jako ATB podané před chirurgickým výkonem. Tabulka 9 ukazuje, jak byly voleny pooperační dávky vzhledem k dávce předoperační.

U jednoho pacienta byl předoperačně podán cefazolin v dávce 2 g, pooperačně mu byl podáván klindamycin v dávce 600 mg. Údaje tohoto pacienta nejsou v následující Tabulka 9.

**Tabulka 9: Porovnání předoperačních a pooperačních dávek ATB**

<b>Předoperačně podané ATB</b>	<b>Předoperační dávka</b>	<b>Pooperační dávka</b>	<b>Počet pacientů</b>
<b>Cefazolin</b>	2 g	1 g	7
	2 g	2 g	3
	3 g	3 g	1
<b>Klindamycin</b>	600 mg	600 mg	1
<b>Amoxicilin klavulanát</b>	1,2 g	1,2 g	1

ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum.

#### 3.2.3.6. Dávkový interval použitých antibiotik

Pokud byla podána více než jedna dávka ATB, byl zjištěn dávkový interval u cefazolinu 8 hodin, klindamycinu 6 hodin a amoxicilin klavulanátu 8 hodin.

#### 3.2.4. Pooperační infekční komplikace

Během šetření nebyla SSI zaznamenána u žádného z pacientů.

Infekční komplikace spojené s hospitalizací se ve sledovaném období vyskytly u jedné pacientky. Došlo u ní k infekci močových cest a k pneumonii. Pacientka byla ve věku 85 let a hodnota BMI byla 17,9. Přidružené komorbidity pacientky byly anémie, arteriální hypertenze, astma bronchiale, CRI, chronická obstrukční plicní nemoc, fibrilace síní. Pacientka v předchozích letech prodělala opakovaně pneumonie a byla jí diagnostikována ANCA asociovaná vaskulitida. Její ASA skóre bylo 3. Pro AP byl použit klindamycin v dávce 600 mg. K podání dávky došlo 75 min před chirurgickým výkonem, který trval 30 min. V pooperační profylaxi nebylo pokračováno.

### 3.2.5. Porovnání s výsledky předešlého šetření a zjištění míry adherence k metodickému pokynu fakultní nemocnice

#### 3.2.5.1. Sledovaná populace

Porovnání souborů pacientů ukazuje Tabulka 10.

**Tabulka 10: Porovnání parametrů sledovaných populací**

Parametr	šetření 2016	šetření 2019
Počet pacientů (denominátor)	50	50
Věkový průměr (roky)	75,6	79,2
Ženské pohlaví	35 (70,0 %)	32 (64,0 %)
Mužské pohlaví	15 (30,0 %)	18 (36,0 %)
Hmotnostní průměr (kg)	72,8	67,9

DM byl během šetření v roce 2016 zaznamenán u 26,0 % pacientů. Během této práce bylo zjištěno 22,0 % pacientů s DM v souboru sledovaných pacientů.

Během šetření v roce 2016 byl zjištěn výskyt arteriální hypertenze u 60,0 % pacientů a ischemická choroba srdeční (ICHS) nebo ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) u 22,0 % pacientů. V souboru pacientů této studie byla zjištěna arteriální hypertenze u 58,0 % pacientů a ICHS nebo ICHDK u 30 % pacientů ve sledované populaci.

Nikotinismus byl zjištěn u 20,0 % pacientů ze sledované populace v roce 2016. Během této studie byla ve sledované populaci zaznamenána 4,0 % kuřáků.

#### 3.2.5.2. Chirurgický výkon

V roce 2016 byla průměrná délka chirurgického výkonu 49,4 min. Minimální doba trvání výkonu byla 25 min a maximální délka činila 90 min. Tato práce hodnotila soubor pacientů, u kterých průměrná délka chirurgického výkonu byla 54,2 min. Nejkratší doba výkonu byla 25 min a nejdéle trval výkon 125 min.

Perioperační podání ATB nebylo zaznamenáno u žádného pacienta z obou sledovaných populací, což lze vyhodnotit jako 100% shodu s metodickým pokynem nemocnice.

### 3.2.5.3. Antibiotická profylaxe

#### Indikace antibiotické profylaxe

Během obou šetření byla AP indikována všem pacientům a byla nalezena 100% shoda s metodickým pokynem nemocnice.

#### Předoperačně podané antibiotikum a dávkování

Z hlediska volby ATB a podaných dávek ukazovaly výsledky šetření z roku 2016 na shodu s metodickým pokynem nemocnice ze 76,0 %. Během tohoto šetření byla zjištěna shoda z 88,0 %. Podrobné porovnání ukazuje Tabulka 11.

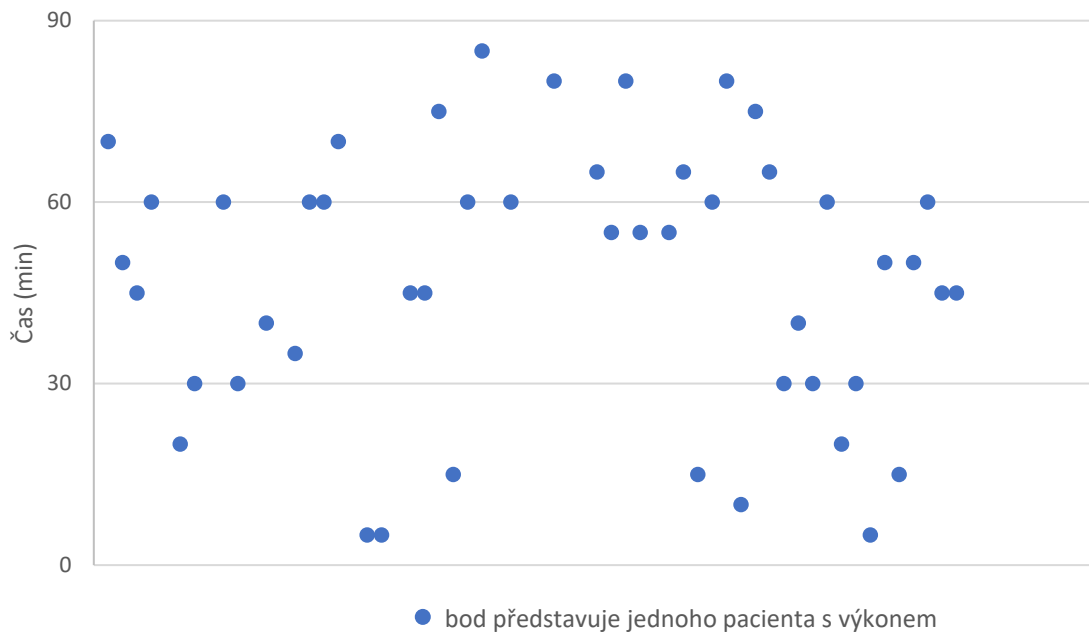
**Tabulka 11: Volba ATB a dávkování u jednotlivých šetření a míra shody s metodickým pokynem nemocnice**

