

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**Diplomová práce**

**ANALÝZA SPOTŘEBY ANTIBIOTIK PRO SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ  
V ČESKÉ REPUBLICE V LETECH 2005–2019**

**Analysis of drug utilization of antibiotics for systematic  
administration in the Czech Republic in 2005–2019**

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

Konzultant diplomové práce: Mgr. Petr Domecký

**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 použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

**Poděkování:**

Děkuji doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., a Mgr. Petru Domeckému za cenné rady při zpracování této diplomové práce a za čas, který mi věnovali. Ráda bych poděkovala společnosti Sprinx Pharma za poskytnutí dat pro vypracování praktické části diplomové práce. V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině a přátelům za podporu a trpělivost během mého studia.

## Obsah

Seznam zkratk	6
Abstrakt	8
Abstract	9
1. Úvod a cíl práce	10
2. Teoretická část	11
2.1. Metodika rešerše	11
2.2. Zásady racionální antibiotické terapie	12
2.2.1. Diagnostika	12
2.2.2. Volba antibiotika	13
2.2.3. Doba léčby	13
2.2.4. Dávka	15
2.2.5. Cesta podání	15
2.2.6. Vhodné kombinace léčiv	15
2.2.7. Monitorování antibiotické terapie	16
2.3. Antimicrobial stewardship	17
2.4. Rizika antibiotické terapie	18
2.4.1. Nežádoucí účinky	18
2.4.2. Rezistence	20
2.4.3. Lékové interakce	20
2.5. Charakteristika skupin antibiotik	22
2.5.1. Antibiotika inhibující syntézu buněčné stěny bakterií	22
2.5.1.1. $\beta$ -laktamová antibiotika	22
2.5.1.2. Glykopeptidy	28
2.5.1.3. Fosfomycin	30
2.5.2. Antibiotika poškozující buněčnou membránu bakterií	30
2.5.2.1. Cyklické lipopeptidy	30
2.5.2.2. Aminoglykosidy	31
2.5.3. Antibiotika inhibující funkce na nukleonových kyselin	32
2.5.3.1. Fluorochinolony	32
2.5.4. Antibiotika inhibující syntézu bílkovin	34
2.5.4.1. Makrolidy	34
2.5.4.2. Linkosamidy	36
2.5.4.3. Oxazolidinony	36
2.5.4.4. Tetracykliny	37
2.5.4.5. Amfenikoly	38
2.5.5. Oxidačně působící antibiotika	38
2.5.5.1. Nitroimidazoly	39
2.5.5.2. Nitrofurany	39

2.5.6.	Antibiotika inhibující jednotlivé metabolické dráhy .....	40
2.5.6.1.	Diaminopyrimidiny .....	40
2.5.6.2.	Sulfonamidy .....	40
2.6.	Spotřeba antibiotik .....	42
2.6.1.	ATC/DDD metodika .....	42
2.6.2.	Regulace cen a úhrad léčivých přípravků .....	43
2.6.3.	Náklady na léčiva .....	43
2.7.	Antibiotická politika .....	45
2.7.1.	Národní antibiotický program České republiky .....	45
2.7.1.1.	Organizační složky Národního antibiotického programu .....	45
2.8.	Evropské centrum pro kontrolu nemocí .....	47
3.	Praktická část .....	48
3.1.	Metodika .....	48
3.2.	Výsledky .....	50
3.2.1.	Celková spotřeba ATB (J01) .....	50
3.2.2.	Celkové náklady na ATB (J01) .....	53
3.2.3.	Spotřeba tetracyklinů (J01A) .....	55
3.2.4.	Spotřeba amfenikolů (J01B) .....	56
3.2.5.	Spotřeba $\beta$ -laktamových ATB – penicilinů (J01C) .....	57
3.2.6.	Spotřeba jiných $\beta$ -laktamových ATB (J01D) .....	60
3.2.7.	Spotřeba sulfonamidů a trimethoprimu (J01E) .....	64
3.2.8.	Spotřeba makrolidů, linkosamidů a streptograminů (J01F) .....	65
3.2.9.	Spotřeba aminoglykosidových ATB (J0G) .....	68
3.2.10.	Spotřeba fluorochinolonových ATB (J01M) .....	69
3.2.11.	Spotřeba jiných ATB (J01X) .....	72
3.2.12.	Relativními indikátory kvality spotřeb ATB .....	77
3.3.	Diskuze .....	82
4.	Závěr .....	90
	Seznam obrázků a grafů .....	91
	Seznam tabulek .....	92
	Použitá literatura .....	93

## Seznam zkratk

ATB	antibiotikum
AUC	plocha pod křivkou
ADME	absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická
CKS NAP	Centrální koordinační skupina Národního antibiotického programu
$C_{max}$	vrcholová koncentrace
CNS	centrální nervová soustava
ČR	Česká republika
DDD	definovaná denní dávka
DPH	daň z přidané hodnoty
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DoTS	Dose, Time, Susceptibility factors
EARS-Net	Evropská síť pro sledování antibiotické rezistence
ECDC	Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí
ESAC-Net	Evropská síť pro sledování spotřeby antibiotik
g	gram
G-	gramnegativní
G+	grampozitivní
GIT	gastrointestinální trakt
h	hodina
i. m.	intramuskulární podání
IU	mezinárodní jednotka
i. v.	intravenózní podání
inh.	inhalační podání
INR	mezinárodní normalizovaný poměr
Kč	korun českých
kg	kilogram
MALDI TOF	matrix assisted laser desorption/ionization, time of flight
MBC	minimální baktericidní koncentrace
mg	miligram
MIU	milion mezinárodních jednotek
MIC	minimální inhibiční koncentrace
mld.	miliarda
mil.	milion
MRSA	methicilin-rezistentní <i>Stafylococcus aureus</i>
NAP	Národní antibiotický program
NRL	Národní referenční laboratoř
PDD	předepsaná denní dávka
PCR	polymerázová řetězová reakce
PD	farmakodynamický
PK	farmakokinetický
p. o.	perorální podání
RKS NAP	Regionální koordinační skupina Národního antibiotického programu

SKAP ČLS JEP	Subkomise pro antibiotickou politiku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
SNAP	Sekretariát Národního antibiotického programu
SPC	souhrn údajů o přípravku
<i>spp.</i>	<i>subspecies</i>
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
t	čas
TDM	terapeutické monitorování hladin
TID	tisíc obyvatel za den
Vd	distribuční objem
WHO	World Health Organization

## **Abstrakt**

### **Analýza spotřeby antibiotik pro systémové podání v České republice v letech 2005–2019**

**Autor:** Lenka Suchopárová

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

**Konzultant:** Mgr. Petr Domecký

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

**Úvod a cíl:** Antibiotika (ATB) jsou látky, které působí bakteriostaticky nebo baktericidně. Léčba pomocí ATB s sebou nese i rizika v podobě nežádoucích účinků, lékových interakcí a vzniku rezistence. Důvodem sledování spotřeby ATB není pouze zjevná koherence mezi jejich spotřebou a nárůstem rezistence, ale i ekonomická stránka léčby bakteriálních infekcí. Cílem této práce bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019.

**Metodika:** Analýza spotřeby ATB probíhala jako retrospektivní analýza dat o spotřebě ATB z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv v období od 1. 1. 2005 do 31. 12. 2019. Pro analýzu byla využita anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace vztažená na definované denní dávky (DDD) jednotlivých léčiv. Spotřeba ATB se vypočítala jako DDD na tisíc obyvatel za den (TID). Data o počtu obyvatel byla získána z Českého statistického úřadu. Analyzována byla celková spotřeba ATB v jednotlivých letech a celkové náklady na ATB ve finančních jednotkách v jednotlivých letech. U vybraných skupin ATB byla analyzována spotřeba pro jednotlivé zástupce nebo podskupiny. Poté byly vyhodnoceny relativní indikátory kvality spotřeb ATB. Výsledky byly zpracovány pomocí deskriptivní statistiky.

**Výsledky:** Nejvyšší spotřeba ATB se vyskytla v roce 2015, kdy dosahovala hodnoty 20,8089 DDD/TID. Následoval pokles spotřeby a v roce 2019 spotřeba činila 16,8711 DDD/TID, což byla nejnižší hodnota v průběhu analyzovaného období. Nejnižší náklady na ATB se vyskytly v roce 2016, kdy dosahovaly 1 457 milionu korun (mil. Kč). Od tohoto roku nastal nárůst nákladů na ATB a v roce 2019 náklady dosáhly hodnoty 1 702 mil Kč. Nejpoužívanější skupinou ATB v průběhu celého analyzovaného období byla  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny). V roce 2019 jejich spotřeba činila 6,0003 DDD/TID. Významný pokles spotřeby nastal ve skupině fluorochinolonů. Jejich spotřeba v roce 2005 činila 1,6585 DDD/TID, v roce 2019 už pouze 0,6832 DDD/TID.

**Závěr:** ČR nepatří mezi státy s vysokou spotřebou ATB a ani nemá nepříznivé výsledky relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. Dle výsledků analýzy ale docházelo k výskytu několika nepříznivých trendů, jako byl vzestup spotřeby makrolidů, chráněných penicilinů, cefalosporinů II. a III. generace a sezonní kolísání spotřeb ATB.

**Klíčová slova:** antibiotika, spotřeba léčiv, spotřeba antibiotik, antibiotická terapie.



## **Abstract**

### **Analysis of drug utilization of antibiotics for systematic administration in the Czech Republic in 2005–2019**

**Author:** Lenka Suchopárová

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

**Consultant:** Mgr. Petr Domecký

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

**Introduction and aims:** Antibiotics (ATB) are substances with a bacteriostatic or bactericidal effect. Treatment with ATB carries a risk of side effects, drug interactions and risk of resistance occurrence. The reason for monitoring the consumption of ATB is not only the apparent coherence between their consumption and the increase of resistance, but also the economic side of bacterial infections treatment. The aim of this study was to analyze the consumption of ATB for systematic administration in the Czech Republic (CR) in 2005-2019.

**Methods:** The analysis of the consumption of ATB was performed as a retrospective analysis of data from the database of the State Institute of Drug Control in the period from 1. 1. 2005 to 31. 12. 2019. Anatomical-therapeutic-chemical classification based on defined daily doses (DDD) of individual drugs was used for the analysis. The consumption of ATB was calculated as DDD per thousand inhabitants per day (TID). The data on the number of residents was acquired from the Czech Statistical Office. The total consumption of ATB in individual years and the total costs of ATB in financial units in individual years were analyzed. The consumption of ATB for individual representatives or subgroups for selected ATB groups was analyzed. Then the relative indicators of the consumption of ATB were evaluated. The results were processed using descriptive statistics.

**Results:** The highest consumption of ATB occurred in 2015, when it reached the value of 20.8089 DDD/TID. This was followed by a decrease in the consumption of ATB. The consumption of ATB was 16.8711 in 2019, which was the lowest value of the consumption of ATB during the analyzed period. The lowest costs for ATB occurred in 2016, when they reached 1 457 million Czech crowns (mil. CZK). The costs of ATB have increased since this year. The costs reached the value of 1 702 mil. CZK in 2016. The  $\beta$ -lactam ATB (penicilin's) was the most used group of ATB during the whole analyzed period. Their consumption was 6.0003 DDD/TID in 2019. A significant decrease in the consumption of ATB occurred in the group of fluoroquinolones. Their consumption was 1.6585 DDD/TID in 2005 and only 0.6832 DDD/TID in 2019.

**Conclusions:** The CR is not one of the countries with high consumption of ATB, nor does it have unfavorable results of relative indicators of the consumption of ATB. However, according to the results of the analysis, there were several unfavorable trends, such as an increase in the consumption of macrolides, protected penicillin's, cephalosporins II. and III. generation and seasonal variation of the consumption of ATB.

**Key words:** antibiotics, drug utilization, antimicrobial consumption, antimicrobial therapy.

## 1. Úvod a cíl práce

Pojem „antibiotika“ se používá pro biosynteticky nebo polosynteticky získané antimikrobiální látky, pojem „chemoterapeutika“ pro synteticky vyrobené antimikrobiální látky. Termín antibiotikum (ATB) v této práci zastřešuje obě uvedené skupiny léčiv. ATB jsou látky, které tlumí růst a množení mikroorganismů (bakteriostatická ATB) nebo je přímo usmrcují (baktericidní ATB).

Objev ATB patří mezi nejdůležitější objevy medicíny, který umožnil léčbu mnoha závažných infekcí a ATB profylaxi chirurgických výkonů.

Léčba pomocí ATB s sebou nese i rizika v podobě nežádoucích účinků, lékových interakcí a vzniku rezistence, která zapříčiňuje ztrátu účinnosti dříve běžně používaných ATB. To jsou důvody, proč World Health Organization (WHO) označila rezistenci za jednu ze tří nejdůležitějších hrozeb pro veřejné zdraví 21. století. K nárustu rezistence přispívá nevhodné zacházení s ATB, následkem jsou hůře léčitelné infekce, k jejichž léčbě je třeba používat alternativní ATB, která bývají nákladnější a obvykle mívají více nežádoucích účinků. Smyslem všech aktivit v oblasti ATB politiky je zachování dlouhodobé účinnosti klinicky významných ATB.

Vzniku těchto rizik lze částečně předcházet dodržováním zásad racionální ATB terapie, mezi které patří správná diagnostika onemocnění, vhodná volba ATB, správně zvolená dávka, cesta podání, rozhodnutí, zda zvolit monoterapii nebo kombinaci léčiv a monitorování terapie. Východiskem je také výzkum a vývoj ATB s novým mechanismem účinku a ATB inhibující patogenní bakterie rezistentní vůči současným ATB.

Důvodem sledování spotřeby ATB není pouze zjevná koherence mezi jejich spotřebou a nárustem rezistence, ale i ekonomická stránka léčby bakteriálních infekcí.

Cílem této práce bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Metodika rešerše

Pro zpracování rešerše byla použita bibliografická databáze PubMed. Klíčovými výrazy pro vyhledávání byly: „antibiotics“, „anti-bacterial agents“, „antimicrobial stewardship“, „bacterial infections“, „diagnosis“, „dose-response relationships“, „administration and dosage“, „drug therapy“, „adverse effect“, „drug resistance“, „drug interactions“ a „drug utilization“. K vyhledávání v databázi byl použit tezaurus MeSH (Medical Subject Heading Terms) a klíčová slova byla spojována pomocí logických operátorů AND a OR. Při vyhledávání byly aktivovány filtry: „abstract available“, „English“ a „humans“. Pro zpracování byl rovněž použit vyhledávač Google Scholar. Použitými klíčovými výrazy byly: „antibiotics“, „antibiotic resistance“, „antibiotic therapy“, „antimicrobial consumption“ a „antimicrobial therapy“. K vyhledání lékových interakcí byly použity faktografické databáze IBM Micromedex a UpToDate.

Použity byly i odborné knihy publikované na dané téma v českém a anglickém jazyce, jedná se o knihy: Antibiotika – Systematika, vlastnosti, použití (*Beneš J<sup>1</sup>*); Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR (*Suchopár J<sup>2</sup>*); Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici (*Jindrák V et al.<sup>3</sup>*); Antimikrobiální terapie v každodenní praxi (*Jedličková A<sup>4</sup>*); BNF 70 (*Joint Formulary Committee<sup>5</sup>*); BNF for children (*Paediatric Formulary Committee<sup>6</sup>*); Stockley's Drug Interactions (*Baxter K, Preston CL editors<sup>7</sup>*) a The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (*Gilbert DN et al.<sup>8</sup>*).

## 2.2. Zásady racionální antibiotické terapie

Pro minimalizaci rizik léčby bakteriálních infekcí je důležité dodržovat zásady racionální ATB terapie. Významné je zhodnocení všech následujících kroků: diagnostiky; volby ATB; dávky; cesty podání; posouzení, zda využít kombinaci léčiv a následné monitorování terapie. Další důležitou součástí komplexního přístupu používání ATB je adekvátně provedená ATB profylaxe v chirurgii.<sup>9,10</sup>

### 2.2.1. Diagnostika

Ideálním přístupem by byla kombinace diagnostiky dle symptomů, bed side testů a laboratorních testů.<sup>11</sup> K detekci lokalizovaných infekcí lze použít zobrazovací metody jako je rentgen, počítačová tomografie nebo magnetická rezonance.<sup>3</sup> Mezi symptomy lokálních infekcí patří zvýšená teplota způsobená větším prokrvením (calor), bolest způsobená ovlivněním nervových zakončení (dolor), otok způsobený únikem tekutin z cév (tumor), zčervenání způsobené dilatací cév (rubor) a poškození funkce tkání (functio laesa).<sup>12</sup> Nespecifické systémové symptomy, které mohou poukazovat na bakteriální infekci, jsou teplota, tachykardie a tachypnoe.<sup>11</sup>

Bed side testy jsou vyšetření, která lze provést v ambulanci lékaře nebo u pacientova lůžka. V tomto případě se jedná o CRP test z kapky krve a test moči.<sup>11</sup> Rychlý vzestup hodnoty CRP nad 100 miligramů(mg)/litr. může poukazovat na akutní bakteriální infekci. Ovšem jeho menší vzestup mohou způsobit i virové infekce nebo různá chronická onemocnění (cukrovka, hypertenze, paradontóza atd.).<sup>13</sup> Použít se dají i testovací proužky, které zjistí přítomnost nitritů, leukocytů a bílkoviny v moči. Jedná se o faktory, které mohou poukazovat na infekci močových cest.<sup>11</sup>

Laboratorně lze zhodnotit krevní obraz. Změny v počtu bílých krvinek (převážně neutrofilů) mohou být ukazatelem zánětu. Z dalších laboratorních vyšetření je možné určit hladinu prokalcitoninu, který má fyziologicky nedetekovatelnou hodnotu. Tento test je více specifický, ale jeho limitací je jeho vyšší cena. Další laboratorní test je sérologický test, při kterém spolu reaguje antigen a protilátka. Vždy jedna z těchto složek je známa a identifikuje složku druhou. Výhodou tohoto testu je, že je rychlejší než kultivace a může se použít i při předpokladu, že se jedná o špatně kultivovatelného původce.<sup>11</sup> Využít se rovněž může mikroskopické vyšetření odebraného vzorku, který se barví dle Grama a poté lze zkoumat morfologii patogenu.<sup>3</sup>

Zlatým diagnostickým standardem je kultivační test, kterým lze zjistit původce a následně jeho citlivost na určitá ATB. Biologický vzorek musí být odebrán vždy před empirickým nasazením ATB. Kultivace trvá obvykle 48–72 hodin (h) a poté se dle výsledku rozhoduje o cíleném nasazení ATB, změně empiricky nasazeného ATB, popřípadě jeho vysazení.<sup>11</sup> Mezi moderní diagnostické metody patří MALDI TOF (matrix assisted laser desorption/ionization, time-of-flight). Jedná se o spektrofotometrickou metodu, která umožňuje identifikovat původce onemocnění dříve než kultivačním vyšetřením.<sup>14</sup> K diagnostice některých bakteriálních infekcí (např. *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*) lze využít polymerázovou řetězovou reakci (PCR). PCR je jednoduchý a poměrně rychlý enzymatický test, který umožňuje amplifikaci specifického

fragmentu deoxyribonukleové kyseliny (DNA) z komplexního souboru DNA. Jedná se o velice citlivý laboratorní test, ke kterému je potřeba pouze stopové množství DNA.<sup>15,16</sup>

### **2.2.2. Volba antibiotika**

Volba ATB se odvíjí i od stavu imunitního systému pacienta. Bakteriostatická ATB potřebují ke zlikvidování bakteriálních buněk fagocytující buňky imunitního systému. Proto jsou pro pacienty s imunodeficitem doporučena baktericidní ATB.<sup>14</sup> Pro lehké až středně těžké infekce se mohou použít baktericidní i bakteriostatická ATB. V případě infekce ohrožující život je vhodnější využít baktericidní ATB, která účinkují rychleji.<sup>17</sup>

Volba ATB je závislá také na lokalizaci infekce. Musí se zhodnotit farmakokinetické (PK) vlastnosti léčiva jako jsou hydrofilita/lipofilita; distribuční objem (Vd); míra vstřebání perorálních (p. o.) ATB z gastrointestinálního traktu (GIT); a exkrece, aby ATB dosáhlo v místě zánětu minimální inhibiční koncentrace (MIC) nebo minimální baktericidní koncentrace (MBC). Také je nutné zhodnotit, zda pacient bude z léčiva profitovat jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti. Léčbu je často potřeba přehodnotit z důvodu alergie na ATB nebo riziku závažných nežádoucích účinků.<sup>4</sup>

Širokospektrá ATB se zpravidla používají k terapii smíšených infekcí nebo při infekcích způsobených těžko zvládnutelnými typy mikroorganismů. ATB s úzkým spektrem se obvykle používají, pokud je znám původce infekce a jeho citlivost, popřípadě ke kombináční ATB terapii. Mimo jiné méně ovlivňují mikroflóru člověka a je u nich nižší riziko vzniku rezistence. Realita je taková, že širokospektrá ATB jsou často upřednostňována a zbytečně nadužívána ze strachu, že by léčba ATB s úzkým spektrem selhala.<sup>1,18</sup>

ATB profylaxe se používá u chirurgických výkonů rizikových z hlediska infekčních komplikací. K profylaxi chirurgických výkonů se používají převážně baktericidní ATB účinná na nejpravděpodobnější agens v místě výkonu.<sup>10</sup>

### **2.2.3. Doba léčby**

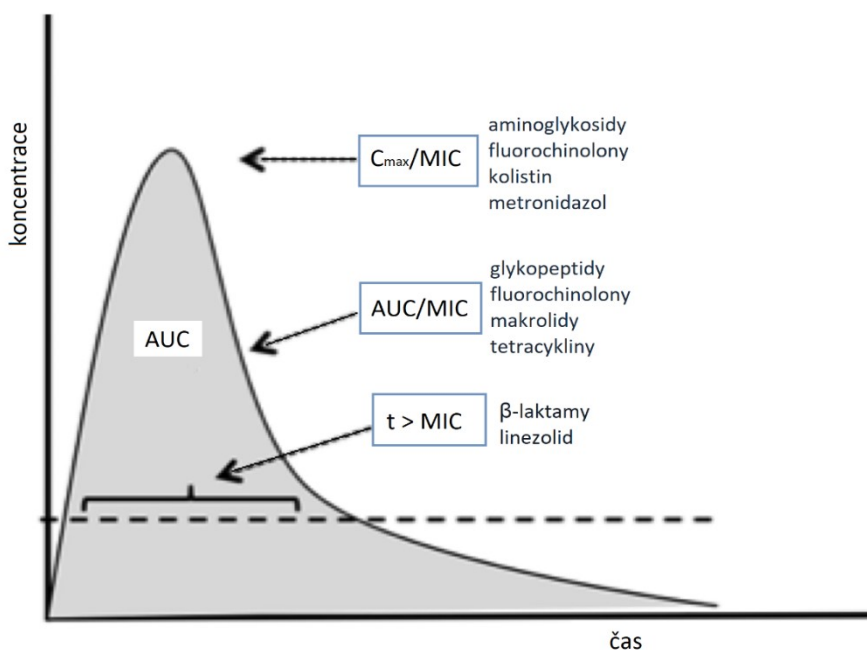
Léčba chronických infekcí se zahajuje po diagnostice a zjištění citlivosti patogenu. Předchází se tím zbytečnému nadužívání ATB, selhání terapie a vzniku rezistence. Léčba akutních infekcí se zahajuje empiricky. Po zjištění původce infekce a jeho citlivosti se přechází na cílenou terapii.<sup>1</sup>

Doba léčby je individuální a závisí na původci infekce, volbě ATB, lokalizaci infekce a klinickém stavu pacienta. Pro nekomplikované bakteriální infekce se obvykle pohybuje mezi 5 a 10 dny. Léčba infekcí močových cest obvykle trvá kratší dobu. Léčba těžkých komplikovaných infekcí může trvat několik týdnů až měsíců. Někdy lze použít i jednorázové podání ATB, např. u nekomplikované cystitidy u žen. Je prokázáno, že kratší doba terapie snižuje riziko nežádoucích účinků a předpokládá se, že u lehkých a středně těžkých infekcí postačuje likvidace většiny populace infekční agens, což navíc posiluje roli imunitního systému v boji proti infekci a jeho aktivaci, která může přispět

k prevenci reinfekcí. Z těchto důvodů je snaha dobu léčby spíše zkracovat. U běžných nekomplikovaných infekcí by ATB měla být užívána ještě přibližně 3 dny po odeznění symptomů.<sup>10,19</sup>

Pro maximalizaci účinku a minimalizaci rizik je důležité dodržovat dávkové intervaly. K individualizaci dávkovacích režimů a současnému omezení šíření rezistence lze použít zhodnocení kombinace PK/farmakodynamických (PD) parametrů ATB. Jedná se o použití ATB s ohledem na hodnotu MIC, předpokladu možnosti přítomnosti bakteriální rezistence, farmakologických vlastnostech ATB, místě infekce, závažnosti infekce a tělesné konstituci pacienta. Dle PK/PD parametrů lze ATB rozdělit do 3 skupin (viz. obrázek 1). Každá tato skupina vyžaduje jiný přístup k léčbě.<sup>20</sup>

První skupinu tvoří ATB, jejichž účinek je závislý na poměru vrcholové koncentrace ( $C_{max}$ ) k MIC. Do této skupiny ( $C_{max}/MIC$ ) patří např. aminoglykosidy, metronidazol, kolistin a fluoroquinolony. Významná je u nich úvodní dávka, která by měla navodit vrcholovou koncentraci 8 až 10krát převyšující hodnotu MIC. Druhou skupinu tvoří ATB, jejichž účinek je závislý na čase (t), během kterého koncentrace léčiva zůstává nad MIC během 24 hodin. Do této skupiny ( $t > MIC$ ) patří např.  $\beta$ -laktamy a linezolid. Jejich účinek je nejvyšší, pokud je jejich koncentrace udržována nad hodnotou MIC po dobu minimálně 40–70 % dávkového intervalu. Třetí skupinu tvoří ATB, jejichž účinek je závislý na poměru plochy pod křivkou (AUC) k MIC během 24 hodin. Do této skupiny ( $AUC_{0-24}/MIC$ ) patří např. fluoroquinolony, glykopeptidy, makrolidy a tetracykliny. Jejich poměr  $AUC_{0-24}/MIC$  musí dosahovat určité hodnoty, např. pro fluoroquinolony je tento poměr nejméně 30 pro G+ bakterie a 125 pro G- bakterie.<sup>3</sup>



**Obrázek 1 Farmakokinetické – farmakodynamické kategorie (převzato a upraveno dle Labreche MJ et al.<sup>21</sup>)**

AUC – plocha pod křivkou,  $C_{max}$  – vrcholová koncentrace, MIC – minimální inhibiční koncentrace, t – čas.

ATB určená k profylaxi chirurgických výkonů se obvykle podávají infuzně v jedné dávce 30–60 minut před výkonem. Při delších operacích, nebo např. z důvodu vysokých krevních ztrát, se podává další stejná dávka v intervalu přibližně dvojnásobku biologického poločasu zvoleného ATB od podání první dávky.<sup>3</sup>

#### **2.2.4. Dávka**

Úvodní nasycovací dávku je vhodné použít v případech, kdy pacient je v kritickém stavu, pokud se jedná o ATB s dlouhým biologickým poločasem nebo pokud je předpoklad, že daná infekce je způsobena semirezistentními bakteriemi.<sup>1</sup>

Optimální dávka závisí na tíži onemocnění, věku pacienta, tělesné váze pacienta, stavu jeho eliminačních orgánů a na PK/PD vlastnostech léčiva. U těžších hlubokých infekcí se doporučuje využít dávkování u horní hranice dávkovacího režimu. Změna dávky je potřeba i při zvýšené nebo snížené funkci ledvin a změně Vd (např. ascites, obezita, gravidita zvyšují Vd; geriatrickí asteničtí pacienti mají nižší Vd). Při nízké dávce hrozí selhání léčby a vznik rezistence, při vysoké dávce se zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Vhodná dávka ATB, u kterých hrozí významné nežádoucí účinky, se dá predikovat dle terapeutického monitorování hladin (TDM).<sup>3,19,22</sup>

Pro účel ATB profylaxe se používá dávkování u horní hranice dávkovacího režimu a zohledněna musí být tělesná hmotnost pacienta.<sup>3</sup>

#### **2.2.5. Cesta podání**

ATB lze podávat p. o. a parenterálně. Cesta podání závisí na PK vlastnostech léčiva, zdravotním stavu pacienta a lokalizace infekce. Intravenózní (i. v.) podání se používá u těžkých infekcí nebo pokud pacient není schopen přijmout léčivo p. o. (např. při onemocnění GIT nebo zvracení). Intramuskulární (i. m.) podání se používá k aplikaci depotních forem, ale jeho nevýhodou je bolestivost a problematická absorpce. U lehkých až středně těžkých infekcí a k doléčení těžkých infekcí se používá p. o. podání.<sup>19</sup>

K profylaxi chirurgických výkonů se používají převážně ATB, která lze podat parenterálně pro rychlé zajištění dostatečné koncentrace ATB v místě chirurgického výkonu.<sup>3</sup>

#### **2.2.6. Vhodné kombinace léčiv**

Upřednostňuje se monoterapie, kombinace ATB musí být opodstatněná. Kombinaci lze využít, pokud je potřeba rozšířit spektrum účinku, posílit účinek (synergismus), pojistit účinek (zabránit vzniku rezistence) nebo pokud se infekce nachází v různých kompartmentech. Dalším důvodem může být ochrana ATB před bakteriálními enzymy.<sup>23</sup>

K synergii dochází, jestliže ATBablokují více dějů najednou. Např. sulfonamidy v kombinaci s trimetoprimem inhibují syntézu kyseliny listové na dvou úrovních.<sup>1</sup> Vankomycin s  $\beta$ -laktamy inhibuje syntézu peptidoglykanu na dvou úrovních.<sup>24</sup>

Za nevhodnou kombinaci se obvykle považuje kombinace baktericidního a bakteriostatického ATB (antagonismus). Protože pokud je množení bakterií zastaveno účinkem bakteriostatického ATB, účinek baktericidního ATB klesá.<sup>25</sup> V několika případech se tato kombinace používá. Např. u empirické léčby infekční endokarditidy, kde se u těžkých infekcí může použít ampicilin v kombinaci s gentamicinem a fluorochinolonom (při alergii na peniciliny se používá gentamicin v kombinaci s vankomycinem).<sup>26</sup>

### **2.2.7. Monitorování antibiotické terapie**

Léčbu je vhodné posuzovat až za 48–72 h po nasazení ATB terapie. Pozitivním výsledkem je zlepšení klinického stavu, laboratorních parametrů a negativní výsledek kultivace.<sup>15</sup> V případě profylaktického použití ATB se naopak kontroluje, zda nedošlo k patologickým změnám v těchto parametrech.<sup>3</sup>

V případě některých ATB je vhodné provádět TDM, které umožňuje personalizované dávkování a přispívá k maximalizaci účinku a minimalizaci rizik. V ČR se běžně používá pro monitorování hladin amikacinu, gentamicinu a vankomycinu.<sup>27</sup> Aminoglykosidy se podávají i. v. konvenčním nebo pulzním podáním. Při konvenčním podání amikacinu je cílová údolní koncentrace 4–8 mg/ml a vrcholová koncentrace 20–35 mg/ml dle typu onemocnění, doporučené dávkování je 7,5 mg/kg po 12/24/48 h dle renálních funkcí. Při pulzním podání amikacinu je cílová údolní koncentrace <1 mg/l a vrcholová koncentrace 55–65 mg/ml, doporučená dávka je 15 mg/kg po 24/36/48 h dle renálních funkcí. V případě závažného stavu lze podat úvodní dávku 20–30 mg/kg amikacinu dle klinického stavu pacienta. Při konvenčním podání gentamicinu je cílová údolní koncentrace 1–2 mg/ml a vrcholová koncentrace 3–10 mg/ml dle typu onemocnění, doporučená dávka je 1,7 mg/kg po 8/24/48 h dle renálních funkcí. Při pulzním podání gentamicinu je cílová údolní koncentrace <1 mg/l a vrcholová koncentrace 10–20 mg/ml, doporučená dávka je 5–7 mg/kg po 24/36/48 h dle renálních funkcí. V případě závažného stavu lze podat úvodní dávku 7 mg/kg gentamicinu dle klinického stavu pacienta.<sup>28,29</sup> Vankomycin se podává i. v. intermitentním podáním nebo kontinuální infuzí. Pro intermitentní podání vankomycinu je cílová údolní koncentrace 10–20 mg/l a pro podání kontinuální infuzí je doporučeno dosáhnout ustálené hladiny údolní koncentrace 20–25 mg/l. V případě závažného stavu lze podat úvodní dávku 15–30 mg/kg dle klinického stavu pacienta a udržovací dávky 10–20 mg/kg dle věku pacienta a stavu jeho renálních funkcí.<sup>30,31</sup>

Vhodné je také monitorovat výskyt nežádoucích účinků léčiv a dle toho upravit dávkování, dávkové intervaly, případně změnit farmakoterapii.<sup>19</sup>



### **2.3. Antimicrobial stewardship**

Antibiotic stewardship zatím nemá odpovídající ekvivalent v českém jazyce. Jedná se o soubor intervencí, které by měly sloužit k optimalizaci používání ATB ve zdravotnických zařízeních. Cílem je zajistit bezpečnou, účinnou a ekonomicky výhodnou ATB léčbu, zabránit jejich nadužívání a snižovat riziko vzniku rezistence.<sup>32</sup>

Antimicrobial stewardship zatím není v Evropě běžnou součástí poskytované zdravotní péče. Tuto činnost by měl vykonávat tým odborníků, mezi které zpravidla patří kliničtí mikrobiologové, kliničtí farmakologové, kliničtí farmaceuti, lékaři a nemocniční lékárníci. Jejich náplní práce je sledování ATB preskripce z hlediska výběru léčiva, dávkování, délky léčby a nákladů. Dále monitorování výskytu nozokomiálních bakterií a jejich rezistence a sledování indikace, které vedly lékaře k podání ATB.<sup>33,34</sup>

Mezi další aktivity Antimicrobial stewardship patří kontrola farmakoterapie z hlediska potenciálních lékových interakcí, doporučení generické substituce, kontroly dávkování vzhledem k funkcím eliminačních orgánů, řízení TDM ATB, kontrola vhodnosti ATB léčby po 48 (72) h, posouzení vhodnosti ATB léčby při ukončení hospitalizace, kategorizace ATB na volná a vázaná atd.<sup>1</sup>

## 2.4. Rizika antibiotické terapie

Mezi rizika ATB terapie patří výskyt nežádoucích účinků, vznik rezistence a lékové interakce. Jedná se o rizika, která mohou vést k selhání terapie, poškození pacienta a v krajním případě k úmrtí pacienta. Pro minimalizaci rizik je zapotřebí těmto účinkům předcházet, případně minimalizovat jejich dopad na pacienta.<sup>14</sup>

Bezpečnost léčiv je sledována během klinických studií. Po uvedení na trh se jejich bezpečností zabývá farmakovigilance, která zajišťuje informace o bezpečnostních profilech léčiva z různých zdrojů (spontánní hlášení nežádoucích účinků, epidemiologické studie, odborná literatura atd.), tyto rizika posuzuje a zajišťuje potřebná regulační opatření.<sup>35</sup>

### 2.4.1. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčiv jsou nezamýšlené, škodlivé jevy spojené s užíváním léčiv. Běžně se dělí na typ A (augmented), které jsou závislé na dávce, jsou v přímém vztahu s mechanismem farmakologického účinku a jsou spojeny s vysokou morbiditou a nízkou mortalitou. Typ B (bizarre), které jsou idiosynkrastické, na dávce nezávislé, nemají vztah k mechanismu farmakologického účinku a jsou spojeny s nízkou morbiditou a vysokou mortalitou. Typ C (chronic), které jsou závislé na kumulativní dávce a vyskytují se po dlouhodobém podávání léčiva. Typ D (delayed), které jsou často závislé na dávce a vyskytnou se po delším časovém období. Typ E (end of use), které se vyskytnou bezprostředně po vysazení. Typ F (failure), které jsou následkem selhání léčby.<sup>36</sup> Dalším typem je klasifikace DoTS (Dose, Time, Susceptibility factors), která pohlíží na nežádoucí účinky s ohledem na podanou dávku léčiva, čas podávání a faktory ovlivňující vnímavost k těmto nežádoucím účinkům (genetická predispozice, patologické a biologické rozdíly).<sup>37</sup>

Nejčastěji vznikají v souvislosti s léčbou cefalosporiny, fluorochinolony a peniciliny. Častěji se vyskytují nežádoucí účinky typu A než typu B a většinou se jedná o středně závažné nežádoucí účinky vzácně o závažné nežádoucí účinky.<sup>38</sup>

Mezi závažné nežádoucí účinky patří účinky, které mají za následek smrt, ohrožení života pacienta, hospitalizaci, prodloužení hospitalizace, trvalé poškození zdraví pacienta nebo vrozené anomálie. Neočekávané nežádoucí účinky jsou účinky, které jsou v rozporu s informacemi v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Dělí se podle četnosti výskytu. Velmi časté se vyskytují u více než 1 z 10 pacientů, časté u více než 1 ze 100 pacientů, méně časté u 1 ze 100 až 1 z 1 000 pacientů, vzácné u 1 z 1 000 až 1 z 10 000 pacientů a velmi vzácné u 1 na více než 10 000 pacientů.<sup>39</sup>

Tabulka 1 shrnuje vybrané klinicky relevantní nežádoucí účinky ATB, které jsou rozděleny dle četnosti na časté/velmi časté, vzácné/velmi vzácné a nežádoucí účinky, u kterých četnost není známa.

