

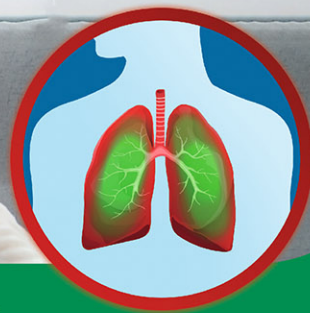
Václava Adámková a kolektiv

Antibiotika v primární péči

2., přepracované a doplněné vydání



Soledum®



Symptomatická léčba běžného nachlazení, akutní sinusitis a bronchitis

Prokázané účinky:

- **Protizánětlivý**¹
– reverzibilně inhibuje 5-LOX a COX cestu metabolismu kyseliny arachidonové
- **Expektorační**¹
– zvyšuje mukociliární transport (sekretomotorikum)
– upravuje produkci hlenu (mukoregulans)²
- **Bronchodilatační**¹
– inhibuje produkci bronchokonstrikčních mediátorů



1. SPC léčivého přípravku Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky. 2. Sudhoff H et al. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. PLoSONE 2015; 10(7): e0133040.

Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky: **S:** cineolum 200 mg v jedné měkké enterosolventní tobolce. **IS:** Expectorans. Cineol působí protizánětlivě, mírně spasmolyticky a má sekretomotorické účinky. **I:** Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky - symptomatická léčba běžného nachlazení, akutní sinusitidy a bronchitidy, přídavná léčba CHOPN u dospělých a dětí starších 12 let. **D:** Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky: dospělí a děti od 12 let užívají 1 tobolku 3x denně, u dlouhodobé léčby je obvykle dostatečná dávka 2x 1 tobolka denně. **IT:** V pokusech na zvířatech cineol indukoval metabolizující enzymy v játrech, u lidí nebylo při správném používání cineolu zaznamenáno. **NU:** Gastrointestinální - méně časté: nauzea, průjem, vzácné: dysfágie. Imunitní systém - vzácné: hypersenzitivní reakce - otok obličeje, svědění, respirační tíseň. **ZÚ:** v případě přecitlivělosti dýchacích cest a u pacientů s bronchiálním astmatem užívat pod dohledem lékaře. Nevhodné pro pacienty s intolerancí fruktózy. **TL:** užívání u těhotných pouze po pečlivém vyhodnocení poměru rizika a přínosu. Kojící - silice mohou ovlivnit chuť mateřského mléka a vyvolat problémy při kojení. **B:** 20 měkkých enterosolventních tobolek. Cassella-med GmbH & Co. KG Gereonsmühlengasse 1 50670 Kolín nad Rýnem, Německo. **Datum poslední revize textu SPC:** Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky 2. 11. 2020. **Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SPC).**



Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Aidian Oy, odštěpný závod CZ

BB Pharma a.s.

DiaSorin Czech s.r.o.

M.C.M. Klosterfrau Healthcare s.r.o.

Václava Adámková a kolektiv

Antibiotika v primární péči

2., přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

MUDr. Václava Adámková, Ph.D. a kolektiv

Antibiotika v primární péči

2., přepracované a doplněné vydání

Editorka:

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů:

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

doc. MUDr. Helena Lahoda Brodská, Ph.D.

MUDr. Helena Hintnausová

Ing. Gabriela Kroneislová

MUDr. Jana Kudláčková

MUDr. Lenka Kupidlovská

MUDr. Petra Olišarová

RNDr. Vladimír Skála, Ph.D.

Mgr. Kateřina Svobodová, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Ulrych, Ph.D.

MUDr. Jan Závora

Recenzent:

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři. Obrázek 12.3.1 publikován se svolením nakladatelství Galén.

Cover Photo © Profimedia.CZ a.s., 2024

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9187. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lizlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Mgr. Klára Procházková

Sazba a zlom Vladimír Vyskočil

Počet stran 266

2. vydání (1. v Gradě), Praha 2024

Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7218-4 (pdf)

ISBN 978-80-271-3941-5 (print)

Editorka:

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů:

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Helena Lahoda Brodská, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Helena Hintnausová

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Ing. Gabriela Kroneislová

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jana Kudláčková

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Lenka Kupidlovská

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Petra Olišarová

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

RNDr. Vladimír Skála, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Mgr. Kateřina Svobodová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Jan Ulrych, Ph.D.

I. chirurgická klinika – břišní, hrudní a úrazové chirurgie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jan Závora

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzent:

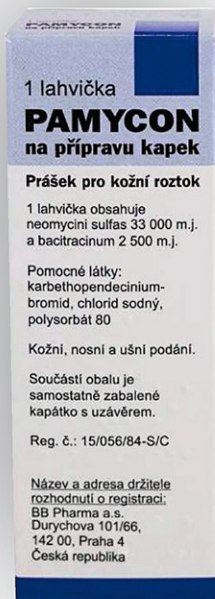
prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní
nemocnice Olomouc