ATB	Dávka	Dávka podaná dle metodického pokynu nemocnice/všichni pacienti s danou dávkou		Míra shody volby ATB a dávky s metodickým pokynem nemocnice	
		šetření 2016	šetření 2019	šetření 2016	šetření 2019
Cefazolin	1 g	0/10	0/1	0 %	0 %
	2 g	33/35	39/41	94,3 %	95,1 %
	3 g	-	1/1	-	100 %
Klindamycin	600 mg	3/3	4/4	100 %	100 %
Cefuroxim	1,5 g	2/2	-	100 %	-
Amoxicilin klavulanát	1,2 g	-	0/3	-	0 %
<b>Celková míra shody s metodickým pokynem nemocnice</b>		<b>38/50</b>	<b>44/50</b>	<b>76,0 %</b>	<b>88,0 %</b>

ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum.

## Načasování antibiotické profylaxe

Metodický pokyn nemocnice doporučuje podat ATB v rámci AP 30–60 min před incizí. Míru adherence k tomu to doporučení ukazuje Graf 2.



**Graf 2: Načasování antibiotické profylaxe před incizí u jednotlivých pacientů**

Výsledky šetření z roku 2016 ukázaly, že k podání předoperační dávky ATB v optimálním intervalu, který je definován metodickým pokynem nemocnice, došlo u 16,0 % případů z celkového počtu pacientů.

Výsledky této práce ukázaly na optimálního načasování AP u 56,0 % případů z celkového počtu pacientů.

### Pokračování v antibiotické profylaxi po chirurgickém výkonu

Během šetření v roce 2016 bylo u 100 % pacientů ve sledované populaci pokračováno v AP po skončení výkonu. V sledovaném souboru pacientů této práce bylo u 28,0 % pacientů pokračováno v podávání AP.

K prodloužení v rámci časového limitu 24 hodin, který je určený metodickým pokynem nemocnice, došlo během šetření v roce 2016 u 14,0 % případů z celkového počtu sledovaných pacientů. Během šetření v roce 2019 byl časový limit 24 hodin dodržen v 96,0 % případů z celkového počtu sledovaných pacientů.

### Pooperačně podané antibiotikum a dávkování

Během šetření z roku 2016 bylo zjištěno, že tři pacienti byli převedeni na jiné ATB, než které jim bylo aplikováno před chirurgickým výkonem. Dva pacienti byli převedeni z cefuroximu na cefazolin a jeden pacient byl převeden z klindamycinu na ciprofloxacin.

Během šetření v roce 2019 byl na jiné ATB převeden jeden pacient, konkrétně z cefazolinu na klindamycin. Metodický pokyn nemocnice uvažuje změnu režimu AP pouze v případě racionálního důvodu. Změny v pooperačně podaném ATB nebyly odůvodněny během ani jednoho z šetření.

Během šetření v roce 2016 byla u všech 47 pacientů, kterým byl pooperačně aplikován cefazolin, použita redukovaná dávka 1 g, což bylo vyhodnoceno jako 0% shoda s metodickým pokynem nemocnice.

Během této práce byla u 7 pacientů z celkových 11, kterým byl pooperačně aplikován cefazolin, podána redukovaná dávka 1 g. To ukazuje na shodu s metodickým pokynem nemocnice z 36,4 %.

U pacientů, kterým byl předoperačně i pooperačně aplikován klindamycin, nebyla zaznamenána redukce dávky během ani jednoho z šetření.

### Dávkový interval použitých antibiotik

Šetření z roku 2016 ani 2019 nezaznamenala ohledně dávkového režimu odklon od metodického pokynu nemocnice.

### Pooperační infekční komplikace

Během šetření v roce 2016 byla SSI zachycena u třech pacientů. Ve všech případech došlo k podání předoperační dávky mimo interval doporučený metodickým pokynem, přesněji méně než 15 min před incizí. Jeden z těchto tří pacientů trpěl komorbiditami, které byly hodnoceny jako RF pro vznik SSI. Infekční komplikace spojené s hospitalizací byly zaznamenány u jiných třech pacientů.

Během této studie nebyl zachycen žádný případ SSI. Infekční komplikace spojené s hospitalizací byly zaznamenány u jedné pacientky.

### Porovnání šetření a změna míry adherence k metodickému pokynu nemocnice

Tabulka 12 ukazuje, o kolik procent byla navýšena shoda s metodickým pokynem nemocnice v období mezi šetřením, které proběhlo v roce 2016 a šetřením, které probíhalo v rámci této studie.

**Tabulka 12: Porovnání šetření a změna míry adherence k metodickému pokynu nemocnice**

Parametr	Shoda šetření 2016 s metodickým pokynem nemocnice	Shoda šetření 2019 s metodickým pokynem nemocnice	Změna míry adherence k metodickému pokynu nemocnice
Volba předoperačního ATB a dávkování	76,0 %	88,0 %	+ 12,0 %
Načasování AP před operací	16,0 %	56,0 %	+ 40,0 %
Pokračování v AP po operaci	14,0 %	96,0 %	+ 82,0 %
Pooperační podání cefazolinu	0,0 %	36,4 %	+ 36,4 %

AP – antibiotická profylaxe, ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum.

Zda byla změna adherence mezi šetřeními k metodickému pokynu nemocnice u jednotlivých parametrů statisticky významná ukazují Tabulka 13, Tabulka 14, Tabulka 15 a Tabulka 16, což jsou čtyřpolní tabulky použité pro Fisherův exaktní test.

**Tabulka 13: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u volby předoperačně podaného ATB a dávkování**

	šetření 2016	šetření 2019
Shoda s metodickým pokynem	38	44
Neshoda s metodickým pokynem	12	6
<b>p-hodnota</b>	0,1931	není statisticky významná změna

ATB – antibiotikum/chemoterapeutikum.