**Tabulka 1 Vybrané klinicky relevantní nežádoucí účinky ATB (na základě SPC<sup>40</sup>)**

<b>AGs</b>	exantém*, nefropatie*, ototoxicita**, neuromuskulární blokáda**, kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> **, hemolýza/leukopenie/trombocytopenie**, změna jaterních funkcí**
<b>βLs</b>	alergie*, hemolýza/leukopenie/trombocytopenie**, intersticiální nefritida**, Hoigné syndrom**, Nicolau syndrom**, anafylaktická reakce**, změna jaterních funkcí**, kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> **, (vysoké dávky – psychózy, třes, křeče, GIT obtíže)
<b>CLI</b>	pseudomembranózní kolitida*, alergie*, GIT obtíže*, agranulocytóza*, změna jaterních funkcí*, dysgeuzie*, kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> **, anafylaktická reakce**, hepatitida**, polyartritida**
<b>CMP</b>	neuropatie <sup>□</sup> , myelotoxická <sup>□</sup> , útlum hematopoézy <sup>□</sup> , gray baby syndrom <sup>□</sup> , zmatenost/deprese <sup>□</sup> , GIT obtíže <sup>□</sup> , horečka <sup>□</sup> , vyrážka <sup>□</sup>
<b>COL</b>	neuromuskulární blokáda <sup>□</sup> , nefropatie <sup>□</sup> , alergie <sup>□</sup> , kašel <sup>□</sup>
<b>COT</b>	dyspepsie*, alergie*, bolest hlavy*, nefropatie**, hemolýza/leukopenie/trombocytopenie**, hypoglykémie**, hyperkalémie**, anafylaktická reakce**, fotosenzibilizace**, změna jaterních funkcí**, hypoglykémie**
<b>FOS</b>	dyspepsie*, bolest hlavy*, nauzea*, parestézie*, vyrážka*, vulvovaginitida*, tachykardie**
<b>FQs</b>	eozinofilie*, anorexie*, neklid*, mykotické superinfekce*, GIT obtíže*, kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> *, hypoglykémie*, porucha funkce CNS (křeče) **, tendinitidy**, hemolýza/leukopenie/trombocytopenie**, fotosenzibilizace**, prodloužení QT intervalu <sup>□</sup>
<b>FUR</b>	periferní neuropatie <sup>□</sup> , dyspepsie <sup>□</sup> , hemolýza/leukopenie/trombocytopenie <sup>□</sup> , alergie <sup>□</sup> , bronchospasmus/kašel <sup>□</sup>
<b>Mas</b>	insomnie*, neuromuskulární blokáda*, hepatopatie*, GIT obtíže*, alergie*, kandidóza*, prodloužení QT intervalu*, leukopenie/neutropenie*
<b>MET</b>	leukopenie/trombocytopenie*, poruchy CNS (bolest hlavy, parestézie, křeče) *, GIT obtíže*, tmavé zbarvení moče*, artralgie/myalgie*, mykotické superinfekce**, hepatitida**, anafylaktická reakce**
<b>TCs</b>	kandidová superinfekce*, dyspepsie*, zbarvení zubů*, fotosenzibilizace*, hypoglykémie*, GIT obtíže*, změna jaterních funkcí*, anafylaktická reakce**
<b>VAN</b>	pokles krevního tlaku*, alergie*, nefropatie*, ototoxicita*, anafylaktická reakce**, hemolýza/leukopenie/trombocytopenie**, intersticiální nefritida**
<p>AGs – aminoglykosidy, βLs – β-laktamy, CLI – klindamycin, CMP – chloramfenikol, COL – kolistin, COT – kotrimoxazol, FOS – fosfomycin, FQs – fluorchinolony, FUR – nitrofurantoin, Mas – makrolidy, MET – metronidazol, TCs – tetracykliny, VAN – vankomycin, ATB – antibiotikum, CNS – centrální nervová soustava, GIT – gastrointestinální trakt, QT – vzdálenost mezi Q a T při elektrokardiografii, SPC – souhrn údajů o přípravku, *časté/velmi časté, **vzácné/velmi vzácné, <sup>□</sup>četnost není známa.</p>	

### 2.4.2. Rezistence

Rezistence je odolnost bakterií proti působení ATB. Jedná se o přirozenou vlastnost bakterií. Nebezpečí představuje nárůst získané rezistence u kmenů bakterií, které dříve byly vůči těmto ATB citlivé.<sup>41</sup>

Rezistence může vzniknout několika různými mechanismy. Obecně se dělí na mutační změny bakteriálních buněk a modifikační změny molekul ATB. Mezi mutační změny bakteriálních buněk patří změna cílové struktury (receptoru), zabránění penetrace ATB do bakteriální buňky, aktivace refluxních systémů (vypuzení ATB) a náhrada zablokovaných metabolických drah v bakteriální buňce alternativními metabolickými dráhami. Mezi modifikační změny molekul ATB patří enzymatická inaktivace ATB a zabránění aktivace podaného ATB jako proléčiva.<sup>42</sup>

Rezistence má za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu, což s sebou nese další důsledky ve formě prodloužení doby hospitalizace, nutnost provedení dalšího chirurgického výkonu, zařazení pacientů do karantény, ztrátu zaměstnání, následné zvýšení finanční zátěže atd. Navíc rezistence zapříčiňuje nemožnost použití některých tříd ATB s úzkým spektrem na běžné infekce a jejich následnou náhradu za ATB, která obvykle mívají více nežádoucích účinků.<sup>43</sup>

Šíření rezistence lze minimalizovat na několika úrovních. Je potřeba zamezit vzniku bakteriálních infekcí dodržováním hygienických pravidel a očkováním. Nemělo by docházet k nadměrné spotřebě ATB v důsledku jejich užívání v případech, kdy nejsou potřebná (virové infekce, užívání zbytkových ATB atd.). Při užívání musí být dodržovány správné dávky, dávkové intervaly a délka léčby doporučená zdravotnickým pracovníkem. Výhodou je zavedení národních akčních ATB plánů a informovanost občanů ohledně ATB rezistence. Východiskem do budoucna je investovat do vývoje a výzkumu nových ATB, vakcín a diagnostických nástrojů bakteriálních infekcí.<sup>44</sup>

### 2.4.3. Lékové interakce

Léková interakce je děj, při kterém dochází k zvýšení nebo snížení účinku jednoho léčiva po podání jiného léčiva nebo potravy. Dle mechanismu se dělí na farmaceutické, PK a PD. Farmaceutické interakce (lékové inkompatibility) vznikají před užitím léčiva nebo při vstupu léčiva do organismu, PK interakce vznikají na úrovni ADME (absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece) a PD interakce probíhají na úrovni receptorů nebo působením na stejný fyziologický systém. Mezi faktory, které zvyšují riziko lékových interakcí, patří polymorbidita, polyfarmakoterapie, vyšší věk, změněná funkce eliminačních orgánů, non-adherence, snížená funkčnost kompenzačních mechanismů, genetická predispozice a poškození homeostázy.<sup>45</sup>

Na úrovni absorpce mohou adsorbencia navázat p. o. ATB a snížit tak jejich vstřebávání. Např. vstřebávání fluorochinolonů a tetracyklinů se snižuje vytvořením nerozpustných komplexů s dvojmocnými a trojmocnými ionty. Absorpce ATB a jiných léčiv je také ovlivněna aktivitou P-glykoproteinu. Např. klarithromycin, ofloxacin a azithromycin snižují aktivitu P-glykoproteinu, čímž zvyšují účinek a toxicitu jeho substrátů.<sup>19</sup>

Na úrovni distribuce může docházet k vzájemnému vytěšňování léčiv na plazmatických bílkovinách. Riziko kompetice se zvyšuje při kombinaci léčiv s vazností nad 90 %. Z ATB se takto váže např. doxycyklin. Tyto ATB mohou kompetovat s dalšími léčivy s vysokou vazností, např. warfarinem, fenytoinem, diazepamem, digoxinem, kyselinou acetylsalicylovou.<sup>1,46</sup>

Na úrovni metabolismu může docházet k interakcím na jaterních cytochromech. Mezi nejdůležitější izoenzymy cytochromu P450 patří CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 a CYP2E1. Inhibitory zvyšují koncentraci substrátů v krvi (zvýšení účinku/toxicity) a induktory snižují koncentraci substrátů v krvi (snížení účinku/toxicity). Mezi významné inhibitory patří klarithromycin (CYP3A4), ciprofloxacin (CYP3A4, CYP1A2) a chloramfenikol (CYP2C19). Klinická významnost reakcí na tyto kombinace léčiv se může zejména lišit dle genetického polymorfismu jedince.<sup>46</sup>

Na úrovni exkrece můžou peniciliny snižovat renální clearance methotrexátu kompeticí při tubulární sekreci a tím zvyšovat riziko jeho nežádoucích účinků.<sup>1</sup>

Z PD interakcí může docházet k synergickému účinku nefrotoxických ATB (např. aminoglykosidů, glykopeptidů, cefalosporinů) v kombinaci s dalšími nefrotoxickými léčivy (např. amfotericinem B, radiokontrastními látkami, cisplatinou). Hepatotoxických ATB (tetracyklinů, trimetoprimu, makrolidů) v kombinaci s dalšími hepatotoxickými léčivy (např. methotrexátem, paracetamolem, isoniazidem). Myelotoxických ATB (např. chloramfenikolu, sulfonamidů) v kombinaci s dalšími myelotoxickými léčivy (např. fenytoinem, diklofenakem, naproxenem, alopurinolem).<sup>1,47</sup>

## 2.5. Charakteristika skupin antibiotik

ATB jsou v této práci rozdělena do šesti skupin podle cílových struktur v bakteriálních buňkách, na které působí. Uvedeni jsou zástupci ATC (anatomicko-terapeuticko-chemické) klasifikace J01, kteří jsou registrováni a zařazeni ve specifickém léčebném programu a zároveň jsou obchodováni v ČR k 1. 1. 2020. U zástupců jsou uvedeny způsoby podání dle dostupných informací v SPC, spektrum účinku, základní indikace a jejich doporučené dávkování u běžných indikací. U skupin jsou popsány základní chemické struktury, PK vlastnosti, časté a závažné nežádoucí účinky a závažné a klinicky relevantní lékové interakce.

### 2.5.1. Antibiotika inhibující syntézu buněčné stěny bakterií

Na rozdíl od lidských buněk obsahuje bakteriální stěna gramnegativních (G-) i grampozitivních (G+) bakterií peptidoglykan, který je pro bakteriální buňky nepostradatelný. Bez souvislé vrstvy peptidoglykanu je bakteriální buňka usmrcena. Výhodné je využití těchto ATB u akutních infekcí a sepsí, kdy dochází k rychlému množení bakterií, které potřebují peptidoglykan syntetizovat.<sup>48</sup>

#### 2.5.1.1. $\beta$ -laktamová antibiotika

Jejich základní chemickou strukturou tvoří čtyřčlenný  $\beta$ -laktamový kruh kondenzovaný s thiazolidiovým kruhem (peniciliny), dihydrothiazinovým kruhem (cefalosporiny), dihydropyrolovým kruhem (karbapenemy) nebo samostatný  $\beta$ -laktamový kruh (monobaktamy).<sup>49</sup>

Společným mechanismem účinku je inhibice enzymů bakteriálních transpeptidáz. Dochází k navázání molekuly  $\beta$ -laktamu na tyto enzymy (penicillin binding proteins) následované inhibicí syntézy buněčné stěny a aktivací enzymů, které působí lyticky na buněčnou stěnu. Jejich působení je baktericidní a závisí na době působení ( $t > \text{MIC}$ ).<sup>48</sup>

Jejich nevýhodou je, že  $\beta$ -laktamový kruh může být rozštěpen na neúčinné segmenty působením  $\beta$ -laktamáz, jež produkují bakteriální buňky. Některé  $\beta$ -laktamázy jsou inducibilní, což znamená, že po kontaktu bakterie a ATB dojde ke zvýšení produkce a aktivity  $\beta$ -laktamáz, a tím k vytvoření rezistence na tato ATB. Rezistenci k těmto ATB si mohou vytvořit i dříve citlivé kmeny bakterií. Protože díky přenosu plazmidu mezi bakteriemi, může dojít k produkci  $\beta$ -laktamáz na základě přenesené genetické informace. To je důvod proč se využívají kombinace  $\beta$ -laktamových ATB s inhibitory  $\beta$ -laktamáz (kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam), které samy o sobě nemívají antibakteriální účinek.<sup>50</sup>

#### Peniciliny

Mezi zástupce patří penicilin G, prokain-benzylpenicilin, benzathin-benzylpenicilin, penicilin V, benzathin-fenoxymethylpenicilin, ampicilin, amoxicilin, oxacilin, amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbaktam a piperacilin/tazobaktam.

### **Peniciliny s úzkým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku $\beta$ -laktamáz, acidolabilní**

**Penicilin G** (benzylpenicilin) – i. v., i. m., subkonjunktivální podání – jeho indikacemi jsou akutní a závažné infekce v dobře prokrvených tkáních, mezi které patří streptokokové, pneumokokové a spirochetové infekce, difterie, antrax atd. Doporučené dávkování je 2–3 miliony mezinárodních jednotek (MIU) po 4–6 h pro dospělé a 80–600 mezinárodních jednotek/kilogram (IU/kg) každých 4–6 h pro děti.<sup>1,4</sup>

**Prokain-benzylpenicilin** – i. m. (s prodlouženým účinkem) – jeho indikacemi jsou lehké a středně těžké akutní infekce vyvolané G+ bakteriemi, mezi které patří streptokoková faryngitida nebo tonzilitida, infekce měkkých tkání způsobené *Streptococcus pyogenes* a nekomplikovaná pneumokoková pneumonie. Doporučené dávkování je 0,75–1,5 MIU po 12 h nebo 24 h pro dospělé a 50 000 IU/kg po 24 h pro děti od tří let.<sup>2,4</sup>

**Benzathin-benzylpenicilin** – i. m. (s prodlouženým účinkem) – jeho indikacemi jsou syfilitida a profylaxe revmatické horečky. Doporučené dávkování je 2,4–3 MIU/den pro dospělé (dávka i dávkové intervaly se výrazně liší dle závažnosti onemocnění, obvykle se aplikuje jednou týdně).<sup>2,51</sup>

### **Peniciliny s úzkým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku $\beta$ -laktamáz, acidostabilní**

**Penicilin V** (fenoxymethylpenicilin) – p. o. – jeho indikacemi jsou lehčí a středně těžké streptokokové infekce dýchacích cest a měkkých tkání, lehké pneumokokové infekce a profylaxe revmatické horečky. Doporučené dávkování je 0,8–1,2 MIU po 8 h pro dospělé a 0,4–0,8 MIU po 8 h pro děti.<sup>2,4</sup>

**Benzathin-fenoxymethylpenicilin** – p. o. – jeho indikacemi volby jsou tonzilofaryngitida a infekce dutiny ústní. Doporučené dávkování je 0,8 MIU každých 6 h nebo 1,2–1,5 MIU každých 8 h pro dospělé a doporučené dávkování pro děti je 20 000 IU/kg po 6 h nebo 28 000 IU/kg po 8 h pro děti.<sup>8</sup>

### **Peniciliny s širokým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku $\beta$ -laktamáz, acidostabilní**

**Ampicilin** – i. v., i. m. – doporučené dávkování je 500 miligramů (mg) každých 4–6 h pro dospělé a 50 mg/kg každých 4–6 h pro děti.<sup>5,6</sup>

**Amoxicilin** – p. o. – doporučené dávkování je 0,5–1 gram (g) po 8 h pro dospělé a 50–60 mg/kg/den rozdělené do tří dílčích dávek pro děti.<sup>4</sup>

Indikacemi aminopenicilinů jsou infekce způsobené G+ i G- aerobními bakteriemi i některými anaerobními bakteriemi. Jedná se např. o sepse, infekce centrální nervové soustavy (CNS), endokarditidy, infekce dýchacích cest, infekce kostí a měkkých tkání a nitrobřišní infekce. Amoxicilin se v kombinaci s klarithromycinem používá k empirické léčbě středně těžké komunitní pneumonie a při infekci způsobené *Helicobacter pylori*.<sup>2</sup>

### **Peniciliny rezistentní k penicilináze, acidostabilní (protistafylokokové)**

**Oxacilin** – i. v, i. m. – jeho indikacemi jsou akutní stafylokokové infekce v dobře prokrvené tkáni, jako jsou endokarditida, sepse, osteomyelitida, artritida a mastitida. Doporučené dávkování je 250–1000 g po 4–6 h pro dospělé a 50–100 mg/kg/den rozdělené do 4–6 dílčích dávek pro děti.<sup>1</sup>

### **Kombinace penicilinových ATB s inhibitory $\beta$ -laktamázy**

**Amoxicilin/kyselina klavulanová (ko-amoxicilin)** – p. o., i. v. – jeho indikacemi jsou infekce způsobené G+ tyčinkami, které produkují  $\beta$ -laktamázu, např. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus Influenzae*. Jedná se o infekce močových cest, kapavku, akutní sinusitidu, akutní otitidu, akutní exacerbace chronické bronchitidy, aspirační pneumonie, komunitní pneumonie, infekce kůže a podkoží a infekce po pokousání zvířetem.<sup>2</sup> Doporučené dávkování pro p. o. podání je 375–625 mg po 8 h pro dospělé a děti od dvanácti let. Doporučené dávkování pro i. v. podání je 1,2 g každých 8 h pro dospělé a 30 mg/kg po 8–12 h pro děti.<sup>5,6</sup>

**Ampicilin/sulbaktam (sultamicilin)** – i. v., i. m., p. o. – jeho indikace jsou stejné jako u ko-amoxicilinu. Navíc lze využít u acinetobakterových infekcí v podmínkách intenzivní péče, díky obsahu sulbaktamu, který působí antibakteriálně proti rodu *Acinetobacter*.<sup>5,2</sup> Doporučené dávkování je pro i. v. a i. m. podání 0,75–1,5 g (až 3 g dle tíže infekce) po 6–8 h pro dospělé a 150 mg/kg/den rozdělené do 3–4 dílčích dávek pro děti do 40 kg. Doporučené dávkování pro p. o. podání je 25–50 mg/kg každých 12 h pro pacienty s tělesnou hmotností nad 30 kg a 12,5–25 mg/kg každých 12 h pro pacienty s tělesnou hmotností pod 30 kg.<sup>2,4</sup>

**Piperacilin/tazobaktam (protipseudomonádové)** – i. v. – má široké spektrum, proto se indikuje u smíšených infekcí. Mezi ně spadají komplikované nitrobřišní infekce, závažné pneumonie, komplikované infekce měkkých tkání atd. Při pseudomonádové infekci je vhodné použít kombinaci s aminoglykosidem (synergický účinek a profylaxe vytvoření rezistence bakterií). Doporučené dávkování je 4,5 g po 6–8 h pro dospělé a 90 mg/kg po 6–8 h pro děti do 11 let a 4,5 g po 6–8 h pro děti od 11 do 17 let.<sup>5,6</sup>

### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil penicilinů**

Peniciliny obtížně pronikají přes biologické bariéry. Jednotliví zástupci mají odlišnou odolnost proti kyselému prostředí, proto se míra vstřebávání z GIT mezi jednotlivými zástupci liší. Oxacilin se silně váže na krevní bílkoviny. Jejich biologický poločas je přibližně 1 h. Jejich Vd odpovídá přibližně objemu extracelulární tekutiny a jejich exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Při podání penicilinů se nežádoucí účinky nevyskytují často. Častým nežádoucím účinkem je alergie. Vzácně mohou způsobit intersticiální nefritidu přetížením tubulárních buněk, trombocytopenii, hemolytickou anémii, anafylaktickou reakci, zvýšení hodnot jaterních transamináz, průjem v důsledku dysmikrobie (např. kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*) a vznik dalších superinfekcí (např. kandidózy, pseudomembranózní kolitidy). Při léčbě syfilitidy a lymeské boreliózy se může vyskytnout Jarisch-Herxheimer reakce. Ta vzniká v důsledku uvolnění endotoxinů, které vznikají



při rozpadu bakterií *Treponema pallidum* nebo *Borrelia burgdorferi*. Při léčbě syfilitidy se projevy obvykle objevují v řádu hodin po podání penicilinu, při léčbě lymeské boreliózy se jedná o řády dnů. Projevuje se horečkou, bolestí hlavy a svalů. Při intravenózním podání může docházet k flebitidám, při intramuskulárním podání k lokální bolestivosti. Při špatné aplikaci depotních penicilinů se může vyskytnout vzácný Hoigného syndrom, způsobený vniknutím suspenze do krevního řečiště, následované tvorbou mikroembolií arterií. Projevuje se dezorientací, halucinacemi, závratí, tachykardií, palpitacemi, agitovaností a strachem. Při správném podání depotních penicilinů se vzácně může vyskytnout Nicolau syndrom, který vzniká při průniku penicilinu do arterií. Dochází k vazokonstrikci a embolizaci těchto arterií, následované vznikem nekrotického ložiska. Při podání vysokých dávek penicilinů dochází k působení na receptory gama-aminomáselné kyseliny v CNS, proto se můžou vyskytnout psychózy, třes, křeče a velmi vzácně epileptické paroxysmy.<sup>2,51</sup>

Lékové interakce se nevyskytují často. Peniciliny mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci methotrexátu a tím zvyšovat výskyt jeho nežádoucích účinků. Výjimečně mohou aminopeniciliny zvýšit účinek warfarinu, proto je vhodné kontrolovat během léčby mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Při současném užívání penicilinů a alopurinolu může dojít k zvýšení rizika alergických reakcí. Nevhodná je kombinace tetracyklinů a penicilinů, protože tetracykliny snižují baktericidní účinek penicilinů. Všechny tyto lékové interakce nejsou závažné, ale je vhodné farmakoterapii těmito kombinacemi léčiv monitorovat.<sup>7,8,53, 54</sup>

## Cefalosporiny

Na rozdíl od penicilinů mají vyšší účinnost na G- anaerobní bakterie (především 3. a 4. generace). Většinou se používají jako náhrada za penicilinová ATB. Mezi zástupce patří cefazolin, cefadroxil, cefuroxim, cefuroxim-axetil, cefprozil, cefotaxim, ceftriaxon, cefixim, ceftazidim, cefoperazon, cefoperazon/sulbaktam, ceftolozan/tazobaktam, cefepim a ceftarolin-fosamil.<sup>1</sup>

### Cefalosporiny 1. generace

**Cefazolin** – i. v., i. m. – jeho hlavní indikací je profylaxe chirurgických výkonů. Jeho dalšími indikacemi jsou středně těžké infekce způsobené stafylokoky kromě infekcí způsobenými methicilin-rezistentním *Stafylococcus aureus* (MRSA), streptokoky a pneumokoky u nemocných, kteří mají v anamnéze alergii na peniciliny. Může být podáván jako iniciální terapie u akutních infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů. Doporučená dávka při profylaxi chirurgického výkonu je 2 g pro pacienty s tělesnou hmotností do 120 kg a 3 g pro pacienty s tělesnou hmotností nad 120 kg. Doporučené dávkování při terapeutickém použití je 1 g po 8 h pro dospělé a 25 mg/kg/den po 8 h pro děti.<sup>8,55</sup>

**Cefadroxil** – p. o. – jeho indikace jsou stejné jako pro cefazolin. Doporučené dávkování je 0,5–1 g po 12 h pro dospělé a děti od šesti let.<sup>5,6</sup>

## **Cefalosporiny 2. generace**

**Cefuroxim** – i. v., i. m., **cefuroxim-axetil** – p. o. – jejich indikacemi jsou infekce způsobené pneumokoky, hemofily, klebsiely, moraxelami a enterobakteriemi. Patří mezi ně akutní respirační infekce, akutní otitida, empirická léčba lehkých až středně těžkých infekcí močových a žlučových cest. Doporučené dávkování cefuroximu je 750–1500 mg po 8 h pro dospělé a 30–100 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách pro děti. Doporučené dávkování cefuroxim-axetilu je 250–500 mg rozdělené po 12 h pro dospělé a 20–30 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek pro děti.<sup>1</sup>

**Cefprozil** – p. o. – jeho indikace jsou stejné jako pro cefuroxim a cefuroxim-axetil. Doporučené dávkování je 250–500 mg po 12 h pro dospělé a 7,5–20 mg/kg po 12 h pro děti.<sup>4</sup>

## **Cefalosporiny 3. generace**

**Cefotaxim** – i. v., i. m. – jeho indikací jsou především infekce způsobené G- bakteriemi (pneumokoky, enterobakteriemi a streptokoky). Využívá se jako empirická léčba těžkých komunitních infekcí, sepse, septického šoku a hnisavé meningitidy. Doporučené dávkování je 1–2 g po 6–8 h pro dospělé a 100–200 mg/kg/den rozdělené do 3–4 dílčích dávek pro děti.<sup>3</sup>

**Ceftriaxon** – i. v., i. m. – jeho indikace jsou stejné jako pro cefotaxim. Doporučené dávkování je 1–2 g jednou denně pro dospělé a 25–50 mg/kg jednou denně pro děti.<sup>8</sup>

**Cefixim** – p. o. – jeho indikace nejsou moc široké, protože z G+ bakterií působí pouze na streptokoky a pneumokoky, z G- působí na neisserie, moraxely, hemofily a enterobakterie. Využit se tedy výjimečně dá na infekce močových cest, dýchacích cest a sinusitidy. Doporučené dávkování je 200–400 mg po 12 h nebo 24 h pro dospělé a 8 mg/kg jednou denně pro děti.<sup>2</sup>

**Ceftazidim** – i. v., i. m., **ceftazidim/avibaktam** – i. v. – indikacemi ceftazidimu jsou těžké pseudomonádové infekce. Používá se jako záložní ATB na sepse, infekce kostí, měkkých tkání a pneumonie. Protože má úzké antibakteriální spektrum (působí pouze na některé G- bakterie), využívají se u smíšených infekcí v kombinaci s dalšími ATB (např. vankomycinem, metronidazolem).<sup>3</sup>

Indikacemi ceftazidim/avibaktamu jsou komplikované infekce močových cest a komplikované nitrobřišní infekce. Doporučené dávkování ceftazidimu je 1–2 g po 6–8 h pro dospělé (u močových infekcí může být dávka nižší) a 100–150 mg/kg/den rozdělené do 3–4 dílčích dávek pro děti. Ceftazidim je možné podávat i kontinuální infuzí, v tomto případě se nejprve použije bolusová dávka 2 g a poté se pokračuje infuzí 4–6 g po 24 h. U dětí se podá bolusová dávka 60–100 mg/kg a pokračuje se infuzí 100–200 mg/kg/den.<sup>1</sup>

**Cefoperazon** – i. v., i. m., **cefoperazon/sulbaktam** – i. v., i. m. – působí na poměrně široké spektrum bakterií, včetně pseudomonád. Hlavními indikacemi cefoperazonu jsou infekce žlučníku, žlučových cest a jater.<sup>8</sup>

Cefoperazon/sulbaktam lze využít u acinetobakterových infekcí. Doporučené dávkování cefoperazonu je 1–4 g po 12 h pro dospělé a 50–100 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek

pro děti. Doporučené dávkování cefoperazonu/sulbaktamu je 1–2 g po 12 h pro dospělé a děti nad 12 let.<sup>4</sup>

**Ceftolozan/tazobaktam** – i. v. – jeho indikacemi jsou vážné pseudomonádové infekce, enterobakteriové infekce a další infekce způsobené G- bakteriemi. Z G+ bakterií je účinný na streptokoky. Využívá se u infekcí močových cest, ledvin a nitrobrříšní infekci. Doporučené dávkování je 1,5 g po 8 h pro dospělé.<sup>1</sup>

#### **Cefalosporiny 4. generace**

**Cefepim** – i. v., i. m. – mezi jeho dvě hlavní indikace patří infekce způsobené G- bakteriemi *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Morganella* a život ohrožující infekce, u kterých je žádoucí rychle pokrýt široké spektrum bakterií. Doporučené dávkování je 1–2 g po 8 h pro dospělé a děti nad 40 kg a 50 mg/kg po 12 h pro děti pod 40 kg.<sup>2</sup>

#### **Cefalosporiny proti MRSA**

**Ceftarolin-fosamil** – i. v. – kromě infekcí způsobených MRSA se používá u komunitní pneumonie a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Doporučené dávkování je 600 mg po 12 h pro dospělé.<sup>5</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil cefalosporinů**

Vd cefalosporinů odpovídá přibližně objemu extracelulární tekutiny. Z GIT se vstřebává pouze cefadroxil, cefuroxim–axetil, cefprozil a cefixim. Cefoperazon a ceftriaxon se silně vážou na krevní bílkoviny. Jejich biologický poločas je přibližně 2 h, ceftriaxon má poločas 6–8 h. Jejich exkrece probíhá především močí, exkrece cefoperazonu probíhá převážně žlučí.<sup>1</sup>

Jejich nežádoucí účinky se nevyskytují často, obvykle jsou krátkodobé a nespecifické. Patří mezi ně např. průjem, nauzea, zvracení, dysmikrobie včetně kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* a pseudomembranózní kolitidy. Alergické reakce se při jejich používání vyskytují méně často než u penicilinů (ale mohou být zkřížené). Častěji se ovšem objevují eozinofilie, neutropenie, trombocytopenie a hemolytická anémie. Vzácně cefalosporiny způsobují vzestup hodnot jaterních transamináz, intersticiální nefritidu, rozvoj slizniční kandidózy nebo anafylaktickou reakci. V místě vpichu intravenózních forem se mohou vyskytnout flebitidy.<sup>2,4</sup>

Lékové interakce cefalosporinů se nevyskytují často. Může dojít ke snížení jejich vstřebávání současným podáním adsorbencí. Cefazolin a ceftriaxon zvyšují účinek warfarinu, proto je vhodné během jejich společného používání kontrolovat INR. Účinek např. ceftazidimu může být snižován při použití s chloramfenikolem. Nefrotoxická léčiva např. aminoglykosidy mohou vystupňovat nefrotoxicitu cefalosporinů. Všechny tyto lékové interakce nejsou závažné, ale je vhodné farmakoterapii těmito kombinacemi léčiv monitorovat.<sup>56,57,58</sup>

## Karbapenemy

Mají nejširší spektrum účinku z  $\beta$ -laktamů. Mezi zástupce patří meropenem, imipenem a ertapenem.<sup>1</sup>

**Meropenem** – i. v. – jeho indikacemi jsou infekce způsobené multirezistentními enterobakteriemi. Využívá se rovněž u nozokomiálních infekcí, jako jsou sepse, febrilní neutropenie, infekce dýchacích cest, měkkých tkání, močových cest, hnisavá meningitida a neuroinfekce. Doporučené dávkování je 1 g po 8 h pro dospělé a 60–120 mg/kg/den rozdělené do 3–4 dílčích dávek pro děti.<sup>3</sup>

**Imipenem (+ cilastatin)** – i. v. – jeho indikace jsou podobné jako pro meropenem. Jedná se o závažné a život ohrožující infekce, ale na rozdíl od meropenemu není vhodný na infekce CNS. Doporučené dávkování je 1 g po 8 h pro dospělé a 60–100 mg/kg/den rozdělené do 4 dílčích dávek pro děti.<sup>1</sup>

**Ertapenem** – i. v. – jeho indikacemi jsou nitrobřišní infekce, komunitní pneumonie, infekce měkkých tkání včetně diabetické nohy. Není vhodný pro léčbu nozokomiálních infekcí (nepůsobí na *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*). Doporučené dávkování je 1 g po 24 h pro dospělé a 30 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek pro děti.<sup>2</sup>

### Farmakokinetika a bezpečnostní profil karbapenemů

Karbapenemy se nevstřebávají z GIT, z toho důvodu se podávají parenterálně. Jejich  $V_d$  odpovídá přibližně objemu extracelulární tekutiny. Meropenem a imipenem mají biologický poločas 1 h. Ertapenem se z velké části váže na plazmatické bílkoviny a má biologický poločas 4 h. Jejich exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Nežádoucí účinky jsou nespecifické a krátkodobé (např. bolest hlavy, nauzea, průjem, exantém, flebitidy). Může dojít k laboratorním změnám v jaterních funkcích, krevním obrazu, vzniku alergických reakcí a rozvoji superinfekce (např. slizniční kandidózy, pseudomembranózní kolitidy). Závažným nežádoucím účinkem, který se vyskytuje vzácně při rychlém podání infúze karbapenemů (nejčastěji po podání imipenemu) jsou křeče. Pro tento nežádoucí účinek jsou rizikovější pacienti, kteří mají v anamnéze ložiskové onemocnění mozku.<sup>1,4</sup> Ze závažných lékových interakcí hrozí epileptické křeče u jedinců, kteří užívají valproát (nejrizikovější z tohoto hlediska je meropenem).<sup>59</sup> Další závažnou interakcí je vznik křečí po podání imipenemu v kombinaci s ganciklovirem nebo valganciklovirem.<sup>60</sup>

#### 2.5.1.2. Glykopeptidy

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 3 části: heptapeptidový řetězec, 5 až 7 aromatických kruhů a 2–3 cukrů nebo aminocukrů. Mezi zástupce patří vankomycin a teikoplanin.<sup>49</sup> Mechanismem účinku je inhibice syntézy buněčné stěny bakterií navázáním na pentapeptid při tvorbě peptidoglykanu. Působí baktericidně pouze na G<sup>+</sup> bakterie a jejich účinek závisí na koncentraci i době působení.<sup>61</sup>

**Vankomycin** – i. v., p. o. – jeho indikacemi jsou závažné infekce způsobené G+ bakteriemi rezistentními k  $\beta$ -laktamům (MRSA, *Enterococcus faecium*) a infekce, při kterých je potřeba pokrýt široké spektrum G+ bakterií (záložní ATB). Nevstřebává se z GIT, proto se používá i v p.o. formě při terapii kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. Doporučené dávkování je 1 g po 12 h pro dospělé (roztok se ředí do koncentrace maximálně 5 mg/ml, je potřeba dodržet čas kapání dávky 1 g po dobu 1 h a u léčby delší než 5 dní kontrolovat sérové hladiny vankomycinu) a 40 mg/kg/den ve 2–4 dílčích dávkách pro děti od jednoho roku.<sup>1,61</sup>

**Teikoplanin** – i. v., i. m., p. o. – jeho spektrum účinku je podobné jako vankomycinu, ale je účinnější proti enterokokům, streptokokům a pneumokokům. Parenterálně se nejprve aplikují nasycovací dávky (obvykle se jedná o 3–5 dávek) 6 mg/kg nebo 12 mg/kg (dle indikace) podávaných po 12 h. Po dosažení terapeutické hladiny se pokračuje opět 6 mg/kg nebo 12 mg/kg jednou denně pro dospělé a děti od 12 let. P. o. se podává 100–200 mg po 12 h pro dospělé.<sup>2</sup>

**Dalbavancin** – i. v. – jeho indikací jsou infekce kůže. Doporučené dávkování je 1,5 g jednorázově. Nebo 1 g první týden a 0,5 g druhý týden.<sup>62</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní glykopeptidů**

Glykopeptidy se nevstřebávají z GIT, jejich  $V_d$  odpovídá přibližně objemu extracelulární až intracelulární tekutiny. Při delším používání se v organismu kumulují. Dalbavancin dosahuje stejné nebo vyšší koncentrace v kůži jako v plazmě. Přes biologické membrány prostupují obtížně a exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Mezi nežádoucí účinky parenterálně podaného vankomycinu patří např. flebitidy, alergické reakce, hemolýza, leukopenie, trombocytopenie, nefrotoxicita, ototoxicita (projevující se tinitem, zhoršením sluchu až jeho ztrátou), hypotenze a anafylaktická reakce. Při příliš rychlé infúzi může dojít k vyplavení histaminu, což způsobuje red man/red neck syndrom (zarudnutí horní poloviny těla a snížení krevního tlaku). Po p. o. podání vankomycinu a teikoplaninu se může vyskytnout nauzea, sucho v ústech, hořká chuť v ústech, meteorismus, rozvinout se může i superinfekce (např. slizniční kandidóza). U teikoplaninu a dalbavancinu se jedná převážně o nespecifické nežádoucí účinky (např. nauzea, cefalea, flebitidy) a alergické reakce. Ototoxicita, nefrotoxicita a red man/red neck syndrom se po teikoplaninu objevují velmi vzácně. Dalbavancin zatím nemá potvrzené žádné nežádoucí účinky na orgánové systémy a změny v laboratorních výsledcích.<sup>1,63</sup>

K závažným lékovým interakcím může docházet po podání vankomycinu a dalších nefrotoxických léčiv (např. amikacinu, gentamicinu, piperacilin/tazobaktamu, amfotericinu B) dochází k potenciaci nefrotoxicity. Neměl by se podávat s nedepolarizujícími i depolarizujícími myorelaxancii (např. sukcinylcholinem, rokuroniem). U teikoplaninu a dalbavancinu zatím nebyly objeveny žádné závažné lékové interakce.<sup>1,64</sup>

### 2.5.1.3. Fosfomycin

Základní chemickou strukturu tvoří tříuhlíkatá sloučenina obsahující epoxidový kruh a fosfátovou skupinu. Jedná se o léčivo k p. o. podání. Jeho hlavní indikací jsou močové infekce u pacientů, kteří nemohou užívat nitrofurantoin. Není vhodné ho používat v empirické léčbě, protože hrozí vznik rezistence. Mezi kmeny, na které je účinný patří *Staphylococcus aureus* (i MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* a *Serratia marcescens*. Doporučené dávkování je jednorázově 3 g pro dospělé.<sup>8,65</sup>

#### Farmakokinetika a bezpečnostní profil fosfomycinu

Fosfomycin se vstřebává z GIT a je vhodné ho podávat nalačno. Jeho biologický poločas je 5–8 h a jeho Vd odpovídá přibližně objemu intracelulární tekutiny a jeho exkrece probíhá močí i intestinální exkrecí.<sup>1</sup>

Nežádoucí účinky se vyskytují často, ale jsou nezávažné a krátkodobé. Mohou se po něm vyskytnout nežádoucí účinky na GIT (např. nauzea, dyspepsie, průjem), cefalea, vyrážky, zvýšení jaterních transamináz a vaginitidy. Kombinace s metoklopramidem může způsobit sníženou biologickou dostupnost fosfomycinu.<sup>2</sup>

### 2.5.2. Antibiotika poškozující buněčnou membránu bakterií

Jedná se o léčiva, které narušují morfologické nebo metabolické funkce plazmatické membrány, popřípadě narušují obě tyto funkce.<sup>1</sup>

Mechanismy poškození buněčné membrány bakterií:<sup>1</sup>

- Integrita buněčné membrány může být narušena vklíněním hydrofobní části ATB do fosfolipidové dvojvrstvy a jejím rozdělením na micely (pomocí molekul skládajících se z hydrofobní a hydrofilní části).
- K narušení zevní buněčné membrány může dojít vytěsněním dvoumocných iontů, které stabilizují její fosfolipidovou dvojvrstvu (aminoglykosidy).
- Může dojít k metabolickému zhroucení bakteriální buňky, vytvořením póru v buněčné membráně a narušení elektrochemické rovnováhy.
- Kombinací více těchto dějů (cyklické lipopeptidy).

