

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

ANALÝZA SPOTŘEBY ANTIBIOTIK U DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí práce: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2010

Mgr. Radka Ždímalová

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

Department of social and clinical pharmacy

RIGOROUS THESIS

ANALYSIS OF CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS IN PATIENTS TREATED WITH DIALYSIS

Head of department: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Supervisor: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2010

Mgr. Radka Ždímalová

Na tomto místě bych velmi ráda poděkovala všem, kteří mi s vypracováním rigorózní práce pomohli. Velké díky patří Prof. MUDr. Sylvii Dusilové Sulkové, DrSc., MBA lékařce Kliniky gerontologické a metabolické a dále její kolegyni Romaně Scharmové za pomoc při sběru dat pro tuto práci. Ovšem největší poděkování patří vedoucímu mé rigorózní práce panu Prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc., bez jehož odborných znalostí, cenných rad a zkušeností by tato práce vůbec nevznikla.

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.

V Hradci Králové 16. 10. 2010

Radka Ždímalová

Obsah

1.	ÚVOD	1
2.	TEORETICKÁ ČÁST.....	3
2.1.	ANTIBIOTIKA	3
2.1.1.	<i>Definice antimikrobiálních látek</i>	<i>3</i>
2.1.2.	<i>Mechanismy účinku antibiotik.....</i>	<i>4</i>
2.1.3.	<i>Rozdělení antibiotik.....</i>	<i>6</i>
2.2.	ANTIBIOTICKÁ POLITIKA.....	14
2.2.1.	<i>Doporučení v oblasti antimikrobiální léčby</i>	<i>15</i>
2.3.	OBECNÉ ZÁSADY CÍLENÉ A RACIONÁLNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE	16
2.3.1.	<i>Infekční agens.....</i>	<i>16</i>
2.3.2.	<i>Význam přesné klinické a bakteriologické diagnózy</i>	<i>17</i>
2.3.3.	<i>Postupy při výběru antibiotik</i>	<i>18</i>
2.3.4.	<i>Zásady dávkování antimikrobiálních léčiv.....</i>	<i>19</i>
2.3.5.	<i>Další faktory racionální léčby.....</i>	<i>20</i>
2.3.6.	<i>Profylaxe</i>	<i>20</i>
2.4.	CHRONICKÉ RENÁLNÍ SELHÁVÁNÍ.....	21
2.4.1.	<i>Definice</i>	<i>21</i>
2.4.2.	<i>Výskyt a příčiny renálního selhávání.....</i>	<i>22</i>
2.4.3.	<i>Dialýza jako terapie CHRI</i>	<i>23</i>
2.4.4.	<i>Nejčastější zdravotní problémy hemodialyzovaných pacientů</i>	<i>27</i>
2.4.5.	<i>Infekce u dialyzovaných pacientů.....</i>	<i>30</i>
2.5.	LÉKY A LEDVINY.....	32
2.5.1.	<i>Vliv ledvin na farmakologické parametry léčiv</i>	<i>32</i>
2.5.2.	<i>Distribuce a metabolizace léku.....</i>	<i>33</i>
2.5.3.	<i>Dávkování a eliminace léčiv u pacientů s renálním onemocněním</i>	<i>33</i>
2.5.4.	<i>Odlišnosti v dávkování antibiotik při snížené funkci ledvin.....</i>	<i>34</i>
3.	PRAKTICKÁ ČÁST	37

3.1.	ÚVOD DO PRAKTICKÉ ČÁSTI A CÍLE PRÁCE	37
3.1.1.	<i>Cíl praktické části.....</i>	37
3.1.2.	<i>Stanovené úkoly pro dosažení cíle.....</i>	37
3.2.	CHARAKTERIZACE STUDIE	38
3.3.	VÝSLEDKY STUDIE.....	40
3.3.1.	<i>Popis skupiny.....</i>	40
3.3.2.	<i>Obecné charakteristiky.....</i>	41
3.3.3.	<i>Farmakoterapie antimikrobními přípravky</i>	42
3.3.4.	<i>Porovnání dvou souborů pacientů v určitých aspektech léčby antimikrobními látkami.....</i>	49
3.4.	DISKUSE.....	52
3.4.1.	<i>Obecný úvod.....</i>	52
3.4.2.	<i>Základní charakteristiky souboru.....</i>	52
3.4.3.	<i>Farmakoterapie antibiotiky.....</i>	52
3.4.4.	<i>Posouzení dvou souborů pacientů v dialyzačním programu</i>	54
4.	ZÁVĚR	56
5.	ZKRATKY	57
6.	PŘÍLOHY	58
6.1.	PŘÍLOHA 1: PŘEHLED POUŽÍVANÝCH ANTIBIOTIK.....	58
7.	ABSTRAKT	59
8.	ABSTRACT	61
9.	ODKAZY NA CITOVANOU LITERATURU	63

1. Úvod

Antibiotika jsou označována za nejdůležitější objevený lék v historii medicíny, zejména tím, že jako léčiva přivodila zlom v naší schopnosti vzdorovat smrtelným infekčním nemocem způsobeným mikroorganismy.