**Tabulka 14: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u načasování AP před operací**

	šetření 2016	šetření 2019
Shoda s metodickým pokynem	8	28
Neshoda s metodickým pokynem	42	20
<b>p-hodnota</b>	< 0,001	statisticky významná změna

AP – antibiotická profylaxe.



**Tabulka 15: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u pokračování v AP po operaci**

	šetření 2016	šetření 2019
Shoda s metodickým pokynem	7	48
Neshoda s metodickým pokynem	43	2
<b>p-hodnota</b>	< 0,001	statisticky významná změna

AP – antibiotická profylaxe.

**Tabulka 16: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u pooperačního podání cefazolinu**

	šetření 2016	šetření 2019
Shoda s metodickým pokynem	0	4
Neshoda s metodickým pokynem	47	7
<b>p-hodnota</b>	< 0,001	statisticky významná změna

### 3.3. Diskuze

Správná indikace AP před chirurgickým výkonem spojeným s implementací cizorodého materiálu snižuje morbiditu a mortalitu pacienta. Dále přispívá ke snížení nákladů na řešení pooperačních infekčních komplikací a odráží kvalitu poskytované zdravotní péče a kulturu bezpečí ve zdravotnickém zařízení.<sup>3</sup> Zásady AP, které jsou součástí metodického pokynu fakultní nemocnice, se opírají o principy medicíny založené na důkazech a jsou dobrým předpokladem pro dosažení úzdravy pacienta po výkonu. Analogické šetření z roku 2016 ukázalo na určité rezervy při naplňování metodického pokynu v běžné klinické praxi. Implementace navržených opatření se jevila jako úspěšná a ukázala na těsnější adhezenci zdravotnického personálu k metodickému pokynu a zejména racionálnější provádění AP.

#### Sledovaná populace

Velikost sledované populace byla pro obě provedená šetření stanovena na 50 pacientů, kteří byli hospitalizováni na oddělení traumatologie ve fakultní nemocnici.

Rozložení pohlaví v obou souborech pacientů ukázalo větší zastoupení žen. Důvodem může být skutečnost, že ženské pohlaví je rozeznáváno jako RF pro osteoporózu a mezi typické osteoporotické zlomeniny patří právě zlomeniny proximálního femuru.<sup>1</sup>

Průměrný věk ve sledované skupině pacientů byl přibližně 79 let. Pouze dva pacienti byli mladší 50 let, konkrétně 36 let a 43 let. Zlomenina proximálního femuru je častěji pozorována u starších pacientů, protože se zvyšujícím se věkem roste riziko zlomeniny exponenciálně.<sup>1</sup> Věk pacientů byl také sledován jako důležitý RF pro vznik SSI, protože s vyšším věkem je spojeno větší množství komorbidit, které mohou snižovat obranyschopnost proti infekcím a prodlužují úzdravu pacienta.<sup>1,8</sup>

Průměrná hmotnost ve sledované populaci byla 67,9 kg. Hmotnost pacienta je klíčový údaj při rozhodování o velikosti předoperační dávky ATB. Hmotnost nebyla zaznamenána u 2 pacientů, a je tedy otázkou, jak bylo rozhodnuto o velikosti podané předoperační dávky.

Z uvedené hmotnosti bylo počítáno BMI pro zhodnocení obezity, která je dalším RF pro vznik SSI. Průměrná zjištěná hodnota byla 24,3. Hodnota BMI nezohledňuje procento tělesného tuku, což se zdá být kvalitnější ukazatel rizika vzniku SSI.<sup>22</sup>

Na začátku studie byly vymezeny některé komorbidity a abusy, které jsou dle dostupné literatury rozpoznávány jako RF pro vznik SSI. Jednalo se o DM, nikotinismus a infekci probíhající v jiném místě.<sup>3,8,11</sup> DM byl zaznamenán v 11 případech, což odpovídá 22,0 %. Nikotinismus byl zjištěn u dvou pacientů, což odpovídá 4,0 % ze sledované populace. Tento údaj je výrazně nižší než údaj zjištěný během šetření v roce 2016, kdy bylo v populaci zaznamenáno 20,0 % kuřáků. Nižší zastoupení kuřáků v této studii může být způsobeno nezaznamenáním tohoto údaje do zdravotnické dokumentace, zatajením této informace pacientem nebo snižujícím se procentem kuřáků v populaci, což může souviset se zákazem kouření v restauracích a zábavních prostorech, který byl uveden v platnost koncem května roku 2017.<sup>96,97</sup> Probíhající infekce byla zjištěna u dvou pacientů, což odpovídá 4,0 %. Jeden z pacientů byl léčen ATB pro bronchitidu, druhý pacient pro infekci močových cest. Mezi

doporučená předoperační opatření patří kompenzace komorbidit jako je například DM, a omezení kouření. Tato doporučení však platí pro plánované chirurgické výkony. Pacienti se zlomeninou proximálního femuru jsou operováni ještě v den úrazu, popřípadě následující den.<sup>2,15</sup>

Dalším RF pro vznik SSI je snížená obranyschopnost, která může být navozena například glukokortikoidy nebo jinými imunosupresivními léčivými.<sup>3,8</sup> U dvou pacientek byla zjištěna diagnóza revmatoidní artritidy. Obě měly v lékové anamnéze methylprednisolon. U jedné z těchto pacientek byla předoperační dávka podána mimo doporučený interval, pouze 5 min před výkonem. V těchto případech nebyly zjištěny pooperační infekční komplikace.

Kromě nikotinu a komorbidit, které jsou rozeznávané jako RF pro vznik SSI, byly u pacientů monitorovány i další přidružené komorbidity. Nejčastěji byla zaznamenána arteriální hypertenze, přesněji u 58,0 % pacientů. U 30,0 % pacientů byla zjištěna ICHS nebo ICHDK. Tyto komorbidity dominovaly i v populaci sledované v roce 2016. Celkový zdravotní stav pacienta byl hodnocen na základě zaznamenaného ASA skóre, které mělo u 52,0 % pacientů hodnotu 3.