Tato skupina ATB působí převážně na aerobně rostoucí bakterie (narušení dýchacího řetězce), působí baktericidně, jejich účinek závisí na koncentraci (c<sub>max</sub>/MIC), rezistence proti nim se vyvíjí obtížně. Struktura cytoplazmatické membrány bakteriálních buněk se podobá struktuře cytoplazmatické membrány lidských buněk, což může mít za následek častější výskyt nežádoucích účinků.<sup>1</sup>

#### 2.5.2.1. Cyklické lipopeptidy

Jejich základní chemická struktura se skládá z hydrofilního dekaeptidu a hydrofobní acylové skupiny.<sup>49</sup> Jediným obchodovaným zástupcem pro systémové použití v ČR je kolistin.

**Kolistin (polymyxin E)** – i. v., inhalační podání (inh.) – jeho indikacemi jsou pouze infekce způsobené G- aerobními bakteriemi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* atd.). Jedná se o záložní ATB při závažných infekcích. Doporučené dávkování pro i. v. podání je aplikovat nasycovací dávku 9 (až 12) MIU a pokračovat 9 MIU/den rozdělené do 2–3 dílčích dávek pro dospělé. Pro děti je doporučené dávkování 75 000–150 000 IU/kg/den rozdělené do 3 dílčích dávek. Při infekci plic se podává inh. 1–2 MIU po 12 h pro dospělé a 0,5–2 MIU po 12 h pro děti.<sup>1</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil kolistinu**

Nevstřebá se z GIT, biologický poločas kolistin metansulfonátu je přibližně 2 h. Po i. v. podání obtížně difunduje do parenchymu plic, proto se podává i inh. Pevně se váže na lipidové membrány některých orgánů jako jsou játra, ledviny, plíce, mozek, srdce a svaly. Jeho exkrece probíhá převážně močí.<sup>66</sup>

Jeho nežádoucí účinky jsou převážně nespecifické, může se vyskytnout neurotoxicita, ototoxicita, nefrotoxicita, parestézie a anafylaktická reakce. Kvůli těmto nežádoucím účinkům se používá pouze jako záložní ATB.<sup>66</sup> Pozornost je potřeba věnovat kombinaci kolistinu a dalších nefrotoxických léčiv (např. amikacinu, gentamicinu, amfotericinu B). Mezi závažné lékové interakce také patří jeho kombinace s nedepolarizujícími myorelaxancií (např. rokuroniem, vekuroniem).<sup>67</sup>

#### **2.5.2.2. Aminoglykosidy**

Jejich základní chemickou strukturu tvoří cyklický aminocyklitol, na který jsou navázány glykosidickou vazbou 1–2 molekuly aminocukru.<sup>49</sup>

Působí duálním účinkem, protože navíc inhibují i proteosyntézu na ribozomech vazbou na 30S podjednotku. Předpokládá se, že minimálně při působení na G- bakterie, je významnější účinek na membránu, protože umožňuje vstup ATB do bakteriálních buněk a následný účinek na ribozomy. Působí převážně na G- aerobní bakterie, z G+ bakterií působí na stafylokoky a mykobakterie. Jejich dávkování závisí na hmotnosti pacienta a na stavu jeho renálních funkcí. Mezi zástupce patří gentamicin, amikacin a tobramycin. Účinek aminoglykosidů je závislý na koncentraci ( $C_{max}/MIC$ ).<sup>1,68</sup>

**Gentamicin** – i. v., i. m., intratekální, implantace – jeho indikacemi jsou sepse a závažné infekce v dobře prokrvených tkáních. Indikací volby jsou pseudomonádové, streptokokové, stafylokokové a enterokokové infekce. Obvykle se používá v kombinaci s peniciliny nebo glykopeptidy. Tyto kombinace potencují účinek a snižují riziko rozvoje rezistence. Doporučené dávkování pro i. v. podání pro dospělé i pro děti je 3–7 mg/kg/den v jedné denní dávce. Pokud má pacient změněné renální funkce, je potřeba dávku a dávkové intervaly upravit.<sup>3</sup>

**Amikacin** – i. v., i. m. – jedná se o záložní ATB, které se podává, pokud nelze použít gentamicin. Doporučené dávkování pro dospělé bez snížené funkce ledvin je 350–500 mg po 8–12 h pro dospělé a 10–15 mg/kg po 8–12 h pro děti starší jednoho měsíce.<sup>4</sup>

**Tobramycin** – inh. – jeho indikacemi jsou pseudomonádové infekce. Využívá se u pacientů s cystickou fibrózou a bronchiitidami. Doporučené dávkování je 112/170/300 mg po 12 h, obvykle 4 týdny šestkrát ročně.<sup>4</sup>

### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil aminoglykosidů**

Aminoglykosidy se nevstřebávají z GIT, mají nízkou vaznost na plazmatické bílkoviny. Jejich biologický poločas je přibližně 2 h. Jejich Vd odpovídá přibližně objemu extracelulární tekutiny a jejich exkrece probíhá v nezměněné podobě močí.<sup>1,68</sup>

Mezi jejich závažné nežádoucí účinky patří nefrotoxicita (kumulativní, může být vratná), ototoxicita s trvalými následky (tinitus, závratě, úplná ztráta sluchu se vyskytuje výjimečně) a neuromuskulární blokáda. Častým projevem jsou alergické reakce, včetně kožních exantémů. Vzácně se může vyskytnout zvýšení hodnot jaterních transamináz, hypokalémie, leukopenie, trombocytopenie, anémie a superinfekce (např. pseudomembranózní kolitida, slizniční kandidóza). Inh. léčba tobramycinem může být doprovázena vznikem lokálních nežádoucích účinků např. kašlem, dysfonií, orofaryngeální bolestí, bronchospasmem a slizniční kandidózou. Systémové účinky jako je nefrotoxicita a ototoxicita u něj nebyly v této lékové formě pozorovány.<sup>2,69</sup>

Závažná léková interakce může vzniknout kombinací aminoglykosidů s furosemidem. Furosemid zvyšuje koncentraci aminoglykosidů v plazmě a tím, potencuje jejich toxicitu. Nevhodná je tato kombinace i z důvodu zvýšení rizika ototoxicity. Další nevhodné léčivo s aditivním ototoxickým a nefrotoxickým účinkem je cisplatina. Mezi závažné lékové interakce se řadí i kombinace aminoglykosidů s dalšími nefrotoxickými léčivými např. indometacinem, cidofoviem, cyklosporinem, vankomycinem a amfotericinem B. Digoxin zvyšuje koncentraci aminoglykosidů v plazmě a tím, potencuje jejich toxicitu. Nebezpečné je jejich podávání při používání depolarizujících i nedepolarizujících myorelaxancií. Následkem může být neuromuskulární blokáda, která může vyvrcholit v život ohrožující respirační nedostatečnost. Toto riziko je vyšší např. u pacientů s myasthenia gravis nebo Parkinsonovou chorobou.<sup>7,8,54</sup>

### **2.5.3. Antibiotika inhibující funkce na nukleonových kyselin**

Do této skupiny patří látky způsobující inhibici topoizomeráz. Z inhibitorů topoizomeráz se jako ATB používají pouze látky z třídy II, které inhibují topoizomerázu II a IV (fluorochinolony), tím brání svnutí DNA do superšroubovice a rozbalení superšroubovice. Následkem je poškození funkce DNA.<sup>48</sup>

#### **2.5.3.1. Fluorochinolony**

Jejich základní chemickou strukturu tvoří chinolon-3-karboxylová kyselina.<sup>49</sup> Jejich účinek je baktericidní, musí ovšem proniknout přes buněčnou membránu do cytoplasmy bakterií. Nevýhodou je jejich narůstající rezistence. Jejich účinek závisí na koncentraci i na čase. Z důvodu nárůstu rezistence a závažnosti jejich nežádoucích účinků, by se k nim mělo přistupovat jako



k záložním ATB. Zástupci jsou rozděleni do kategorií podle spektra účinku. Mezi zástupce patří norfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, prulifloxacin a moxifloxacin.<sup>1</sup>

**Norfloxacin** – p. o. – (2. generace) – jeho indikacemi jsou infekce způsobené *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter subspecies (spp)*. a *Citrobacter spp*. Vzhledem k vzrůstající rezistenci se používá omezeně jako záložní ATB na infekce močových cest včetně kapavky. Doporučené dávkování je 400 mg po 12 h pro dospělé.<sup>2,4</sup>

**Pefloxacin** – p. o. – (2. generace) – jeho spektrum je podobné jako norfloxacinu. Lze použít jako záložní ATB na urogenitální a střevní infekce způsobené aerobními G- bakteriemi a stafylokoky. Doporučené dávkování je 400 mg po 12 h pro dospělé.<sup>1,4</sup>

**Ciprofloxacin** – p. o., i. v. – (2. generace) – jeho indikacemi jsou infekce způsobené G- bakteriemi. Patří mezi ně pneumonie, komplikované infekce močových cest, osteomyelitida, infekce GIT a akutní exacerbace chronické bronchitidy. Jedná se o jediné protipseudomonádové ATB, které lze podávat p. o. Jeho využití bohužel omezuje narůstající rezistence na toto ATB. Doporučené dávkování pro p. o. podání je 500 mg po 12 h a pro i. v. podání 400 mg po 12 h pro dospělé.<sup>70</sup>

**Ofloxacin** – p. o., i. v. – (2. generace) – jeho indikace jsou stejné jako u ciprofloxacinu. Doporučené dávkování je pro oba způsoby podání 400 mg po 12 h pro dospělé.<sup>2</sup>

**Levofloxacin** – p. o., i. v. – (2. generace) – jeho indikace jsou stejné jako ciprofloxacinu, navíc je účinný proti *Streptococcus pneumoniae*. Doporučené dávkování je pro oba způsoby podání 500–750 mg po 24 h pro dospělé.<sup>70</sup>

**Prulifloxacin** – p. o. – (2. generace) – jeho indikacemi jsou také infekce způsobené G- bakteriemi, navíc i streptokoky, stafylokoky a klostridiemi. Spadají mezi ně např. uroinfekce, prostatitida a akutní exacerbace chronické bronchitidy. Doporučené dávkování je 600 mg po 24 h pro dospělé.<sup>1</sup>

**Moxifloxacin** – p. o., i. v. – (3. generace) – jeho indikacemi jsou infekce způsobené G- i G+ bakteriemi, (ne MRSA), mykoplazmaty, chlamydiemi i mykobakteriemi. Patří mezi ně respirační infekce, sinusitidy a infekce měkkých tkání. Není vhodný na uroinfekce, protože dosahuje nízké koncentrace v moči. Doporučené dávkování je pro oba způsoby podání 400 mg jednou denně pro dospělé.<sup>5</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil fluorochinolonů**

Fluorochinolony se dobře vstřebávají z GIT. Pronikají biologickými bariérami, což umožňuje i léčbu špatně přístupných infekcí. Biologické poločasy se mezi zástupci značně liší. Nejdelší poločas mají pefloxacin, moxifloxacin a prulifloxacin, přibližně 10 h. Ostatní mají biologický poločas přibližně 3–7 h. Jsou metabolizovány cytochromem P450. Exkrece ofloxacinu a levofloxacinu probíhá pouze močí, exkrece pefloxacinu probíhá pouze intestinální exkrecí a exkrece ostatních vyjmenovaných probíhá močí i intestinální exkrecí.<sup>1</sup>

Mezi časté ale obvykle nezávažné nežádoucí účinky fluorochinolonů patří např. anorexie, cefalea, nauzea, zvracení, hypoglykémie, neklid, alergie, fototoxicita, zvýšení hodnot jaterních transamináz a superinfekce (např. slizniční kandidóza, kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*). Mezi vzácné ale závažné nežádoucí účinky patří neurologické obtíže (např. halucinace, deprese, psychózy, poruchy zraku, periferní neuropatie, epileptické paroxysmy), muskuloskeletální obtíže (např. svalová slabost, tendinitidy, ruptury šlach), prodloužení QT intervalu, hepatopatie, hemolytická anémie, leukopenie a trombocytopenie. Z důvodu těchto nežádoucích účinků se nedoporučuje je podávat seniorům a vzhledem k riziku muskuloskeletálních nežádoucích účinků se nesmí používat u dětí, gravidních žen i kojících žen.<sup>2</sup>

Ciprofloxacin a pefloxacin inhibují CYP1A2, čímž zvyšují hladiny jeho substrátů v plazmě (např. theofylinu, klozapinu, warfarinu, analog inzulínu, derivátů sulfonylurey). Navíc jejich společné podání s inzulínem nebo deriváty sulfonylurey může prohloubit hypoglykémii. Při používání fluorochinolonů u warfarinizovaných pacientů je vhodné kontrolovat INR. V kombinaci s glukokortikoidy se zvyšuje riziko poškození šlach. Neměly by se používat v kombinaci s dalšími léčivými prodlužujícími QT interval (např. klarithromycinem, citalopramem). Léčiva obsahující dvojmocné a trojmocné ionty tvoří s fluorochinolony cheláty, čímž snižují jejich vstřebávání po p. o. podání. Proto je vhodné udržovat časové odstupy od léčiv jako jsou např. antacida obsahující hořčík nebo hliník, léčiv obsahující ionty železa, hořčíku nebo vápníku.<sup>8,71,72</sup>

#### 2.5.4. Antibiotika inhibující syntézu bílkovin

Jedná se o selektivně působící ATB, protože působí na ribozomy bakteriálních buněk, které se liší od ribozomů eukaryotních buněk. Tyto ATB se reverzibilně vážou na 30S (tetracykliny, amfenikoly) nebo 50S (makrolidy, linkosaimdy, oxazolidinony) podjednotku ribozomu, čímž dochází k zastavení proteosyntézy. Jejich účinek je tedy bakteriostatický.<sup>33</sup> Jejich účinek je závislý na koncentraci i době působení (AUC/MIC).<sup>3</sup>

##### 2.5.4.1. Makrolidy

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 14–16členný makrocyclický lakton, na který je napojen 1 nebo více cukerných řetězců. Na laktonu může být navázána ketonická nebo hydroxylová skupina. Mají poměrně široké antibakteriální spektrum (G+, G-, anaeroby, spirochety). Měly by se používat v případě nemožnosti použít peniciliny nebo pokud se jedná o prokázanou chlamydiovou infekci, mykoplasmatickou infekci nebo boreliózu. Mezi zástupce patří klarithromycin, roxithromycin, spiramycin a azithromycin.<sup>73</sup>

**Klarithromycin** – p. o. i. v. – jeho hlavními indikacemi jsou nezávažné respirační infekce, otitida a infekce měkkých tkání, způsobené nejčastěji *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* (kromě MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Legionella spp.* Používá se jako alternativa pro pacienty alergické na peniciliny a ke kombináční léčbě infekcí způsobených *Helicobacter pylori* nebo atypickými mykobakteriemi např. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*. Doporučené dávkování pro p. o. podání je 250–500 mg po 12 h pro dospělé a děti starší 11 let a 7,5 mg/kg po 12

h pro děti do 11 let. Forma s prodlouženým uvolňováním se obvykle užívá po 24 h. Doporučené dávkování pro i. v. podání je 500 mg po 12 h pro dospělé a děti starší 11 let a 7,5 mg/kg po 12 h pro děti do 11 let.<sup>2,5,6</sup>

**Roxithromycin** – p. o. – jeho indikacemi jsou lehčí streptokokové infekce. Doporučené dávkování je 300 mg po 24 h pro dospělé a děti do 40 kg a 5–8 mg/kg/den rozdělené do 2 dílčích dávek pro děti do 40 kg.<sup>4</sup>

**Spiramycin** – p. o. – jeho indikacemi jsou lehké až středně těžké respirační infekce. Používá se i v terapii infekcí u dětí a gravidních žen. Dále se používá jako záložní léčivo na toxoplazmózu. Doporučené dávkování je 1,5–3 MIU po 8–12 h pro dospělé a 75 000–150 000 IU/kg/den rozdělené do 2–4 dílčích dávek pro děti.<sup>1</sup>

**Azithromycin** – p. o., i. v. – jeho koncentrace v séru je nízká, naopak v místě zánětu vysoká. Lze ho tedy použít na akutní infekce sliznic a podslizničních tkání. Jeho nevýhodou je, že na něj vzrůstá rezistence. Doporučené dávkování je pro oba způsoby podání 250–500 mg po 24 h pro dospělé a 10 mg/kg/den pro děti.<sup>3,73</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil makrolidů**

Makrolidy se dobře vstřebávají z GIT. Pronikají do různých tkání, kromě CNS. Prostupují do leukocytů a koncentrují se tak v místě zánětu. Azitromycin má nejdelší biologický poločas, 40–70 h. Klarithromycin a roxithromycin jsou inhibitory CYP3A4. Jejich exkrece probíhá především játry a žlučí.<sup>1</sup>

Makrolidy patří mezi ATB, u kterých se vzácně vyskytují závažné nežádoucí účinky. Často se ale vyskytují méně závažné nežádoucí účinky, mezi které patří např. nauzea, zvracení, průjem, anorexie, bolest hlavy, zvýšení hodnot jaterních transamináz, insomnie a vyrážky. Po i. v. podání klarithromycinu se může vyskytnout flebitida. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří např. alergie, vznik superinfekce (např. slizniční kandidózy, pseudomembranózní kolitidy), neuromuskulární blokáda, leukopenie, trombocytopenie a hepatopatie. Méně častými ale závažnými nežádoucími účinky jsou síňové fibrilace a prodloužení QT intervalu.<sup>2</sup>

Mezi silné inhibitory jaterních inhibitorů patří klarithromycin, slabší inhibiční účinek vykazuje i roxithromycin. Tímto mechanismem zvyšují sérovou hladinu mnoha léčiv, která jsou substráty CYP3A4. Snížením clearance substrátů dochází ke zvýšení jejich účinku i rizika nežádoucích účinků. Mezi závažné lékové interakce patří např. kombinace klarithromycinu nebo roxithromycinu s některými hypolipidemiky (např. atorvastatinem, lovastatinem a simvastatinem), která vede k potenciaci myopatie a rhabdomyolýze. Při použití se sedativy (např. midazolamem, alprazolamem) může dojít k prohloubení sedace. V kombinaci s digoxinem narůstá riziko jeho nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení a arytmie. Po současném podání s blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipinem, felodipinem) hrozí hypotenze. S některými léčivy (např. flukonazolem, amiodaronem, ciprofloxacinem, citalopramem, donepezilem, ritonavirem, efavirenzem) dochází ke zvýšení rizika prodloužení QT intervalu, vzniku torsade de pointes

až srdečního selhání. Klarithromycin zároveň působí jako silný inhibitor P-glykoproteinů, čímž zvyšuje účinky a nežádoucí účinky mnoha dalších léčiv (např. morfinu, dabigatranu, everolimu, klopidogrelu). Při podání makrolidů s warfarinem může dojít ke zvýšení rizika krvácení.<sup>8,54,74</sup>

#### **2.5.4.2. Linkosamidy**

Jejich základní chemickou strukturu tvoří prolin a aminocukr spojené peptidovou vazbou. Mají úzké antibakteriální spektrum (působí na G+ a anaeroby).<sup>49</sup> Jediným v ČR obchodovaným zástupcem je klindamycin.

**Klindamycin** – p. o., i. v., i. m. – jeho indikacemi jsou infekce způsobené streptokoky, stafylokoky a anaeroby. Jedná se o tonzilitidu, infekce měkkých tkání a kostí. Doporučené dávkování pro p. o. podání je 300–900 mg po 6–8 h pro dospělé. Doporučené dávkování pro i. v. podání je 600–1200 mg po 6–8 h pro dospělé a 10–40 mg/kg/den rozdělené do 3–4 dílčích dávek pro děti.<sup>3</sup>

#### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil klindamycinu**

Klindamycin přechází přes placentu, ale neproniká do CNS. Prostupuje do leukocytů a koncentruje se tak v místě zánětu. Jeho biologický poločas je 2–4 h. Jeho exkrece probíhá močí i intestinální exkrecí.<sup>1</sup>

Nežádoucí účinky jsou časté, ale obvykle nebývají závažné. Často se mohou vyskytnout GIT obtíže, alergické reakce, porucha chuti, eozinofilie, agranulocytóza a superinfekce (např. pseudomembranózní kolitida). Po i. v. podání se může vyskytnout flebitida. Méně často se může objevit anafylaktická reakce, hepatitida a polyartritida. Velmi vzácně se můžou vyskytnout poruchy nervosvalového přenosu.<sup>2,5</sup>

Mezi středně závažné lékové interakce, které je potřeba monitorovat, patří kombinace klindamycinu a nedepolarizujících myorelaxancií (např. rokuronia, vekuronia). Důsledkem této interakce je prodloužení trvání neuromuskulární blokády. Induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin) snižují účinky klindamycinu a mohou zapříčinit selhání terapie. Není vhodné ho kombinovat s některými ATB (např. chloramfenikolem, makrolidy), protože dochází k antagonistickému účinku. Klindamycin zvyšuje účinek warfarinu, proto je v tomto případě vhodné kontrolovat INR.<sup>2,75</sup>

#### **2.5.4.3. Oxazolidinony**

Jejich hlavní chemickou strukturu tvoří oxazolidinonové jádro spojené s morfolinovým kruhem. Mají úzké antibakteriální spektrum (působí na G+ a mykobakterie).<sup>49</sup> Zástupcem obchodovaným a registrovaným v ČR je linezolid.

**Linezolid** – p. o., i. v. – jeho hlavními indikacemi jsou komplikované infekce kůže, podkoží a pneumonie. Dále je vhodné ho použít u infekcí, při kterých vznikají toxiny proteinové povahy (např. syndrom toxického šoku, sněť, antrax). Doporučené dávkování je pro oba způsoby podání 600 mg po 12 h pro dospělé a 20 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek pro děti.<sup>4,76</sup>

### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil linezolidu**

Linezolid se výborně vstřebává z GIT, jeho Vd odpovídá přibližně podílu celkové tělesné vody v organismu. Dobře prostupuje biologickými bariérami a jeho exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Mezi časté nežádoucí účinky linezolidu patří průjem, nauzea, zvracení, bolest hlavy, porucha chuti, zvýšení hodnot jaterních transamináz. Z méně častých nežádoucích účinků se může vyskytnout útlum krvetvorby, hypertenze, stomatitida, parestézie a vznik superinfekcí. Po i. v. podání se může vytvořit flebitida. Při vysokých dávkách se může vyskytnout neurotoxicita.<sup>2</sup>

Jedná se o inhibitor monoaminoxidázy, proto není vhodné ho kombinovat s léčivými s podobným účinkem např. selegilinem, rasagilinem, moklobemidem. S dalšími serotogenními léčivými (např. trazodonem, mirtazapinem, duloxetinem, venlafaxinem, citalopramem, paroxetinem, amitriptylinem) může dojít ke vzniku serotoninového syndromu projevujícího se třesem, hypertenzí, tachykardií, hypertermií a zmateností. Obezřetnost se také musí brát při společném podávání linezolidu a katecholaminů, protože linezolid zesiluje jejich účinky.<sup>1,7,77</sup>

#### **2.5.4.4. Tetracykliny**

Jejich základní chemickou strukturu tvoří čtyři kondenzovaná aromatická jádra. Mají široké antibakteriální spektrum, ale bohužel na ně vzrůstá rezistence. Zástupci jsou doxycyklin a tigecyklin.<sup>49</sup>

**Doxycyklin** – p. o. – používá se na infekce způsobené intracelulárními bakteriemi. Patří mezi ně především infekce způsobená *Borrelia spp.* a dále infekce způsobené např. mykoplazmaty a spirochetami. Jeho indikacemi jsou atypické pneumonie, urogenitální infekce i některé zoonózy. Doporučené dávkování je obvykle první den 200 mg a následující dny 100 mg po 24 pro dospělé.<sup>5</sup>

**Tigecyklin** – i. v. – jedná se o ATB, které je odolné proti hlavním mechanismům vzniku rezistence. Zatím se používá na infekce měkkých tkání, kůže a nitrobřišní infekce. Na začátku léčby se aplikuje bolus 100 mg, poté se podává 50 mg po 12 h.<sup>2</sup>

### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil tetracyklinů**

Vstřebávají se z GIT, jsou lipofilní a procházejí biologickými bariérami. Biologický poločas doxycyklinu je 10–22 h a tigecyklinu 30–60 h. Silně se vážou na krevní bílkoviny. Kumulují se v kostech a zubech. Exkrece probíhá močí, žlučí i intestinální exkrece.<sup>1</sup>

Méně častými nežádoucími účinky doxycyklinu jsou dyspepsie, nauzea a průjem. Mezi společné méně časté nežádoucí účinky tetracyklinů patří bolest hlavy, zvýšení hodnot jaterních transamináz, zbarvení zubů, poškození kostí, fototoxicita, poruchy krevní srážlivosti a superinfekce (např. slizniční kandidóza, pseudomembranózní kolitida). Z důvodu možnosti poškození kostí a zubů jsou kontraindikovány pro děti do 8 let, gravidní ženy a kojící ženy. Velmi vzácně se může vyskytnout anafylaktická reakce a benigní nitrolební hypertenze.<sup>2</sup>

Léčiva obsahující dvojmocné a trojmocné ionty tvoří s doxycyklinem cheláty, čímž snižují jeho vstřebávání z GIT. Proto je vhodné udržovat časové odstupy od léčiv jako jsou např. antacida obsahující hořčík nebo hliník, léčiv obsahující ionty železa, hořčíku a vápníku. Induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin) snižují účinky doxycyklinu a mohou zapříčinit selhání terapie. Tetracykliny vytěsňují na krevních bílkovinách methotrexát a tím zvyšují riziko jeho nežádoucích účinků. Warfarin a tetracykliny působí aditivním účinkem na snižování krevní srážlivosti, proto je vhodné při jejich společném používání kontrolovat INR. Mezi závažné lékové interakce patří vznik antagonistického účinku po použití tetracyklinů s  $\beta$ -laktamy a kombinace tetracyklinů s retinoidy, která zvyšuje riziko vzniku benigní nitrolební hypertenze.<sup>1,2,54</sup>

#### 2.5.4.5. Amfenikoly

Jejich základní chemickou strukturu tvoří benzenové jádro, na kterém je připojena nitroskupina.<sup>49</sup> Zástupcem je chloramfenikol, který je v ČR obchodován ve formě k parenterálnímu podání.

**Chloramfenikol** – i. v., i. m. – jedná se o záložní ATB u smíšených infekcí (má široké spektrum) a při infekcích, kdy je potřeba, aby ATB procházelo biologickými bariérami. Mezi jeho indikace patří monoterapie infekcí CNS, břišní tyfus, těžké anaerobní infekce a další infekce špatně přístupné pro ostatní ATB. Doporučené dávkování je 12,5 mg/kg po 6 h pro dospělé a děti od 12 let.<sup>4,5</sup>

#### Farmakokinetika a bezpečnostní profil chloramfenikolu

Chloramfenikol je lipofilní léčivo, které výborně proniká do všech tkání. Jeho biologický poločas je přibližně 3–4 h a jeho exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Farmakoterapie chloramfenikolem bývá často doprovázena nespecifickými nežádoucími účinky (např. nauzeou, zvracením, bolestí hlavy, alergickými reakcemi, vyrážkami, superinfekcemi). Mezi jeho závažné nežádoucí účinky patří útlum krvetvorby (na dávce závislý), neurotoxita (projevující se např. zmateností, deliriem, poškozením *nervus opticus*) a gray baby syndrom, který je důvodem proč je chloramfenikol kontraindikován pro novorozence. Gray baby syndrom je způsoben nedostatečným vyvinutím detoxikačního glukuronidázového systému u novorozenců. Projevuje se cyanózou, zvracením, naběhlým břichem a může skončit oběhovým kolapsem.<sup>1,2</sup>

Chloramfenikol inhibuje jaterní enzymy a tím zvyšuje hladinu např. vorikonazolu, fenytoinu, methotrexátu, warfarinu, citalopramu a takrolimu v plazmě. Naopak induktory jaterních enzymů např. rifampicin a fenobarbital zvyšují hladinu chloramfenikolu v plazmě. Dále není vhodné podávat chloramfenikol s dalšími léčivy způsobujícími útlum krvetvorby (např. sulfonamidy, linezolidem, karbimazolem, dapsonem). Všechny tyto lékové interakce je potřeba monitorovat.<sup>1,7,54</sup>

#### 2.5.5. Oxidačně působící antibiotika

Jejich účinek je selektivní, protože se používají jako proléčiva, které se aktivují až po vstupu do bakteriální buňky. Enzymatickou redukcí nitroskupiny se štěpí na nestabilní radikály, které

se vážou na enzymy a nukleonové kyseliny, tím je pozměňují a zbavují je jejich fyziologických funkcí.<sup>1</sup>

### 2.5.5.1. Nitroimidazoly

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 5–nitroimidazol.<sup>49</sup> Při navázání většího množství radikálů na DNA působí baktericidně. Jejich účinek je závislý na poměru vrcholové koncentrace ( $c_{max}$ ) k MIC. Zástupcem je metronidazol, který je v ČR obchodován v parenterální formě.<sup>1</sup>

**Metronidazol** – i. v., p. o., vaginální podání – jedná se o úzkospektré ATB (především G– anaerobní bakterie, klostridie a *Helicobacter pylori*). Lze ho kombinovat s ATB, které působí i na aerobní bakterie. Doporučené dávkování pro i. v. a p. o. podání je 500 mg po 8 h pro dospělé a 7,5 mg/kg po 8 h pro děti. V případě urogenitální trichomoniázy nebo mykotické infekce se používá vaginální podání 100 mg jednou denně v kombinaci s p. o. podáním 250 mg dvakrát denně pro dospělé.<sup>4,78</sup>

#### Farmakokinetika a bezpečnostní profil metronidazolu

Metronidazol se dobře vstřebává z GIT. Jeho lipofilní molekula proniká do všech tkání a koncentruje se v částech s nízkým pH, což se využívá při infekci *Helicobacter pylori*. Jeho biologický poločas je přibližně 8–9 h. Jeho exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Mezi méně časté nežádoucí účinky metronidazolu patří leukopenie, trombocytopenie, neurotoxicita (projevující se např. bolestí hlavy, parestezií, křečemi), GIT obtíže (např. nauzea, zvracení, průjem), tmavé zbarvení moče, alergické kožní reakce, mykotické superinfekce a flebitida v místě i. v. podání. Velmi vzácně se po metronidazolu můžou vyskytnout závažné nežádoucí účinky, jako jsou encefalopatie, anafylaktická reakce a hepatitida.<sup>2</sup>

Metronidazol zvyšuje účinek a nežádoucí účinky některých léčiv. Patří mezi ně např. warfarin, cyklosporin, takrolimus, lithium. Naopak např. fenytoin a barbituráty zvyšují metabolizaci metronidazolu a tím snižují jeho účinek. Metronidazol nesmí být podáván s disulfiramem a nesmí se při jeho používání konzumovat alkohol. Důsledkem by mohl být disulfiramový efekt, který se projevuje nauzeou, zvracením, bolestí hlavy a rozmazaným viděním.<sup>79</sup>

### 2.5.5.2. Nitrofurany

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 5-nitrofuran. Působí bakteriostaticky. Zástupcem je nitrofurantoin.<sup>49</sup>

**Nitrofurantoin** – p. o. – působí na stafylokoky, streptokoky, enterokoky a různé enterobakterie. Jeho jedinou indikací je léčba a profylaxe komunitních uroinfekcí. Doporučené dávkování je 100 mg po 6 h pro dospělé a děti do 14 let a 5–7 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách pro děti mladší 14 let.<sup>2</sup>

#### Farmakokinetika a bezpečnostní profil nitrofurantoinu

Vstřebávání nitrofurantoinu z GIT je lepší s potravou. Dobře proniká do tkání a jeho biologický poločas je pouze 30 minut. Jeho exkrece probíhá především močí.<sup>1</sup>

Často vyvolává nauzeu a alergické reakce, vzácně se může vyskytnout hematotoxicita. Při podání vysokých dávek nebo poškození ledvin se může vyskytnout polyneuropatie, kašel a dušnost. Během užívání nitrofurantoinu se může vyskytnout tmavé zbarvení moče. Jeho absorpce z GIT může být snížena společným užitím s antacidy obsahující magnézium.<sup>80</sup>

## 2.5.6. Antibiotika inhibující jednotlivé metabolické dráhy

Bakteriální buňky se liší od lidských buněk některými metabolickými dráhami, popřípadě enzymy, které je ovládají, toho využívají ATB inhibující tyto metabolické dráhy.<sup>1</sup>

### 2.5.6.1. Diaminopyrimidiny

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 2,4-diaminopyrimidin. Jejich mechanismem účinku je kompetitivní inhibice enzymu dihydrofolátreduktázy, čímž přerušují syntézu kyseliny tetrahydrolistové. Díky tomu působí bakteriostaticky. Zástupce je trimethoprim.<sup>49</sup>

**Trimethoprim** – p. o. – má široké spektrum účinku (G+, G-, aerobní bakterie), ale bohužel na něj narůstá rezistence. Může se použít pro monoterapii, ale protože hrozí vznik rezistence, používá se častěji v kombinaci se sulfamethoxazolem. Samostatně se používá pouze na infekce močových cest. Doporučené dávkování je 200 mg po 12 h pro dospělé a děti starší 12 let a 3 mg/kg po 12 h pro děti mladší 12 let.<sup>2</sup>

#### Farmakokinetika a bezpečnostní profil trimethoprimu

Trimethoprim se dobře vstřebává z GIT a proniká do různých tkání. Jeho biologický poločas je 8–15 h. Metabolizován je především přes CYP2C9. Jeho exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Mezi jeho méně časté nežádoucí účinky patří GIT obtíže a alergie. Mezi vzácné patří hyperkalémie a mezi velmi vzácné útlum krvetvorby a anafylaktická reakce.<sup>2,8</sup>

Zvyšuje hladiny fenytoinu, digoxinu, methotrexátu a cyklosporinu v plazmě. Při použití s dalšími hyperkalemizujícími léčivy (např. spirinolaktonem, eplerenonem, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, sartany) je potřeba kontrolovat hladinu draslíku v krvi. Není vhodné kombinovat trimethoprim s dalšími léčivy způsobující útlum krvetvorby (např. azathioprinem, dapsonem). Trimethoprim je středně silný inhibitor CYP2C8, proto zvyšuje účinek a riziko nežádoucích účinků jeho substrátů např. paklitaxelu, montelukastu a repaglinidu.<sup>81</sup>

### 2.5.6.2. Sulfonamidy

Jejich základní chemickou strukturu tvoří 4-aminobenzensulfonamid. Kompetitivně inhibují enzym dihydroopteroát-syntetázu, čímž přerušují syntézu kyseliny listové. Díky tomu působí bakteriostaticky.<sup>49</sup> Zástupcem v ČR je kombinovaný přípravek sulfamethoxazolu s trimethoprimem kotrimoxazol.