BB PHARMA®

TRADICE MADE IN CZECHOSLOVAKIA



SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: PAMYCON 33 000 IU/2 500 IU prášek pro kožní roztok. Složení: Jedna lahvička obsahuje neomycini sulfas 33 000 IU a bacitracinum 2 500 IU. Terapeutické indikace: K léčbě otitis externa, otitis media suppurativa chronica, sinusitida, infekcí sliznic horních a dolních dýchacích cest a u bronchiectazií a dále k pooperační péči po ušních operacích. K léčbě ragád bradavek, mastitid a abscesů v období kojení, bakteriálních výtoků v indikovaných případech. Pamycon není určen pro aplikace, které vyžadují sterilní prostředí. Dávkování a způsob podání: Roztok se kape přímo na infikované místo 3-5x denně, délka trvání terapie se hodnotí podle průběhu hojení, příp. ústupu infekce. Maximální délka trvání terapie je 10 dní. Do ucha se kapou 2-3 kapky 3-5x denně, do nosu 2-5 kapek 3-5x denně, u obou po dobu 5-7 dní. O četnosti podávání rozhoduje závažnost infekce. Roztok se aplikuje výlučně místně; kape se nebo instiluje přímo do infikovaného místa nebo se roztokem přípravku Pamycon nasycené proužky gázy vkládají do infikovaných míst a roztokem se vlhčí, aby zůstaly stále vlhké. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek se nesmí aplikovat parenterálně a ani na rozsáhlé plochy, zejména jsou-li erodované a mokvající, bérčovité a pokožky kryjící křečové žíly. Není doporučována instilace do tělních dutin pro možný výskyt závažných toxických účinků. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Nesmí se používat u infekčních procesů vyvolaných nečitlivou mikroflórou, například kvasinkami a plísněmi nebo nosokomialními kmeny rezistentními na neomycin. Racionální terapie přípravkem Pamycon se má opírat o výsledky mikrobiologických vyšetření a antibiogramů, které je nutné vykonat. Když po aplikaci léku dochází k podráždění pokožky, jedná se s velkou pravděpodobností o přecitlivělost, kterou lze dokázat plátkovým testem s mastí nebo roztokem přípravku Pamycon. V případě pozitivního výsledku je potřeba léčbu přerušit a pacienta upozornit, že ani v budoucnu se nesmí léčit přípravkem Pamycon. V případě, že by došlo k absorpci většího množství přípravku Pamycon, jsou možné projevy nefrotoxicity, ireverzibilní poškození sluchové větve VIII. hlavového nervu s částečnou až úplnou hluchotou. Fertilita, těhotenství a kojení: Při doporučeném způsobu podávání se neočekává nepříznivý vliv na plod během těhotenství. Použití během laktace není spojeno s výskytem nežádoucích účinků u kojenců. Použití přípravku Pamycon na léčbu ragád bradavek u matky není spojeno s výskytem nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky: Asi u až 15 % léčených se vyskytly alergické reakce v místě aplikace. Méně často se vyskytla závažnější alergická reakce až anafylaktický šok, jakž i senzibilizace pacienta na jednotlivé složky přípravku, zejména na neomycin nebo bacitracin, a to především při déle trvajících nebo opakovaných léčbách. Vzácné poruchy ledvin a močových cest, renální dysfunkce, poruchy nervového systému, ireverzibilní poškození sluchové větve VIII. hlavového nervu s částečnou až úplnou hluchotou po vstřebání většího množství přípravku. Neuromuskulární blokáda včetně respirační blokády. Předávkování: Při doporučeném způsobu podávání se neočekává intoxikace. V případě excesivního požití přípravku je třeba sledovat celkový stav, renální a neuromuskulární funkce a sluch. Při předávkování je vhodné monitorovat sérové hladiny neomycinu a bacitracinu. Ke snížení hladiny neomycinu lze použít hemodialýzu. Farmakoterapeutická skupina: jiná antibiotika pro lokální aplikaci. ATC kód: D06AX. Farmakokinetické vlastnosti: Pamycon je směs antibiotik pro lokální podání, jež se neaplikují systémově. Léčivé látky neomycin a bacitracin se přes neporusenou kůži a sliznice jen minimálně vstřebávají. Tím se dosahuje vysoké koncentrace léčivých látek v místě aplikace. Doba použitelnosti: Prášek pro přípravu kapek: 2 roky. Přípravený roztok: 7 dní. Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte při teplotě do 15 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Chraňte před mrazem. Přípravený roztok uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Druh obalu a obsah balení: Lahvička z hnědého skla, pyžlová zátká, hliníkový kryt, samostatně balené PVC kapátko s modrým uzávěrem, krabička. Velikost balení: 1x1 lahvička, 10x1 lahvička. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním: Léčivý přípravek jako takový není určen k bezprostřednímu použití a musí být před vydáním do rukou pacienta v lékárně rozpuštěn. Lékáři připraví roztok v souladu s požadavky správné lékárenské praxe. Datum přípravy roztoku vyznačte na krabičce. Držitel rozhodnutí o registraci: BB Pharma, a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhota, Česká republika. Registrační číslo: 15/056/84-S/C

Obsah

1	Principy antibiotické terapie (Václava Adámková)	1
1.1	Farmakokinetické a farmakodynamické parametry antibiotické terapie. . .	2
1.2	CAVE	3
1.3	Antibiotický stewardship v primární péči	4
2	Nejčastější chyby (CH), mýty (M) a fakta (F) v terapii antibiotiky (Václava Adámková)	9
3	Charakteristika jednotlivých antibiotik a antimykotik v primární péči (Václava Adámková, Petra Olišarová)	11
3.1	Jednotlivé skupiny antibiotik a antimykotik – aktivita, mechanismus účinku, rezistence a indikace	11
3.2	Přehled antibiotik, antimykotik a jejich dávkování	43
4	CAVE (Václava Adámková)	63
5	Antiinfektiva v těhotenství a laktaci (Václava Adámková)	65
6	Rezistence hlavních klinicky významných bakteriálních původců infekcí (Václava Adámková)	75
7	Mikrobiom a jeho význam v prevenci a rozvoji infekcí (Jana Kudláčková)	83
7.1	Vývoj střevního mikrobiomu	83
7.2	Vliv střevního mikrobiomu na zdraví, dysbióza a rozvoj onemocnění . . .	84
7.3	Probiotika, prebiotika, synbiotika	86
7.4	Transplantace fekálního mikrobiomu (fekální mikrobiální transplantace, fecal microbiota transplantation, FMT)	86
8	Očkování (Jan Závora)	89
8.1	Druhy vakcín	89
8.2	Očkovací programy	91
8.3	Očkování v těhotenství	94
8.4	Očkování u pacientů s hyposplenismem nebo asplenismem	95
8.5	Očkování cestovatelů	96
9	Importované nákazy a screening v kontextu doby (Gabriela Kroneislová)	97
9.1	Role praktického lékaře	97
9.2	Typické importované nákazy	99
9.3	Specializovaná centra	101
9.4	Mikrobiologický screening	102

10	Mikrobiologická diagnostika infekcí v primární péči <i>(Lenka Kupidlovská, Václava Adámková)</i>	105
10.1	Fáze mikrobiologického vyšetření: preanalytická, analytická a interpretační	105
10.2	Respirační infekce	107
10.3	Infekce močových cest	108
10.4	Infekce kůže a měkkých tkání	110
10.5	Infekce gastrointestinálního traktu	110
11	Biomarkery <i>(Helena Lahoda Brodská)</i>	115
11.1	Krevní obraz, počet leukocytů, diferenciální rozpočet	116
11.2	Sedimentace erytrocytů	117
11.3	C-reaktivní protein	118
11.4	Prokalcitonin	118
11.5	Interleukin 6	119
11.6	Presepsin	119
12	Antibiotická léčba základních infekcí v primární péči	121
12.1	Infekce dýchacích cest <i>(Václava Adámková, Helena Lahoda Brodská)</i> . . .	121
12.2	Urogenitální infekce <i>(Václava Adámková, Helena Lahoda Brodská)</i>	137
12.3	Infekce kůže a měkkých tkání <i>(Jan Ulrych)</i>	151
12.4	Infekce trávicího traktu, otravy z potravy <i>(Helena Hintnausová, Helena Lahoda Brodská)</i>	166
13	Lymeská borelióza <i>(Jan Závora)</i>	175
13.1	Epidemiologie	175
13.2	Původce	175
13.3	Symptomatologie	176
13.4	Diagnostika	177
13.5	Diferenciální diagnóza	180
13.6	Terapie	180
14	Přehled mykotických infekcí včetně terapie <i>(Petra Olišarová, Kateřina Svobodová)</i>	183
14.1	Epidemiologie mykotických infekcí	183
14.2	Rizikové faktory	183
14.3	Odběry biologického materiálu pro mykologické vyšetření	184
14.4	Antimykotika	186
14.5	Typy mykotických infekcí v primární péči	186
15	Přehled parazitárních infekcí včetně terapie <i>(Vladimír Skála)</i>	201
15.1	Infekce dolních cest dýchacích	201
15.2	Tkáňové helmintózy	205
15.3	Infekce gastrointestinálního traktu	209
15.4	Urogenitální infekce	221
15.5	Infekce krevního řečiště	224
16	Diferenciální diagnostika lymfadenopatií <i>(Václava Adámková)</i>	226

Literatura	232
Zkratky	241
Rejstřík	247
Souhrn	250
Summary	251

1 Principy antibiotické terapie

Václava Adámková

Antibiotická léčba je optimální tehdy, splňuje-li kritéria antimikrobiální a klinické účinnosti a zároveň je klinicky i epidemiologicky bezpečná.