Jednotlivé komorbidity lze také vnímat jako RF pro vznik samotného úrazu. Jedná se o onemocnění omezující pohyb (například Parkinsonova choroba, revmatoidní artritida) nebo onemocnění poškozující zrak (například glaukom). Nežádoucí účinky léčiv, která jsou užívána k terapii některých zmíněných komorbidit, také mohou představovat RF pro vznik zlomeniny. Jedná se například o léčiva ze skupiny antihypertenziv, která jsou používána k terapii kardiovaskulárních onemocnění, a která mohou způsobit posturální nestabilitu vedoucí k pádu.<sup>98</sup>

### Chirurgický výkon

Délka chirurgického výkonu byla zaznamenávána, protože s délkou chirurgického výkonu roste riziko vzniku SSI.<sup>3,8,11</sup> Během žádného z šetření nebylo zaznamenáno perioperační podání, což je v souladu s metodickým pokynem nemocnice, dle kterého je perioperační podání ATB opodstatněné v případě výkonu trávajícího déle než 3 hodiny nebo při velkých ztrátách krve (nad 1,5 l). Ani k jedné z uvedených situací u sledované populace nedošlo.

### Indikace antibiotické profylaxe

Implementace cizorodého materiálu je dle metodického pokynu nemocnice indikačním kritériem pro AP. Během obou šetření byla zjištěna 100% adherence k tomuto doporučení.

### Předoperačně podané antibiotikum a dávkování

Profylaktické ATB volby pro výkony na oddělení traumatologie, mezi které patří i řešení fraktur s vnitřní fixací, je dle metodického pokynu nemocnice stanoven cefazolin v dávce 2–3 g nebo cefuroxim 1,5–3 g. Pokud je pacient alergický na  $\beta$ -laktámová ATB je doporučeno použít klindamycin v dávce 600 mg. Uvedené dávkování je shodné pro všechny pacienty s hmotností nad 40 kg. U pacientů s hmotností nad 90 kg je metodickým pokynem doporučeno zvolit horní hranici uvedeného dávkování ATB, což jsou u cefazolinu a cefuroximu 3 g.

Výsledky šetření ukázaly, že zvolené ATB bylo v 86,0 % cefazolin. U 4 pacientů byl z důvodu alergie podán klindamycin, což bylo v souladu s metodickým pokynem nemocnice.

U jednoho pacienta byl z neznámého důvodu předoperačně podán amoxicilin klavulanát. Tato volba nebyla klinicky podložena a je v rozporu s metodickým pokynem nemocnice. Za zmínku stojí, že obecně nejde o zcela nevhodné ATB pro AP. Amoxicilin klavulanát má podobné spektrum jako cefuroxim, navíc rozšířené o anaerobní patogeny a enterokoky. Pro AP se využívá například v kardiocirurgii, u gastrointestinálních výkonů nebo u otevřených zlomenin.<sup>3,5,8</sup>

U dvou pacientů bylo pro AP použito ATB, kterým byli pacienti léčeni kvůli probíhající infekci, konkrétně šlo o amoxicilin klavulanát. Ačkoli taková klinická situace není v metodickém pokynu nemocnice diskutována, dle dostupné literatury lze takové rozhodnutí považovat za optimální, pokud je dané ATB účinné k předpokládaným patogenům a pokud je dávka ATB podána do 60 min před výkonem s ohledem na farmakokinetický profil ATB.<sup>8</sup> Ve zdravotnické dokumentaci pacientů však nebyl čas podání uveden, a proto nelze správnost postupu vyhodnotit.

Ve většině případů byla velikost předoperačně podané dávky cefazolinu 2 g. Avšak u dvou pacientů byla tato dávka vyhodnocena jako nesoulad s metodickým pokynem nemocnice. Hmotnost těchto pacientů byla totiž vyšší než 90 kg, což je hranice, která je metodickým pokynem nemocnice označena jako indikace pro vyšší dávku cefazolinu, tedy 3 g. U jednoho pacienta s váhou vyšší než 90 kg byla dávka cefazolinu 3 g aplikována a tento postup byl vyhodnocen jako shoda s metodickým pokynem nemocnice. Nicméně v dostupné literatuře je hmotnost, která je označena jako hranice pro podání 3 g cefazolinu, stanovena na 120 kg.<sup>3,8</sup>

Cefazolin byl u jedné pacientky podán v redukované dávce 1 g. Tato pacientka měla 93 let, hmotnost 45 kg, BMI 17,6 a ASA skóre mělo hodnotu 3. Metodický pokyn nemocnice však uvádí, že pacientům nad 40 kg by měla být podávána dávka cefazolinu 2 g, proto byl tento postup vyhodnocen jako odklon od metodického pokynu nemocnice.

Dávka klindamycinu, která byla během šetření v roce 2016 i během tohoto šetření aplikována pacientům, měla velikost 600 mg. To bylo v souladu s metodickým pokynem nemocnice. Nicméně již práce z roku 2016, během které bylo provedeno zmiňované šetření, poukázala na skutečnost, že v dostupné literatuře je více doporučována dávka 900 mg.<sup>4,8,71,72,94</sup>

U třech pacientů byla mezi přidruženými komorbiditami zaznamenána CRI. Dvěma pacientům byl aplikován cefazolin v dávce 2 g. Jednomu pacientovi byl aplikován klindamycin. Ani v tomto případě nedošlo k redukci dávky nebo opakovanému podání ATB po výkonu. Tento postup lze vyhodnotit jako optimální dle dostupné literatury.<sup>3,8</sup>

Celkově byly vzhledem k metodickému pokynu nemocnice vhodně zvoleny ATB a jejich dávky v 88,0 % případů. To ukazuje na zvýšení adherence k metodickému pokynu nemocnice o 12,0 % v porovnání s výsledky z šetření v roce 2016, kdyby byla adherence k metodickému pokynu nemocnice vyhodnocena na 76,0 %. Tento rozdíl nebyl vyhodnocen jako statisticky významný.

## Načasování antibiotické profylaxe

Dle metodického pokynu by měla být předoperační dávka podána v intervalu 30 až 60 min před incizí, vždy s ohledem na farmakokinetický profil ATB. Tento postup je také podporován dostupnou literaturou.<sup>3,7,8,26,29,43,44</sup>

Během šetření v roce 2016 byla všechna ATB v rámci AP podávána na operačním sále. Průměrná doba aplikace ATB před výkonem byla 21,4 min, což je pod dolní hranicí časového intervalu daného metodickým pokynem. Po šetření byly provedeny změny v interních směrnicích pracoviště a bylo doporučeno podávat ATB na oddělení traumatologie, aby se zajistila dostatečná doba pro dosažení požadované koncentrace ATB v séru a v operačním poli a aby nedocházelo k prodlevám na operačním sále kvůli dodržení optimálního časového intervalu. Během této studie bylo již ATB podáváno na oddělení traumatologie.