**Sulfamethoxazol** – p. o., i. v. – používá se pouze v kombinaci s trimethoprimem. Jejich kombinace působí synergicky a dochází k baktericidnímu účinku a snížení rizika vzniku rezistence. Indikuje



se k léčbě uroinfekcí, GIT infekcí, stafylokokých infekcí měkkých tkání (včetně MRSA), akutních infekcí dýchacích cest a infekcí pohlavních orgánů. Doporučené dávkování je 960 mg po 12 h pro dospělé a děti nad 12 let. Doporučené dávkování pro děti mladší 12 let je 36 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek.<sup>4</sup>

### **Farmakokinetika a bezpečnostní profil kotrimoxazolu**

Kotrimoxazol se dobře vstřebává z GIT. Sulfamethoxazol má menší Vd než trimetoprim. Jejich biologický poločas je přibližně stejný, 8–15 h. Jejich exkrece probíhá převážně močí.<sup>1</sup>

Mezi méně časté nežádoucí účinky kotrimoxazolu patří např. GIT obtíže, bolest hlavy a alergické reakce. Velmi vzácně se může vyskytnout útlum krvetvorby, hypoglykémie, hyperkalémie, fototoxicita, nefrotoxicita a hepatopatie.<sup>2</sup>

Lékové interakce viz. trimetoprim. Pozor se musí dát také na kombinace s dalšími hyperkalemizujícími léčivy viz. trimetoprim a léčivy prodlužující QT interval (např. haloperidolem, klarithromycinem, amitriptylnem, imipraminem, flukonazolem). S deriváty sulfonylurey a analogy inzulínu může dojít k potenciaci rizika hypoglykémie. Nesmí se používat v kombinaci s alkoholem, protože může dojít ke vzniku disulfiramové reakce.<sup>82</sup>

## 2.6. Spotřeba antibiotik

Spotřeba ATB je prostředek pro popis distribuce, předepisování a užívání léčiv ve společnosti se speciálním důrazem na medicínské, sociální a ekonomické vztahy.<sup>83</sup> Kontinuální sledování spotřeby ATB a její vliv na ATB rezistenci umožňuje hodnocení trendů spotřeby ATB a stanovení možných aktivit pro omezení vzniku rezistence. Zajišťuje efektivní ATB terapii a zdroj informací pro tvorbu ATB politiky včetně ATB programu.<sup>84</sup>

### 2.6.1. ATC/DDD metodika

Globálním standardem pro hodnocení spotřeby léčiv je počet definovaných denních dávek (DDD) přiřazených k ATC klasifikaci. ATC/DDD metodika umožňuje srovnání spotřeby na mezinárodní úrovni. ATC klasifikaci a hodnoty DDD zajišťuje WHO.<sup>85</sup>

ATC klasifikace se dělí do pěti úrovní. První úroveň se značí písmenem a odpovídá anatomické soustavě, na kterou léčiva působí. Druhá úroveň se značí dvěma číslicemi a značí hlavní terapeutickou skupinu. Třetí úroveň se značí jedním písmenem a značí terapeuticko-farmakologickou podskupinu. Čtvrtá úroveň se značí jedním písmenem a značí chemicko-terapeuticko-farmakologickou podskupinu a pátá úroveň se označuje dvěma číslicemi a značí konkrétní účinnou látku.<sup>86</sup>

První tři úrovně ATC klasifikace pro ATB pro systémové podání:<sup>87</sup>

- J01A: tetracykliny
- J01B: amfenikoly
- J01C:  $\beta$ -laktamová ATB
- J01D: jiná  $\beta$ -laktamová ATB
- J01E: sulfonamidy a trimethoprim
- J01F: makrolidy, linkosamidy a streptograminy
- J01G: aminoglykosidová ATB
- J01M: chinolonová ATB
- J01R: kombinace ATB
- J01X: jiná ATB léčiva

DDD je předpokládaná průměrná udržovací dávka léčiva používaného v hlavní indikaci u dospělých osob. Každému ATC kódu je přiřazena pouze jedna DDD hodnota. Některé ATC skupiny nemají přiřazené DDD (např. lokální léčiva, séra, vakcíny). Jedná se pouze o technickou jednotku, která nemusí odpovídat skutečné obvyklé dávce používané v klinické praxi, která je určována i věkem, hmotností, etnickými rozdíly, typem onemocnění, závažností onemocnění, stavem eliminačních orgánů a PK parametry léčiva.<sup>88</sup> Předepsaná denní dávka (PDD) je průměrná hodnota denních dávek používaných v praxi u předem definované populace nemocných. Lze je využít v případě, pokud v jedné skupině není DDD některých léčivých látek ekvivalentní. Limitací jejich využití jsou jejich geografické odlišnosti, které znemožňují mezinárodní srovnání spotřeb.<sup>89</sup>

## 2.6.2. Regulace cen a úhrad léčivých přípravků

Cena výrobce je u některých léčivých přípravků regulovaná Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), který ve správním řízení stanovuje maximální cenu výrobce, za kterou je daný léčivý přípravek možné dodávat na český trh. Maximální cena výrobce je úředně stanovená cena bez obchodní přírážky a daně z přidané hodnoty (DPH).<sup>90</sup>

Maximální cenu výrobce lze stavit třemi způsoby:<sup>90</sup>

- Výpočtem průměru nejnižších výrobních cen ve 3 zemích referenčního koše (tzv. vnější reference).
- Smluvním sjednáním ceny výrobce se zdravotní pojišťovnou.
- Stanovením ceny dle terapeuticky nejbližšího léčivého přípravku v ČR nebo v zemích referenčního koše (tzv. vnitřní reference).

Některé léčivé přípravky mají cenu regulovanou věcným usměrňováním, které je zřízeno smlouvou se zdravotní pojišťovnou. V současnosti se jedná pouze o léčivé přípravky pro moderní terapii, které mají povolenou tzv. nemocniční výjimku. Ostatní léčiva nepodléhají cenové regulaci (léčiva nehrazená ze zdravotního pojištění) nebo podléhají pouze regulaci stanovením maximální obchodní přírážky. Jedná se o procentuální sazbu, která je rozdělena do pásem dle ceny výrobce a je uvedena v Cenovém předpisu Ministerstva zdravotnictví.<sup>91</sup>

Při stanovování výše úhrad léčivého přípravku se posuzuje jeho terapeutický přínos, bezpečnost, závažnost onemocnění, na které je určen, potenciální délka léčby atd. Stanovuje se základní úhrada, která je stejná pro všechny léčivé přípravky v dané referenční skupině (skupina terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků) a od té se vypočítává úhrada konkrétního léčivého přípravku.<sup>90</sup>

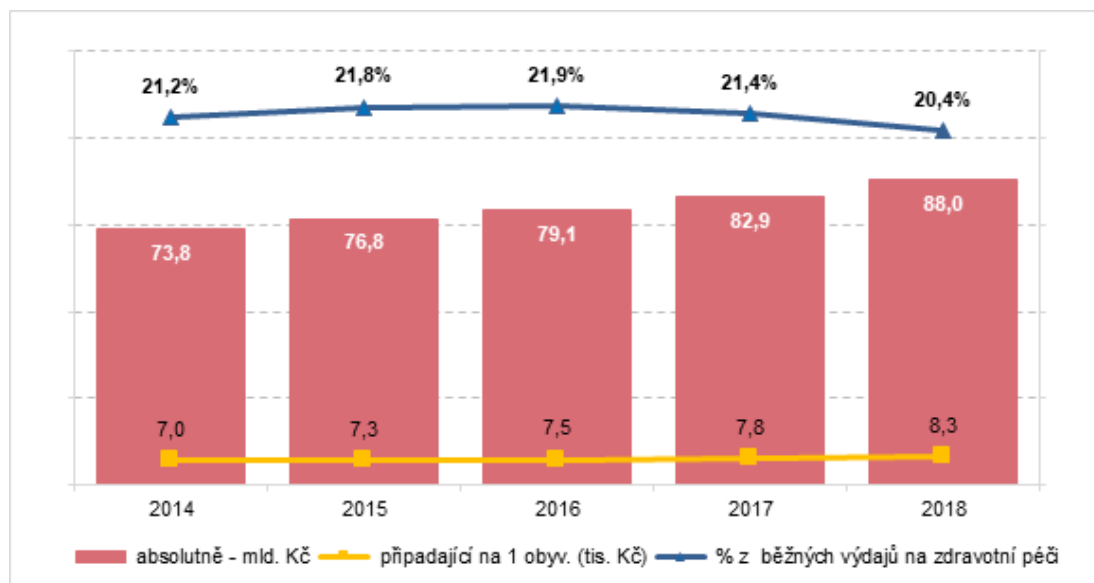
Stanovení úhrady v dané referenční skupině se stanoví ve výši:<sup>90</sup>

- Nejnižší ceny výrobce v Evropské unii vztažené k obvyklé denní terapeutické dávce.
- Denních nákladů jiné terapie, která je srovnatelně účinná a nákladově efektivní.
- Nejvyšší ceny výrobce sjednané mezi výrobcem a zdravotní pojišťovnou, pokud je její hodnota nižší než při použití předešlých způsobů stanovení.
- Dohodnuté úhrady mezi držitelem rozhodnutí o registraci nebo dovozcem a zdravotní pojišťovnou, pokud je její hodnota nižší než při použití předešlých způsobů stanovení.

## 2.6.3. Náklady na léčiva

Náklady na léčiva patří mezi přímé zdravotnické náklady. Vztahem mezi efektivitou farmakoterapie a její finanční náročností se zabývá farmakoekonomika. Farmakoekonomika umožňuje stanovit, která léčiva je vhodné zařadit do pozitivních listů, která by měla být plně hrazena, na která léčiva by se měl zaměřit výzkum, jaká terapie je racionální pro konkrétní onemocnění (tvorba doporučených postupů) atd.<sup>92</sup>

Náklady na léčivé přípravky mají v ČR narůstající trend, což je způsobeno i novým přístupem k inovativní léčbě, která bývá finančně nákladná. Až 69 % výdajů na léčivé přípravky hradí zdravotní pojišťovny. V roce 2018 vystoupaly náklady na léčiva na 88 miliard (mld.) korun českých (Kč), to představovalo 20,4 % nákladů na zdravotní péči v tomto roce. Z toho 33,7 mld. Kč bylo hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, 26,6 mld. Kč bylo spotřebováno zdravotnickými zařízeními a 27,8 mld. Kč bylo hrazeno domácnostmi.<sup>93</sup> Obrázek 2 zobrazuje celkové náklady na léčiva v letech 2014–2018, náklady připadající na jednoho obyvatele v ČR v těchto jednotlivých letech a % z běžných výdajů na zdravotní péči.



**Obrázek 2 Náklady za léčiva v České republice, 2014–2018 (převzato z Českého statistického úřadu<sup>93</sup>)**

Mld. Kč – miliarda korun českých, tis. Kč – tisíc korun českých, obyv. – obyvatel.

Mezi lety 2014–2018 klesaly náklady na léčivé přípravky na předpis hrazené z veřejného zdravotního pojištění, naopak k nárůstu došlo u léčivých přípravků spotřebovaných ve zdravotnických zařízeních. Tento vzrůst nejspíše nebude způsoben zvýšenou spotřebou léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních, ale využíváním finančně nákladnějších léčiv.<sup>93</sup>

## **2.7. Antibiotická politika**

Narůstající rezistence bakterií je celosvětový problém, který zapříčiňuje zvýšené náklady na zdravotní péči. Hlavním důvodem nárůstu rezistence je používání ATB na virové infekce a používání ATB se zbytečně širokým spektrem místo ATB volby, které mají nižší riziko vzniku nežádoucích účinků a rezistence. ATB politika je soubor opatření, která mají zajišťovat bezpečnou, účinnou a nákladově efektivní léčbu bakteriálních infekcí.<sup>94</sup>

### **2.7.1. Národní antibiotický program České republiky**

Národní antibiotický program (NAP) byl v ČR oficiálně ustanoven rozhodnutím vlády v roce 2009. Jeho struktura a funkce vycházejí z Doporučení Rady Evropské unie pro uvážlivé používání ATB a jeho řízením byl pověřen Státní zdravotní ústav.<sup>3</sup>

Mezi hlavní činnosti NAP patří:<sup>95</sup>

- Formulace zásad racionální ATB terapie.
- Sledování a analýza spotřeb ATB.
- Sledování a analýza ATB rezistence.
- Tvorba opatření umožňujících trvalé zlepšení kvality používání ATB.
- Tvorba opatření umožňujících prevenci a kontrolu infekcí.
- Vzdělávání odborné i laické společnosti.
- Podpora vědy a výzkumu.
- Řízení mezinárodní spolupráce ČR.

Akční plán NAP navrhuje priority ATB politiky pro budoucí dva až čtyři roky. Nejnovější Akční plán NAP je na období 2019–2022 a jeho hlavní pilíře jsou: zlepšení informovanosti o stavu ATB rezistence a spotřeby ATB, kontrola a prevence ATB rezistence, podpora vědy a výzkumu.<sup>84</sup>

#### **2.7.1.1. Organizační složky Národního antibiotického programu**

##### **Centrální koordinační skupina pro Národní antibiotický program (CKS NAP)**

CKS NAP je poradní orgán ministra zdravotnictví. CKS NAP navrhuje akční plán NAP, který musí být schválen Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s Ministerstvem zemědělství ČR. Podílí se na tvorbě doporučených postupů, koordinuje informování a vzdělávání odborné i laické veřejnosti v oblasti uvážlivého používání ATB a stran ATB rezistence a vydává výroční zprávu o činnosti NAP.<sup>96</sup>

##### **Regionální koordinační skupiny Národního antibiotického programu (RKS NAP)**

RKS NAP ve spolupráci s CKS NAP a ATB středisky řídí realizaci úkolů NAP na úrovni krajů.<sup>97</sup>

### **Subkomise pro antibiotickou politiku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SKAP ČLS JEP)**

SKAP ČLS JEP sdružuje odborníky na léčbu bakteriálních infekcí. Podílí se na tvorbě doporučených postupů a kategorizaci ATB. Formuluje zásady národní ATB politiky, které jsou garantovány předsednictvem ČLS JEP.<sup>98</sup>

### **Sekretariát Národního antibiotického programu (SNAP)**

SNAP spadá pod řídicí kompetence Státního zdravotního ústavu a zajišťuje administrativní a organizační činnosti NAP. Mimo to vede SNAP seznam ATB středisek, zajišťuje komunikaci mezi organizačními složkami NAP, podílí se na přípravě výroční zprávy NAP, podporuje realizaci vzdělávacích kampaní atd.<sup>99</sup>

### **Národní referenční laboratoř (NRL) pro ATB**

NRL pro ATB provádí referenční a metodické činnosti, mezi které patří zajištění národní surveillance ATB rezistence, tvorba epidemiologických podkladů pro tvorbu NAP, podílí se na tvorbě doporučených postupů ČLS JEP pro používání ATB atd.<sup>100</sup>

### **ATB střediska a Veterinární ATB střediska**

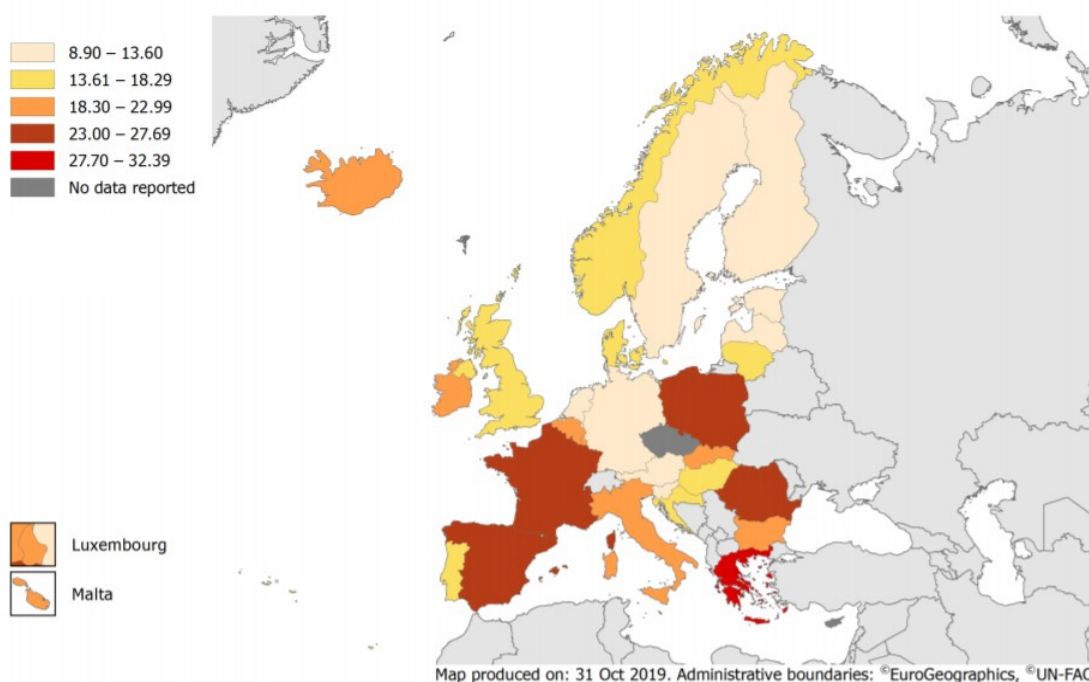
Zajišťují lokální ATB politiku. Mezi jejich úkoly patří aktivní ovlivňování a kontrola dodržování zásad správné ATB praxe, sledování a analýza údajů o lokální epidemiologii, ATB rezistenci a ukazatelů spotřeby, poskytování podkladů pro národní a mezinárodní surveillance ATB rezistence, vytváření a aktualizaci lokálních postupů pro jejich používání a zajišťování vzdělávání a informování odborné i laické veřejnosti.<sup>101</sup>

## 2.8. Evropské centrum pro kontrolu nemocí

Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) je orgánem Evropské unie, který byl vytvořen za účelem posílení ochrany před infekčními nemocemi. Mezi jednu z oblastí, o které se stará ECDC je sledování spotřeby ATB a vznik ATB rezistence v Evropě. Proto ECDC vytvořila Interaktivní databáze Evropské sítě pro sledování ATB rezistence (EARS–Net) a Interaktivní databáze Evropské sítě pro sledování spotřeby ATB (ESAC–Net).<sup>102</sup>

Dne 18. listopadu ECDC pořádá každoročně celoevropskou kampaň Evropský ATB den. Jedná se o kampaň, která má informovat zdravotnické pracovníky i širokou veřejnost o problematice ATB terapie. V roce 2019 s sebou nesla i zveřejnění výsledků studie zaměřené na znalosti, postoje a chování zdravotnických pracovníků ohledně ATB, jejich používání a ATB rezistenci. Výsledky ukázaly, že téměř 90 % zdravotníků si uvědomuje souvislost mezi používáním ATB a vznikem a šířením ATB rezistence.<sup>103</sup>

Obrázek 3 zobrazuje spotřebu ATB pro systémové použití v ambulantní péči v Evropské unii v roce 2018. Daná spotřeba je vyjádřena v jednotkách DDD na tisíc obyvatel za den (TID). Česká republika od roku 2015 nedodává ECDC hlášení o spotřebě ATB. Nejvyšší spotřebu vykazuje Řecko, Francie, Polsko, Rumunsko a Španělsko. Naopak nejnižší Švédsko, Finsko, Německo, Litva, Estonsko, Rakousko, Nizozemí a Slovinsko.<sup>104</sup>



**Obrázek 3 Spotřeba ATB pro systémové použití vyjádřená jako DDD/TID ve společnosti v Evropské unii v roce 2018 (převzato z ECDC<sup>104</sup>)**

ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, ECDC – Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3. Praktická část

Praktická část diplomové práce navazuje na poznatky o ATB uvedených v teoretické části práce.

#### 3.1. Metodika

Pro diplomovou práci byla použita standardní metodika pro studium spotřeb léčiv typu DUR (drug utilization review). Hodnocena byla spotřeba léčiv v čase (longitudinální typ studie).<sup>92</sup> V práci byla použita retrospektivní analýza spotřeb léčiv z databáze SÚKL v období od 1. 1. 2005 do 31. 12. 2019. Data týkající se spotřeby léčiv získává SÚKL od distributorů na základě jejich dodávek do zdravotnických zařízení včetně lékárenských zařízení, dále prodejcům vyhrazených léčiv a veterinárním lékařům. Tato hlášení neobsahují vzhledem ke svému charakteru žádné charakteristiky pacientů. Pro analýzu byla použita kohorta jednotlivců (denominátor) ve formě počtu obyvatel v ČR v jednotlivých letech. Data o počtu obyvatel byla převzata z Českého statistického úřadu.<sup>105</sup>

Z dat byla vyselektována skupina ATB pro systémovou aplikaci, která patří do ATC klasifikace J01. Skupina J01 byla rozdělena podle tří úrovní ATC na J01A – tetracykliny; J01B – amfenikoly; J01C –  $\beta$ -laktamová ATB; J01D – jiná  $\beta$ -laktamová ATB; J01E – sulfonamidy a trimethoprim; J01F – makrolidy, linkosamidy a streptograminy; J01G – aminoglykosidová ATB; J01M – chinolonová ATB a J01X – jiná ATB. Tyto skupiny se skládají z léčivých přípravků seřazených abecedně dle obchodních názvů. Získány byly informace o spotřebě ATB bez vývozu v jednotlivých měsících a letech. Pro analýzu byla použita data týkající se spotřeby ATB v DDD, počtu balení a spotřeby ATB vyjádřené ve finančních ukazatelích. Ceny léčivých přípravků v databázi byly uvedeny bez obchodní přírážky a DPH. Druhotně byly sledovány i spotřeby ATB dle šíře spektra, sezónní spotřeby ATB a další relativní indikátory kvality spotřeb ATB.

Spotřeba ATB byla vyjádřena metodologií ATC/DDD. Hodnoty spotřeb ATB v DDD byly přepočteny dle počtu obyvatel v ČR v jednotlivých letech na TID. Tento přepočet umožňuje mezinárodní srovnání spotřeb léčiv. Poté byla analyzována celková spotřeba ATB J01 v jednotlivých letech a celkové náklady na ATB v jednotlivých letech ve finančních jednotkách. U vybraných skupin ATB byla analyzována spotřeba pro jednotlivé zástupce nebo podskupiny. Pro hodnocení relativních indikátorů kvality spotřeb ATB byly použity vzorce pro vyhodnocení spotřeb podle mezinárodně uznávané metodiky ECDC. V případě šíře spektra se jednalo o poměr spotřeby širokospektrých ATB (J01 (CR + DC + DD + (F-FA01))) ke spotřebě penicilinů s úzkým spektrem, cefalosporinů a makrolidů (J01 (CE + DB + FA01)). Sezónní spotřeba byla vyhodnocena srovnáním spotřeb ATB v zimních čtvrtletích (leden–březen a říjen–prosinec) a v letních čtvrtletích (duben–červen a červenec–září). Tato data vždy pocházela z jednoletého období začínajícího v červenci a končícího v červnu nadcházejícího kalendářního roku. Výpočet byl proveden dle vzorce  $(DDD/TID \text{ zimních čtvrtletí}) / (DDD/TID \text{ letních čtvrtletí} - 1) * 100$ . Z dalších relativních indikátorů kvality spotřeb ATB bylo použito procentuální zhodnocení jednotlivých skupin ATB k celkové spotřebě ATB pro systémové použití (J01). Spotřeba penicilinů citlivých na  $\beta$ -laktamázu (J01CE) vyjádřena



jako procento z celkové spotřeby ATB pro systémové použití (J01). Spotřeba kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy (J01CR) byla vyjádřena jako procento z celkové spotřeby ATB pro systémové použití (J01). Spotřeba cefalosporinů III. a IV. generace (J01 (DD + DE)) byla vyjádřena jako procento z celkové spotřeby ATB pro systémové použití (J01). Spotřeba fluorochinolonů (J01MA) byla vyjádřena jako procento celkové spotřeby ATB pro systémové použití (J01).

V diplomové práci byla použita deskriptivní statistika. Tabulky a grafy byly vytvořeny v programu Microsoft Office Excel Professional Plus 2016.

## 3.2. Výsledky

### 3.2.1. Celková spotřeba ATB (J01)

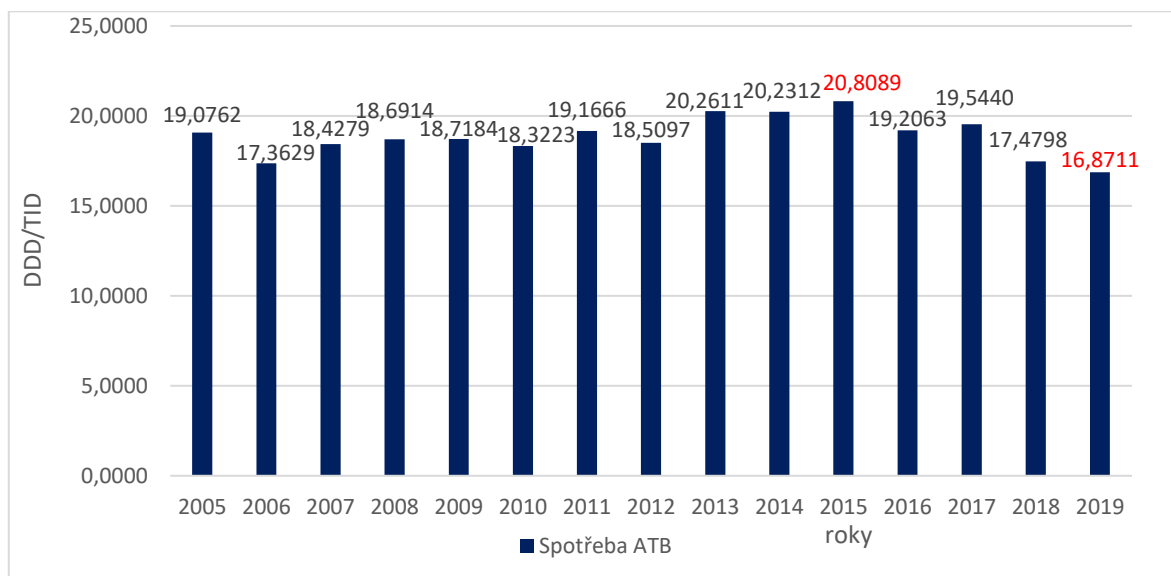
Tabulka 2 popisuje celkovou spotřebu ATB J01 v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019 a její hodnotu přepočtenou na DDD/TID.

**Tabulka 2 Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019 (data o počtu obyvatel ČR v jednotlivých letech jsou převzata z Českého statistického úřadu<sup>105</sup>)**

Rok	Počet obyvatel v ČR	Spotřeba ATB (DDD)	Spotřeba ATB (DDD/TID)	Počet balení
2005	10 234 092	71 258 065	19,0762	12 022 355
2006	10 266 646	65 064 356	17,3629	11 117 944
2007	10 322 689	69 432 244	18,4279	11 809 494
2008	10 429 692	71 350 150	18,6914	11 837 191
2009	10 491 492	71 680 223	18,7184	11 835 242
2010	10 517 247	70 335 570	18,3223	11 314 336
2011	10 496 672	73 432 668	19,1666	11 287 167
2012	10 509 286	71 195 697	18,5097	10 841 555
2013	10 510 719	77 729 852	20,2611	11 646 118
2014	10 524 783	77 719 271	20,2312	11 695 120
2015	10 542 942	80 076 393	20,8089	11 933 947
2016	10 565 284	74 268 536	19,2063	10 868 884
2017	10 589 526	75 540 857	19,5440	11 197 443
2018	10 626 430	67 797 931	17,4798	11 578 381
2019	10 668 528	65 696 099	16,8711	11 016 160

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 1 zobrazuje celkovou spotřebu ATB J01 v jednotkách DDD/TID v ČR v letech 2005–2019. Nejvyšší spotřeba se vyskytla v roce 2015, kdy dosahovala hodnoty 20,8089 DDD/TID. Následoval pokles spotřeby a v roce 2019 spotřeba činila 16,8711 DDD/TID.



**Graf 1 Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den.

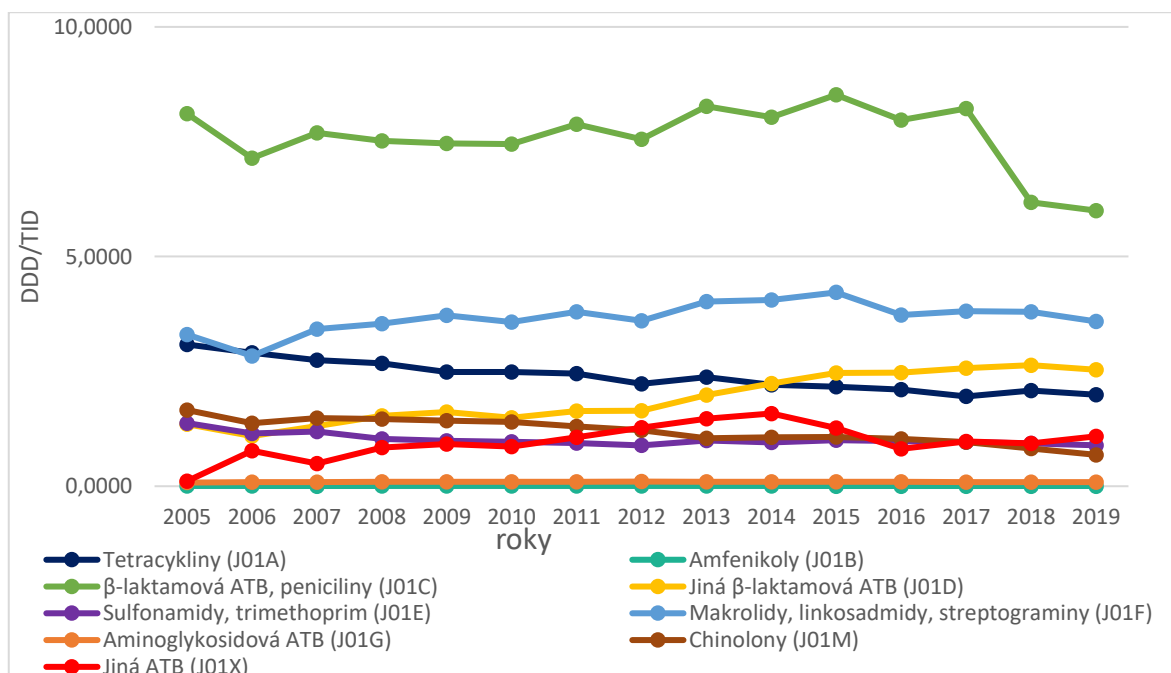
Tabulka 3 popisuje vývoj spotřeb jednotlivých skupin ATB J01 v DDD/TID v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 3 Spotřeba skupin ATB J01 (DDD/TID) v ČR v letech 2005–2019**

Rok	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X
2005	3,0853	0,0053	8,1104	1,3496	1,3742	3,3036	0,0788	1,6585	0,1103
2006	2,9022	0,0041	7,1429	1,0922	1,1489	2,8368	0,0925	1,3743	0,7690
2007	2,7464	0,0011	7,6931	1,3086	1,1894	3,4199	0,0926	1,4825	0,4942
2008	2,6714	0,0024	7,5193	1,5297	1,0276	3,5392	0,0972	1,4617	0,8429
2009	2,4868	0,0026	7,4639	1,6144	0,9872	3,7228	0,0991	1,4238	0,9179
2010	2,4865	0,0021	7,4463	1,4884	0,9705	3,5750	0,0963	1,3979	0,8594
2011	2,4495	0,0024	7,8820	1,6381	0,9374	3,7936	0,0973	1,3027	1,0635
2012	2,2303	0,0024	7,5508	1,6428	0,8880	3,5990	0,1009	1,2182	1,2773
2013	2,3750	0,0023	8,2746	1,9852	0,9919	4,0219	0,0968	1,0459	1,4675
2014	2,2103	0,0022	8,0309	2,2386	0,9517	4,0557	0,0956	1,0626	1,5836
2015	2,1675	0,0020	8,5206	2,4636	1,0021	4,2187	0,0968	1,0697	1,2671
2016	2,1011	0,0018	7,9748	2,4723	0,9840	3,7256	0,0962	1,0334	0,8158
2017	1,9545	0,0017	8,2247	2,5684	0,9589	3,8134	0,0890	0,9573	0,9759
2018	2,0846	0,0018	6,1813	2,6355	0,9330	3,7953	0,0916	0,8234	0,9323
2019	1,9940	0,0018	6,0003	2,5351	0,8934	3,5871	0,0874	0,6832	1,0888

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01A – tetracykliny, J01B – amfenikoly, J01C – β-laktamová ATB – peniciliny, J01D – jiná β-laktamová ATB, J01E – sulfonamidy a trimethoprim, J01F – makrolidy, linkosamidy a streptograminy, J01G – aminoglykosidová ATB, J01M – chinolonová ATB a J01X – jiná ATB, TID – tisíc obyvatel za den.

Dle grafu 2 byla v průběhu celého období nejpoužívanější skupinou ATB β-laktamová ATB (peniciliny). V roce 2019 jejich spotřeba činila 6,003 DDD/TID. Druhou nejpoužívanější skupinou ATB byly makrolidy, linkosamidy, streptograminy, jejichž spotřeba v roce 2019 činila 3,5871 DDD/TID. Čtvrté a třetí nejpoužívanější byly cefalosporiny a tetracykliny. V průběhu celého období byla nejméně používaná aminoglykosidová ATB a amfenikoly.



**Graf 2 Spotřeba jednotlivých skupin ATB v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den.

Tabulka 4 popisuje procentuální spotřebu ATB J01 k parenterálnímu a p. o. podání v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019. Procentuální podíl ATB J01 k parenterálnímu podání v průběhu analyzovaného období mírně narůstal. V roce 2005 ATB J01 k parenterálnímu podání tvořila 4,31 %, v roce 2019 6,44 %.

**Tabulka 4 Spotřeba ATB J01 podle způsobu podání v ČR v letech 2005–2019**

Rok	parenterální ATB J01 (%)	p. o. ATB J01 (%)
2005	4,31 %	95,69 %
2006	4,88 %	95,12 %
2007	4,85 %	95,15 %
2008	4,70 %	95,30 %
2009	4,79 %	95,21 %
2010	4,96 %	95,04 %
2011	4,85 %	95,15 %
2012	5,24 %	94,76 %
2013	4,74 %	95,26 %
2014	4,81 %	95,19 %
2015	4,98 %	95,02 %
2016	5,58 %	94,42 %
2017	5,18 %	94,82 %
2018	5,86 %	94,14 %
2019	6,44 %	93,56 %

ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, p. o. – perorální.

### 3.2.2. Celkové náklady na ATB (J01)

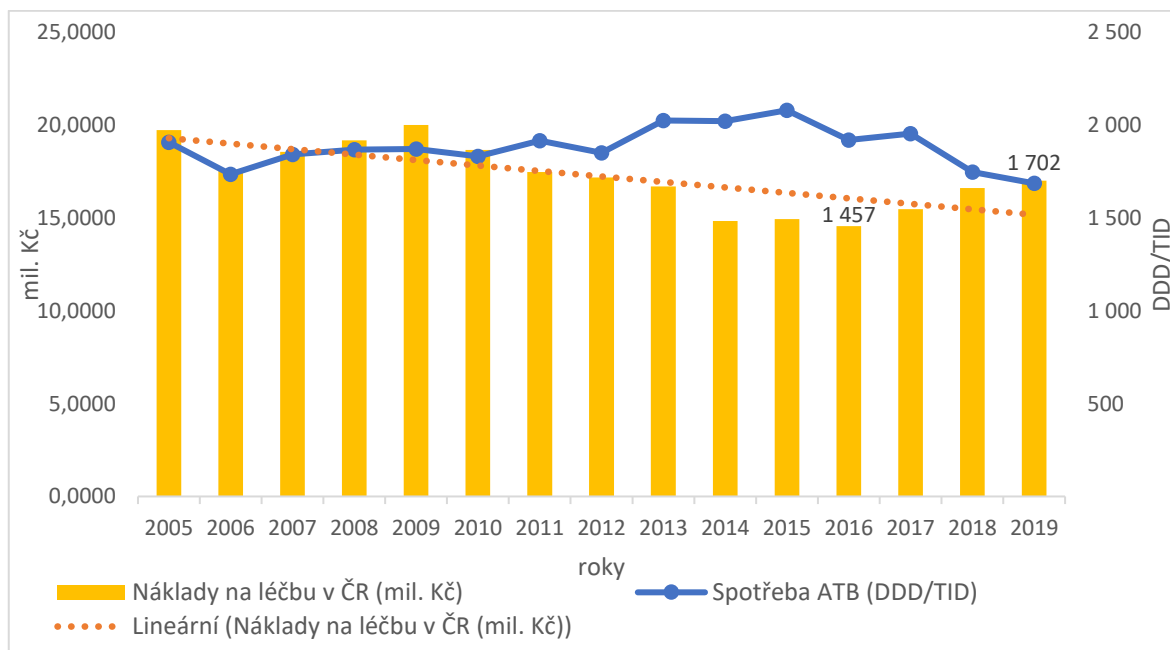
Tabulka 5 popisuje náklady na léčbu pomocí ATB J01 v mil. Kč v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 5 Náklady na ATB J01 v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Spotřeba ATB (DDD/TID)	Náklady na léčbu v ČR (mil. Kč)
2005	19,0762	1 974
2006	17,3629	1 760
2007	18,4279	1 857
2008	18,6914	1 919
2009	18,7184	2 002
2010	18,3223	1 867
2011	19,1666	1 747
2012	18,5097	1 719
2013	20,2611	1 670
2014	20,2312	1 483
2015	20,8089	1 494
2016	19,2063	1 457
2017	19,5440	1 548
2018	17,4798	1 662
2019	16,8711	1 702

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, mil. Kč – milion korun českých, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 3 zobrazuje vývoj nákladů na ATB J01 v průběhu analyzovaného období. Lineární náklady na ATB J01 měly v analyzovaném období klesající charakter. Nejnižší náklady se vyskytly v roce 2016, kdy dosahovaly 1 457 mil. Kč. Od tohoto roku nastal nárůst nákladů na ATB J01 a v roce 2019 dosáhly hodnoty 1 702 mil. Kč



**Graf 3 Náklady na ATB J01 v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, mil. Kč – milion korun českých, TID – tisíc obyvatel za den.