Antimikrobiální účinnost antibiotika (ATB) se měří podle jeho aktivity *in vitro* vůči danému mikroorganismu a je vyjádřena hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC). MIC je nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje viditelný růst.

Klinická účinnost je ovlivňována mnoha faktory, jako je biologická dostupnost antibiotika, mechanismus účinku antibiotika, chování původce infekce (jeho virulence), dynamika infekčního procesu, místo patogenního působení a podobně. Klinická účinnost je ale především závislá na stavu přirozených mechanismů obranyschopnosti hostitele.

Klinická bezpečnost je dána nežádoucími účinky antibiotik. Z hlediska toxických nežádoucích účinků se antibiotika neliší od jiných léčiv, jejich specifickou vlastností však je ovlivnění normální mikroflóry člověka. Změny v ekosystému přirozené mikroflóry vyvolávají ekologické nežádoucí účinky, které jsou stejně závažné jako toxické účinky. Například postantibiotická kolitida vyvolaná *Clostridioides difficile*, systémové kandidózy u pacientů dlouhodobě léčených širokospektrými antibiotiky.

Epidemiologická bezpečnost je vlastností, kterou je třeba zvážit při každé indikaci antibiotika, protože tyto přípravky v průběhu času mohou ztrácet původní účinnost v důsledku měnících se vlastností původců infekcí (oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, vankomycin rezistentní enterokoky). Příčinou je antibiotická rezistence, která má různé mechanismy a různý genetický základ.

Průběžné hodnocení výsledků mikrobiologického vyšetření poskytuje informace o aktuálním stavu rezistence, a tím usnadňuje lékaři zahájení účinné antibiotické léčby. **Správně indikované mikrobiologické vyšetření umožňuje účinnou a cílenou léčbu infekce, jež omezuje riziko dalšího nárůstu rezistence.**

Přímý průkaz mikroorganismu (včetně antigenu, DNA) ve vyšetřovaném vzorku neznamená vždy, že se jedná o původce obtíží daného pacienta – zachycený mikrob může být součástí **fyziologické mikrobioty** příslušné lokality, **náhodným nálezem** nesouvisejícím s daným onemocněním, popř. **kontaminantou** vzorku. Rovněž pozitivita sérologického vyšetření nemusí být důkazem toho, že daný mikrob vyvolal určité klinické projevy pacienta (byť pozitivní průkaz protilátek svědčí pro kontakt lidského organismu s tímto agens). Pro správnou interpretaci laboratorního nálezu a případnou volbu optimální terapie pacienta je proto klíčová úzká spolupráce ošetřujícího lékaře a klinického mikrobiologa. Pokud spolupráce vázne, může dojít ke zkreslení výsledků (za původce je mylně považován jiný mikrob, jsou zbytečně testována antibiotika – riziko nárůstu bakteriální rezistence), které může vést k neadekvátní či zbytečné léčbě, s možným negativním dopadem na pacienta, a k nezanedbatelným ekonomickým nákladům.

Stejně jako fyziologické osídlení, také kolonizace fakultativně patogenními bakteriemi není důvodem k aplikaci antibiotik, neboť se nejedná o infekci.

Správná volba účinného antibiotika není jednoduchá, protože je třeba vzít v úvahu několik faktorů, které konečný výsledek ovlivňují, jsou to vlastnosti daného antibiotika, vlastnosti původce a v neposlední řadě samotný pacient. Výběr konkrétního antibiotika se musí opírat o jeho klinickou *in vivo* účinnost, která se může lišit od účinnosti *in vitro*. Ve výsledku mikrobiologického vyšetření je uváděna citlivost vykultivované bakterie pouze za laboratorních podmínek. ***In vivo* účinnost**, v příbalovém letáku popsána jako výčet indikací, zahrnuje **bakterie, u nichž byl prokázán klinický efekt**.

1.1 Farmakokinetické a farmakodynamické parametry antibiotické terapie

Farmakokinetika antibiotik je jedním z určujících faktorů jejich účinnosti. Distribuční objem, biologická dostupnost, stupeň vazby na plazmatické bílkoviny ovlivňují dostupnost léku v tělesných tekutinách. Mezi jednotlivými skupinami antibiotik existují značné rozdíly, a proto je třeba při volbě antibiotika posoudit lokalizaci infekčního procesu, stejně tak jako biologické vlastnosti původce (intra- nebo extracelulární parazit).

Farmakodynamika antibiotik se zaměřuje na vztahy mezi koncentrací a vlastním farmakologickým účinkem, tzn. inhibicí nebo smrtí cílové bakteriální populace. Kvantitativní farmakodynamické parametry (maximální sérová koncentrace C_{\max} , poměr $C_{\max} : \text{MIC}$, čas, po který je MIC vyšší než sérová koncentrace antibiotika) patří k významným prediktorům nejen klinické a bakteriologické úspěšnosti, ale také epidemiologické bezpečnosti léku.

Antibiotika na základě farmakokinetických a farmakodynamických vlastností lze dělit do dvou základních skupin:

Mezi látky, jejichž **účinek je závislý na čase**, patří např. betalaktamy, makrolidy, linkosamidy a oxazolidinony. U těchto antibiotik je účinnost závislá na časovém intervalu v % ($T > \text{MIC}$), kdy sérová koncentrace volného antibiotika převyšuje hodnotu MIC pro daný bakteriální kmen. Příklad: u betalaktamových antibiotik narůstá klinická účinnost od hodnot odpovídajících 40 % $T > \text{MIC}$; u závažných infekcí je žádoucí dosahování co nejvyšších hodnot $T > \text{MIC}$, popř. udržení sérových koncentrací antibiotika nad MIC po celou dobu dávkovacího intervalu.

Naopak **účinek závislý na koncentraci** je charakteristický pro aminoglykosidy, fluorochinolony, imidazoly a vychází z hodnoty maximální sérové koncentrace, která souvisí s intenzitou a délkou baktericidního účinku. Příklad: u aminoglykosidů je pro dosažení spolehlivého účinku podstatný poměr $C_{\max} : \text{MIC}$, který by měl dosahovat indexu 8–10. Krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt (PAE) (potlačení bakteriálního růstu, jako následek krátké expozice antimikrobnímu přípravku) až na několik hodin, zejména u gramnegativních bakterií. Toto vedlo k přehodnocení dávkovacího schématu aminoglykosidů (z původního podávání 3× denně) na aplikaci 1× denně pro léčbu většiny gramnegativních infekcí; u grampozitivních je PAE nevýznamný, proto nadále platí původní schéma.

