

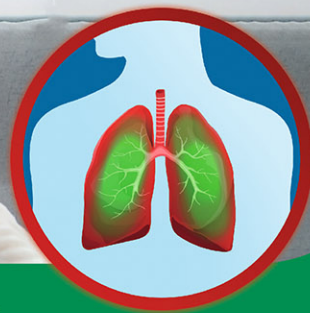
Václava Adámková a kolektiv

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:

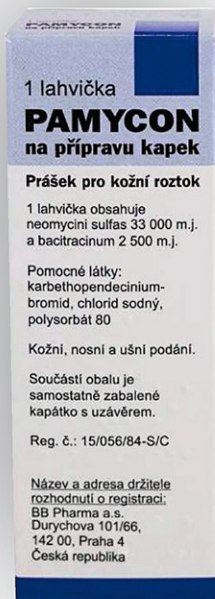
prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

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 necitlivou 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, pyžová 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.