Tabulka 6 popisuje nákladovou náročnost jednotlivých skupin ATB J01 v jednotkách Kč v ČR v roce 2019. Z hlediska ceny 1 DDD byla v roce 2019 nejvíce finančně náročná léčba amfenikoly. Cena jejich 1 DDD byla 207,93 Kč. Druhými nejdražšími byla aminoglykosidová ATB, jejichž cena 1 DDD byla 136,67 Kč. Naopak nejlevnější byla skupina tetracyklinů sulfonamidů a trimethoprimu. Cena 1 DDD tetracyklinů byla 7,64 Kč, sulfonamidů a trimethoprimu 8,31 Kč.

**Tabulka 6 Náklady na 1 DDD jednotlivých skupin ATB J01 v ČR v roce 2019**

ATC	Cena 1 DDD (Kč)
Tetracykliny (J01A)	7,64
Amfenikoly (J01B)	207,93
β-laktamová ATB (peniciliny) (J01C)	23,59
Jiná β-laktamová ATB (J01D)	48,60
Sulfonamidy a trimethoprim (J01E)	8,31
Makrolidy, linkosamidy a streptograminy (J01F)	18,30
Aminoglykosidová ATB (J01G)	136,67
Chinolonová ATB (J01M)	23,30
Jiná ATB (J01X)	41,09

ATB – antibiotikum, ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, Kč – korun českých.

### 3.2.3. Spotřeba tetracyklinů (J01A)

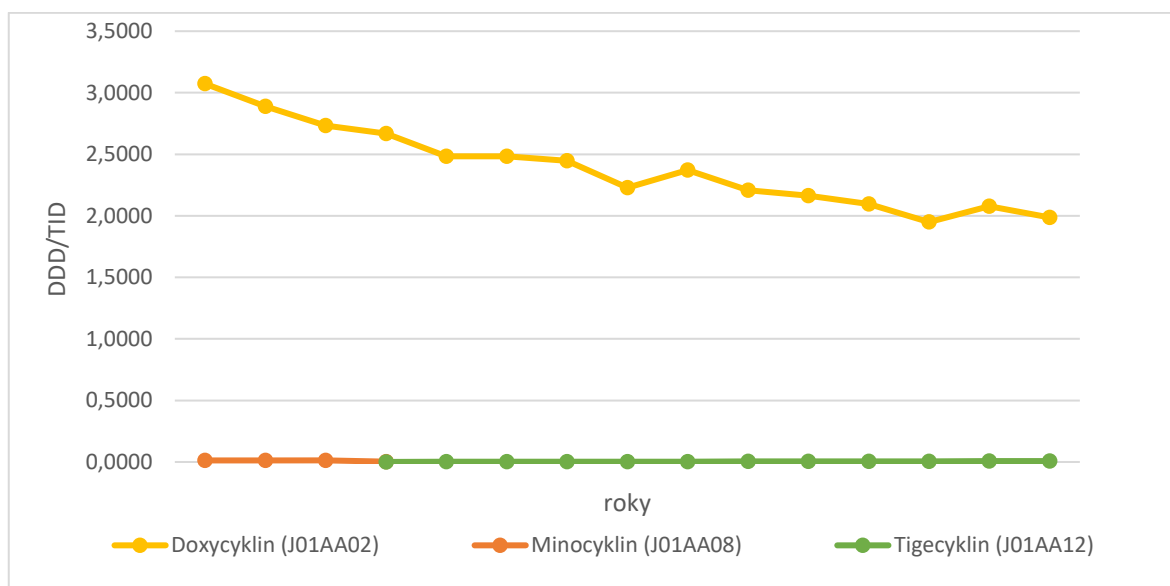
Tabulka 7 popisuje spotřebu jednotlivých zástupců tetracyklinů a jejich celkovou spotřebu v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 7 Spotřeba tetracyklinů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Doxycyklin (J01AA02) (DDD/TID)	Minocyklin (J01AA08) (DDD/TID)	Tigecyklin (J01AA12) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	3,0730	0,0123		3,0855
2006	2,8900	0,0121		2,9022
2007	2,7334	0,0129		2,7464
2008	2,6682	0,0029	0,0003	2,6714
2009	2,4847		0,0021	2,4857
2010	2,4842		0,0023	2,4860
2011	2,4476		0,0019	2,4938
2012	2,2282		0,0020	2,2821
2013	2,3725		0,0024	2,4285
2014	2,2067		0,0036	2,2748
2015	2,1632		0,0043	2,2431
2016	2,0965		0,0047	2,1910
2017	1,9491		0,0053	2,0436
2018	2,0779		0,0067	2,1776
2019	1,9867		0,0074	2,0931

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 4 zobrazuje trendy spotřeb tetracyklinů v ČR v letech 2005–2019. Léčivé přípravky obsahující doxycyklin a minocyklin byly v ČR obchodovány ve formách pro p. o. podání, tigecyklin ve formách pro parenterální podání. Spotřeba doxycyklinu od roku 2005 do roku 2019 klesla z 3,0730 DDD/TID na 1,9867 DDD/TID. Spotřeba minocyklinu od roku 2005 klesala a v průběhu roku 2008 přestal být v ČR obchodován. Naopak tigecyklin začal být obchodován v ČR v roce 2008 a jeho spotřeba vystoupala na 0,0074 DDD/TID v roce 2019.

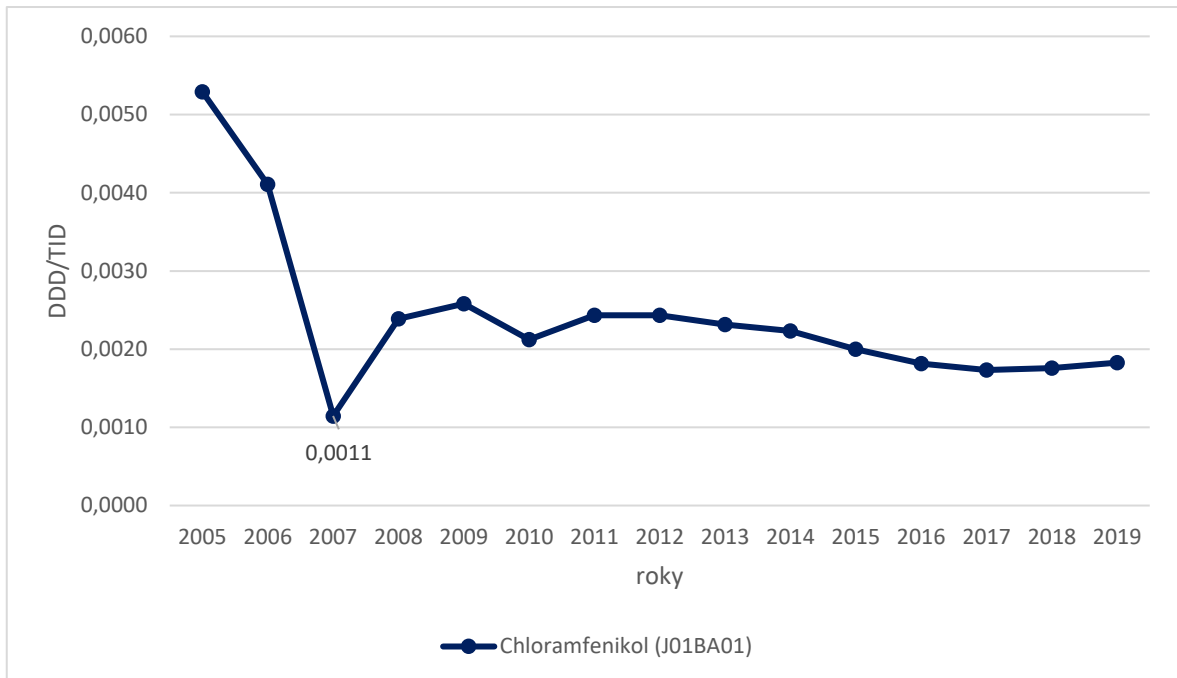


**Graf 4 Trendy spotřeb tetracyklinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.4. Spotřeba amfenikolů (J01B)

Graf 5 zobrazuje trend spotřeby chloramfenikolu v ČR v letech 2005–2019. Jediným zástupcem amfenikolů obchodovaných v ČR byl chloramfenikol. Od roku 2005 do roku 2007 docházelo k výraznému poklesu jeho spotřeby. V roce 2005 jeho spotřeba činila 0,0053 DDD/TID, v roce 2007 pouze 0,0011 DDD/TID. Naopak poté se jeho spotřeba opět mírně zvyšovala. V roce spotřeba chloramfenikolu dosahovala 0,0018 DDD/TID.



**Graf 5 Trend spotřeby chloramfenikolu v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.



### 3.2.5. Spotřeba β-laktamových ATB – penicilinů (J01C)

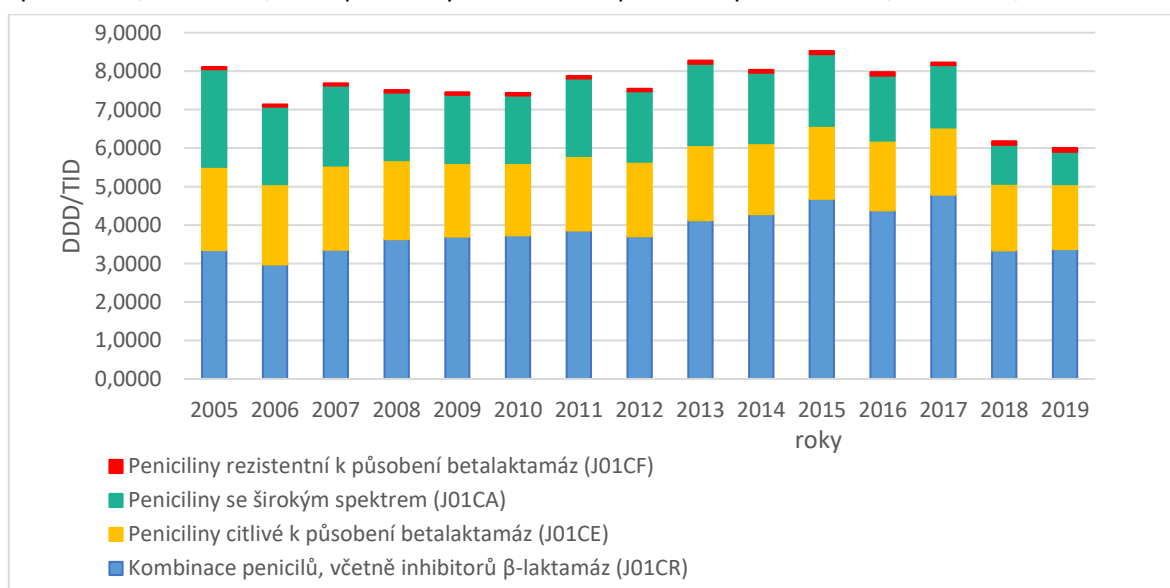
Tabulka 8 popisuje spotřebu jednotlivých skupin penicilinů a jejich celkovou spotřebu v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 8 Spotřeba skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Se širokým spektrem (J01CA) (DDD/TID)	Citlivé k působení β-laktamáz (J01CE) (DDD/TID)	Rezistentní k působení β-laktamáz (J01CF) (DDD/TID)	Kombinace, včetně inhibitorů β-laktamáz (J01CR) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	2,5418	2,1638	0,0593	3,3455	8,1104
2006	2,0099	2,0878	0,0624	2,9757	7,1359
2007	2,0744	2,1937	0,0610	3,3550	7,6841
2008	1,7630	2,0480	0,0632	3,6355	7,5097
2009	1,7696	1,9141	0,0695	3,7016	7,4548
2010	1,7540	1,8783	0,0708	3,7337	7,4368
2011	2,0118	1,9402	0,0624	3,8576	7,8720
2012	1,8237	1,9420	0,0716	3,7078	7,5452
2013	2,1179	1,9524	0,0791	4,1252	8,2746
2014	1,8228	1,8545	0,0759	4,2777	8,0309
2015	1,8653	1,8911	0,0812	4,6830	8,5206
2016	1,6830	1,8140	0,0935	4,3843	7,9748
2017	1,6222	1,7475	0,0669	4,7881	8,2247
2018	1,0172	1,7283	0,0957	3,3401	6,1813
2019	0,8456	1,6892	0,0947	3,3709	6,0003

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

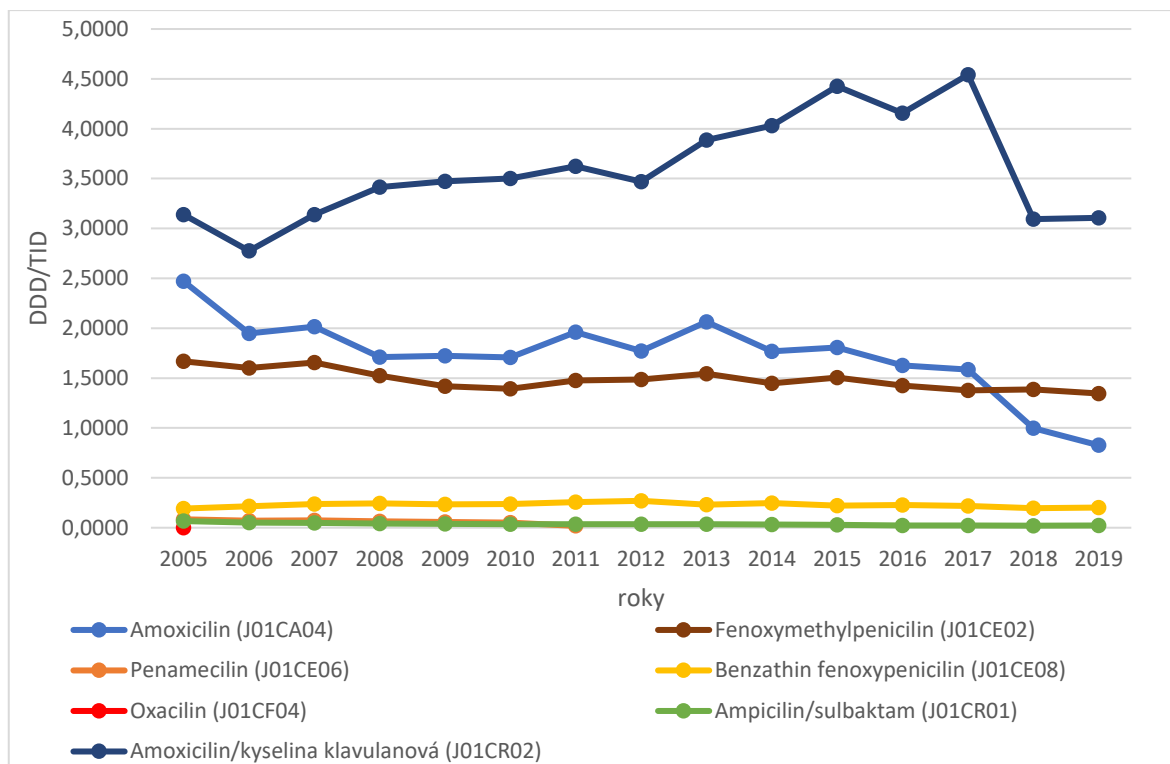
Graf 6 zobrazuje podíly spotřeb skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019. V průběhu celého období měly nejvyšší spotřebu kombinace penicilinů s inhibitory β-laktamáz. V roce 2019 jejich spotřeba činila 3,3709 DDD/TID. Druhou nejvyšší spotřebu měly peniciliny citlivé k působení β-laktamáz. V roce 2019 jejich spotřeba činila 1,6892 DDD/TID. Peniciliny se širokým spektrem měly v roce 2019 spotřebu 0,8456 DDD/TID a peniciliny rezistentní k působení β-laktamáz 0,0947 DDD/TID.



**Graf 6 Podíly spotřeb skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

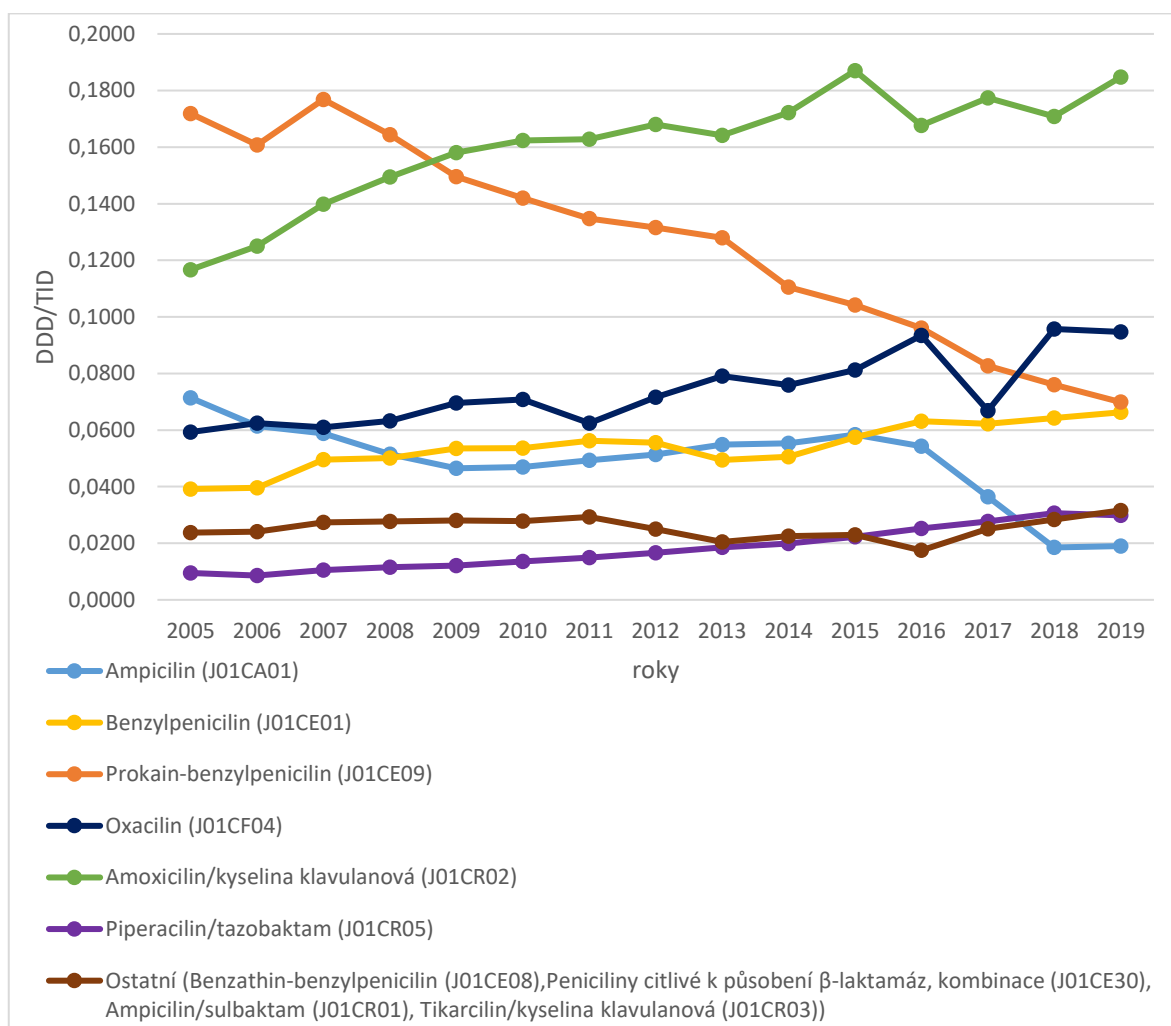
Graf 7 zobrazuje trendy spotřeb penicilinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019. Nejpoužívanějším penicilinem pro p. o. podání byl amoxicilin/kyselina klavulanová. Jeho spotřeba dosáhla v roce 2017 hodnoty 4,5417 DDD/TID. Od té doby jeho spotřeba klesala a v roce 2019 činila 3,1081 DDD/TID. Dalšími nejpoužívanějšími p. o. peniciliny byly fenoxymethylpenicilin a amoxicilin. Spotřeba fenoxymethylpenicilinu během analyzovaného období mírně klesala a v roce 2019 činila 1,3459 DDD/TID. Spotřeba amoxicilinu od roku 2013 mírně klesala a v roce 2019 činila 0,8266 DDD/TID. P. o. oxacilin nebyl v ČR obchodován od roku 2005 a penamecilin od roku 2011.



**Graf 7 Trendy spotřeb penicilinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 8 zobrazuje spotřeby parenterálních penicilinů. Nejčastěji používaným parenterálním penicilinem byl amoxicilin/kyselina klavulanová. Jejich spotřeba v roce 2019 dosáhla 0,1847 DDD/TID. V roce 2019 byl druhým nejpoužívanějším oxacilin, jeho spotřeba v roce 2019 činila 0,0947 DDD/TID. Třetím nejpoužívanějším byl prokain-benzylpenicilin, ale jeho spotřeba od roku 2007 klesala a v roce 2019 činila už pouze 0,0699 DDD/TID. Během analyzovaného období mírně narůstala spotřeba benzylpenicilinu, v roce 2019 činila 0,0663 DDD/TID. Mírně narůstala i spotřeba piperacilin/tazobaktamu, v roce 2019 činila 0,0299 DDD/TID. Od roku 2016 klesala spotřeba ampicilinu a v roce 2019 jeho spotřeba činila 0,0190 DDD/TID. Z ostatních parenterálních penicilinů docházelo k mírnému nárůstu spotřeby benzathin-benzylpenicilinu z 0,0043 DDD/TID v roce 2005 na 0,0273 DDD/TID v roce 2019 a ampicilin/sulbaktamu z 0,0150 DDD/TID v roce 2005 na 0,0273 DDD/TID v roce 2019.



**Graf 8 Trendy spotřeb parenterálních penicilinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.6. Spotřeba jiných $\beta$ -laktamových ATB (J01D)

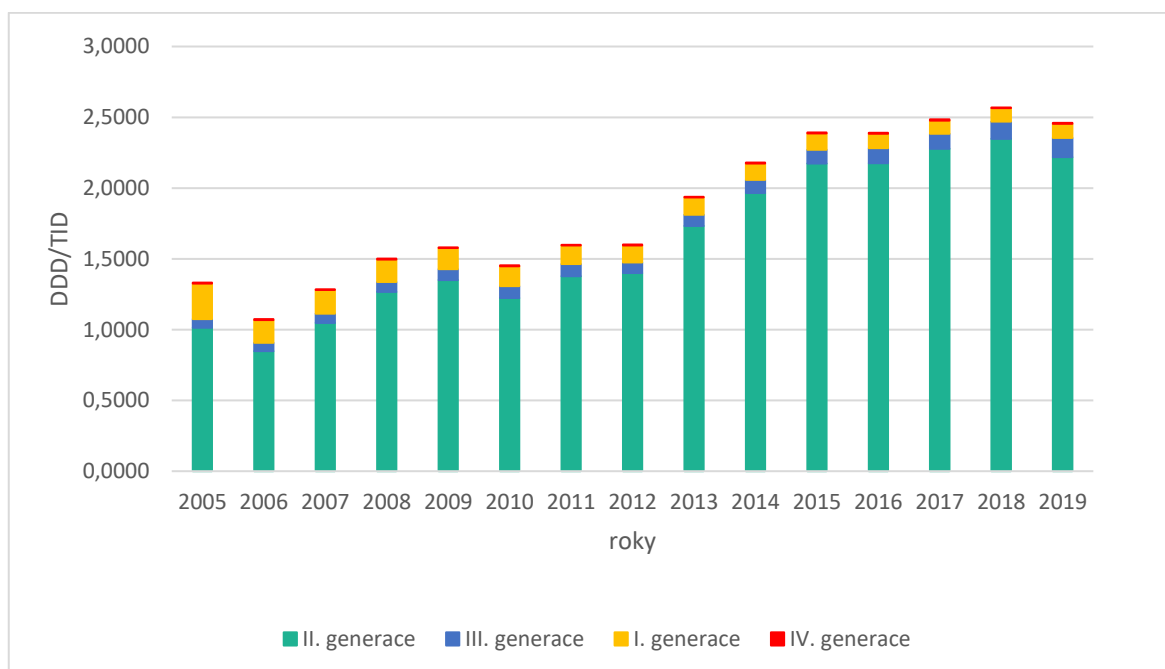
Tabulka 9 popisuje spotřeby skupin cefalosporinů v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 9 Spotřeba skupin cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	I. generace (J01DB) (DDD/TID)	II. generace (J01DC) (DDD/TID)	III. generace (J01DD) (DDD/TID)	IV. generace (J01DE) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	0,2523	1,0129	0,0611	0,0063	1,3326
2006	0,1609	0,8479	0,0599	0,0047	1,0734
2007	0,1672	1,0474	0,0664	0,0046	1,2856
2008	0,1591	1,2667	0,0703	0,0067	1,5027
2009	0,1487	1,3501	0,0767	0,0053	1,5807
2010	0,1419	1,2230	0,0835	0,0058	1,4542
2011	0,1302	1,3785	0,0849	0,0055	1,5991
2012	0,1207	1,4000	0,0748	0,0057	1,6010
2013	0,1208	1,7317	0,0803	0,0057	1,9385
2014	0,1140	1,9665	0,0922	0,0066	2,1794
2015	0,1143	2,1723	0,0989	0,0077	2,3932
2016	0,1015	2,1767	0,1058	0,0076	2,3916
2017	0,0932	2,2782	0,1053	0,0083	2,4850
2018	0,0960	2,3468	0,1219	0,0047	2,5693
2019	0,1016	2,2194	0,1338	0,0060	2,4609

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

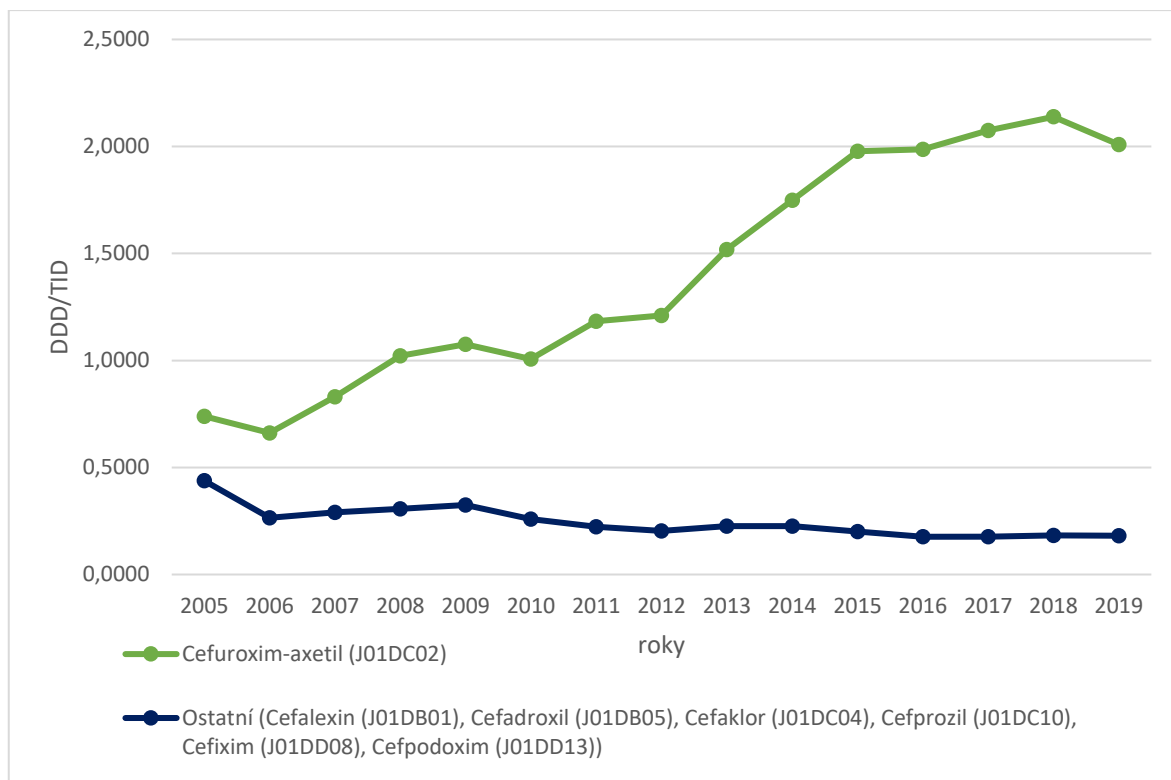
Graf 9 zobrazuje podíly spotřeb skupin cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019. Skupina s nejvyšší spotřebou během celého analyzovaného období byla II. generace cefalosporinů. V roce 2019 spotřeba cefalosporinů II. generace dosáhla 2,2194 DDD/TID.



**Graf 9 Podíly spotřeb skupin cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

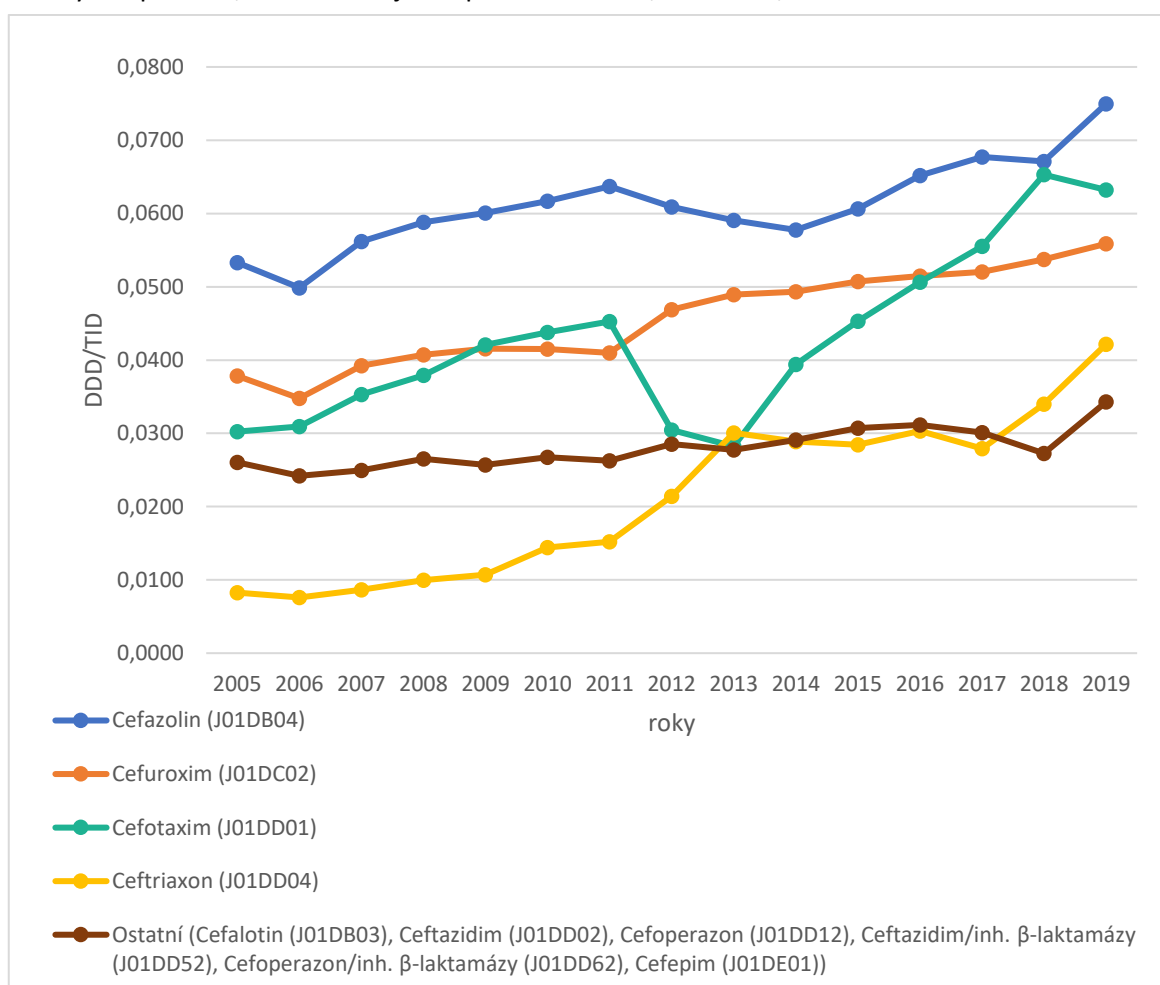
Graf 10 zobrazuje trendy spotřeb cefalosporinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019. Nejpoužívanějším cefalosporinem pro p. o. podání v průběhu celého analyzovaného období byl cefuroxim-axetil. Jeho spotřeba v roce 2019 činila 2,0092 DDD/TID. Ostatní zástupci vykazovali výrazně nižší spotřeby. Cefalosporiny cefalexin, cefaklor a cefpodoxim přestaly být v průběhu analyzovaného období obchodovány. Cefadoroxil v roce 2005 vykazoval spotřebu 0,1272 DDD/TID a v roce 2019 už pouze 0,0266 DDD/TID. Spotřeba cefpodoximu nevykazovala signifikantní změny v průběhu analyzovaného období, v roce 2019 činila 0,1544 DDD/TID.



**Graf 10 Trendy spotřeb cefalosporinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 11 zobrazuje trendy spotřeb parenterálních cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019. Nejpoužívanějším cefalosporinem v roce 2019 byl cefazolin. Jeho spotřeba v roce 2019 činila 0,0750 DDD/TID. Druhým nejpoužívanějším byl cefuroxim, v roce 2012 a 2013 došlo k výraznějším poklesům jeho spotřeby. V roce 2019 jeho spotřeba vystoupala na 0,0632 DDD/TID. Třetím a čtvrtým nejpoužívanějším byl cefuroxim a ceftriaxon. Spotřeba cefuroximu v roce 2019 dosáhla 0,0559 DDD/TID a ceftriaxonu 0,0422 DDD/TID. Cefalotin přestal být v průběhu analyzovaného období obchodován. Spotřeba ceftazidimu mírně vzrůstala a v roce 2019 činila 0,0205 DDD/TID. Spotřeba cefoperazonu byla v průběhu analyzovaného období vyrovnaná a v roce 2019 činila 0,0057 DDD/TID. Ceftazidim/inhibitor β-laktamázy byl obchodován od roku 2018 pouze v malém množství balení. Spotřeba cefoperazon/inhibitor β-laktamázy v analyzovaném období klesla z 0,0042 DDD/TID v roce 2005 na 0,0017 DDD/TID v roce 2019. Cefepim nevykazoval signifikantní změny ve spotřebě, v roce 2019 jeho spotřeba činila 0,0060 DDD/TID.



**Graf 11 Trendy spotřeb parenterálních cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, inh. – inhibitor, TID – tisíc obyvatel za den.

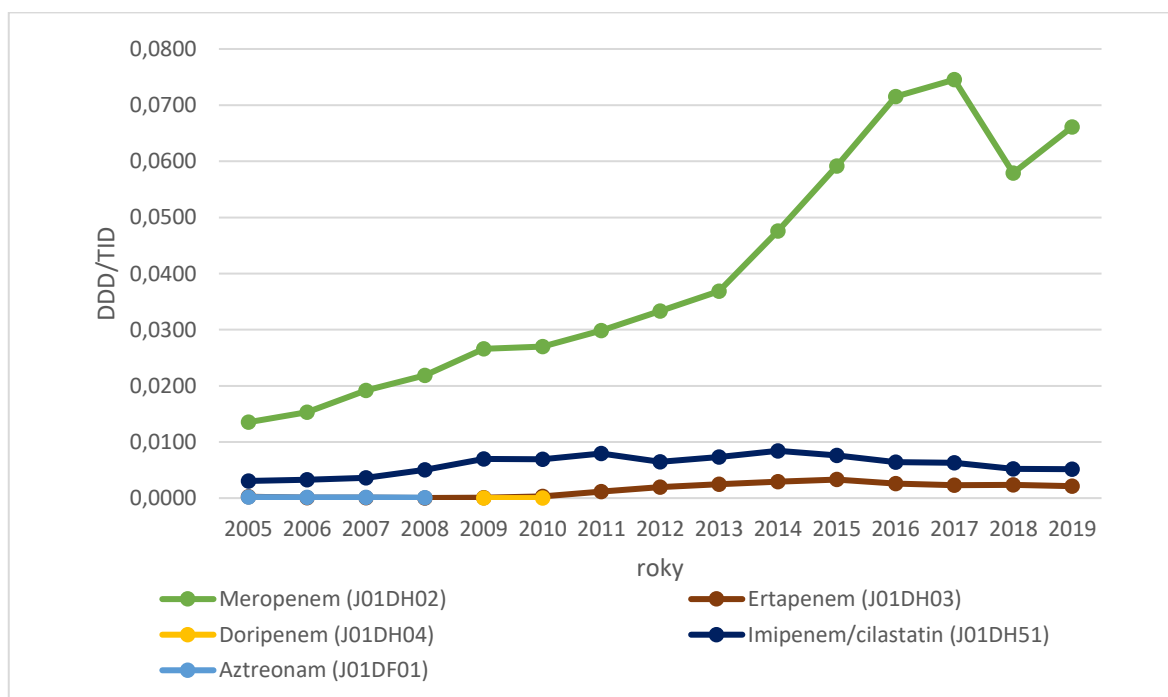
Tabulka 10 zobrazuje spotřeby karbapenemů a monobaktamu aztreonamu v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 10 Spotřeba karbapenemů a monobaktamů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Celková spotřeba karbapenemů (DDD/TID)	Aztreonam (J01DF01) (DDD/TID)
2005	0,0168	0,0002
2006	0,0187	0,0001
2007	0,0229	0,0002
2008	0,0269	0,0001
2009	0,0337	
2010	0,0342	
2011	0,0390	
2012	0,0417	
2013	0,0466	
2014	0,0590	
2015	0,0701	
2016	0,0805	
2017	0,0831	
2018	0,0655	
2019	0,0734	

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 12 zobrazuje trendy spotřeb karbapenemů a monobaktamů v ČR v letech 2005–2019. Nejpoužívanějším karbapenem byl meropenem. Jeho spotřeba vzrůstala do roku 2017, kdy činila 0,0745 DDD/TID, další rok se snížila a v roce 2019 se hodnota spotřeby zvýšila na 0,0661 DDD/TID. Karbapenem doripenem byl obchodován pouze v letech 2009 a 2010. Monobaktam aztreonam přestal být obchodován v ČR v roce 2008.