Podle spektra účinku se antibiotika dělí na úzkospektrá (účinek je omezen na malý počet bakteriálních druhů) a širokospektrá (účinná na četné bakteriální druhy, včetně rezidentní flóry). Mohlo by se zdát, že použití antibiotika s co nejširším

spektrém účinku bude pro pacienta nejvýhodnější, ale není tomu tak vždy. Rozšíření spektra účinku může být na úkor snížení účinné látky. Typickým případem je amoxicilin a amoxicilin kombinovaný s kyselinou klavulanovou, která slouží k inhibici enzymů betalaktamáz degradujících antibiotika obsahující betalaktamový kruh (např. peniciliny, cefalosporiny). Konstantní poměr složek amoxicilin + kyselina klavulanová v kombinovaném přípravku neumožňuje zvýšit dávku amoxicilinu bez nežádoucího zvýšení obsahu kyseliny klavulanové. Např. tableta potencionálního amoxicilinu o gramáži 625 mg obsahuje 500 mg amoxicilinu a 125 mg kyseliny klavulanové, podává se 3× denně, tzn. že denní dávka účinné látky (amoxicilinu) je 1,5 g. V případě léčby pneumokokové pneumonie tímto způsobem hrozí výrazné poddávkování pacienta a může nastat jeho ohrožení na životě. Obecně platí, že u infekcí vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* je použití potencionálního aminopenicilinu chybou, protože lékem volby je čistý aminopenicilin v dostatečné dávce, přítomnost inhibitoru betalaktamázy nerozšiřuje spektrum účinku, ani neřeší možnou rezistenci pneumokoka na betalaktamová antibiotika. Rezistence k betalaktamům u kmenů *S. pneumoniae* je dána alterací vazebného místa, tzn. žádné betalaktamové antibiotikum se nemůže navázat, a proto je třeba zvolit zcela jinou skupinu antibiotik s odlišným mechanismem účinku. Na rozdíl od pneumokokových infekcí lze potencionovaný aminopenicilin použít k terapii infekcí vyvolaných *Haemophilus influenzae*, u kterého je případná rezistence způsobena produkcí tzv. betalaktamáz – enzymů inhibovatelných kyselinou klavulanovou a dalšími inhibitory.

Znalost etiologie jakéhokoliv infekčního onemocnění je primárním předpokladem úspěšné léčby a v éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům (výjimkou nejsou multirezistentní i panrezistentní kmeny gramnegativních tyčků) se mikrobiologické vyšetření stává nedílnou součástí diferenciálnědiagnostického procesu. Na druhé straně je pochopitelné, že ne ve všech případech je možné mikrobiologické vyšetření provést, zvláště v ordinaci praktického lékaře a nasazení antibiotika je pak empirickou záležitostí. Přesto je možné i empirickou volbu podpořit reálnými daty o aktuální rezistenci alespoň na celonárodní úrovni.

1.2 CAVE

Antibiotika nejsou antipyretika; pouze zvýšená teplota není indikací k předepsání antibiotik.

- Před zahájením antibiotické léčby je třeba se pokusit zajistit klinicky validní materiál pro detekci původce.
- Jestliže antibiotická terapie nevykazuje žádný účinek za 3–4 dny (s výjimkou infekční endokarditidy), je třeba zvážit následující možnosti: nevhodná volba antibiotika, antibiotikum nedosahuje dostatečné koncentrace v místě probíhající infekce, špatná identifikace původce (viry, kvasinky), léková horečka.
- Jestliže není antibiotická terapie nezbytná, okamžitě ukončit její podávání; čím déle jsou antibiotika podávána, tím vyšší je riziko nežádoucích účinků, toxicity a selekce rezistence.
- Mnohá lokálně podávaná antibiotika mohou být nahrazena antiseptiky.

Antibiotika v primární péči

- Termín „citlivý“ v antibiogramu nemusí nutně znamenat, že antibiotikum bude klinicky účinné; až 20 % výsledků vykazuje falešnou pozitivitu či negativitu; nelze vyloučit, že všechny laboratoře používají standardizované postupy/metody.
- Správný odběr a transport materiálu do laboratoře je esenciální pro správnou diagnostiku a následnou volbu antibiotické léčby.
- Lze-li odebrat tekutý materiál (hnis, exsudát apod.), tak mikroskopické vyšetření poskytne cenné orientační údaje v krátkém časovém horizontu od odběru vzorku (do několika málo hodin).
- Antibiotika jsou mnohdy podávána déle, než je nezbytně nutné; ve většině případů 3–5 dnů po odeznění horečky lze antibiotika vysadit.
- Neměnit antibiotika velmi často; i správně zvolené antibiotikum potřebuje 2–3 dny k tomu, aby došlo ke zlepšení klinického stavu.
- Je nutné vyloučit pacientovu alergii na antibiotika; pacientem udávanou alergii je třeba verifikovat, protože se často o skutečnou alergii nejedná.
- Je třeba zvážit možné interakce s jinými léčivy, která pacient užívá.
- Pro volbu adekvátní antibiotické léčby musí být věnována pozornost místu probíhající infekce.

1.3 Antibiotický stewardship v primární péči

Pojem antibiotický stewardship (ABS) je používán stále častěji a v různém kontextu od antibiotických stewardship programů v nemocnicích i komunitě přes veterinární antibiotický stewardship až po globální stewardship rámec Světové zdravotnické organizace (WHO).

Ačkoliv je termín antibiotický stewardship již všeobecně akceptován, přesto zde jsou výzvy s tím spojené. Rapidní nárůst používání tohoto pojmu bez jeho přesné definice vedl ke vzniku mnoha zmatků, lokálním interpretacím a domněnkám, o tom, co je a co není ABS a jaká je role lékařů v něm. Především těch lékařů, kteří se nespecializují na infekční choroby, protože pojem stewardship není užíván v jiných oborech medicíny. Nepoužívá se spojení např. stewardship antihypertenziv nebo stewardship antidiabetik a je to logické, protože antibiotika jsou zcela unikátní skupinou léků, která má dopad jak na konkrétního pacienta, tak na celou společnost ve smyslu epidemiologické bezpečnosti. Další komplikací v uchopení pojmu ABS je jeho obtížný překlad z angličtiny do jiných jazyků, kde pro něj není odpovídající pojem.

Poprvé se v odborné literatuře pojem ABS objevil v roce 1996, v dalších letech se objevovaly sporadické články na toto téma s četností do 10 za rok v roce 2005, 100 za rok v roce 2011. Exponenciální růst vidíme v posledních pěti letech, kdy jsou publikovány stovky článků skloňujících stewardship ve všech možných kombinacích.

První článek zmiňující pojem antimikrobiální stewardship publikovali John E. McGowan Jr a Dale N. Gerding v USA. Chtěli upozornit na to, že bychom měli k antibiotikům přistupovat jako ke vzácnému neobnovitelnému přírodnímu zdroji, a proto použili pojem antibiotický stewardship, který podle nich zahrnoval jak přiměřené používání antibiotik, když je to potřeba, tak vyvarování se jejich zbytečného podávání „pro jistotu“. Inspirací pro neobvyklé slovní spojení jim byla jedna nedělní bohoslužba, kde v evangeliu bylo rozebíráno správné hospodaření – ve

smyslu správcovství/šafářství. Již v roce 1997 byl tento jejich pojem začleněn dvěma významnými americkými odbornými společnostmi – Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) a Infectious Diseases Society of America (IDSA) do doporučených postupů pro prevenci bakteriální rezistence v nemocnicích. V následujícím roce se tento výraz dostal i do Evropy a Ian Gould spolu s Josem van der Meerem založili European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Antimicrobial stewardship (ESGAP), čímž rozšířili antibiotický stewardship celosvětově.