Průměrný časový interval podání předoperační dávky se zvýšil na 47,2 min a celkově byl čas podání předoperační dávky v souladu s metodickým pokynem v 56,0 % případů ve sledované populaci. Tato změna oproti roku 2016 byla zjištěna jako statisticky významná.

U 7 pacientů bylo zaznamenáno podání ATB během méně než 15 min před incizí. Bylo zjištěno, že tito pacienti byli vzhledem k svému stavu operováni téměř okamžitě mimo standardní čas operačního plánu, a proto bylo ATB podáno až na operačním sále.

## Pokračování v antibiotické profylaxi

Dle metodického pokynu nemocnice je pro AP dostačující jedna dávka ATB. Pokud je v AP pokračováno, mělo by být dle metodického pokynu i dostupné literatury podávání ukončeno do 24 hodin po chirurgickém výkonu.<sup>3,8,9,10,17,95</sup> Během šetření v roce 2016 bylo pokračováno v AP u všech pacientů ze sledované populace, přičemž pouze u 14,0 % pacientů bylo podávání ATB v rámci AP přerušeno do 24 hodin.

Během této studie bylo pokračováno u 14 pacientů ze sledované populace. Důvod byl zjištěn u jedné pacientky, kdy bylo pokračováno v podávání ATB z důvodu prevence infekční endokarditidy. Tato pacientka byla ve věku 88 let, u ostatních pacientů zůstal důvod opakovaného podání ATB po chirurgickém výkonu neznámý.

Shoda s metodickým pokynem a dodržení časového limitu byla zjištěna u 96,0 % pacientů ve sledované populaci, což ukazuje na změnu adherence k metodickému pokynu nemocnice o 82,0 %. Tato změna byla vyhodnocena jako statisticky významná.

## Pooperačně podané antibiotikum a dávkování

Důvodem pro změnu profylaktického režimu může být dle metodického pokynu například prokazatelný nárůst infekcí v místě chirurgického výkonu se změnami ve spektru odpovědných patogenů a zvýšení podílu bakteriálních kmenů, které jsou k používanému ATB rezistentní. Během této studie došlo ke změně podaného ATB pouze jednou, přesněji z cefazolinu na klindamycin. K této

záměně však nebyl dohledatelný racionální důvod, a proto byl tento postup vyhodnocen jako odklon od metodického pokynu.

Velikost pooperační dávky není v metodickém pokynu nemocnice diskutována. Redukce pooperačně podané dávky vzhledem k dávce předoperační může být tedy považována za neshodu s metodickým pokynem nemocnice.

Během šetření v roce 2016 byla u všech 47 pacientů, kterým byl pooperačně aplikován cefazolin, použita redukováná dávka 1 g. Během této práce byla redukováná dávka podána 7 pacientům z celkových 11, u kterých byl cefazolin pooperačně aplikován. Míra adherence s metodickým postupem tak vzrostla z 0 % na 36,4 % a tato změna byla vyhodnocena jako statisticky významná.

#### Pooperační infekční komplikace

Případ SSI nebyl zaznamenán žádný. U jedné pacientky došlo k infekci močových cest a k pneumonii. Pacientka byla ve věku 85 let a byla polymorbidní. Pro AP byl použit klindamycin v dávce 600 mg a k podání předoperační dávky došlo mimo optimální časový interval. V pooperační AP nebylo pokračováno. U této pacientky byla zjištěna diagnóza autoimunitního onemocnění ANCA asociované vaskulitidy, které postihuje stěnu cév a postupně vede k její destrukci. Toto onemocnění může postihnout jakýkoliv orgán v těle, ale často napadá plíce a ledviny. Za základní imunosupresivní terapii jsou považovány kortikosteroidy, cyklofosfamid nebo methotrexát.<sup>99</sup> Tato pacientka byla indikována ke kortikoterapii, konkrétně užívala methylprednisolon. Dále byla pacientka léčena s astmatem bronchiale inhalační fixní kombinací flutikasonu a vilanterolu, jejíž častým nežádoucím účinkem může být dle SPC infekce horních cest dýchacích a pneumonie.<sup>100</sup> Zdravotní stav, užívaná farmakoterapie a také podání AP mimo optimální interval doporučený metodickým pokynem mohly být faktory, které vedly k rozvoji pooperačních infekčních komplikací u této pacientky.

#### Porovnání šetření a změna míry adherence k metodickému pokynu nemocnice

V rámci šetření, které proběhlo v roce 2016, bylo zjištěno, že míra adherence k některým doporučením nebyla dostačující. Například u všech pacientů bylo pokračováno v podávání i několika dávek ATB po skončení chirurgického výkonu, což nemá oporu ani v metodickém pokynu ani v dostupné literatuře. Proto v návaznosti na šetření byl připraven edukační seminář, došlo ke změnám v interních směrnících oddělení a na oddělení traumatologie je realizována každodenní klinicko-farmaceutická péče poskytovaná klinickým farmaceutem se specializovanou způsobilostí.

Nová studie z roku 2019 přinesla povzbudivé výsledky, které ukázaly, že v několika klíčových parametrech AP došlo k výraznému zvýšení adherence k metodickému pokynu. Jedná se především o načasování podávané předoperační dávky ATB. Tato změna se pravděpodobně podařila především díky přesunu podávání předoperační dávky ATB z operačního sálu na oddělení traumatologie. I přes očekávané zvýšení pracovní zátěže zdravotnického personálu bylo načasování AP u většiny pacientů zjištěno v optimálním intervalu. Další obavou, která provázela přesun podání AP na oddělení traumatologie, bylo obtížnější zajištění pacienta v případě těžké alergické reakce, zejména

anafylaktické. U žádného pacienta ze sledované populace k takové situaci nedošlo, nicméně alergická anamnéza pacientů by měla být před profylaktickým podáním ATB i nadále pečlivě sledována.

Další výrazná změna byla zaznamenána v počtu pacientů, kterým bylo ATB podáváno i po skončení chirurgického výkonu. Tato změna naopak přinesla určité snížení pracovního vytížení zdravotnického personálu a v neposlední řadě snížení finančních nákladů na ATB oproti šetření v roce 2016.

Ačkoli z hlediska volby předoperačně podaného ATB v rámci AP byl zjištěn jistý posun směrem ke zvýšené adherenci k metodickému pokynu, tato změna nebyla vyhodnocena jako statisticky významná. Proto by volbě ATB a podávaným dávkám, které by měly být zvoleny na základě hmotnosti pacienta, mělo být v budoucnu věnováno více pozornosti. Je třeba ale zmínit, že většině pacientů byla poskytnuta dávka i typ ATB v souladu s metodickým pokynem.