**Graf 12 Trendy spotřeb karbapenemů a monobaktamů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.7. Spotřeba sulfonamidů a trimethoprimu (J01E)

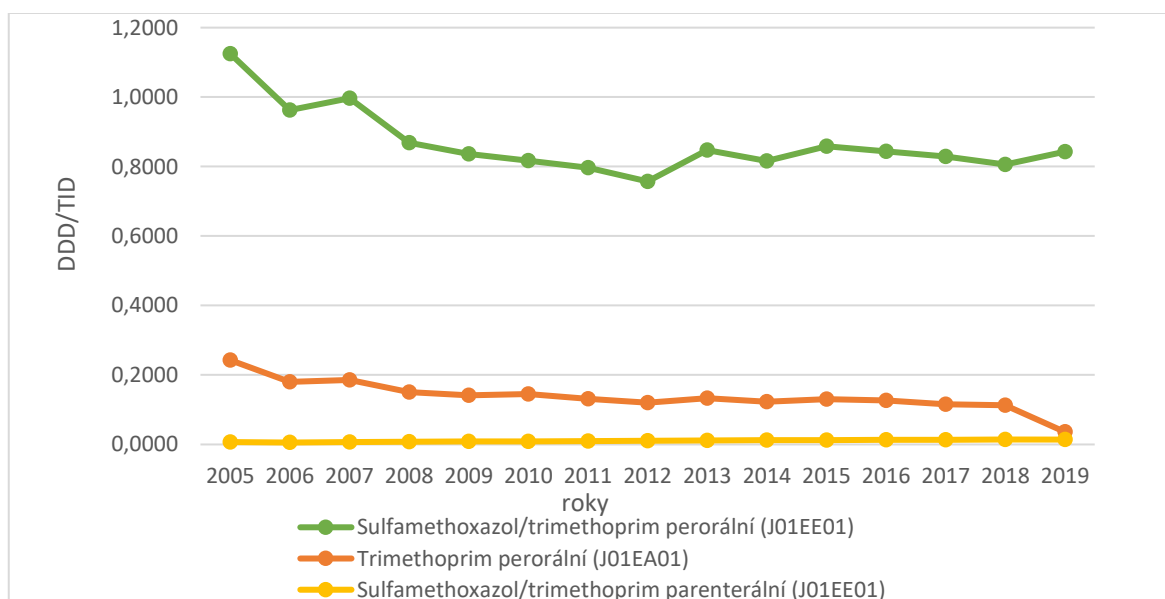
Tabulka 11 popisuje spotřeby sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 11 Spotřeba sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Sulfamethoxazol/trimethoprim p. o. (J01EE01) (DDD/TID)	Trimethoprim p. o. (J01EA01) (DDD/TID)	Sulfamethoxazol/trimethoprim parenterální (J01EE01) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	1,1249	0,2428	0,0065	1,3742
2006	0,9628	0,1805	0,0055	1,1489
2007	0,9969	0,1856	0,0069	1,1894
2008	0,8690	0,1511	0,0075	1,0276
2009	0,8367	0,1419	0,0085	0,9872
2010	0,8166	0,1454	0,0085	0,9705
2011	0,7965	0,1317	0,0092	0,9374
2012	0,7573	0,1204	0,0104	0,8880
2013	0,8474	0,1328	0,0117	0,9919
2014	0,8164	0,1232	0,0121	0,9517
2015	0,8589	0,1304	0,0128	1,0021
2016	0,8442	0,1267	0,0131	0,9840
2017	0,8294	0,1161	0,0134	0,9589
2018	0,8057	0,1133	0,0141	0,9330
2019	0,8432	0,0361	0,0141	0,8934

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 13 zobrazuje trendy spotřeb sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v letech 2005–2019. Během analyzovaného období došlo s mírnému snížení spotřeby p. o. sulfamethoxazol/trimethoprimu a naopak k mírnému zvýšení spotřeby jeho parenterální formy. Spotřeba p. o. forem v roce 2019 činila 0,8432 a parenterálních forem 0,0141 DDD/TID. Spotřeba trimethoprimu se mírně snižovala, v roce 2019 došlo k znatelnému poklesu spotřeby na 0,0361 DDD/TID.



**Graf 13 Trendy spotřeb sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.



### 3.2.8. Spotřeba makrolidů, linkosamidů a streptograminů (J01F)

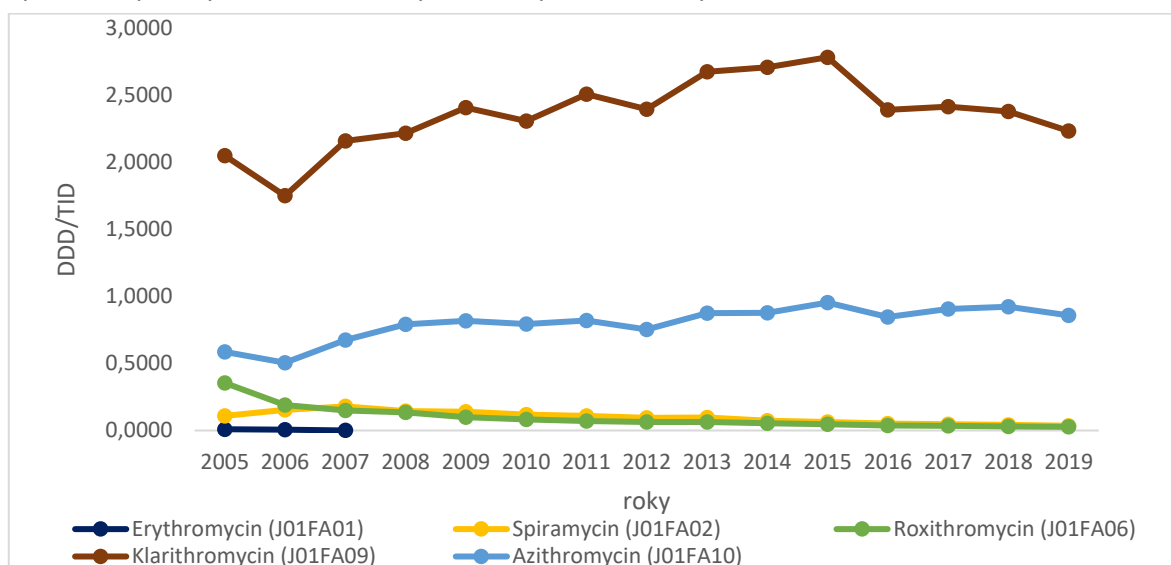
Tabulka 12 popisuje spotřeby zástupců makrolidů pro p. o. podání a celkovou spotřebu makrolidů pro p. o. a parenterální v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019

**Tabulka 12 Spotřeby zástupců makrolidů pro p. o. podání a celková spotřeba makrolidů pro p. o. a parenterální podání v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Erythromycin (J01FA01) (DDD/TID)	Spiramycin (J01FA02) (DDD/TID)	Roxithromycin (J01FA06) (DDD/TID)	Klarithromycin (J01FA09) (DDD/TID)	Azithromycin (J01FA10) (DDD/TID)	Celková spotřeba makrolidů (DDD/TID)
2005	0,0094	0,1083	0,3547	2,0496	0,5872	3,1135
2006	0,0062	0,1540	0,1902	1,7502	0,5055	2,6103
2007	0,0002	0,1793	0,1488	2,1589	0,6751	3,1683
2008		0,1437	0,1341	2,2160	0,7908	3,2907
2009		0,1389	0,0996	2,4079	0,8167	3,4702
2010		0,1184	0,0816	2,3083	0,7947	3,3101
2011		0,1090	0,0706	2,5075	0,8206	3,5155
2012		0,0944	0,0636	2,3953	0,7537	3,3157
2013		0,0970	0,0629	2,6739	0,8746	3,7171
2014		0,0722	0,0541	2,7094	0,8770	3,7216
2015		0,0637	0,0471	2,7830	0,9539	3,8568
2016		0,0517	0,0376	2,3921	0,8464	3,3371
2017		0,0457	0,0354	2,4159	0,9063	3,4136
2018		0,0423	0,0305	2,3784	0,9231	3,3847
2019		0,0354	0,0270	2,2326	0,8588	3,1640

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

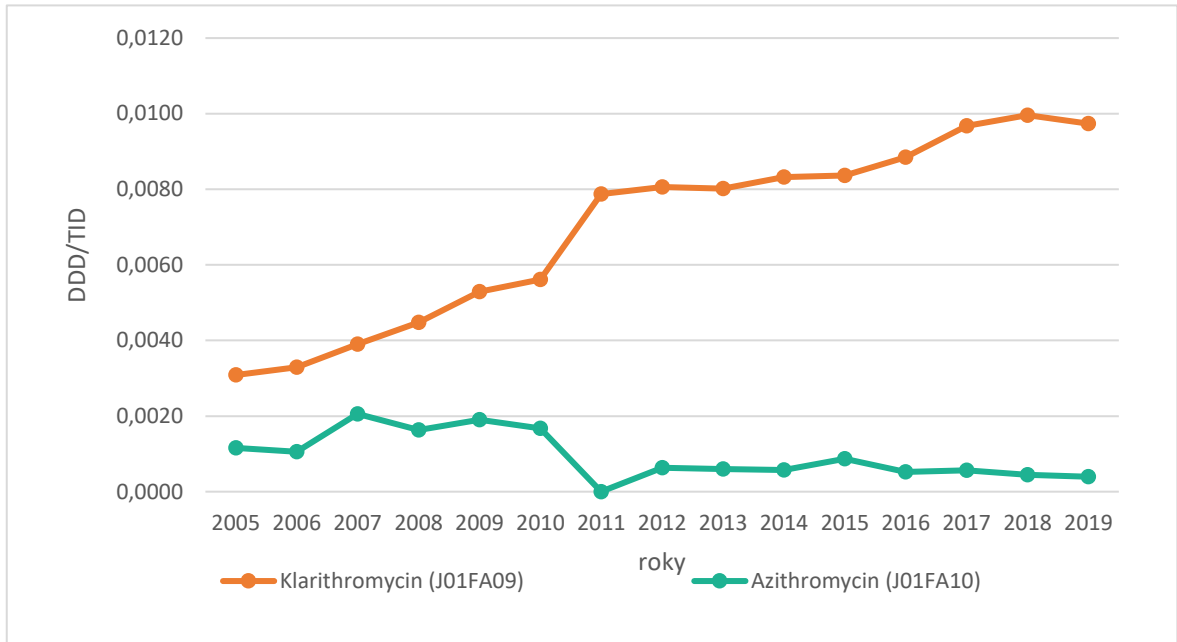
Graf 14 zobrazuje spotřebu makrolidů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019. Nejvyšší spotřebu v průběhu analyzovaného období vykazoval klarithromycin. V roce 2015 dosáhla jeho spotřeba maxima 2,7830 DDD/TID. Od té doby jeho spotřeba mírně klesala a v roce 2019 činila 2,2326 DDD/TID. Druhým nejpoužívanějším byl azithromycin, jehož spotřeba také dosáhla maxima v roce 2015, kdy činila 0,9539 DDD/TID. Spotřeba azithromycinu v roce 2019 byla 0,8588 DDD/TID. Spotřeba spiramycinu a roxithromycinu se v průběhu analyzovaného období snížila.



**Graf 14 Trendy spotřeb makrolidů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 15 zobrazuje spotřebu parenterálních makrolidů v ČR v letech 2005–2019. Nejvyšší spotřebu vykazoval klarithromycin. Během analyzovaného období jeho spotřeba vzrostla z 0,0031 DDD/TID v roce 2005 na 0,0097 DDD/TID v roce 2019. V roce 2011 došlo k poklesu spotřeby azithromycinu, jeho spotřeba v roce 2019 činila pouze 0,0004 DDD/TID.



**Graf 15 Trendy spotřeb parenterálních makrolidů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Tabulka 13 popisuje spotřeby linkosamidů v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019. Spotřeby klindamycinu pro p. o. i parenterální podání měly vzrůstající charakter. Spotřeba klindamycinu pro p. o. podání dosáhla v roce 2019 hodnoty 0,3769 DDD/TID a parentálního klindamycinu 0,0462 DDD/TID. Parenterální linkomycin přestal být obchodován v ČR v roce 2015, linkomycin pro p. o. podání v roce 2014.

**Tabulka 13 Spotřeba linkosamidů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Klindamycin p. o. (J01FF01) (DDD/TID)	Linkomycin p. o. (J01FF02) (DDD/TID)	Klindamycin parenterální (J01FF01) (DDD/TID)	Linkomycin parenterální (J01FF02) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	0,1453	0,0185	0,0177	0,0087	0,1901
2006	0,1832	0,0169	0,0185	0,0078	0,2264
2007	0,2069	0,0160	0,0210	0,0078	0,2516
2008	0,1990	0,0181	0,0237	0,0078	0,2485
2009	0,2023	0,0176	0,0254	0,0073	0,2526
2010	0,2118	0,0188	0,0266	0,0076	0,2648
2011	0,2257	0,0153	0,0295	0,0076	0,2782
2012	0,2329	0,0130	0,0292	0,0081	0,2833
2013	0,2624	0,0058	0,0298	0,0068	0,3048
2014	0,2958	0,0000	0,0351	0,0032	0,3341
2015	0,3213		0,0405	0,0000	0,3619
2016	0,3467		0,0418		0,3885
2017	0,3602		0,0397		0,3998
2018	0,3665		0,0441		0,4106
2019	0,3769		0,0462		0,4231

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.9. Spotřeba aminoglykosidových ATB (J0G)

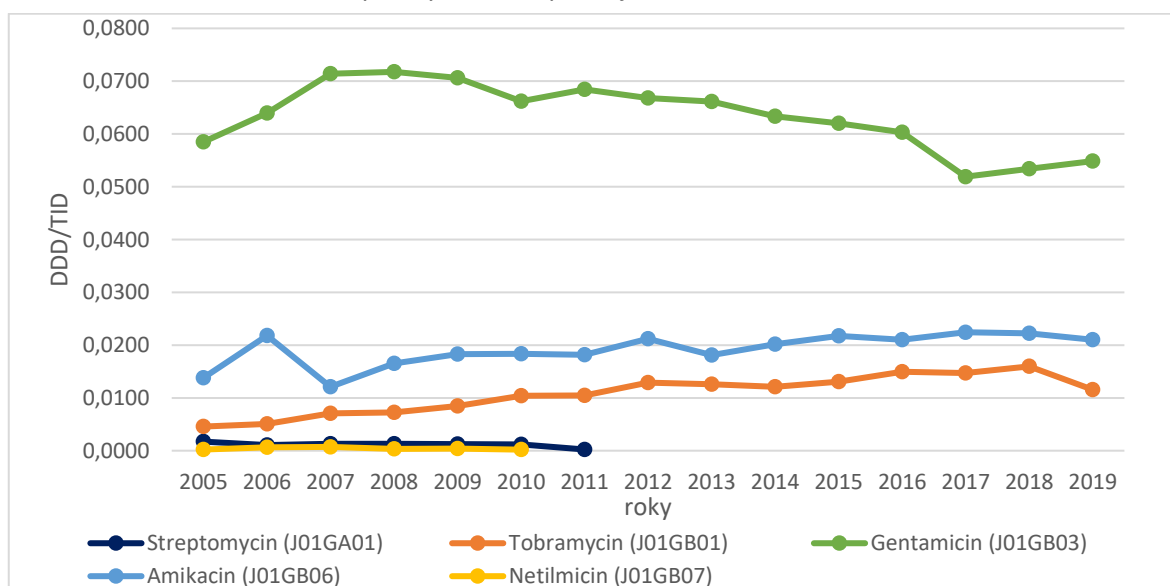
Tabulka 14 popisuje celkovou spotřebu aminoglykosidových ATB v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019

**Tabulka 14 Celková spotřeba aminoglykosidových ATB a nejčastěji používaného zástupce v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Gentamicin (J01GB03) (DDD/TID)	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	0,0585	0,0788
2006	0,0640	0,0925
2007	0,0714	0,0926
2008	0,0718	0,0972
2009	0,0706	0,0991
2010	0,0662	0,0963
2011	0,0684	0,0973
2012	0,0668	0,1009
2013	0,0661	0,0968
2014	0,0633	0,0956
2015	0,0620	0,0968
2016	0,0603	0,0962
2017	0,0519	0,0890
2018	0,0534	0,0916
2019	0,0548	0,0874

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 16 zobrazuje trendy spotřeb aminoglykosidových ATB v ČR v letech 2005–2019. Nejpoužívanějším zástupcem byl gentamicin. Jeho spotřeba v roce 2019 dosáhla 0,0548 DDD/TID. Druhým nejpoužívanějším byl amikacin. Jeho spotřeba v roce 2019 dosáhla 0,0210 DDD/TID. Třetím nejpoužívanějším byl tobramycin jeho spotřeba činila 0,0115 DDD/TID. Netilmicin přestal být v ČR obchodován v roce 2010, streptomycin o rok později.



**Graf 16 Trendy spotřeb aminoglykosidových ATB v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.10. Spotřeba fluorochinolonových ATB (J01M)

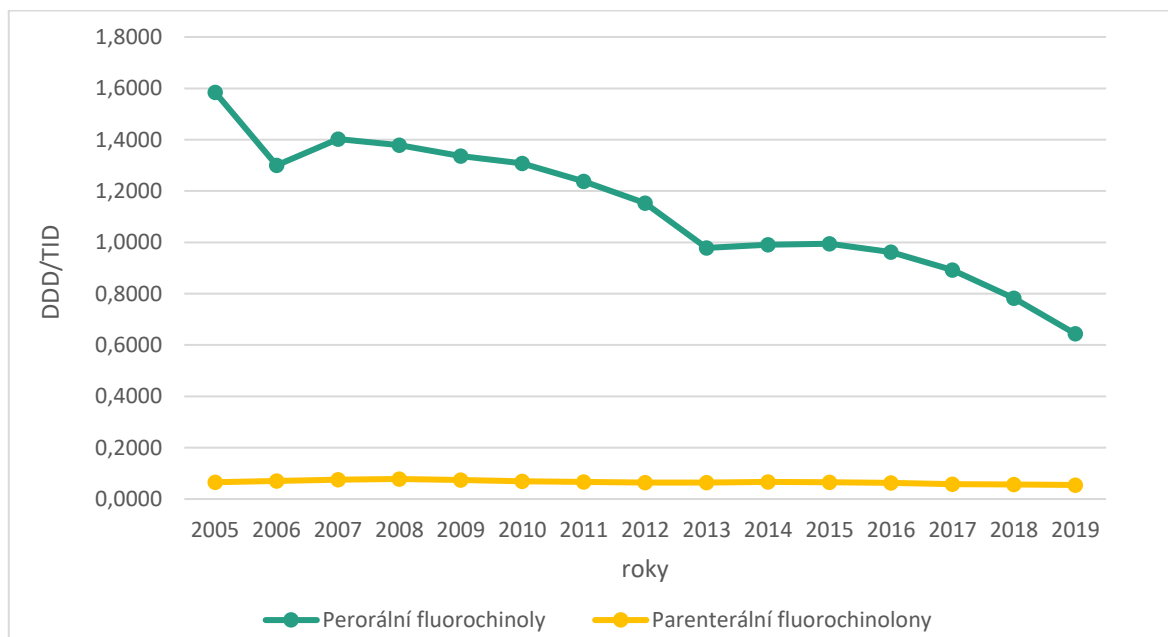
Tabulka 15 zobrazuje celkovou spotřebu fluorochinolonových ATB v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019

Tabulka 15 Celková spotřeba fluorochinolonových ATB v ČR v letech 2005–2019

Rok	Celková spotřeba (DDD/TID)
2005	1,6585
2006	1,3743
2007	1,4825
2008	1,4617
2009	1,4238
2010	1,3979
2011	1,3027
2012	1,2182
2013	1,0459
2014	1,0626
2015	1,0697
2016	1,0334
2017	0,9573
2018	0,8234
2019	0,6832

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 17 zobrazuje trendy spotřeb fluorochinolonů pro p. o. a parenterální podání v ČR v letech 2005–2019. Spotřeba fluorochinolonů pro p. o. podání od roku 2007 významně klesala. V roce 2019 spotřeba dosahovala 0,6283 DDD/TID. Spotřeba parenterálně podávaných fluorochinolonů v analyzovaném období klesala velmi mírně a v roce 2019 dosáhla hodnoty 0,0549 DDD/TID.



Graf 17 Trendy spotřeb fluorochinolonů pro p. o. a parenterální podání v ČR v letech 2005–2019

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, p. o. – perorální, TID – tisíc obyvatel za den.

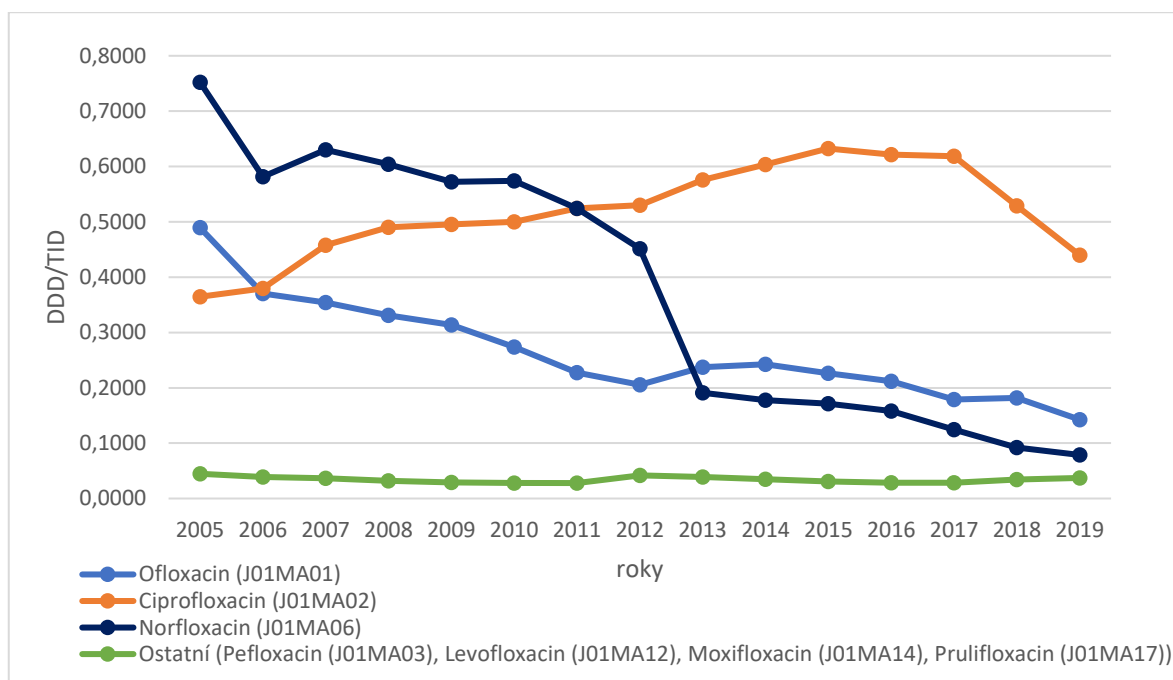
Tabulka 16 popisuje spotřeby hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v jednotlivých letech od roku 2005 do roku 2019.

**Tabulka 16 Spotřeby hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019**

Rok	Ofloxacin (J01MA01) (DDD/TID)	Ciprofloxacín (J01MA02) (DDD/TID)	Norfloxacin (J01MA06) (DDD/TID)	Ostatní zástupci (DDD/TID)
2005	0,4892	0,3723	0,7523	0,0447
2006	0,3702	0,3837	0,5813	0,0391
2007	0,3540	0,4616	0,6303	0,0365
2008	0,3310	0,4947	0,6040	0,0320
2009	0,3139	0,5083	0,5726	0,0290
2010	0,2739	0,5216	0,5743	0,0281
2011	0,2268	0,5245	0,5233	0,0281
2012	0,2043	0,5330	0,4505	0,0419
2013	0,2361	0,5805	0,1904	0,0389
2014	0,2414	0,6103	0,1769	0,0347
2015	0,2255	0,6433	0,1703	0,0307
2016	0,2109	0,6322	0,1575	0,0287
2017	0,1777	0,6275	0,1237	0,0284
2018	0,1806	0,5152	0,0912	0,0344
2019	0,1417	0,4268	0,0774	0,0373

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den, Ostatní – pefloxacin (J01MA03), levofloxacin (J01MA12), moxifloxacin (J01MA14), prulifloxacin (J01MA17).

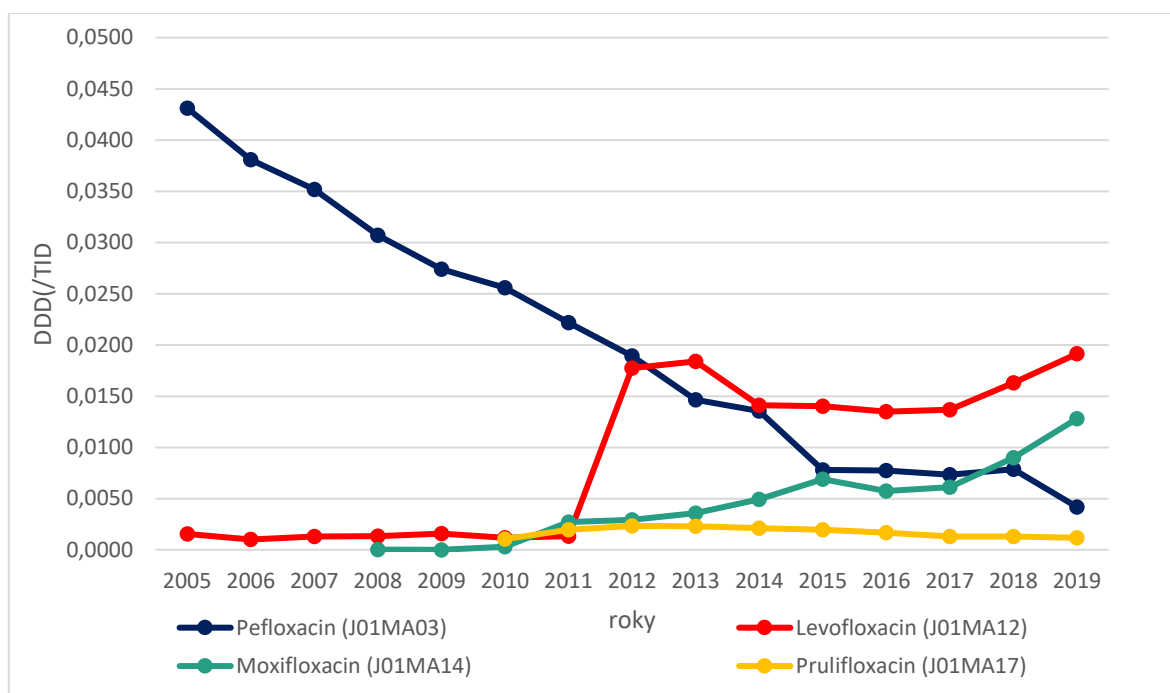
Graf 18 zobrazuje trendy spotřeb hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019. Významný pokles spotřeby norfloxacinu nastal v roce 2013. V roce 2012 jeho spotřeba činila 0,4505 DDD/TID, v roce 2013 už pouze 0,1904 DDD/TID. Od roku 2015 se výrazně snižovala i spotřeba ciprofloxacínu. Spotřeba ofloxacinu mírně klesala od roku 2014.



**Graf 18 Trendy spotřeb hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 19 zobrazuje trendy spotřeb ostatních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019. Moxifloxacin se v ČR začal obchodovat až v roce 2008, prulifloxacin v roce 2010. V průběhu celého období docházelo k poklesu spotřeby pefloxacinu. Na začátku analyzovaného období spotřeba dosahovala hodnoty 0,0431 DDD/TID, v roce 2019 spotřeba činila už pouze 0,0042 DDD/TID. Během analyzovaného období došlo k nárůstu spotřeby levofloxacinu a moxifloxacinu. Spotřeba levofloxacinu v roce 2019 činila 0,0191 DDD/TID a moxifloxacinu 0,0128 DDD/TID. Spotřeba prulifloxacinu v roce 2019 činila pouze 0,0012 DDD/TID.

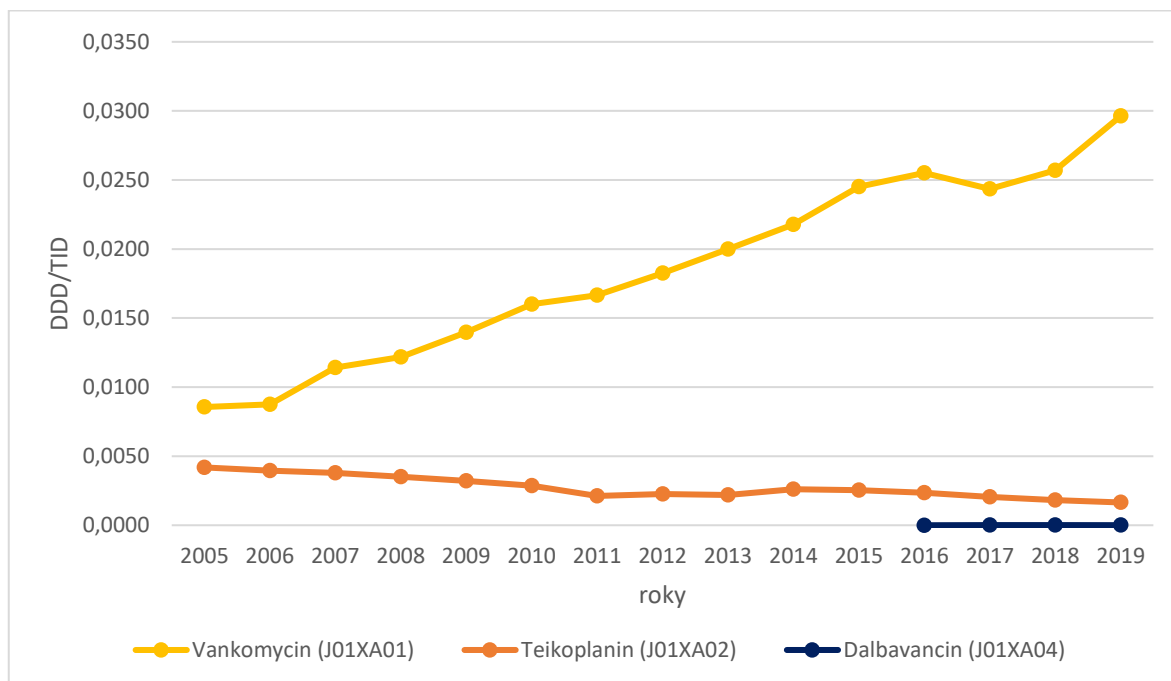


**Graf 19 Trendy spotřeb ostatních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.11. Spotřeba jiných ATB (J01X)

Graf 20 zobrazuje trendy spotřeb glykopeptidových ATB v ČR v letech 2005–2019. Spotřeba vankomycinu měla vzrůstající charakter, pouze v roce 2017 došlo k jejímu mírnému poklesu. V roce 2019 dosáhla spotřeba vankomycinu hodnoty 0,0296 DDD/TID. Spotřeba teikoplaninu během analyzovaného období klesala a v roce 2019 činila 0,0017 DDD/TID. Dalbavancin je obchodován v ČR od roku 2016, ale jeho spotřeba je velmi nízká. V roce 2019 činila 26,9973 DDD.



**Graf 20 Trendy spotřeb glykopeptidových ATB v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.



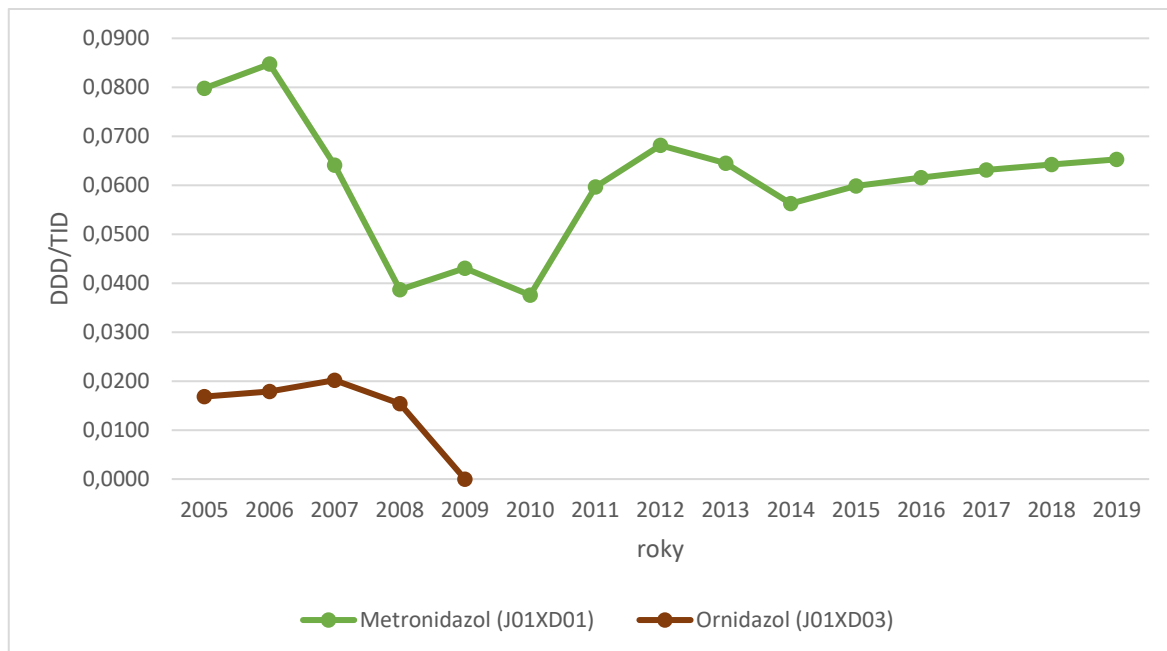
Graf 21 zobrazuje trend spotřeb polymyxinů v ČR v letech 2005–2019. Jediným obchodovaným zástupcem polymyxinů byl kolistin. Jeho spotřeba dosáhla maxima v roce 2012, kdy činila 0,0211 DDD/TID. Do roku 2014 spotřeba kolistinu klesala a poté opět vzrůstala. V roce 2019 dosáhla hodnoty 0,0062 DDD/TID.



**Graf 21 Trend spotřeb polymyxinů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

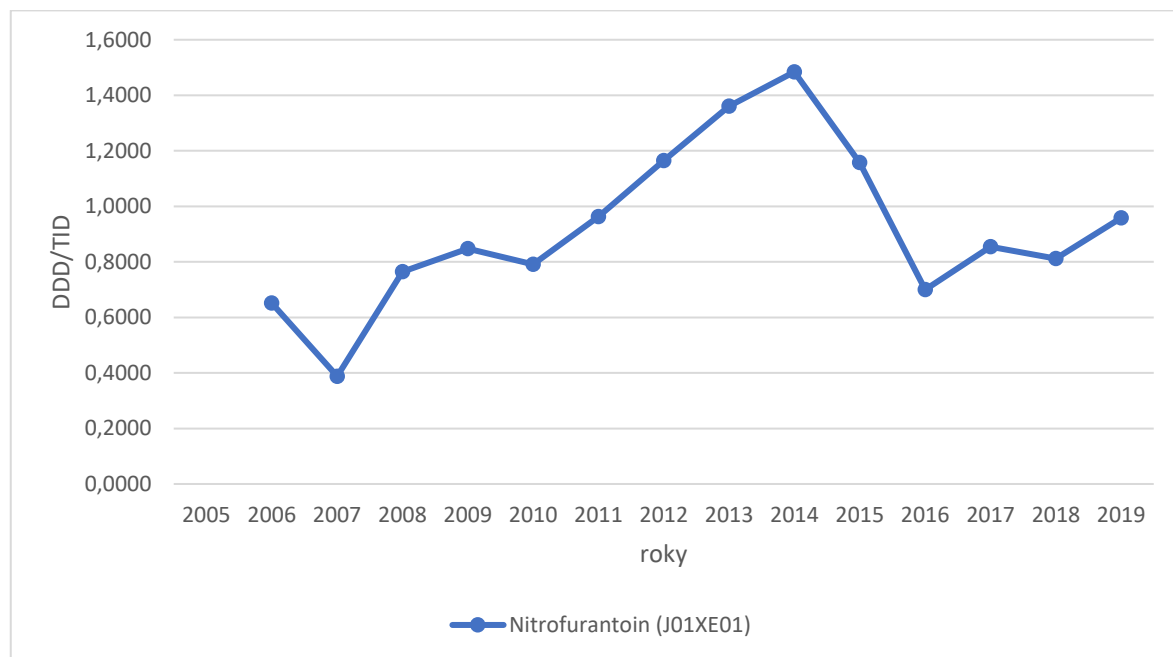
Graf 22 zobrazuje trendy spotřeb imidazolových derivátů v ČR v letech 2005–2019. Maximum spotřeby metronidazolu bylo v roce 2006, kdy spotřeba činila 0,847 DDD/TID. Poté docházelo k poklesu jeho spotřeby s minimem v roce 2010, kdy spotřeba dosáhla 0,0376 DDD/TID. Poté opět docházelo k vzrůstu spotřeby a poklesu od roku 2013. Od roku 2015 spotřeba opět vzrůstala a v roce 2019 dosáhla hodnoty 0,0653 DDD/TID. Ornidazol přestal být v ČR obchodován v roce 2009.