Historicky byl antibiotický stewardship používán pouze v úzkém kontextu programů v rámci jednotlivých zdravotnických zařízení. Během 90. let byly postupně rozvíjeny a zaváděny různé programy v jednotlivých nemocnicích posléze i na národní úrovni, které v USA byly organizovány především farmakology, v Evropě klinickými mikrobiology či infektology někdy též spolu s farmakology. Tyto však většinou nebyly označovány jako programy ABS, především proto že v mnoha jazycích chybí ekvivalent slova stewardship. Například ve Francii to je programme de bon usage des antibiotiques (program pro správné používání antibiotik), v Německu Strategien zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva (strategie pro racionální používání antibiotik) nebo rationeel antibiotica Beleid/Gebruik (racionální antibiotická politika/používání) v Nizozemsku. Podobné snahy o zlepšení antibiotické preskripce můžeme najít i mimo nemocnice, aniž by byly označovány jako antibiotický stewardship. Například Strama – švédský strategický program pro racionální používání antibiotik a surveillance rezistence, který vznikl v roce 1995 s cílem zlepšit používání antibiotik v komunitě. V oblasti zemědělství byla snaha o zlepšení používání antibiotik patrná v některých státech též již v 90. letech, kdy například Dánsko a Švédsko omezily používání antibiotik jako růstových faktorů.

S narůstajícím pochopením propojení lidského a animálního zdraví nacházíme příklady dalšího rozšíření spojení antibiotický stewardship, např. one health antimicrobial stewardship v Minnesotě (USA) nebo v Cornwallu (Velká Británie).

Slovo stewardship je používáno i v jiných oblastech než jenom v medicíně, např. v etice, politice, ekonomii, teologii a dalších. Slovo stewardship se objevilo v angličtině ve středověku a znamenalo spravování rozsáhlého majetku, v našem chápání to můžeme označit jako jakési šafářství. V dnešním slova smyslu je stewardship vnímán jako pečlivé a odpovědné řízení čehokoliv.

IDSA v roce 2012 popsala antibiotický stewardship jako koordinovanou intervenci, která má zlepšit používání antibiotik podporou výběru vhodného antibiotika, včetně dávkování, délky podávání a cesty podání. Chápání ABS jako souboru intervencí zaměřených na pouze jeden cíl – individuální preskripci antibiotik, přehlíží onu „šafářskou“ roli ostatních účastníků celého procesu od pacienta přes management nemocnice až po farmaceutické koncerny a zároveň naráží na další problém, a to, že používané termíny „vhodný“, „racionální“, „optimální“ přímo nezvažují potřebu rovnováhy mezi potřebami individuálními a celospolečenskými, a tím v podstatě bagatelizují nedílnou hodnotu stewardshipu znamenající „odpovědnost“.

Šíře popisů ABS se rozrůstá v čase a zrcadlí jeho využití v narůstajícím množství a různosti praktického použití, čímž se smysl nebo spíše význam ABS posunul od technického popisu (antibiotikum, dávka, délka podávání apod.) směrem k žádoucímu konceptu odpovědnosti.

1.3.1 Co není antibiotický stewardship?

Ještě před pokusem specifikovat, co antibiotický stewardship je, bude užitečné se podívat na příklady, které tento koncept přesahují. Často je jako synonymum pojmu „stewardship“ používán výraz zachování (konzervace), avšak jsou zde výrazné významové rozdíly. Zachování účinnosti antibiotik je mnohem širší pojem než antibiotický stewardship a zahrnuje další strategie, které nemají úplný vztah k používání antibiotik, jako je vakcinace, prevence a kontrola infekcí, včetně hygienických opatření. Proti tomu se antibiotický stewardship týká výhradně toho, jak konkrétně antibiotika používat. Koncept ABS zahrnuje prvky, které naopak nejsou součástí „zachování ATB“, jako např. optimalizace terapie pro konkrétního pacienta dnes. Další pojetí, které přesahuje stewardship, je „správná klinická praxe“, která zahrnuje optimalizaci léčby konkrétního pacienta, ale významně méně zdůrazňuje rozměr společenské odpovědnosti. „Diagnostický stewardship“ je opět stále častěji se používající slovní spojení týkající se modifikace procesu nebo objednání, provedení a nahlášení výsledků diagnostických testů za účelem zlepšení kvality léčby infekcí. Nicméně použití slova stewardship v tomto kontextu není úplně nejvhodnější, neboť lékař nedohlží na proces laboratorní diagnostiky jako takové, ale pouze využívá výsledky diagnostických testů ke zlepšení antibiotické léčby. Nicméně zlepšování diagnostiky je nedílnou součástí každého ABS, neboť nelze správně nasadit léčbu bez předchozí správné diagnostiky.

1.3.2 Co je antibiotický stewardship?

Na ABS můžeme nahlížet jako na filozofii, etiku, program nebo jako na soubor koordinovaných zásahů do léčby. Antibiotický stewardship by měl být vnímán jako strategie v rámci každodenních činností. Slovo strategie pochází z řeckého slova *strategos*, což znamená obecnou, ale sjednocenou sadu manévrů vedoucí ke zničení nepřítele. Klíčovým výrazem je zde slovo obecný spíše než konkrétní. Neboť až naplněním strategie je konkrétní činnost, která je prováděna na lokální, nikoliv národní úrovni.

Navíc když jednotlivé části postupu nejsou sjednocené, tak může dojít k rozporům mezi nimi. Na základě výše uvedeného by mohl být ABS definován jako ucelený, popř. sjednocený soubor postupů, které vedou k odpovědnému užívání antibiotik. Tato definice je použitelná jak pro jednotlivce (předepisující lékař), tak i pro všechny zúčastněné osoby napříč humánním zdravím, animálním zdravím a okolním prostředím. Kladení menšího důrazu na činnost předepisujícího lékaře by mělo přispět k pochopení širšího kontextu používání antibiotik, ve kterém jsou zahrnuty všechny složky společnosti, od pacienta, přes management zdravotnických zařízení, vládní struktury až po farmaceutické společnosti.

Tato definice tedy bere v potaz, že jak ucelený soubor léčebných postupů, tak i uvážené použití antibiotik odrážejí danou situaci (stav pacienta, možné alergie, renální funkce, etiologické agens apod.), a proto se mohou nepatrně lišit na základě vyhodnocení konkrétní situace.

Definice by mohla by rozšířena o nedávno uznaný popis významu slova odpovědnost:

Antibiotický stewardship je ucelený, popř. sjednocený soubor postupů, které vedou k užívání antibiotik takovým způsobem, že léčba je udržitelná a účinná pro každého, kdo ji potřebuje.

V tabulce 1.1 je shrnuto, jak by se jednotlivé složky systému (lékař, pacient, střední zdravotnický personál, vláda) měly chovat, aby ABS nebylo pouhou definicí, ale stalo se reálnou praxí.

Mnoho z těchto kroků vyžaduje opakovaný sběr a analýzu dat pro zpětné potvrzení jejich účinnosti. Za hodnotitelná data se považují především údaje o spotřebě jednotlivých skupin antibiotik (délka terapie, definovaná denní dávka, počet hospitalizací, počet lůžkodnů nebo množství antibiotika spotřebovaného na jeden kilogram živočišné biomasy) a údaje o bakteriální rezistenci. Nicméně mezi nejdůležitější a zároveň nejobtížnější získatelné parametry patří data o kvalitě používání antibiotik.