Limitem práce byl její retrospektivní charakter a malý počet pacientů s daným výkonem. Získané výsledky je proto třeba ověřit na větším vzorku pacientů s AP. Během této studie byly sledovány pouze časné pooperační komplikace, které se objevují do 30 dní po výkonu. Avšak u osteosyntéz, které patří mezi chirurgické výkony s implementací cizorodého materiálu, může k povrchové incizní infekci dojít do 90 dní po provedení výkonu.

Dopad do klinické praxe

Studie ukázala, že intervence, které byly provedeny po předešlém šetření, se ukázaly jako relativně účinné. Zejména každodenní přítomnost klinického farmaceuta na oddělení optimalizovala provádění AP a může dále zlepšovat adherenci k metodickému pokynu a ušetřit tak i náklady spojené s neopodstatněným pooperačním podáváním ATB a zároveň tak přispět k redukci pracovních povinností vytíženého zdravotnického personálu a zvýšit kvalitu a bezpečnost poskytované zdravotní péče.

## 4 Závěr

Předkládaná studie byla součástí kontinuálního sledování AP na oddělení traumatologie fakultní nemocnice. Analýza AP byla provedena celkem u 50 pacientů s osteosyntézou pertrochanterické zlomeniny. Dále bylo provedeno srovnání s předchozím šetřením a metodickým pokynem fakultní nemocnice.

AP byla během hospitalizace poskytnuta všem pacientům, což plně korespondovalo s metodickým pokynem. Volba předoperačně podaného ATB byla až na výjimky rovněž dle platných doporučení. Načasování AP bylo ve většině případů v optimálním časovém intervalu před incizí a oproti předchozímu šetření byla zjištěná změna určena jako statisticky významná. Počet pacientů, u kterých bylo po chirurgickém výkonu pokračováno v podávání ATB nad rámec 24 hodin, se výrazně redukoval. I tato změna byla vyhodnocena jako statisticky významná.

Výsledky této studie ukázaly pozitivní dopad provedených intervencí a každodenně poskytované klinicko-farmaceutické péče. Vytyčené cíle studie byly splněny.



## 5 Seznam tabulek

Tabulka 1: Antimikrobiální spektrum antibiotik používaných v chirurgické profylaxi převzato a upraveno z <i>Jindrák et al.</i> <sup>3</sup> .....	17
Tabulka 2: Dávkování profylakticky používaných antibiotik převzato a upraveno z <i>Jindrák et al.</i> <sup>3</sup> .....	19
Tabulka 3: Přehled relevantních publikovaných prací zabývajících se AP při osteosyntézách trochanterických zlomenin.....	34
Tabulka 4: Věkové rozložení (N = 50) .....	39
Tabulka 5: ASA skóre (N = 50) .....	39
Tabulka 6: Rizikové faktory pro vznik SSI (N = 50).....	40
Tabulka 7: Přidružené komorbidity ve sledované populaci (N = 50).....	40
Tabulka 8: Přehled předoperačně podaných ATB, jednotlivá dávka a počet pacientů (N = 50).....	41
Tabulka 9: Porovnání předoperačních a pooperačních dávek ATB.....	43
Tabulka 10: Porovnání parametrů sledovaných populací .....	44
Tabulka 11: Volba ATB a dávkování u jednotlivých šetření a míra shody s metodickým pokynem nemocnice .....	45
Tabulka 12: Porovnání šetření a změna míry adherence k metodickému pokynu nemocnice .....	48
Tabulka 13: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u volby předoperačně podaného ATB a dávkování .....	48
Tabulka 14: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u načasování AP před operací .....	48
Tabulka 15: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u pokračování v AP po operaci .....	49
Tabulka 16: Statistická významnost změny adherence k metodickému pokynu mezi šetřeními u pooperačního podání cefazolinu.....	49

## 6 Seznam obrázků

Obrázek 1: Příčný řez abdominální stěnou zobrazující klasifikaci infekcí v místě chirurgického výkonu, převzato a upraveno z <i>DiPiro et al.</i> <sup>13</sup> .....	10
Obrázek 2: AO klasifikace trochanterických zlomenin, převzato a upraveno z <i>Douša et al.</i> <sup>2</sup> .....	14
Obrázek 3: Faktory ovlivňující patogenezi infekce spojené s implantátem, převzato a upraveno z <i>Darouiche et al.</i> <sup>30</sup> .....	15

## 7 Seznam grafů

Graf 1: Relativní zastoupení předoperačně podaných ATB v rámci AP (N = 50).....	42
Graf 2: Načasování antibiotické profylaxe před incizí u jednotlivých pacientů .....	46

## 8 Literatura

- 1 Rosa J, Palička V, Býma S. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Osteoporóza. Praha (CZ): CDP–PL; 2018. ISBN: 978-80-86998-98-5. Czech.
- 2 Douša P, Čech O, Weissinger M, Džupa V. Trochanterické zlomeniny femuru. *Acta chirurgiae et traumatologiae Čechosl.* 2013, 80: 15-26. Czech.
- 3 Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Praha (CZ): Mladá fronta; 2014. Aeskulap. ISBN: 978-80-204-2815-8. Czech.
- 4 Adámková V. Antibiotika v chirurgických oborech. Praha (CZ): Mladá Fronta; 2016. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80\_204-2815-8. Czech.
- 5 Beneš J. Antibiotika. Praha (CZ): Grada Publishing; 2018. ISBN: 978-80-271-0636-3. Czech.
- 6 Švihovec J, Butlas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. Praha (CZ): Grada Publishing; 2018. ISBN: 978-80-271-2150-2. Czech.
- 7 Deverick JA, Daniel JS. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. In: UpToDate® Lexicomp® (2020) – electronic version [internet]. [cit. 2019-11-03]. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
- 8 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RB, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Feb;14(1):73-156.
- 9 Alušík Š, Doležel Z, Fanta J, Halačová M, Málek F, Seifert B, Skalická H, Vaněk T, Živný J. Profylaktické podávání antibiotik v chirurgických oborech. Praha (CZ): Státní úřad pro kontrolu léčiv; 2017. ISSN: 1211-0647. Czech.
- 10 National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Surgical Site Infection: Prevention and Treatment of Surgical Site Infection. [Last updated Apr 2019]. ISBN: 978-1-4731-3394-5.
- 11 Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999 Apr;27(2):97-132.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Procedure-associated Module. Surgical Site Infection (SSI) Event. [Last updated Jan 2020]. [internet] [cit. 2020-04-27] Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>.
- 13 DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th Edition. McGraw-Hill Education. [internet]. [cit. 2019-10-2]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/>.
- 14 Mardanpour K, Rahbar M, Mardanpour N. Surgical site infections in orthopaedic surgery: incidence and risk factors at an Iranian teaching hospital. *Clin trials Orthop Disord*. 2017;2(4):132-137.
- 15 National Institute for Health and Clinical Excellence: Quality standard Hip Fracture in Adultes. [Last updated May 2017]. ISBN: 978-1-4731-2016-7.
- 16 Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017 Aug 1;152(8):784-791.
- 17 WHO global guidelines for prevention of surgical site infection. [internet]. [cit. 2020-04-12]. Available from: <https://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>.
- 18 Bai Y, Zhang X, Tian Y, Tian D, Zhang B. Incidence of surgical-site infection following open reduction and internal fixation of a distal femur fracture: An observational case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(7).