**Graf 22 Trendy spotřeb imidazolových derivátů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

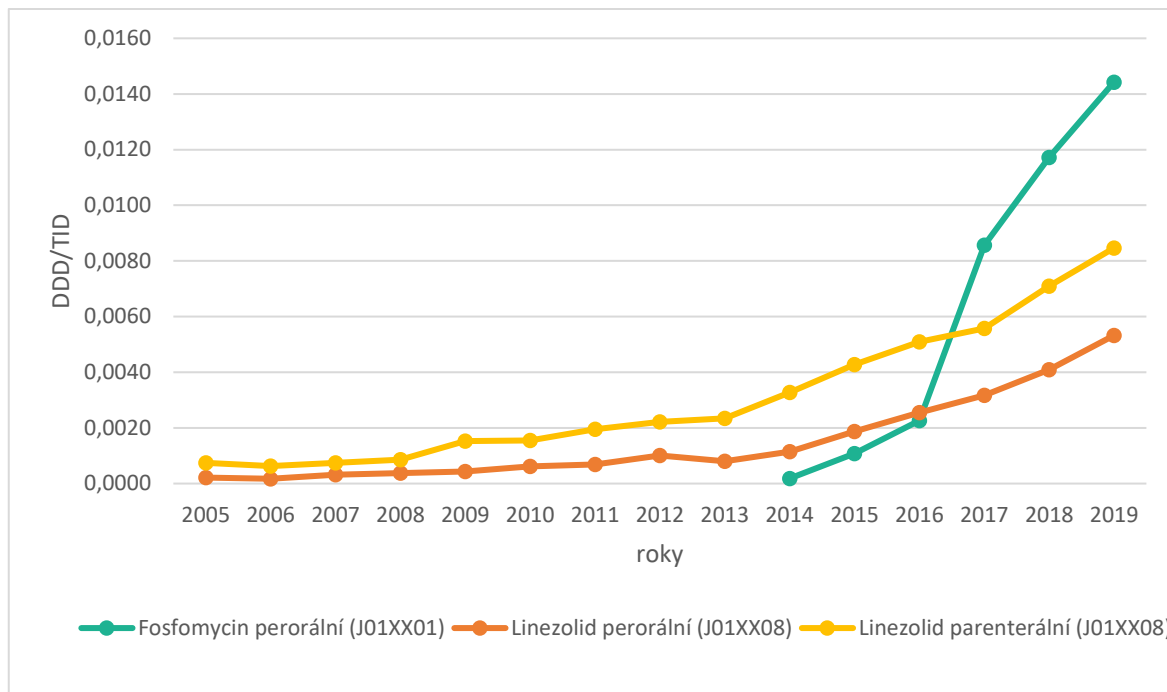
Graf 23 zobrazuje trend spotřeb nitrofuranových derivátů v ČR v letech 2005–2019. Jediným jejich obchodovaným zástupcem byl nitrofurantoin. Jeho spotřeba dosáhla maxima v roce 2014, kdy činila 1,4840 DDD/TID. Do roku 2016 docházelo k poklesu jeho spotřeby a poté opět jeho spotřeba vystoupala a v roce 2019 dosáhla hodnoty 0,9578 DDD/TID.



**Graf 23 Trend spotřeb nitrofuranových derivátů v ČR v letech 2005–2019**

ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 24 zobrazuje trendy spotřeb jiných ATB v ČR v letech 2005–2019. Linezolid pro p. o. i parenterální podání měl během analyzovaného období vzrůstající charakter. Hodnota spotřeby linezolidu k p. o. podání dosáhla 0,0053 DDD/TID a hodnota parenterálně podávaného 0,0085 DDD/TID. Fosfomycin byl uveden na trh v ČR v roce 2014 a jeho spotřeba od té doby vzrůstala, v roce 2019 dosáhla 0,0144 DDD/TID.



**Graf 24 Trendy spotřeb jiných ATB v ČR v letech 2005–2019**

ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

### 3.2.12. Relativními indikátory kvality spotřeb ATB

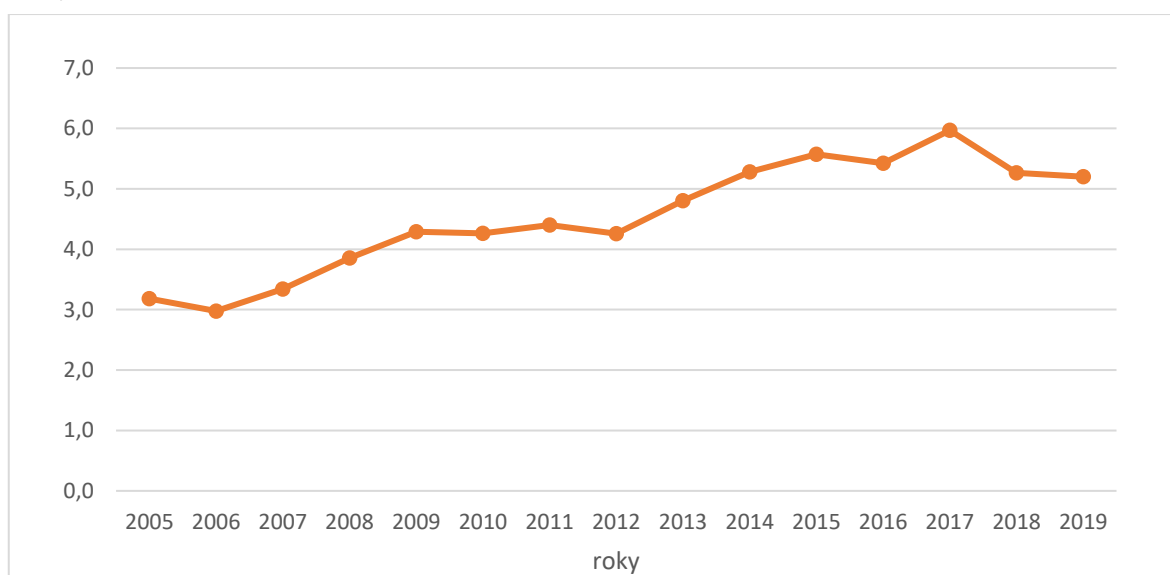
Tabulka 17 popisuje poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým a DDD/TID ATB s úzkým spektrem v ČR v letech 2005–2019.

**Tabulka 17 Poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým a DDD/TID ATB s úzkým spektrem**

Rok	CR	DC	DD	F-FA01	Celkem (široké spektrum)	CE	DB	FA01	Celkem (úzké spektrum)	Široké /Úzké
2005	3,3455	1,0129	0,0611	3,2942	7,7137	2,1638	0,2523	0,0094	2,4255	3,2
2006	2,9757	0,8479	0,0599	2,8306	6,7141	2,0878	0,1609	0,0062	2,2549	3,0
2007	3,3550	1,0474	0,0664	3,4197	7,8884	2,1937	0,1672	0,0002	2,3611	3,3
2008	3,6355	1,2667	0,0703	3,5392	8,5117	2,0480	0,1591		2,2071	3,9
2009	3,7016	1,3501	0,0767	3,7228	8,8512	1,9141	0,1487		2,0628	4,3
2010	3,7337	1,2230	0,0835	3,5750	8,6151	1,8783	0,1419		2,0202	4,3
2011	3,8576	1,3785	0,0849	3,7936	9,1147	1,9402	0,1302		2,0704	4,4
2012	3,7078	1,4000	0,0748	3,5990	8,7815	1,9420	0,1207		2,0627	4,3
2013	4,1252	1,7317	0,0803	4,0219	9,9591	1,9524	0,1208		2,0731	4,8
2014	4,2777	1,9665	0,0922	4,0557	10,3922	1,8545	0,1140		1,9685	5,3
2015	4,6830	2,1723	0,0989	4,2187	11,1729	1,8911	0,1143		2,0054	5,6
2016	4,3843	2,1767	0,1058	3,7256	10,3924	1,8140	0,1015		1,9155	5,4
2017	4,7881	2,2782	0,1053	3,8134	10,9850	1,7475	0,0932		1,8407	6,0
2018	3,3401	2,3468	0,1219	3,7953	9,6041	1,7283	0,0960		1,8242	5,3
2019	3,3709	2,2194	0,1338	3,5871	9,3112	1,6892	0,1016		1,7908	5,2

ATB – antibiotikum, CE – peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz, J01CR – kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz., DB – cefalosporiny I. generace, DC – cefalosporina II. generace, DD – cefalosporiny III generace, DDD – definovaná denní dávka, F – makrolidy, linkosamidy, streptograminy, FA01 – erythromycin, TID – tisíc obyvatel za den.

Graf 25 zobrazuje poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým spektrem a DDD/TID ATB s úzkým spektrem. Poměr mezi spotřebou širokospektrých ATB a ATB s úzkým spektrem v roce 2005 činil 3,2. Postupně vystoupal a v roce 2017 činil 6,0. Od tohoto roku klesal a v roce 2019 se zastavil na 5,2.



**Graf 25 Poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým a ATB s úzkým spektrem**

ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den.

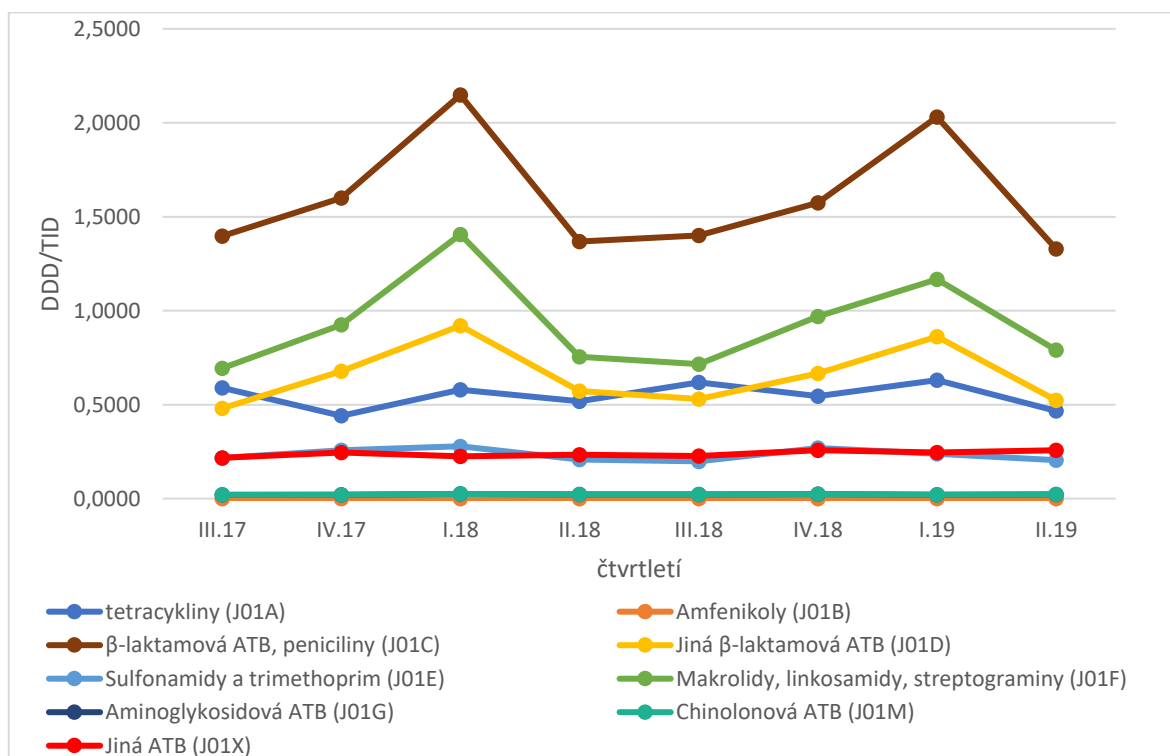
Tabulka 18 popisuje míru kolísání celkové spotřeby ATB J01 v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019. Míra kolísání celkové spotřeby ATB J01 v letech 2017/2018 byla 32,33 % a v letech 2018/2019 29,7 %.

**Tabulka 18 Míra kolísání celkové spotřeby ATB J01 v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019**

Období	letní čtvrtletí III.17, II. 18	zimní čtvrtletí IV.17, I.18	letní čtvrtletí III.18, II. 19	zimní čtvrtletí IV.18, I.19
Spotřeba ATB J01 (DDD/TID)	7,7343	10,2344	7,6446	9,9186
Míra kolísání	32,33 %		29,75 %	

ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den.

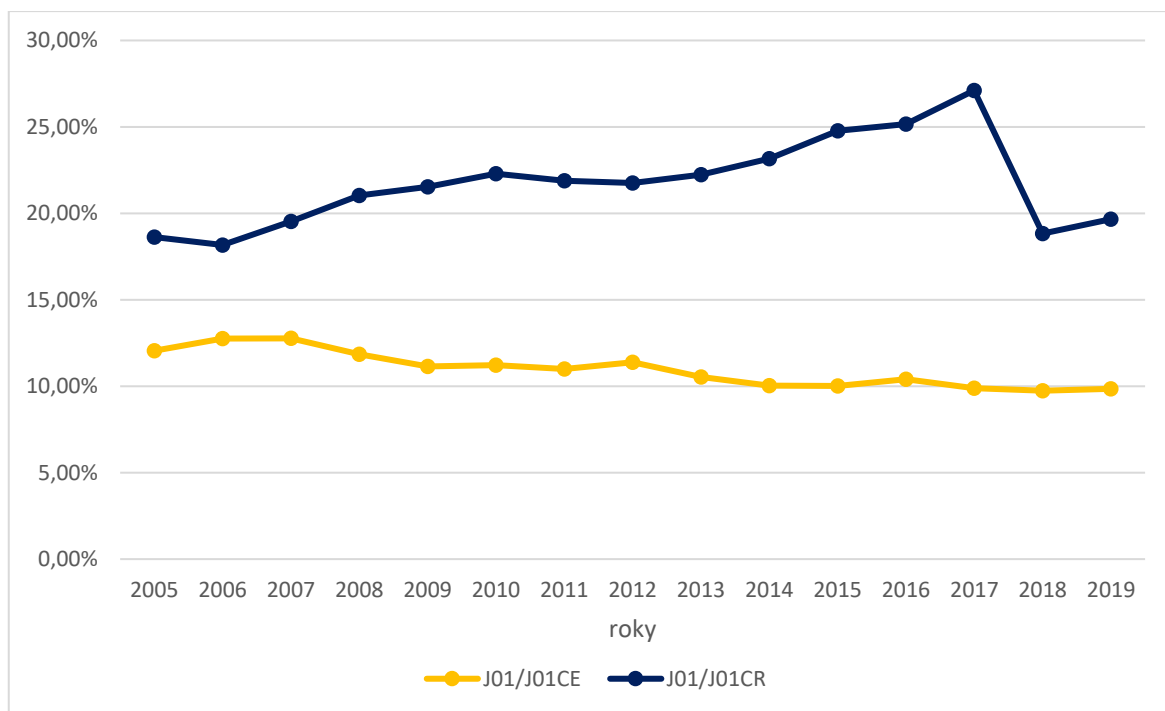
Graf 26 zobrazuje sezonní spotřebu skupin ATB J01 v DDD/TID v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019. Nejvýznamnější sezonní rozdíly spotřeby vykazovala β-laktamová ATB (peniciliny), makrolidy, linkosamidy, streptograminy a jiná β-laktamová ATB. V menší míře také tetracykliny.



**Graf 26 Sezonní spotřeba skupin ATB J01 v DDD/TID v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019**

ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den.

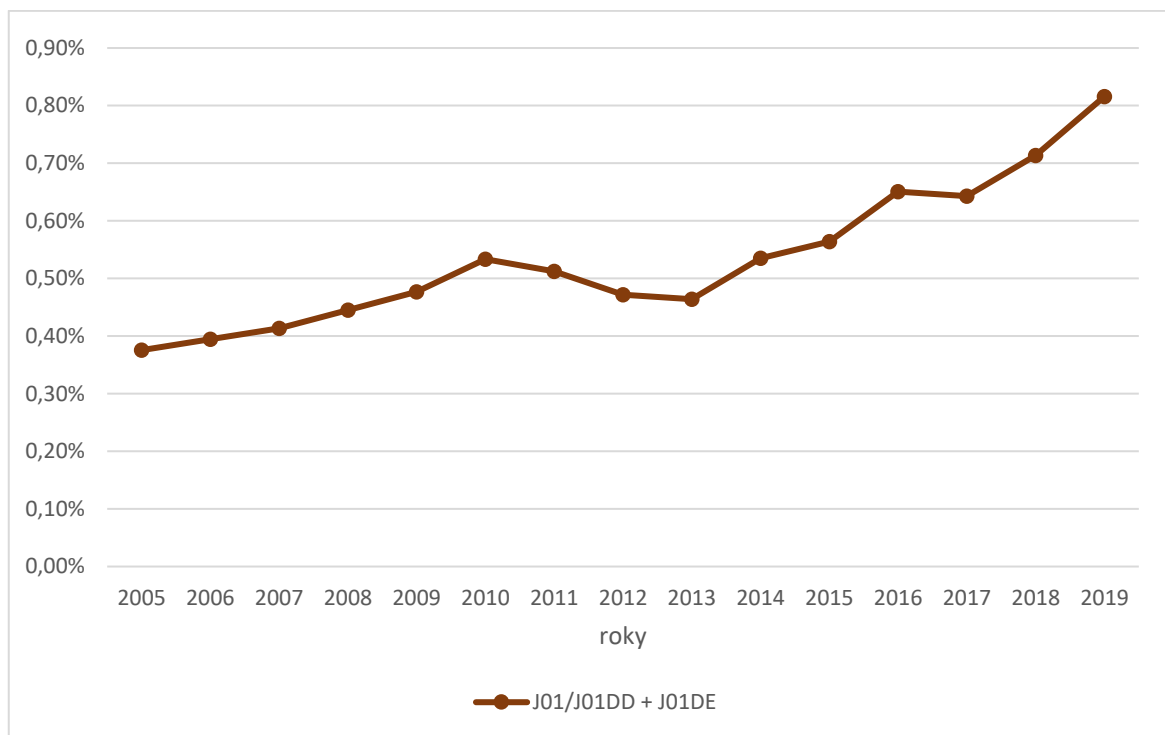
Graf 27 zobrazuje procentuální poměr spotřeby penicilinů citlivých k působení  $\beta$ -laktamáz k celkové spotřebě ATB J01 a % poměr spotřeby kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz k celkové spotřebě ATB J01. Poměr spotřeby penicilinů citlivých k působení  $\beta$ -laktamáz k celkové spotřebě ATB J01 klesal a v roce 2019 činil 9,85 %. Poměr spotřeby kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz k celkové spotřebě ATB J01 stoupal do roku 2017, kdy činil 27,11 %. V roce 2018 došlo k poklesu na 18,83 % a v roce 2019 činil 19,67 %.



**Graf 27 Poměr spotřeby J01CE k celkové spotřebě ATB J01 a poměr spotřeby J01CR k celkové spotřebě ATB J01**

ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01CE – peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz, J01CR – kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz.

Graf 28 zobrazuje procentuální poměr spotřeby cefalosporinů III. generace a IV. generace k celkové spotřebě ATB J01. Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace a IV. generace k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období vzrostl a v roce 2019 dosáhl hodnoty 0,82 %.

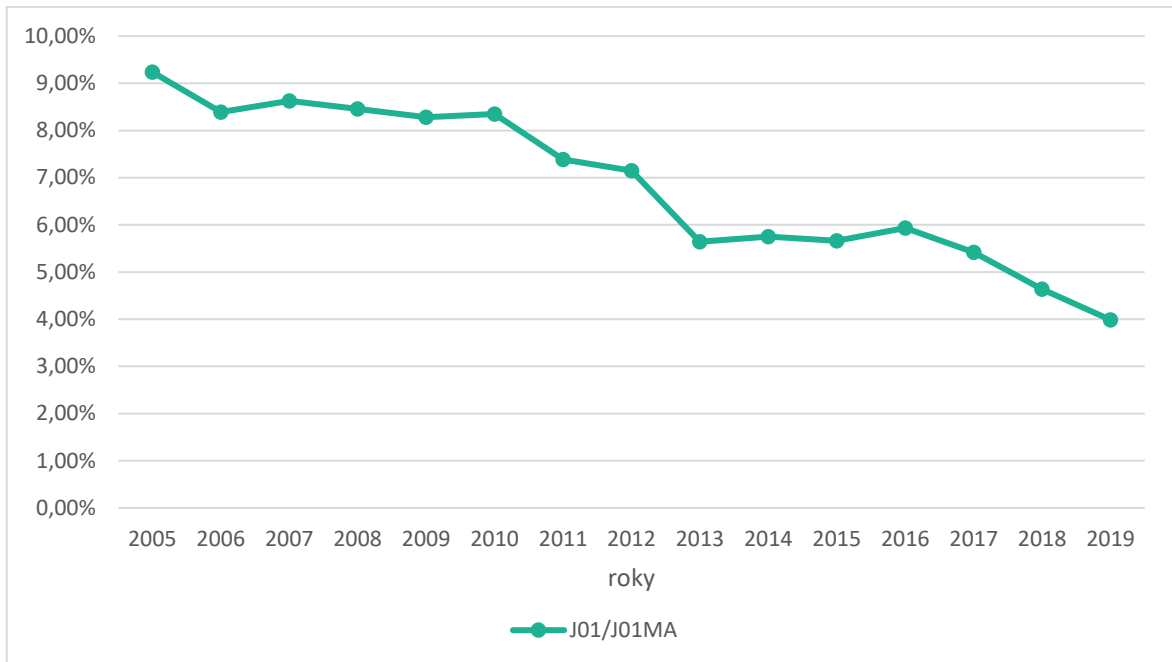


**Graf 28 Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace (J01DD) a IV. generace (J01DE) k celkové spotřebě ATB J01**

ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01DD – cefalosporiny III. generace, J01DE – cefalosporiny IV. generace.



Graf 29 zobrazuje poměr spotřeby fluorochinolonů k celkové spotřebě ATB J01. Poměr spotřeby fluorochinolonů k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období klesal a v roce 2019 se zastavil na 3,99 %.



**Graf 29 poměr spotřeby fluorochinolonů (J01MA) k celkové spotřebě ATB J01**

ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01MA – fluorochinolony.

### 3.3. Diskuze

Spotřeba ATB koreluje s mírou nárustu rezistence, proto lze považovat redukci spotřeby většiny skupin ATB jako jedno z vhodných opatření prevence vzniku a šíření ATB rezistence. Spotřeba ATB J01 v průběhu analyzovaného období dosáhla maxima v roce 2015, kdy činila 20,8089 DDD/TID. V průběhu následujících let spotřeba ATB J01 klesala a v roce 2019 její hodnota činila 16,8711 DDD/TID. Dle zprávy ECDC z roku 2018, která hodnotí spotřebu ATB J01 v Evropě, se jedná o mírně podprůměrnou hodnotu, protože průměrná spotřeba ATB J01 v Evropě byla v roce 2018 20,1 DDD/TID. Nejnižší hodnoty spotřeby ATB J01 v roce 2018 dosáhlo Nizozemí se spotřebou 9,7 DDD/TID a Estonsko se spotřebou 11,8 DDD/TID. Je tedy zjevné, že další snižování spotřeby ATB v ČR v nadcházejících letech je reálné. Naopak nejvyšší spotřebou dlouhodobě dominovalo Řecko. Jeho spotřeba ATB J01 v roce 2018 dosáhla hodnoty 34,0 DDD/TID.<sup>104</sup> Zároveň Řecko patří mezi státy s vysokým nárustem počtu rezistentních bakterií.<sup>106</sup>

V průběhu analyzovaného období docházelo k mírnému nárustu podílu spotřeby ATB určených k parenterálnímu podání vůči ATB určených k p. o. podání. Na začátku analyzovaného období tvořila parenterální ATB 4,31 %, v roce 2019 6,44 %. Takto malé zvýšení spotřeby mohlo být způsobeno změnou přístupu lékařů k léčbě středně těžkých infekcí, rozšířením používání ATB jako profylaxe chirurgických výkonů, nástupem finančně dostupnějších parenterálních ATB, možností využití TDM atd. Spotřeba parenterálních ATB mohla být mírně nižší v důsledku toho, že v praxi mohly být některé léčivé přípravky obsahující vankomycin nebo teikoplanin podány p. o. ve většině případů v rámci off-label indikace.

Nejnižší náklady na ATB J01 se vyskytly v roce 2016, kdy dosahovaly 1 457 mil. Kč. Snižování nákladů mohlo být rovněž způsobeno vstupem nových generických léčivých přípravků na trh. Od tohoto roku nastal nárůst nákladů na ATB J01 a v roce 2019 náklady dosáhly hodnoty 1 702 mil. Kč. K nárustu nákladů došlo od roku 2016 i přesto, že v tomto období docházelo k poklesu spotřeby ATB J01. K výkyvům cen mohly přispívat i revize cen a úhrad ATB.

K nárustu nákladů od roku 2017 mohlo dojít v důsledku zvyšování cen léčivých přípravků, využívání inovativních léčivých přípravků i zvýšení používání parenterálních forem ATB, které jsou finančně náročnější. Z hlediska ceny 1 DDD byla v roce 2019 nejvíce finančně náročná léčba amfenikoly. Cena jejich 1 DDD byla 207,93 Kč. Druhou nejdražší byla skupina aminoglykosidových ATB, jejichž cena 1 DDD byla 136,67 Kč. Z hlediska ceny 1 DDD jsou nejlevnější ATB, která jsou na trhu již několik let a jsou běžně používána, patří mezi ně tetracykliny, sulfonamidy, makrolidy, fluorochinolony a peniciliny.

Ve skupině tetracyklinů došlo k poklesu spotřeby. Hodnota spotřeby v roce 2005 byla 3,0855 DDD/TID, v roce 2019 už pouze 2,0931 DDD/TID. Výhodou tetracyklinů je jejich účinnost i proti intracelulárním patogenům, bohužel jejich používání naráží na omezení dána jejich kontraindikacemi, mezi které patří např. gravidita, laktace, věk do 8 let.<sup>2</sup> Kromě toho mezi nejčastější a velice nepříjemné nežádoucí účinky tetracyklinů patří GIT obtíže, kterými

jsou epigastrická bolest, nauzea zvracení, anorexie, průjem, ulcerace jícnu a kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Opomenout nelze ani riziko fototoxicity, kterému lze zejména v letních měsících a dlouhodobém užívání těchto ATB velmi obtížně preventivně předcházet.<sup>107</sup>

Spotřeba chloramfenikolu se v analyzovaném období snížila z 0,0053 DDD/TID v roce 2005 na 0,0011 DDD/TID v roce 2007, poté došlo k jejímu nárůstu a v roce 2019 činila spotřeba chloramfenikolu 0,0018 DDD/TID. Jedná se o účinnou látku, která byla v daném období obchodována pouze v pár léčivých přípravcích. Chloramfenikol nebyl často používán z důvodu závažných nežádoucích účinků a vysoké ceny.<sup>76</sup> Zároveň je potřeba pro jeho použití mít souhlas ATB střediska.<sup>108</sup>

Nejpoužívanější skupinou ATB v průběhu celého analyzovaného období byla  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny). V roce 2005 jejich spotřeba dosahovala 8,1104 DDD/TID, v roce 2019 jejich spotřeba činila 6,0003 DDD/TID. V roce 2018 byla dle ECDC průměrná spotřeba  $\beta$ -laktamových ATB (penicilinů) v Evropě 8,1 DDD/TID. Peniciliny jsou stále lékem volby u mnoha bakteriálních infekcí. Státy s celkově nízkou spotřebou ATB, které současně preferují používání základních penicilinů, mají celkově velmi nízkou frekvenci výskytu ATB rezistence.<sup>107</sup> V ČR bohužel docházelo k nahrazování základních penicilinů ostatními peniciliny. Například spotřeba p. o. podávaného fenoxymethylpenicilinu v roce 2005 dosahovala hodnoty 1,6681 DDD/TID a v roce 2019 pouze 1,3459 DDD/TID.<sup>104</sup> Nevýhodou penicilinů např. fenoxymethylpenicilinu může být dávkové schéma, které obvykle vyžaduje podání po 6 nebo 8 h.<sup>109</sup> Zároveň se uvádí, že  $\beta$ -laktamová ATB patří mezi léčiva, která nejčastěji způsobují lékovou alergii. Přitom alergologické vyšetření prokazuje alergii pouze u malé části pacientů. Dokonce se předpokládá, že špatně diagnostikováno je 9 z 10 pacientů. Dle novějších studií, dochází k přehodnocování i rizika zkřížených alergií mezi peniciliny a ostatními  $\beta$ -laktamy. Pokud je pacient alergický na peniciliny, riziko zkřížené alergie vůči cefalosporinům I. generace je nižší než 10 % a u ostatních  $\beta$ -laktamových ATB je riziko ještě nižší.<sup>3</sup> Tito pacienti jsou následně zbytečně léčeni ATB 2. volby, která mohou být méně účinná, mohou mít více nežádoucích účinků, a obvykle mívají i vyšší cenu. Proto je důležité, aby do budoucna lékaři u pacienta dbali na správnou diagnostiku alergie na  $\beta$ -laktamová ATB.<sup>110</sup>

Spotřeba cefalosporinů vzrostla z 1,3326 DDD/TID v roce 2005 na 2,4609 DDD/TID v roce 2019. V evropském měřítku se jedná o nadprůměrnou hodnotu, protože průměrná spotřeba cefalosporinů v Evropě v roce 2018 činila 2,0 DDD/TID.<sup>104</sup> Cefalosporiny pro p. o. podání mohly být nesprávně indikovány jako náhrada za jiná ATB při léčbě infekcí močových cest a respiračních infekcí. Z cefalosporinů pro p. o. podání došlo k prudkému nárůstu spotřeby cefuroximu-axetilu z 0,7390 DDD/TID v roce 2005 na 2,0092 DDD/TID v roce 2019. Lze předpokládat, že ke zvýšení spotřeby došlo také v důsledku jeho používání jako náhrady fenoxymethylpenicilinu a amoxicilinu při léčbě respiračních infekcí.<sup>111</sup>

Navíc k největšímu zvýšení spotřeby cefuroximu-axetilu docházelo v letech 2013 až 2015, kdy mohl být nevhodně používán jako náhrada za norfloxacin a nitrofurantoin při terapii infekcí močových cest. Cefuroxim-axetil by měl být alternativní volbou, pokud nelze použít ATB z 1. volby, kterými

jsou nitrofurantoin, trimethoprim a kotrimoxazol. Všechny ostatní p. o. cefalosporiny vykazovaly v analyzovaném období pokles spotřeby.<sup>112</sup>

Nejpoužívanějším parenterálním cefalosporinem byl cefazolin, který je často indikován jako profylaxe chirurgických zákroků. V roce 2019 byla jeho spotřeba 0,0750 DDD/TID. V průběhu analyzovaného období docházelo k vzestupu spotřeb parenterálně podávaných cefalosporinů III. generace. Může se jednat o signál zvyšování podílu rezistentních kmenů patogenů.<sup>111</sup>

Celková spotřeba karbapenemů během analyzovaného období vzrůstala. V roce 2019 dosáhla hodnoty 0,0734 DDD/TID. Nejvyšší spotřebu měl meropenem, jehož spotřeba vzrůstala do roku 2017, kdy dosáhla 0,0745 DDD/TID, další rok se snížila a v roce 2019 se hodnota spotřeby zvýšila na 0,0661 DDD/TID. Karbapenemy jsou ATB s širokým spektrem účinku, která jsou odolná vůči působení  $\beta$ -laktamáz. Měly by být používány jako záložní ATB pro závažné infekce způsobené bakteriemi, které tvoří široké  $\beta$ -laktamázy a infekcí způsobených širokým spektrem bakterií. Bohužel vzhledem k nárůstu rezistentních nozokomiálních kmenů v prostředí nemocniční péče, je třeba tato ATB stále častěji podávat i v méně obvyklých situacích.<sup>1</sup> Monobaktam aztreonam přestal být v ČR obchodován v roce 2008, do té doby nebyl lékem volby ani u jedné indikace.

Spotřeba trimethoprimu se mírně snižovala. Mohlo k tomu dojít v důsledku toho, že podání samostatného trimethoprimu s sebou nese vyšší riziko rezistence než podání kombinovaného přípravku kotrimoxazolu. V roce 2005 spotřeba trimethoprimu činila 0,2428 DDD/TID, v roce 2018 0,1133 DDD/TID. Poté došlo v roce 2019 k poklesu na 0,0361 DDD/TID, tento pokles byl ovšem způsoben spíše nedostupností léčivých přípravků obsahujících trimethoprim na českém trhu. V současné době je používání léčivých přípravků obsahujících trimetoprim řešeno v rámci specifického léčebného programu. Během analyzovaného období došlo k mírnému snížení spotřeby p. o. sulfamethoxazol/trimethoprimu a naopak k mírnému zvýšení spotřeby jeho parenterální formy. Pokles spotřeby jeho p. o. formy mohl být způsoben jeho nepříznivými vlastnostmi, kterými jsou jeho kontraindikace pro gravidní ženy, kojící ženy, novorozence, nebo při onemocnění jater a ledvin.<sup>1</sup> Opomenout nelze ani narůstající rezistenci *Escherichia coli* na kotrimoxazol v komunitní i nemocniční sféře.<sup>113</sup> Rovněž u starších a velmi starších pacientů může být podávání zatíženo závažnými nežádoucími účinky (např. těžké kožní reakce, útlum kostní dřeně a trombocytopenie zejména při renální nebo hepatální insuficienci).<sup>114,115</sup>

Makrolidy byly hojně používány z důvodu jejich šíře spektra a nízké incidenci nežádoucích účinků. V ČR jejich spotřeba v roce 2019 dosahovala 3,1640 DDD/TID. Nejúčinnějším makrolidem je erythromycin, avšak jeho podávání bývalo často doprovázeno nauzeou a zvracením. Navíc má významný potenciál mnoha lékových interakcí a není stabilní v kyselém prostředí, což snižuje jeho biologickou dostupnost po p. o. podání.<sup>1</sup> Proto byl postupně vytěsněn novými makrolidy a v ČR přestal být dostupný v roce 2007.

Makrolidy vytvářejí klinicky významné lékové interakce. Jejich schopnost inhibovat cytochrom P450 CYP3A4 klesá v řadě erythromycin, klarithromycin, roxithromycin, spiramycin a azithromycin.<sup>73</sup> V některých zemích se spotřeba skupiny makrolidů, linkosamidů, streptograminů

přibližuje spotřebě penicilinů. Tímto případem je Polsko, kde v roce 2018 spotřeba penicilinů dosahovala 6,8 DDD/TID a spotřeba makrolidů, linkosamidů, streptograminů 6,0 DDD/TID a Slovensko kde v tomto roce činila spotřeba penicilinů 5,0 DDD/TID a makrolidů, linkosamidů, streptograminů 4,7 DDD/TID.<sup>104</sup> Jedná se o nežádoucí trend doprovázený vzestupem rezistence. Například v Polsku v roce 2018 se rezistence *Streptococcus pneumoniae* k makrolidům pohybovala kolem 24,9 % a na Slovensku dokonce kolem 45 %. V ČR se tato hodnota pohybovala kolem 10,1 %.<sup>106</sup>

Během analyzovaného období měl p. o. klarithromycin v ČR nejvyšší spotřebu v roce 2015, kdy jeho spotřeba činila 2,7830 DDD/TID. Od té doby jeho spotřeba mírně klesala a v roce 2019 byla 2,2326 DDD/TID. Nasazení klarithromycinu se musí u každého pacienta posuzovat individuálně, protože kromě toho, že je silným inhibitorem CYP3A4, je klarithromycin i inhibitorem P-glykoproteinu. Což může způsobit zvýšení účinku a nežádoucí účinky u substrátů P-glykoproteinu (např. digoxinu). Klarithromycin potencuje prodloužení QT intervalu, proto není vhodný u pacientů rizikových z tohoto hlediska a u pacientů, kteří již užívají jiná léčiva prodlužující QT interval.<sup>116</sup> Druhým nejpoužívanějším makrolidem byl p. o. azithromycin, jehož spotřeba také dosáhla maxima v roce 2015, kdy činila 0,9539 DDD/TID. Spotřeba p. o. azitromycinu v roce 2019 byla 0,8588 DDD/TID. I přes tento pokles, patří ČR mezi země s mírně nadprůměrnou hodnotou spotřeby makrolidů, streptograminů, linkosamidů. Evropský průměr spotřeby v roce 2018 byl 3,0 DDD/TID. V ČR byla spotřeba této skupiny ATB v roce 2019 3,5871 DDD/TID.<sup>104</sup> Spotřeba parenterální makrolidů v roce 2019 činila 0,0101 DDD/TID, jedná se o poměrně nízkou spotřebu, což by mohlo být způsobeno tím, že se obvykle používají na lehké až středně závažné infekce, které zpravidla nemusí být řešeny parenterálními formami ATB.