1.3.3 Jaké postupy zahrnuje ABS?

Kroky přímo ovlivňující chování předepisujícího lékaře, pacienta, veterináře či zemědělce se často zaměřují buď na to, aby byla antibiotika používána uvážene (audity se zpětnou vazbou, příručky, doporučené postupy apod.), nebo aby zamezily nevhodnému, zbytečnému, popř. nadbytečnému používání ATB (např. selektivní sdělování výsledků vyšetření citlivosti na antibiotika, preskripční omezení formy podání – vázaná parenterální antibiotika apod.).

Tab. 1.1 Jak můžu být dobrým „šafářem“ antibiotik?

Účastník programu ABS	Co znamená být dobrým „šafářem“ ATB?	Příklady činností
lékař	používám ATB odpovědně, protože:	<ul style="list-style-type: none"> • stanovím správnou diagnózu • dodržuji lokální doporučené postupy • pravidelně reviduji potřebu léčby • vysvětlím pacientovi, jak užívat ATB po propuštění z nemocnice
sestra	pomáhám zajistit odpovědné používání ATB tím, že:	<ul style="list-style-type: none"> • odeberu klinicky validní materiál ve vhodnou dobu
pacient	užívám ATB odpovědně, tím že:	<ul style="list-style-type: none"> • dodržuji doporučení od lékaře • neskladuji zbývající antibiotika, ani neužívám zbytky ATB z předchozí terapie
tým ABS	pomáhá ostatním ve zdravotnickém zařízení tím, že:	<ul style="list-style-type: none"> • vytváří lokální doporučené postupy • podporuje audity a vytváří zpětné vazby pro předepisující lékaře
zemědělci	používám ATB odpovědně tím, že	<ul style="list-style-type: none"> • je nepoužívám jako růstové faktory, protože je to v České republice zakázáno
farmaceutické firmy	farmaceutická společnost přispívá ke správnému používání tím, že	<ul style="list-style-type: none"> • omezuje reklamu na širokospektrá ATB • pomáhá zajistit, aby nedocházelo k výpadkům v zásobování antibiotiky
vládní struktury	v naší zemi je správné používání antibiotik dáno tím, že	<ul style="list-style-type: none"> • podporujeme aktivity programu ABS, respektujeme Pokyny EU pro uvážlivé používání antimikrobiálních látek v humánním lékařství (2017/C 212/01)

ABS – antibiotický stewardship, ATB – antibiotikum, EU – Evropská unie

2 Nejčastější chyby (CH), mýty (M) a fakta (F) v terapii antibiotiky

Václava Adámková

- **CH** – Nasazení antibiotika pouze na základě zvýšené tělesné teploty nebo elevace nespecifických zánětlivých parametrů [C-reaktivní protein (CRP), leukocytů apod.], jejichž elevace nemusí znamenat přítomnost bakteriální infekce.
- **F** – **Antibiotika nejsou antipyretika.**
- **CH** – Neprovedení odběru klinicky validního materiálu pro verifikaci původce infekce.
- **M** – Výtěr z nosu pro diagnostiku respirační infekce (výtěr z nosu není klinicky validní pro potvrzení žádné diagnózy).
- **F** – Výtěr z nosu slouží pouze ke screeningovým účelům.
- **CH** – Nasazení antibiotika „na bakterii“ dle výsledku kultivace bez klinického kontextu (nález může být pouze zobrazením normální mikroflóry dané lokality, především při odběru materiálu z primárně nesterilních lokalit).
- **CH** – Neprovedení úpravy nasazených antibiotik (deescalace), je-li k dispozici antibiogram.
- **M** – Penicilin přestává účinkovat na streptokokovou tonzilitidu.
- **F** – Kmeny *Streptococcus pyogenes* jsou 100% citlivé k penicilinu.
- **M** – Kontrolní výtěr z krku po přeléčení streptokokové tonzilitidy.
- **M** – Používání antibiotik se širokým spektrem účinku.
- **F** – Antibiotika s úzkým spektrem jsou pro léčbu respiračních infekcí v ČR dostatečně účinná.
- **M** – Podávání antibiotik v nižších dávkách dlouhou dobu.
- **F** – Přílišná délka trvání terapie v nedostatečných dávkách vede k selekci rezistence.
- **CH** – Kombinace antibiotik, když je monoterapie dostačující.
- **CH** – Neaktuální epidemiologická data, a proto nevhodně zvolená iniciační léčba.

3 Charakteristika jednotlivých antibiotik a antimykotik v primární péči

Václava Adámková, Petra Olišarová

3.1 Jednotlivé skupiny antibiotik a antimykotik – aktivita, mechanismus účinku, rezistence a indikace

V tabulkách 3.1–3.35 jsou popsána jednotlivá antibiotika a antimykotika, která se používají v primární péči, jejich aktivita, indikace, farmakokinetika, mechanismus účinku a rezistence.

Tab. 3.1 Betalaktamy – benzylpenicilin (penicilin G)

Mechanismus účinku	inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na specifické proteiny PBP
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, streptokoky ze skupin C a G, viridující streptokoky, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> neprodukující betalaktamázu, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Erysipelothrix</i> spp., <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Clostridium</i> spp., <i>Actinomyces israeli</i> a další aktinomycety• orofaryngeální kmeny bakteroidů, <i>Spirillum minus</i>, <i>Streptobacillus moniliformis</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Fusobacterium</i> spp.
Farmakokinetika	<ul style="list-style-type: none">• vícekompartmentové antibiotikum• eliminace renální exkrecí• redukce dávky pouze při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min)• dobrý průnik do většiny tkání
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none">• bezprostřední alergické reakce (rash, urtikarie, angioedém, hypotenze) 2–30 min po podání• akcelerované alergické reakce (urtikarie, angioedém, laryngeální edém) 1–72 h po podání• eozinofilie• trombocytopenie• autoimunitní hemolytická anemie• CNS – křeče při rychlém i.v. podání vysokých dávek• Herxheimerova reakce• Hoigného syndrom• Nicolauův syndrom

→

Indikace	<p>lék volby</p> <ul style="list-style-type: none"> • meningitida a sepsa způsobená meningokoky, pneumokoky a streptokoky • pneumokoková pneumonie • endokarditida způsobená viridujícími streptokoky • těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání • anaerobní infekce vyvolané nesporulujícími anaeroby (s výjimkou <i>Bacteroides fragilis</i>), např. aspirační pneumonie a plicní absces • aktinomykóza • neuroborelióza • antrax, difterie, červanka • neurosyfilida, kongenitální syfilida <p>alternativní užití</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternativa ampicilinu u enterokokové endokarditidy (v kombinaci s aminoglykosidy)
Mechanismus rezistence	rozklad penicilinázou a dalšími betalaktamázy
Poznámky	rezistentní jsou producenti betalaktamázy, dále gramnegativní střevní a nefermentující tyčinky, <i>Bacteroides fragilis</i> a některá klostridia

CNS – centrální nervový systém, PBP – protein vázající penicilin

Tab. 3.2 Betalaktamy – pivmecilinam

Mechanismus účinku	<ul style="list-style-type: none"> • pivmecilinam je neaktivní prolečivo, jež se rychle hydrolyzuje na aktivní formu mecilinam • inhibuje syntézu buněčné stěny vazbou na protein PBP2
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> • přirozeně rezistentní: <p>grampozitivní mikroorganismy: <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.</p> <p>gramnegativní mikroorganismy: <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Serratia</i> spp.</p>
Farmakokinetika	antibakteriální účinnost je závislá na době, kdy volná koncentrace v krevním séru/moči převyšuje hodnotu MIC
Nežádoucí účinky	nauzea, zvracení a průjem
Indikace	nekomplikované infekce dolních močových cest
Mechanismus rezistence	hyperprodukce betalaktamázy