- 19 Maksimović J, Marković D, Bumbaširević M, Marinković J, Vlajinac H. Surgical Site Infections in Orthopedic Patients: Prospective Cohort Study. *Croat Med J.* 2008; 49:58-65.
- 20 Iqbal HJ, Ponniah N, Long S, Rath N, Kent M. Review of MRSA screening and antibiotics prophylaxis in orthopaedic trauma patients; The risk of surgical site infection with inadequate antibiotic prophylaxis in patients colonized with MRSA. *Injury.* 2017 Jul;48(7):1382-1387.
- 21 Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Jan;37(1):88-99.
- 22 Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO Jr, Eriksson E. Percent body fat and prediction of surgical site infection. *J Am Coll Surg.* 2010 Apr;210(4):381-9.
- 23 Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012 Apr;147(4):373-83.
- 24 Hoza P., Hála T, Pilný J. Zlomeniny proximálního femuru a jejich řešení. *Medicína pro praxi.* 2008, 5.10: 393-397. Czech.
- 25 Sonawane DV. Classifications of Intertrochanteric fractures and their Clinical Importance. *Trauma International.* 2015; 1:7-11.
- 26 Vaculík J, Dungal P, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Pavelka K, Štěpán J. Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České reumatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. *Česka Reumatologie.* 2009, 134-144. Czech.
- 27 Bartoniček J, Vlček E. Femoral neck fracture-the cause of death of Emperor Charles IV. *Archives of orthopaedic and trauma surgery.* 2001; 121.6: 353-354. Czech.
- 28 Žvák I, Brožík J, Kočí J, Ferko A. *Traumatologie ve schématech a RTG obrazech.* Praha (CZ): Grada publishing 2006. ISBN: 8024713470. Czech.
- 29 Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs.* 2006;66(8):1089-105.
- 30 Darouiche RO. Device-Associated Infections: A Macroproblem that Starts with Microadherence. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1567-72.
- 31 Zalavras CG, Marcus RE, Levin LS, Patzakis MJ. Management of open fractures and subsequent complications. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Apr;89(4):884-95.
- 32 Samai K, Vilella A. Update in Therapeutics: Prophylactic Antibiotics in Open Fractures. *J Trauma Nurs.* 2018 Mar/Apr;25(2):83-86.
- 33 Gumbel D, Matthes G, Napp M, Lange J, Hinz P, Spitzmüller R, Ekkernkamp A. Current management of open fractures: results from an online survey. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016 Dec;136(12):1663-1672. Epub 2016 Sep 15.
- 34 Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. *Injury.* 2006 May;37 Suppl 2:S105-12.
- 35 Romanò CL, Scarponi S, Gallazzi E, Romanò D, Drago L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res.* 2015 Oct 1;10:157.
- 36 Malizos, K., Blauth, M., Danita, A. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol* 18, 159–169 (2017).
- 37 Defensive Antibacterial Coating DAC®. [internet]. [cit. 2020-02-18]. Available from: <http://www.dac-coating.com/>.
- 38 Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1961 Jul;50:161-8.

- 39 McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: A systematic review. *Aust N Z J Surg.* 1998 Jun;68(6):388-96.
- 40 Pollard JP, Hughes SP, Scott JE, Evans MJ, Benson MK. Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J.* 1979 Mar 17;1(6165):707-9.
- 41 Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 1992 Jan 30;326(5):281-6.
- 42 Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet.* 1996 Apr 27;347(9009):1133-7.
- 43 Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis.* 1994 Mar;18(3):422-7.
- 44 Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* 2005 Apr;189(4):395-404.
- 45 Soriano A, Bori G, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Miana T, Codina C, Maculé F, Basora M, Martínez JA, Riba J, Suso S, Mensa J. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):1009-14.
- 46 Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic Prophylaxis in Hip Fracture Surgery: A Metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Feb;(419):179-84.
- 47 Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3).
- 48 Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. *Arch Surg.* 1993 Jan;128(1):79-88.
- 49 Bernatz JT, Safdar N, Hetzel S, Anderson PA. Antibiotic overuse is a major risk factor for clostridium difficile infection in surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 Oct;38(10):1254-1257.
- 50 Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg.* 2019 Jul 1;154(7):590-598.
- 51 Lane JC, Mabvuure NT, Hindocha S, Khan W. Current Concepts of Prophylactic Antibiotics in Trauma: A Review. *Open Orthop J.* 2012; 6:511-7.
- 52 Patzakis MJ, Harvey JP Jr, Ivler D. The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Apr;56(3):532-41.
- 53 Braun R, Enzler MA, Rittmann WW. A double-blind clinical trial of prophylactic cloxacillin in open fractures. *J Orthop Trauma.* 1987;1(1):12-7.
- 54 Wilkins J, Patzakis M. Choice and duration of antibiotics in open fractures. *Orthop Clin North Am.* 1991 Jul;22(3):433-7.
- 55 Dellinger EP, Caplan ES, Weaver LD, Wertz MJ, Droppert BM, Hoyt N, Brumback R, Burgess A, Poka A, Benirschke SK, et al. Duration of preventive antibiotic administration for open extremity fractures. *Arch Surg.* 1988 Mar;123(3):333-9.
- 56 Okike K, Bhattacharyya T. Trends in the management of open fractures. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Dec;88(12):2739-48.
- 57 American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (ACS TQIP). [internet]. [Last updated 2016]. [cit. 2020-02-19]. Available from: [https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/trauma/tqip/ortho\\_guidelines.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/trauma/tqip/ortho_guidelines.ashx).
- 58 Hoff WS, Bonadies JA, Cachecho R, Dorlac WC. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma.* 2011 Mar;70(3):751-4.