Ve skupině linkosamidů docházelo v průběhu analyzovaného období k nárůstu spotřeby p. o. i parenterálního klindamycinu. Jejich spotřeba v roce 2019 souhrnně činila 0,4231 DDD/TID. Klindamycin je ATB, které velmi dobře proniká do mnoha tkání (kromě CNS) a sekretů, ovšem při jeho používání by se nemělo zapomínat na to, že může přispívat k rozvoji rezistence, která je zkřížená s makrolidy. Při dlouhodobém užívání roste riziko kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. Z tohoto důvodu není vhodné ho podávat dětem do 3 let, které obvykle ještě nemají stabilizovanou střevní mikroflóru.<sup>1</sup>

Ve skupině aminoglykosidových ATB se neudály významné změny spotřeb. Jejich spotřeba na začátku analyzovaného období byla 0,0788 DDD/TID a na konci analyzovaného období 0,0874 DDD/TID. Nejpoužívanějším aminoglykosidovým ATB byl gentamicin, jehož spotřeba v roce 2019 činila 0,0548 DDD/TID, na druhém místě byl amikacin se spotřebou 0,0210 DDD/TID. I přes jejich klinicky významné nežádoucí účinky se jedná o skupinu účinných ATB s rychlým nástupem účinku, často využívaných při závažných infekcích v dobře prokrvených tkáních a při sepsi. Aminoglykosidová ATB se začala v průběhu analyzovaného období u většiny infekcí způsobených G-bakteriemi podávat jednou denně. Výsledkem je stejně účinná terapie jako u více dávkového systému s nižšími riziky ototoxicity a nefrotoxicity. Výjimečně se nyní podává více dávek

aminoglykosidových ATB denně při bakteriální meningitidě, endokarditidě, u pacientů se zvýšeným Vd nebo u pacientů se sníženou funkcí ledvin.<sup>117</sup>

Nejvýznamnější změna spotřeby proběhla ve skupině fluorochinolonů. Jejich spotřeba v roce 2005 činila 1,6585 DDD/TID, v roce 2019 už pouze 0,6832 DDD/TID. V návaznosti již na tehdejší dostupná data vydala v roce 2006 a 2019 ČLS JEP konsensy týkající se používání fluorochinolonů, které upozorňovaly na jejich závažné nežádoucí účinky a připomínaly, že se jedná o skupinu ATB, která by měla být používána pouze jako záložní ATB. V roce 2017 Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila omezení používání fluorochinolonů.<sup>118</sup> V těchto letech došlo k znatelnému poklesu spotřeby fluorochinolonů. Prudký pokles spotřeby norfloxacinu nastal v roce 2013, kdy došlo k omezení jeho úhrady a možnosti jeho preskripce. Jeho výdej je od té doby vázán na souhlas ATB střediska. Stalo se tak nejen v důsledku jeho významných nežádoucích účinků ale také z důvodu nárůstu rezistence. Dle údajů ECDC byla v ČR v roce 2017 k fluorochinolonům rezistentní 1/4 invazivních izolátů *Escherichia coli*, 1/2 invazivních izolátů *Klebsiella pneumoniae*, 1/3 invazivních izolátů *Pseudomonas aeruginosa* a téměř všechny invazivní kmeny MRSA. Proto lze klinický účinek této skupiny ATB předpokládat pouze po ověření citlivosti původce infekce k příslušnému fluorochinolonu.<sup>70</sup>

V roce 2012 byla spotřeba norfloxacinu 0,4505 DDD/TID, v roce 2013 už pouze 0,1904 DDD/TID. V důsledku nárůstu rezistence se od roku 2015 výrazně snížila i spotřeba ciprofloxacinu. Podání ciprofloxacinu se musí zvážit s ohledem na to, že s sebou nese riziko hepatopatie a vzniku křečí u pacientů s onemocněním CNS, kteří jsou náchylní k epileptickým záchvatům.<sup>70</sup> Spotřeba ofloxacinu mírně klesala od roku 2014. Moxifloxacin začal být v ČR obchodován až v roce 2008, prulifloxacin v roce 2010. V roce 2012 byla omezena úhrada pefloxacinu, levofloxacinu a moxifloxacinu. Na jejich spotřebě se to významně neprojevilo. Mírný pokles spotřeby pefloxacinu mohl být způsoben jeho nevýhodnými PK vlastnostmi a vyšší četností výskytu nežádoucích účinků. Od roku 2017 docházelo k mírnému nárůstu spotřeby levofloxacinu a moxifloxacinu v důsledku jejich účinnosti a širšího spektra.<sup>70</sup>

Fluorochinolony by měly být vždy indikovány až po zhodnocení zdravotního stavu a celkové farmakoterapie pacienta. Moxifloxacin a v menší míře i ofloxacin, ciprofloxacin a levofloxacin jsou rizikovými léčivy z hlediska prodloužení QT intervalu.<sup>119</sup> Pokles spotřeb fluorochinolonů by měl odrážet změny v indikacích, ve kterých by se měly fluorochinolony nyní používat. Fluorochinolony jsou rezervní léčiva, indikovaná jen výjimečně v situacích, kdy není jiná volba. Fluorochinolony by se neměly používat u infekcí, které není nutné řešit ATB terapií, pokud se jedná o nezávažné infekce, k prevenci cestovatelského průjmu, k prevenci opakujících se močových infekcí a u pacientů, kteří po dřívějším použití fluorochinolonů zaznamenali závažné nežádoucí účinky. Dále by mělo být jejich použití velmi zvažováno u starších osob, pacientů s onemocněním ledvin, po transplantaci orgánů a u pacientů užívajících kortikosteroidy, protože tito pacienti mají vyšší riziko poškození šlach.<sup>118</sup> Závažnost situace mohou dokumentovat hlášení z Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKL. Mezi hlášené závažné nežádoucí účinky, které mohou vést k invaliditě, patřily psychiatrické poruchy a postižení muskuloskeletálního systému.<sup>120</sup>

Do skupiny glykopeptidů patří vankomycin, teikoplanin a dalbavancin. V průběhu analyzovaného období došlo ke zvýšení spotřeby vankomycinu z 0,0086 DDD/TID v roce 2005 na 0,0296 DDD/TID v roce 2019. Hlavními indikacemi pro podání glykopeptidů jsou závažné infekce způsobené G+ bakteriemi rezistentními k  $\beta$ -laktamům a infekce způsobené různými G+ bakteriemi. Nárůst spotřeby může souviset s nárůstem rezistence a jejich používáním na nozokomiální multirezistentní patogeny. Navíc se vankomycin začal používat i p. o. k léčbě infekce způsobeny *Clostridium difficile*. Spotřeba teikoplaninu v průběhu analyzovaného období klesala a v roce 2019 činila 0,0017 DDD/TID. K tomu mohlo docházet v důsledku toho, že teikoplanin má některé méně výhodné vlastnosti jako je pomalejší nástup účinku, než má vankomycin. Zároveň terapie teikoplaninem je poměrně finančně nákladná, navíc se u něj běžně neměří TDM.<sup>1</sup>

Jediným obchodovaným zástupcem polymyxinů v ČR byl kolistin. Jeho spotřeba dosáhla maxima v roce 2012, kdy činila 0,0211 DDD/TID. Do roku 2014 spotřeba kolistinu klesala a poté opět vzrůstala. V roce 2019 dosáhla hodnoty 0,0062 DDD/TID. Evropská agentura pro léčivé přípravky v roce 2014 přehodnotila bezpečnost a účinnost léčivých přípravků obsahujících polymyxinová ATB. Závěrem bylo, že léčivé přípravky obsahující kolistin by měly být vyhrazeny pro léčbu pacientů se závažnými infekcemi způsobenými bakteriemi citlivými ke kolistinu, u kterých jsou jiné léčebné možnosti omezené.<sup>121</sup>

Jediným zástupcem nitrofuranových derivátů obchodovaných v ČR byl nitrofurantoin. Jeho spotřeba dosáhla maxima v roce 2014, kdy činila 1,4840 DDD/TID. Poté do roku 2016 docházelo k poklesu jeho spotřeby a poté opět jeho spotřeba vystoupala. Spotřeba nitrofurantoinu dosáhla v roce 2019 hodnoty 0,9578 DDD/TID. Nárůst jeho spotřeby v letech 2012 až 2014 mohl být spojen s omezením používání norfloxacinu. Od roku 2014 docházelo k poklesu spotřeby, která mohla být způsobena omezenou dostupností nitrofurantoinu na trhu nebo jeho nevhodnou náhradou např. za cefuroxim. Oproti kotrimoxazolu a fluorochinolonovým ATB je míra rezistence patogenů vůči nitrofurantoinu zejména u nezávažných infekcí dolních močových cest velmi nízká.<sup>122</sup> V současné době je dostupnost nitrofurantoinu řešena v ČR v rámci specifického léčebného programu. Nyní dostupný léčivý přípravek je navíc dle hlášení na SÚKL méně tolerován ze strany pacientů, lze proto předpokládat změny v jeho používání v běžné praxi. Vedle GIT nežádoucích účinků může sehrát roli i fakt, že dostupný léčivý přípravek je třeba podávat po 6 h, což přináší oproti jiným terapeutickým variantám v léčbě infekcí dolních močových cest menší komfort pro pacienty, který by se mohl projevit jejich nižší adhezencí k léčbě.<sup>120</sup>

Fosfomycin byl v ČR zaveden na trh v roce 2014 a v roce 2019 jeho spotřeba vystoupala na 0,0144 DDD/TID. Patří mezi záložní ATB a jeho použití je opodstatněné, pokud pacient nemůže užívat nitrofurantoin. Při terapii infekcí močových cest se musí podávat poměrně vysoké dávky, které nemusí pacient dobře snášet.<sup>1</sup> Navíc jeho používání s sebou nese riziko nárůstu rezistence, proto bude pro zachování jeho účinnosti v budoucnosti potřeba přezkoumat jeho indikačního použití.<sup>123</sup>

Spotřeba linezolidu pro p. o. a parenterální podání měla během analyzovaného období vzrůstající charakter. Spotřeba linezolidu k p. o. podání dosáhla hodnoty 0,0053 DDD/TID a spotřeba parenterálně podávaného linezolidu hodnoty 0,0085 DDD/TID. Linezolid patří mezi ATB s úzkým spektrem a s výborným průnikem do tkání. Jeho zvyšující se oblíbenost by mohla souviset s účinností i na multirezistentní kmeny. Jeho nevýhodou je jeho kumulativní toxicita.<sup>124</sup>

Do roku 2017 docházelo v ČR k nárůstu poměru spotřeb DDD/TID ATB s širokým spektrem a DDD/TID ATB s úzkým spektrem. V roce 2005 byl poměr 3,2, v roce 2017 6,0, poté klesal a v roce 2019 činil 5,2. Tento ukazatel kvality spotřeb v Evropě v roce 2018 činil průměrně 2,9.<sup>104</sup> Bylo by tedy vhodné se zaměřit na nevhodné a zbytečné záměny ATB s úzkým spektrem za ATB s širokým spektrem, což může zvyšovat podíl rezistentních patogenů. V ČR mohl být tento nárůst způsoben nadužíváním makrolidů, cefalosporinu III. generace a aminopenicilinů.

Míra kolísání celkové spotřeby ATB J01 v letech 2017/2018 byla 32,33 % a v letech 2018/2019 29,7 %. Nejvýznamnější sezónní rozdíly spotřeb vykazují  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny); makrolidy, linkosamidy, streptograminy a jiná  $\beta$ -laktamová ATB. V menší míře také tetracykliny. Zvýšené používání ATB v zimních čtvrtletích může indikovat nesprávné užívání ATB při virových infekcích. Proto by bylo vhodné zaměřit se na spotřebu ATB ambulantně předepisovaných v zimních čtvrtletích a edukovat předepisující lékaře. Míru kolísání mohou ovlivňovat i klimatické podmínky státu, protože chladnější počasí může zvyšovat výskyt některých virových i bakteriálních infekcí, i přesto např. respirační infekce jsou v 80–90 % případech způsobeny viry.<sup>125</sup> Z okolních států byla zveřejněna míra kolísání spotřeb ATB Rakouska, která byla v roce 2018 29,5 % a Německa 45,5 %.<sup>126</sup>

Poměr spotřeby penicilinů citlivých k působení  $\beta$ -laktamázy k celkové spotřebě ATB J01 klesal a v roce 2019 činil 9,85 %. Poměr spotřeby kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy k celkové spotřebě ATB J01 stoupal do roku 2017, kdy činil 27,11 %. V roce 2018 došlo k poklesu na 18,83 % a v roce 2019 činil 19,67 %. Jedná se o nepříznivý trend, protože při léčbě respiračních infekcí by měly být upřednostňovány citlivé peniciliny nebo nechráněné aminopeniciliny.<sup>125</sup> V některých státech byla v roce 2018 spotřeba citlivých penicilinů vůči celkové spotřebě J01 skoro nulová. Patří mezi ně Řecko, Itálie, Lucembursko, Portugalsko a Belgie. Naopak např. ve Švédsku spotřeba citlivých penicilinů tvořila 27,2 %, v Dánsku 26,0 %. Podíl chráněných penicilinů v Norsku dosahoval 0,1 %, Švédsku 2,0 % a v Dánsku 4,8 %. Nejvyšší hodnoty dosáhlo Portugalsko s 37,4 %.<sup>126</sup>

Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace a IV. generace k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období vzrostl a v roce 2019 dosáhl hodnoty 0,82 %. Daný růst není pozitivním ukazatelem, ovšem stále se jedná o poměrně nízkou hodnotu. V Evropě se v roce 2018 nacházely i státy se skoro nulovou hodnotou tohoto poměru, patřila mezi ně Belgie, Dánsko, Estonsko, Finsko, Nizozemí atd. Naopak nejvyšší hodnoty dosáhlo Slovensko s 10,9 %.<sup>126</sup>

Poměr spotřeby fluorochinolonů k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období klesal a v roce 2019 činil 3,99 %. Vzhledem k tomu, že ideální je co nejnižší hodnota tohoto poměru, si vede ČR poměrně dobře. Nejnižší hodnoty v roce 2018 dosáhlo Norsko s 2,3 % a nejvyšší naopak Kypr s hodnotou 18,9 % a Německo s 16,8 %.<sup>126</sup>



Přínosem studie bylo zanalyzování spotřeb a nákladů ATB J01 v ČR v dlouhém časovém úseku. Tato data mohou sloužit jako podklad pro nastavení antibiotické politiky ČR a poukázat na problematická místa v současném NAP. Zároveň byly u každé ATC skupiny popsány a komentovány trendy vývoje spotřeb pro lepší představu o budoucím vývoji. Relativní indikátory kvality spotřeb ATB byly srovnány v evropském měřítku a vycházejí z mezinárodně uznávané metodiky ECDC, což je činí vhodné stran nastavení antibiotické politiky ČR.

Limitujícím faktorem této studie byla použitá metodologie ATC/DDD, která u některých léčivých přípravků není ideální pro správnou výpovědní hodnotu. Zároveň byl jako další limitující faktor identifikován fakt, že některé naše výsledky se liší z volně publikovaných Farmakoterapeutických informací, které publikoval SÚKL v roce 2020. Jednalo se zejména o relativní indikátory kvality spotřeb ATB, které mohly být počítány jinou metodikou, než která byla použita v této práci. Presentované výsledky dále neodrážejí reálnou spotřebu ATB v populaci, protože nelze v souvislosti s použitou metodikou ověřit skutečné podání pacientovi a klinický efekt ATB terapie. Rovněž nebyly k dispozici konkrétní mikrobiologická data týkající rezistencí na ATB apod.

## 4. Závěr

Nejvyšší spotřeba ATB J01 v ČR se vyskytla v roce 2015. Následoval pokles spotřeby a v roce 2019 spotřeba činila 16,8711 DDD/TID, což byla nejnižší hodnota v průběhu analyzovaného období. Nejnižší náklady se vyskytly v roce 2016, od tohoto roku nastal nárůst nákladů na ATB J01 a v roce 2019 dosáhly hodnoty 1 702 mil. Kč. Nejpoužívanější skupinou ATB v průběhu celého analyzovaného období byla  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny). V roce 2019 jejich spotřeba činila 6,0003 DDD/TID. Spotřeba cefalosporinů vzrostla na 2,4609 DDD/TID v roce 2019. V evropském měřítku se jedná o mírně nadprůměrnou hodnotu, jelikož průměrná spotřeba cefalosporinů v Evropě v roce 2018 byla 2,0 DDD/TID. ČR patří mezi země s mírně nadprůměrnou spotřebou makrolidů, streptograminů, linkosamidů. V roce 2019 jejich spotřeba dosáhla hodnoty 3,5871 DDD/TID. Nejvýznamnější změna spotřeby proběhla ve skupině fluorochinolonů. Jejich spotřeba v roce 2005 činila 1,6585 DDD/TID, v roce 2019 už pouze 0,6832 DDD/TID. Pokles spotřeby norfloxacinu nastal v roce 2012, kdy došlo k omezení jeho úhrady a možnosti jeho preskripce. Od roku 2015 se výrazně snížila i spotřeba ciprofloxacinu. Pravděpodobně ne vždy však byla tato ATB racionálně nahrazena.

ČR nepatří mezi státy s vysokou spotřebou ATB a ani nemá nepříznivé výsledky relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. Dle výsledků analýzy ale docházelo k výskytu několika nepříznivých trendů, jako byl vzestup spotřeby makrolidů, chráněných penicilinů, cefalosporinů II. a III. generace a sezonní kolísání spotřeb ATB. Pozitivní trendy do budoucnosti lze vidět v poklesu používání širokospektrých ATB na úkor ATB s úzkým spektrem a pokles spotřeby fluorochinolonů. Na tyto oblasti je třeba zaměřit pozornost např. při cílené edukaci odborné i laické veřejnosti.

## Seznam obrázků a grafů

Obrázek 1 Farmakokinetické – farmakodynamické kategorie (převzato a upraveno dle Labreche MJ et al. <sup>21</sup> ) .....	14
Obrázek 2 Náklady za léčiva v České republice, 2014–2018 (převzato z Českého statistického úřadu <sup>93</sup> ) .....	44
Obrázek 3 Spotřeba ATB pro systémové použití vyjádřená jako DDD/TID ve společnosti v Evropské unii v roce 2018 (převzato z ECDC <sup>104</sup> ) .....	47
Graf 1 Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019 .....	50
Graf 2 Spotřeba jednotlivých skupin ATB v ČR v letech 2005–2019 .....	51
Graf 3 Náklady na ATB J01 v ČR v letech 2005–2019 .....	53
Graf 4 Trendy spotřeb tetracyklinů v ČR v letech 2005–2019 .....	55
Graf 5 Trend spotřeby chloramfenikolu v ČR v letech 2005–2019 .....	56
Graf 6 Podíly spotřeb skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019 .....	57
Graf 7 Trendy spotřeb penicilinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019 .....	58
Graf 8 Trendy spotřeb parenterálních penicilinů v ČR v letech 2005–2019 .....	59
Graf 9 Podíly spotřeb skupin cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019 .....	60
Graf 10 Trendy spotřeb cefalosporinů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019 .....	61
Graf 11 Trendy spotřeb parenterálních cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019 .....	62
Graf 12 Trendy spotřeb karbapenemů a monobaktamů v ČR v letech 2005–2019 .....	63
Graf 13 Trendy spotřeb sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v letech 2005–2019 .....	64
Graf 14 Trendy spotřeb makrolidů pro p. o. podání v ČR v letech 2005–2019 .....	65
Graf 15 Trendy spotřeb parenterálních makrolidů v ČR v letech 2005–2019 .....	66
Graf 16 Trendy spotřeb aminoglykosidových ATB v ČR v letech 2005–2019 .....	68
Graf 17 Trendy spotřeb fluorochinolonů pro p. o. a parenterální podání v ČR v letech 2005–2019 .....	69
Graf 18 Trendy spotřeb hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019 .....	70
Graf 19 Trendy spotřeb ostatních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019 .....	71
Graf 20 Trendy spotřeb glykopeptidových ATB v ČR v letech 2005–2019 .....	72
Graf 21 Trend spotřeb polymyxinů v ČR v letech 2005–2019 .....	73
Graf 22 Trendy spotřeb imidazolových derivátů v ČR v letech 2005–2019 .....	74
Graf 23 Trend spotřeb nitrofuránových derivátů v ČR v letech 2005–2019 .....	75
Graf 24 Trendy spotřeb jiných ATB v ČR v letech 2005–2019 .....	76
Graf 25 Poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým a ATB s úzkým spektrem .....	77
Graf 26 Sezonní spotřeba skupin ATB J01 v DDD/TID v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019 .....	78
Graf 27 Poměr spotřeby J01CE k celkové spotřebě ATB J01 a poměr spotřeby J01CR k celkové spotřebě ATB J01 .....	79
Graf 28 Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace (J01DD) a IV. generace (J01DE) k celkové spotřebě ATB J01 .....	80
Graf 29 poměr spotřeby fluorochinolonů (J01MA) k celkové spotřebě ATB J01 .....	81

## Seznam tabulek

Tabulka 1 Vybrané klinicky relevantní nežádoucí účinky ATB (na základě SPC <sup>40</sup> ).....	19
Tabulka 2 Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019 (data o počtu obyvatel ČR v jednotlivých letech jsou převzata z Českého statistického úřadu <sup>105</sup> ).....	50
Tabulka 3 Spotřeba skupin ATB J01 (DDD/TID) v ČR v letech 2005–2019 .....	51
Tabulka 4 Spotřeba ATB J01 podle způsobu podání v ČR v letech 2005–2019.....	52
Tabulka 5 Náklady na ATB J01 v ČR v letech 2005–2019 .....	53
Tabulka 6 Náklady na 1 DDD jednotlivých skupin ATB J01 v ČR v roce 2019.....	54
Tabulka 7 Spotřeba tetracyklinů v ČR v letech 2005–2019.....	55
Tabulka 8 Spotřeba skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019.....	57
Tabulka 9 Spotřeba skupin cefalosporinů v ČR v letech 2005–2019 .....	60
Tabulka 10 Spotřeba karbapenemů a monobaktamů v ČR v letech 2005–2019.....	63
Tabulka 11 Spotřeba sulfonamidů a trimethoprimu v ČR v letech 2005–2019 .....	64
Tabulka 12 Spotřeby zástupců makrolidů pro p. o. podání a celková spotřeba makrolidů pro p. o. a parenterální podání v ČR v letech 2005–2019.....	65
Tabulka 13 Spotřeba linkosamidů v ČR v letech 2005–2019 .....	67
Tabulka 14 Celková spotřeba aminoglykosidových ATB a nejčastěji používaného zástupce v ČR v letech 2005–2019 .....	68
Tabulka 15 Celková spotřeba fluorochinolonových ATB v ČR v letech 2005–2019 .....	69
Tabulka 16 Spotřeby hlavních zástupců fluorochinolonů v ČR v letech 2005–2019.....	70
Tabulka 17 Poměr spotřeb DDD/TID ATB s širokým a DDD/TID ATB s úzkým spektrem .....	77
Tabulka 18 Míra kolísání celkové spotřeby ATB J01 v období 1. 7. 2017 – 30. 6. 2019.....	78

## Použitá literatura

1. Beneš J. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Prague (CZ): Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3. Czech.
2. Suchoopár J. Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR, 5. vydání. Prague (CZ): Panax Co, 2018. ISBN 978-80-902806-7-0. Czech.
3. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Prague (CZ): Mladá fronta, 2014. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2815-8. Czech.
4. Jedličková A. Antimikrobiální terapie v každodenní praxi 3. rozšířené vydání. Prague (CZ): Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-208-7. Czech.
5. Joint Formulary Committee. BNF 70 (British National Formulary September 2015 – March 2016). London (UK). BMJ Group, 2015. ISBN 978-0-85711-173-9.
6. Paediatric Formulary Committee. BNF for children. 2018-2019 (September 2018-19). London (UK). BBJ Group, 2018. ISBN 978-0-85711-336-8.
7. Baxter K, Preston CL editors. Stockley's Drug Interactions – Tenth edition. London (UK). Pharmaceutical Press, 2013. ISBN 978-0-85711-061-9.
8. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019: 50 Years: 1969-2019. Sperryville (USA). Antimicrobial Therapy, Incorporated, 2019. 978-1-944272-09-8.
9. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. Aust Prescr. 2019 Feb;42(1):5-9.
10. Kolář M. Principles of antibiotic therapy. Rozhl Chir. 2019 Spring;98(4):137-144.
11. Boyles TH, Wasserman S. Diagnosis of bacterial infection. South African Medical Journal 2015;105(5):419.
12. Jílek P. Imunologie – stručně, jasně přehledně. Prague (CZ): Grada Publishing, 2014. ISBN 978-80-247-4822-1. Czech.
13. Nehring SM, Patel BC. C Reactive Protein (CRP). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Jan-.2019 Apr 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>.
14. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. Clin Microbiol Rev. 2016 Dec 14;30(1):381-407.
15. Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. J Invest Dermatol. 2013;133(3):1-4.
16. Li H, Bai R, Zhao Z, et al. Application of droplet digital PCR to detect the pathogens of infectious diseases. Biosci Rep. 2018;38(6).
17. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb;70(2):382-95.
18. Hecht DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. Clin Infect Dis. 2004 Jul 1;39(1):92-7.
19. Paterová P, Králíčková P, Vávrová P, et al. Principy racionální léčby antibiotiky (část II.). Interv Akut Kardiol. 2016;15(2): 90-93. Czech.
20. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. Clin Ther. 2016;38(9):1930-1947.

21. Labreche MJ, Graber CJ, Nguyen HM. Recent Updates on the Role of Pharmacokinetics-pharmacodynamics in Antimicrobial Susceptibility Testing as Applied to Clinical Practice. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1446–1452.
22. Rozsypal H, Holub M, Kosáková M. *Infekční nemoci ve standardní a intenzivní péči*. Prague (CZ): Karolinum, 2013. ISBN 9780-246-2197-5. Czech.
23. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, et al. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014 May; 18(5): 310–314.
24. Tran KN, Rybak MJ.  $\beta$ -Lactam Combinations with Vancomycin Show Synergistic Activity against Vancomycin-Susceptible *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Intermediate *S. aureus* (VISA), and Heterogeneous VISA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 May 25;62(6).
25. Ocampo PS, Lázár V, Papp B, et al. Antagonism between bacteriostatic and bactericidal antibiotics is prevalent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4573-82.
26. Tackling G, Lala V. Endocarditis Antibiotic Regimens. [internet]. StatPearls Publishing 2020. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542162/>.
27. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiol Rev Int Med* 2015;17(1): 57–64. Czech.
28. Dávkování [internet]. Institut Klinické a Experimentální Medicíny 2019. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www2.ikem.cz/plm\\_lp/HVEZDALAGE.htm](https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDALAGE.htm). Czech.
29. Terapeutické monitorování [internet]. Institut Klinické a Experimentální Medicíny 2020. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www2.ikem.cz/plm\\_lp/HVEZDALAGF.htm](https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDALAGF.htm). Czech.
30. Vankomycin [internet]. Institut Klinické a Experimentální Medicíny 2020. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www2.ikem.cz/plm\\_lp/HVEZDALAEK.htm](https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDALAEK.htm). Czech.
31. Drew RH, Sakoulas FG. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. UpToDate. [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cit 2020-06-03]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
32. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793–798.
33. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, et al. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *Recommendations and Reports / November 11, 2016 / 65(6);1–12*.
34. Davis S, Verheyden C, Cooper M, et al. Navigating the New Antimicrobial Stewardship Regulations. *Hosp Pharm*. 2017;52(8):527–531.
35. Santoro A, Genov G, Spooner A, et al. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017 Oct;40(10):855-869.
36. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–1259.
37. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16(5):481-485.
38. Shamna M, Dilip C, Ajmal M, et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in tertiary care hospital. *Saudi Pharm J*. 2014 Sep;22(4):303-8.
39. Co jsou nežádoucí účinky léčiv [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-01-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>. Czech.

40. SPC. [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2020-10-01]. Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Czech.
41. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug;303(6-7):287-92.
42. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2).
43. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22(5):416-22.
44. Antibiotic resistance [internet]. World Health Organization 2018 [cit. 2020-04-01]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Czech.
45. Holý J, Pešková M. Lékové interakce a současná klinická praxe. *Kardiologická revue – Interní medicína* 2015, 17(1): 70-75. Czech.
46. Naish J, Syndercombe Court D. *Medical Sciences – 3rd Edition*. London (UK). Elsevier Health Sciences, 2018. ISBN 978-0-7020-7337-3.
47. Teplan V, Ševela K. Toxické a lékové poškození jater a ledvin. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 66–75. Czech.
48. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jun;8(6):423-35.
49. Hartl J, Doležal M, Miletín M, et al. *Farmaceutická chemie IV*. Praha (CZ). Karolinum, 2012. ISBN 978-80-246-2129-6. Czech.
50. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019;431(18):3472–3500.
51. SPC OSPEN 400000IU/5ML POR SUS 150ML [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-10-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0049549&tab=texts>. Czech.
52. Peechakara BV, Gupta M. Ampicillin/Sulbactam [internet]. StatPearls Publishing, 2020. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526117/>.
53. Amoxicillin [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/druginteractions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/druginteractions/?source=responsive_home#di-analyze).
54. Preston CL, editor. *Stockley's drug interactions pocket companion* 2015. London (UK). Pharmaceutical Press, 2015. ISBN 978-0-85711-167-8.
55. Bratzler DW, Dellinger EP, Osen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(3):195–283.
56. Cefazolin [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-06-03]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
57. Cefprozil [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-10-01]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze).
58. Ceftazidime [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-06-03]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.

59. Meropenem [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
60. Imipenem [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
61. Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, et al. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(12).
62. SPC XYDALBA 500MG INF PLV CSL 1 [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-06-03]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210348&tab=texts>. Czech.
63. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(4):694–700.
64. Vancomycin HCL [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
65. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(2).
66. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant gram-negative infections. *Acta Med Indones*. 2015;47:157-68.
67. Colistimethate [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
68. Krause KM, Serio AW, Kane TR, et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(6).
69. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Aminoglycosides. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548232/>.
70. Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolonů 2019 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Czech.
71. Ciprofloxacin [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-06-03]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
72. Pefloxacin [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze).
73. Konsensus makrolidy 2016 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 2020-06-03]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Czech.



74. Clarithromycin [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
75. Clindamycin [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze).
76. Marek J, Bartůňková J, Broulík P, et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí – 4., zcela přepracované a doplněné vydání. Prague (CZ): Grada Publishing, 2010. ISBN 978-80-247-2639-7. Czech.
77. Linezolid [internet]. UpToDate, Lexicomp®. Drug information, Wolters Kluwer. [cit. 2020-06-03]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze).
78. SPC KLION–D 100MG VAG TBL 10 [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-10-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0031404&tab=texts>. Czech.
79. Metronidazole [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
80. SPC FUROLIN 100MG TBL NOB 30 [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-10-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0207280&tab=texts>. Czech.
81. Trimethoprim [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
82. Sulfamethoxazole-Trimethoprim [internet]. Drug Interactions. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [cit. 2020-10-01]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
83. Introduction to Drug Utilization Research [internet]. World Health Organization 2018 [cit. 2020-06-03]. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/2.html>.
84. Akční plán antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019–2022 [internet]. Ministerstvo zdravotnictví ČR 2019. [cit. 2020-08-01]. Available from: [https://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/akcni-plan-nap\\_2926\\_5.html](https://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/akcni-plan-nap_2926_5.html). Czech.
85. Bachhav SS, Kshirsagar NA. Systematic review of drug utilization studies & the use of the drug classification system in the WHO-SEARO Region. Indian J Med Res. 2015;142(2):120–129.
86. Structure and principles [internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018 [cit. 2020-10-01]. Available from: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/).
87. ATC skupiny [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-10-01]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/atc\\_tree.php?current=J01#J01](http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=J01#J01). Czech.
88. Defined Daily Dose (DDD) [internet]. World Health Organization 2020. [cit. 2020-10-01]. Available from: [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/).
89. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 219–222. Czech.

90. Zákon č. 48 ze dne 7. března 1997 o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů [internet]. In: Sbírka zákonů České republiky. 1997, částka 16, s. 1186–1264. Available from: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx>. Czech.
91. Cenový předpis Ministerstva zdravotnictví č. 1/2020/CAU ze dne 10.12.2019. [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010. [cit. 2020–06–02]. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/cenovy-predpis-ministerstva-zdravotnictvi-c-1-2020cauze?highlightWords=cenov%C3%BD+p%C5%99edpis+2020>. Czech.
92. Vlček, J., a kol. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. 2., přepracované a rozšířené vydání. Prague (CZ): Remedia, 2005. ISBN 80-903555-0-1. Czech.
93. Výsledky zdravotnických účtů ČR – 2010 až 2018, Výdaje za léky. [internet]. Praha: Český statistický úřad. [cit. 2020–06–02]. Available from: <https://www.czso.cz/csu/czso/vysledky-zdravotnickych-uctu-cr-2010-2018>. Czech.
94. Antibiotická politika ČR [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/antibioticka-politika-cr>. Czech.
95. Šturma J. Činnosti a funkce NAP [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/cinnosti-a-funkce>. Czech.
96. Šturma J. Centrální koordinační skupina NAP (CKS NAP) [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/centralni-koordinacni-skupina-nap>. Czech.
97. Šturma J. Regionální koordinační skupiny NAP (RKS NAP) [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/regionalni-koordinacni-skupiny-nap>. Czech.
98. Šturma J. Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP)[internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/subkomise-pro-antibiotickou-politiku>. Czech.
99. Šturma J. Sekretariát NAP (SNAP) [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/sekretariat-nap>. Czech.
100. Žemličková H. Národní referenční laboratoř pro antibiotika [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/narodni-referencni-laborator-pro-antibiotika>. Czech.
101. Šturma J. Antibiotická střediska (ATB střediska) [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 2020-11-01]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/antibioticka-strediska>. Czech.
102. ECDC's role [internet]. European antibiotic Centre for Disease Prevention and Control (ESAC) 2020. [cit. 2020-02-02]. Available from: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/about/ecdcs-role>.
103. Nováková Š. Evropský antibiotický den, Světový antibiotický den [internet]. Státní zdravotní ústav 2019. [cit. 2020-02-02]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/evropsky-antibioticky-den-svetovy-antibioticky-tyden>. Czech.
104. Antimicrobial consumption – Annual Epidemiological Report for 2018 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 2020-11-01]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>.

105. Pohyb obyvatelstva [internet]. Český statistický úřad. [cit. 2020-25-03]. Available from: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup-objekt&pvo=DEM05&z=T&f=TABULKA&skupId=546&katalog=30845&pvo=DEM05&str=v94>. Czech.
106. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 2020-28-03]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.
107. Byron May D. Tetracyclines. UpToDate. [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cit 2020-28-03]. Available from: [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tetracyclines?Search=tetracycline&source=search\\_result&selectedTitle=2~148&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tetracyclines?Search=tetracycline&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1).
108. CHLORAMPHENICOL VUAB 1G INJ PLV SOL. Ceny a úhrady. [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-28-03]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0216468&tab=prices>. Czech.
109. Konsensus používání antibiotik I. Peniciliny 2017 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 2020-28-03]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Czech.
110. Sedláčková L. Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes. Med. praxi 2017; 14(4): 193–195. Czech.
111. Konsensus cefalosporiny 2016 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 2020-28-03]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Czech.
112. Vachek J, Zakiyanov O, Adámková V, et al. Infekce dolních a horních močových cest. Kardiol Rev Int Med 2014, 16(1): 74-77. Czech.
113. Antibiotika musí být používána s rozmyslem. Pediatr. praxi 2015; 16(5): 355–356. Czech.
114. SPC BISEPTOL 400MG/80MG TBL NOB 28 [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-10-01]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0241307&tab=texts>. Czech
115. Viktorinová M. Nežádoucí účinky léků na kůži. Klin Farmakol Farm 2009; 23(1): 15–18. Czech.
116. Prokeš M, Suchopár O, Suchopár J. Makrolidy a jejich lékové interakce. Prakt. lékáren. 2016; 12(5): 163–169. Czech
117. Konsensus aminoglykosidy 2016. [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 2020-28-03]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Czech.
118. Chinolonová a fluorochinoloná antibiotika – omezení používání [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-28-03]. Available from: <http://www.sukl.cz/chinolonova-a-fluorochinolonova-antibiotika-omezeni>. Czech.
119. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Medicína pro praxi. 2014; 11(1). Czech.
120. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 3-4/2019 [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-28-03]. Available from: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-4-2019>. Czech.
121. Polymyxiny (kolistin a CMS) – ukončeno celoevropské přehodnocení [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 2020-28-03]. Available from: <http://www.sukl.cz/polymyxiny-kolistin-a-cms-ukonceno-celoevropske-prehodnoceni>. Czech.

122. Kolář M, Sedláková HM, Čekanová L. Rezistence dětských bakteriálních patogenů a možnosti antibiotické léčby. *Pediatr. praxi* 2013; 14(2): 114–117. Czech.
123. Fajfr M, Louda M, Paterová P, et al. Fosfomycin trometamol – staronové antibiotikum v urologické praxi. *Urol. Parxi*, 2015; 16(4): 148–150. Czech.
124. Součková L, Ruzsíková A. Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(3), 23-28. Czech.
125. Polanecký V, Göpfertová D. *Manuál praktické epidemiologie – díl 1*. Prague (CZ): IPVZ, 2015. ISBN 978-80-87023-37-2. Czech.
126. Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) in Europe 2018 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 2020-28-03]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.