MIC – minimální inhibiční koncentrace, PBP – protein vázající penicilin

Tab. 3.3 Betalaktamy – amoxicilin

Mechanismus účinku	inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na specifické proteiny PBP
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • jako penicilin G a dále má rozšířené spektrum na <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Salmonella</i> spp. a <i>Shigella</i> spp.; ve srovnání s penicilinem je účinnější na <i>Enterococcus</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> • rezistentní jsou ostatní gramnegativní tyčky, většina nemocničních kmenů <i>Escherichia coli</i> a <i>Proteus mirabilis</i>, kmeny <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> a <i>Staphylococcus</i> spp. produkující betalaktamázu, stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky rezistentní k penicilinu
Farmakokinetika	redukce dávky pouze při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min)
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • alergické reakce • GI obtíže, zvýšení AST • léková horečka
Indikace	<p>lék volby</p> <ul style="list-style-type: none"> • iniciační léčba komunitních bakteriálních respiračních infekcí (otitis media acuta, akutní sinusitida, bronchopneumonie, pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy) • profylaxe antraxu po expozici aerosolu s prokázanou přítomností <i>Bacillus anthracis</i> • k dokončení iniciační léčby antraxu penicilinem G • profylaxe infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů <p>alternativní užití</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternativa kotrimoxazolu u komunitní nekomplikované močové infekce • alternativa kotrimoxazolu nebo fluorochinolonu u salmonelové infekce s těžkým průběhem nebo u osob s imunodeficitem • akutní nekomplikovaná kapavka • eradikace <i>Helicobacter pylori</i> (v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy a obvykle s dalším antibiotikem)
Mechanismus rezistence	rozklad penicilinázou a dalšími betalaktamázami
Poznámky	způsob podání – perorálně

AST – aspartátaminotransferáza, GI – gastrointestinální, PBP – protein vázající penicilin

Tab. 3.4 Betalaktamy – ko-amoxicilin

Mechanismus účinku	<ul style="list-style-type: none"> • inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na specifické proteiny PBP – amoxicilin • kyselina klavulanová inhibuje některé betalaktamázy
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • jako amoxicilin, rozšířené o kmeny produkující některé betalaktamázy, jako jsou <i>Staphylococcus aureus</i> a další stafylokoky, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> a některé další anaeroby • rezistentní jsou <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>, producenti betalaktamázy ze skupiny I (<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.), stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky vysoce rezistentní k penicilinu
Farmakokinetika	redukce dávky pouze při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min)
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • alergické reakce • GI obtíže, zvýšení AST • léková horečka • cholestatická hepatitida
Indikace	<p>indikace volby perorálně</p> <ul style="list-style-type: none"> • profylaxe nebo léčba lokalizované infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem v ambulantní praxi <p>další indikace perorálně</p> <ul style="list-style-type: none"> • otitis media, sinusitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy způsobené kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> produkujícími betalaktamázu, případně <i>Moraxella catarrhalis</i> • infekce močových cest způsobené kmeny produkujícími inhibovatelnou betalaktamázu <p>další indikace injekčně</p> <ul style="list-style-type: none"> • středně těžké smíšené infekce vzniklé v komunitě (infekce po kousnutí zvířetem nebo člověkem, smíšené gynekologické nebo nitrobřišní infekce, infekce kostí, kůže a měkkých tkání, jako např. diabetická noha, komunitní aspirační pneumonie) • profylaxe v chirurgických oborech
Mechanismus rezistence	<ul style="list-style-type: none"> • hyperprodukce betalaktamáz • aktivní eflux • snížený průnik antibiotika

AST – aspartátaminotransferáza, GI – gastrointestinální, PBP – protein vázající penicilin

Tab. 3.5 Betalaktamy – flukloxacilin

Mechanismus účinku	působí na syntézu bakteriální stěny, působí baktericidně proti streptokokům, stafylokokům, včetně kmenů produkujících betalaktamázu
Aktivita in vitro	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Farmakokinetika	<ul style="list-style-type: none"> • 95 % flukloxacilinu se váže na plazmatické proteiny • vylučování se děje hlavně ledvinami
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • alergické reakce • GI obtíže • cholestatická hepatitida
Indikace	k léčbě infekcí, jsou-li způsobeny citlivými organismy, zejména <i>Streptococcus</i> spp. a <i>Staphylococcus</i> spp.
Mechanismus rezistence	hyperprodukce betalaktamáz

GI – gastrointestinální

Tab. 3.6 Fosfomycin

Mechanismus účinku	inhibuje první stupeň nitrobenčnej syntézy stěny bakteriální buňky blokováním syntézy peptidoglykanů
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • běžně citlivé druhy: <i>Escherichia coli</i> • druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence: <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i> • přirozeně rezistentní druhy: <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Farmakokinetika	po perorálním podání jednorázové dávky má fosfomycin-trometamol absolutní biologickou dostupnost asi 33–53 %
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • vulvovaginitida • bolest hlavy, závrať • průjem, nauzea, dyspepsie
Indikace	indikace volby k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů
Mechanismus rezistence	<ul style="list-style-type: none"> • chromozomální mutace způsobující změnu bakteriálních transportních systémů fosfomycinu • enzymatická inaktivace fosfomycinu