- 59 Schmitt SK, Spelman D, Baron EL. In: UpToDate® (2020) – electronic version [internet]. [cit. 2019-12-08]. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
- 60 Johnson JP, Goodman AD, Haag AM, Hayda RA. Decreased Time to Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures at a Level One Trauma Center. *J Orthop Trauma*. 2017 Nov;31(11):596-599.
- 61 Cefazolin. In: IBM Micromedex® (2020) – electronic version. Truven health analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [internet]. [cit. 2020-01-11]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>
- 62 Cefazolin. In: Drug information. Uptodate® Lexicomp® (2020) – electronic version. [internet]. [cit. 2020-01-12]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cefazolin-drug-information>.
- 63 Cefazolin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) – electronic version. [internet]. [cit. 2020-01-12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501303/>
- 64 Souhrn údajů o přípravku (Azepo) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 65 Souhrn údajů o přípravku (Vulmizolin) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 66 Vancomycin. In: IBM Micromedex®—electronic version. Truven health analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [internet]. [cit. 2020-01-15]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
- 67 Vancomycin. Drug information. Uptodate® Lexicomp®—electronic version. [internet]. [cit. 2020-01-15]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-drug-information>.
- 68 Souhrn údajů o přípravku (Vancomycin Kabi) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 69 Souhrn údajů o přípravku (Vancomycin Mylan) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 70 Vancomycin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [internet]. [cit. 2020-01-18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501263/>.
- 71 Clindamycin. In: IBM Micromedex® – electronic version. Truven health analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [internet]. [cit. 2020-01-20]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
- 72 Clindamycin. Drug information. In: Uptodate® Lexicomp®—electronic version. [internet]. [cit. 2020-01-20]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clindamycin-drug-information>.
- 73 Souhrn údajů o přípravku (Dalacin C) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 74 Souhrn údajů o přípravku (Clindamycin Kabi) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 75 Stafylokoky – průkaz indukované rezistence ke klindamycinu (D–test). Z: Státní zdravotní ústav. [internet]. [cit. 2020-01-20]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/stafylokoky-indukovana-rezistence-ke-klindamycinu?highlightWords=d-test/>.
- 76 Souhrn údajů o přípravku (Klimicin) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 77 Clindamycin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [internet]. [cit. 2020-01-22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501208/>.
- 78 Gentamicin. Drug information. In: Uptodate® Lexicomp®—electronic version. [internet]. [cit. 2020-01-22]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/gentamicin-drug-information>.
- 79 Gentamicin. In: IBM Micromedex®—electronic version. Truven health analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [internet]. [cit. 2020-01-22]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
- 80 Souhrn údajů o přípravku (Gentamicin B Braun) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 81 Souhrn údajů o přípravku (Gentamicin Lek) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.

- 82 Gentamicin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) – electronic version. [internet]. [cit. 2020-02-06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500832/>.
- 83 Metronidazole. In: IBM Micromedex® – electronic version. Truven health analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [internet]. [cit. 2020-02-08]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
- 84 Souhrn údajů o přípravku (Metronidazole B Braun) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 85 Metronidazole: Drug information. Uptodate® – electronic version. [internet]. [cit. 2020-02-08]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/metronidazole-drug-information>.
- 86 Souhrn údajů o přípravku (Metronidazole Noriderm) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 87 Souhrn údajů o přípravku (Efloran) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-02-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.
- 88 Metronidazol. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [internet]. [cit. 2020-01-12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501315/>.
- 89 Lüthje P, Nurmi I, Aho H, Honkanen P, Jokipii P, Kataja M, Kytömaa J, Nirhamo J, Pekkanen A, Rimpiläinen J, Sihvonen R, Sinisaari I, Tulikoura I, Valtonen V. Single-dose antibiotic prophylaxis in osteosynthesis for hip fractures. A clinical multicentre study in Finland. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89(2):125-30.
- 90 Jettoo P, Jeavons R, Siddiqui B, O'Brien S. Antibiotic prophylaxis for hip fracture surgery: three-dose cefuroxime versus single-dose gentamicin and amoxicillin.
- 91 El-Daly I, Ibraheim H, Culpan P, Bates P. Pre-operative Waterlow score: Predicts risk of post-operative infection in patients with neck of femur fractures. *Injury*. 2015 Dec;46(12):2394-8.
- 92 Capdevila A, Navarro M, Bori G, Tornero E, Camacho P, Bosch J, García S, Mensa J, Soriano A. Incidence and Risk Factors for Infection When Teicoplanin Is Included for Prophylaxis in Patients with Hip Fracture. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016 Aug;17(4):381-4.
- 93 Chong CP, Savige JA, Lim WK. Medical problems in hip fracture patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010 Nov;130(11):1355-61.
- 94 Dlouhá M, Malý J. Profylaktické podávání antibiotik na oddělení traumatologie. Atestační práce [Atestační práce]. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví; 2018, 32 s.
- 95 Ústav lékařské mikrobiologie. Metodický pokyn náměstka pro léčebně preventivní péči č.IIMP-NLPP\_7/2010-4: Preventivní a profylaktická aplikace antibiotik [internet.] [cit. 2020-04-21].
- 96 Csémy L, Dvořáková Z, Fialová A, Kodl M, Skývová M. Užívání alkoholu a tabáku v České republice 2018. [internet]. [cit. 2020-05-09]. Státní zdravotní ústav; 2018. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani\\_tabaku\\_alkoholu\\_cr\\_2018.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_alkoholu_cr_2018.pdf).
- 97 Zákon č. 65/2017 Sb. Zákon o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek. [internet] [cit. 2020-04-22]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2017-65>.
- 98 Vlček J, Bártlová S, Brabcová I, Doseděl M, Hajduchová H, Kuběna A, Malý J, Tóthová V, Vosátka J. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klin Farmakol Farm* 2019; 33(4):30–34. Czech.
- 99 Bečvář R. Primární vaskulitidy – vzácná a opomíjená onemocnění. [internet]. [cit.2020-04-27]. Dostupné z:<http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2017/6-2017/Primarni-vaskulitidy-vzacna-a-opomijena-onemocneni/e-2eF-2qg-2rK.magarticle.aspx>. Czech.
- 100 Souhrn údajů o přípravku (Relvar Ellipta) Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>. Czech.