Tab. 3.7 Cefalosporiny

Mechanismus účinku	inhibice syntézy buněčné stěny
Aktivita <i>in vitro</i>	<p>1. generace</p> <ul style="list-style-type: none"> • stafylokoky, streptokoky, pneumokoky; omezeně aktivní k některým gramnegativním bakteriím (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., neisserie) <p>2. generace</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozšířené spektrum účinku na některé gramnegativní bakterie <p>3. generace</p> <ul style="list-style-type: none"> • vysoká aktivita na gramnegativní bakterie, včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <p>4. generace</p> <ul style="list-style-type: none"> • vysoká účinnost na grampozitivní i gramnegativní bakterie • vyšší odolnost vůči některým mechanismům rezistence (např. betalaktamáza typu AmpC, produkovaná kmeny <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Citrobacter freundii</i> a dalšími) <p>5. generace</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozšíření účinku na MRSA (ceftarolin)
<p>Aktivita všech generací perorálních cefalosporinů na nejčastějšího původce bakteriálních infekcí dýchacích cest <i>Streptococcus pneumoniae</i> je nižší než aktivita penicilinu</p> <p>Omezená aktivita perorálních cefalosporinů</p>	
<p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p>Perorální cefalosporiny bez ohledu na generaci nejsou vhodné pro léčbu jiných infekcí způsobených enterobakteriemi, než jsou nekomplikované cystitidy z několika důvodů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • srovnání farmakokinetiky volné látky s koncentracemi MIC ukazuje, že u většiny perorálních cefalosporinů není dosažena adekvátní koncentrace, v nejllepších případech je dosažena pouze koncentrace hraniční; • pro účinnost cefalosporinů jsou relevantní farmakodynamické vztahy $T > MIC$ a $\%fT > MIC$ rovnající se 40–50 %, tudíž přibližné výpočty založené na obvyklých dávkách ukazují nedostatečný účinek všech perorálních forem; • infekce močových cest způsobené jinými enterobakteriemi než <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. a <i>Proteus</i> spp. nelze považovat za nekomplikované. 	
<p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>Účinek cefuroximu proti <i>H. influenzae</i> není dostatečný, a dokonce je sporné, zda i při intravenózním podávání jsou u pacientů vždy dosaženy účinné koncentrace z těchto důvodů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z distribuce MIC, farmakokinetiky, farmakodynamiky a mechanismů rezistence vyplývá, že neexistují žádné klinické údaje podporující používání cefuroxim-axetilu k léčbě plicních infekcí nebo otitis media způsobených <i>H. influenzae</i>. Kliničtí lékaři sice mohou přičítat úspěch léčby cefuroximu, avšak infekce dýchacích cest způsobené <i>H. influenzae</i> jsou ve vysoké frekvenci samoúzdavné; • exacerbace u pacientů s CHOPN jsou často způsobeny invazí flóry horních cest (<i>H. influenzae</i>, <i>H. parainfluenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>, <i>S. pneumoniae</i> a dalších), a proto efekt, který lékař zaznamená, je snížení počtů bakterií bez ohledu na druh antibiotika; • u <i>H. influenzae</i> roste frekvence výskytu chromozomálně zprostředkované rezistence k betalaktamům (betalaktamová rezistence, způsobená jinou příčinou než produkcí betalaktamázy); tato rezistence způsobená specifickými mutacemi PBP poměrně častěji postihuje cefuroxim než ostatní betalaktamová antibiotika, a proto se mohou vyskytovat kmeny rezistentní k cefuroximu a citlivé k aminopenicilinům. 	



Charakteristika jednotlivých antibiotik a antimykotik v primární péči

Farmakokinetika	<ul style="list-style-type: none"> • účinek závislý na čase • dobrý průnik do tkání • eliminace renální exkrecí
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • alergické reakce • GI obtíže, zvýšení AST • intersticiální nefritida • hypoprotrombinemie • flebitida
Indikace	<ul style="list-style-type: none"> • cefalotin, cefazolin (1. generace) – profylaxe v chirurgických oborech; výjimečně jako alternativa penicilinu • cefalexin, cefaklor (1. generace) – perorální alternativní přípravky k penicilinu, erytromycinu • cefuroxim (2. generace) – jako 1. generace, plus hemofilové infekce dýchacích cest při rezistenci aminopenicilinů • cefoxitin (2. generace) – smíšené abdominální infekce s podílem anaerobních bakterií; v současnosti není k dispozici • cefotaxim (3. generace) – úvodní léčba těžké komunitní pneumonie neznámé etiologie v kombinaci s makrolidy; úvodní léčba akutní epiglottitidy; alternativně k léčbě těžkých gramnegativních infekcí, vyvolaných bakteriemi rezistentními k aminopenicilinům a ureidopenicilinům; mimostřevní salmonelové infekce v kombinaci s fluorochinolony • ceftriaxon (3. generace) – odpovídá cefotaximu, proniká hematoencefalickou bariérou • ceftazidim (3. generace) – vysoká aktivita vůči <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; nižší aktivita na grampozitivní koky, u závažných pseudomonádových infekcí nutná kombinace s dalším antipseudomonádovým přípravkem • ceftazidim/avibaktam (3. generace) – avibaktam restauruje účinnost ceftazidimu; působí i na bakterie produkující karbapenemázy s výjimkou metalobetalaktamáz • ceftolozan/tazobaktam (3. generace) – komplikované močové infekce a komplikované nitrobřišní infekce • cefepim (4. generace) – závažné infekce vyvolané enterobakteriemi s produkcí AmpC betalaktamázy; alternativně na břišní a gynekologické infekce v kombinaci s metronidazolem nebo linkosamidy; součást empirické terapie febrilní neutropenie • ceftarolin (5. generace) – komplikované infekce kůže a měkkých tkání; komunitní pneumonie
Mechanismus rezistence	produkce betalaktamáz
Poznámky	nepůsobí na enterokoky, MRSA, <i>Listeria monocytogenes</i> , enterobakterie s produkcí ESBL

AST – aspartátaminotransferáza, ESBL – betalaktamázy se širokým spektrem účinku, GI – gastrointestinální, MIC – minimální inhibiční koncentrace, MRSA – methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, PBP – protein vázající penicilin

Antibiotika v primární péči

Tab. 3.8 Úprava dávkování při renálním selhávání

	Clearance kreatininu (ml/min)			Hemodialýza (HD)
	> 50	10–50	< 10	
Ciprofloxacin	100 %*	50–75 %*	50 %*	250 mg p.o. nebo 200 mg i.v. 2× denně
Ofloxacin	100 %*	200×400 mg 1× denně	200 mg 1× denně	100–200 mg po HD
Levofloxacin	100 %*	250 mg za 24–48 h po iniciální dávce 500 mg	250 mg 1× za 48 h po iniciální dávce 500 mg	250 mg 1× za 48 h po iniciální dávce 500 mg

* % normální denní dávky

(upraveno podle Aronoff et al., 1999)

Tab. 3.9 Makrolidy – klaritromycin

Mechanismus účinku	inhibice syntézy proteinů reverzibilní vazbou na 50S ribozomální podjednotku
Aktivita in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • je účinný na <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A), streptokoky sk. B, C a G, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, koaguláza-negativní stafylokoky; (grampozitivní koky rezistentní k jednomu makrolidů jsou většinou rezistentní ke všem makrolidům a azalidům; u stafylokoků může vzniknout rezistence již během léčby); <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> a další korynebakteria, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Haemophilus ducreyi</i>, <i>Legionella</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Bartonella (Rochalimaea) quintana</i>, <i>B. henselae</i>, některé anaeroby, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Ch. trachomatis</i> • klaritromycin je účinný na mykobakteria s výjimkou <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>Mycobacterium avium</i> complex, <i>M. chelonae</i>, <i>M. fortuitum</i>, <i>M. leprae</i>) a 14-hydroxymetabolit klaritromycinu je účinný na <i>Haemophilus influenzae</i>
Farmakokinetika	<ul style="list-style-type: none"> • klaritromycin je stabilní v kyselém pH, perorální absorpce je výborná • dobře penetruje do ledvin, plic, nazální sliznice a tonzil • je vylučován primárně žlučí, proto je nutná úprava dávkování při jaterní insuficienci, 14-OH metabolity ledvinami • do CNS neproniká, špatný průnik i do synoviální tekutiny • je vylučován mateřským mlékem
Nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinálním symptomům lze předejít současným podáním jídla • bolesti hlavy • lékové interakce – klaritromycin je silným inhibitorem cytochromu CYP3A4, proto kombinace s léčivými, která jsou tímto cytochromem metabolizována, mohou vést ke zvýšení jejich plazmatické koncentrace (pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, thioridazin, disopyramid, moxifloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, dolasetron, lavastatin, simvastatin, atorvastatin); dále byla klinicky významná léková interakce popsána u klozapinu, midazolamu, ergotaminu, teofylinu, cyklosporinu, takrolimu a warfarinu

→