Bakterie však na široce zavedenou aplikaci antibiotik zareagovaly a našly si způsoby, jak se jim bránit, neboli jak se stát k jejich smrtícímu účinku rezistentními. V řešení problému rezistence byla učiněna v posledních letech řada pozitivních kroků. Smutnou pravdou ovšem je, že sama rezistence k antibiotikům se nijak nezmírnila a že se naopak stále zhoršuje.¹

Racionální antibiotická terapie v terénu i na nemocničních odděleních zasluhuje zvláštní pozornost nejen pro svůj bezprostřední příznivý efekt pro jednotlivé nemocné, ale i proto, že je nutno zajistit dlouhodobou prospěšnost, tedy účinnost antimikrobiálních přípravků. Nevhodné užívání přípravků zvyšuje nejen prevalenci rezistentních mikroorganismů, ale také cenu lékařské péče.²

V roce 2001 nastal zlom v zakládání iniciativ zaměřených na antibiotickou rezistenci. Světová zdravotnická organizace WHO označila rezistenci mikroorganismů k antibiotikům za jedno ze tří nebezpečí ohrožujících zdravotnictví 21. století a vypracovala celosvětový plán, jak se s ním vypořádat.¹

V populaci je kolem 10% lidí, kteří mají nějak nemocné ledviny, velké procento o tom však neví. Asi 5% populace má středně závažnou nebo závažnou ledvinnou nedostatečnost. Vzhledem k počtu nefrologů a organizaci péče nemohou zdaleka všichni nemocní být v péči nefrologa. Proto v České republice vznikají portály a různá poradenská centra, kde mohou lidé získat informace při různém onemocnění ledvin, tedy i při dialýze. Dobře informovaní nemocní totiž lépe spolupracují, a tak je jejich léčba mnohdy

méně komplikovaná, lépe se cítí a jsou méně úzkostní, což má jistě vliv na jejich celkový zdravotní stav.³

K 31.12.2007 bylo v České Republice v dialyzačním léčení celkem 5190 osob. Péči dialyzovaných pacientů zajišťovalo 92 dialyzačních středisek ke stejnému datu. Můžeme říci, že dnešní síť dialyzačních středisek je po celé České republice dostačující.²⁰

Cílem teoretické části studie je zjistit, jaká je v České Republice antibiotická politika, konkrétně jaká jsou obecná doporučení v oblasti antimikrobiální léčby.

Cílem praktické části studie je sledovat a vyhodnotit spotřebu antibiotik u pacientů, kteří dochází pravidelně na dialyzační středisko Kliniky gerontologické a metabolické ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové a to během let 2006 a 2007 a dále porovnat zjištěná data se souborem dialyzovaných pacientů z KMUK v Litvě.

2. Teoretická část

2.1. Antibiotika

2.1.1. Definice antimikrobiálních látek

Zdravý člověk žije v harmonii s normální mikrobiální flórou, která se vyskytuje v různých částech těla. Tato flóra chrání organismus před napadením jinými, pro tělo člověka škodlivými mikroby. Z toho vyplývá, že úplné zničení všech bakterií, např. antibiotiky se širokým spektrem účinku, napomáhá kolonizaci organismu patogenními mikroorganismy. Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi člověkem a mikroorganismy, pak dochází k infekčnímu onemocnění. Vznik infekce ovlivňuje mnoho faktorů jako jsou specifická i nespecifická imunita a přirozené bariéry hostitele. U patogenů je důležitá jejich virulence, schopnost adherence, tvorba toxinů apod. Samotné infekce dělíme na komunitní, které se vyskytují v běžné společnosti, a nozokomiální neboli nemocniční.

Antibiotika jsou látky používané k léčbě nebo prevenci různých infekčních onemocnění. Jsou to látky, které byly původně získány jako přírodní produkty mikroorganismů. Nyní jsou většinou připravovány chemickou syntézou nebo chemickou modifikací původních antibiotik. V ideálním případě by protiinfekční látka měla mít vysoce selektivní účinky na infekční agens a měla by minimálně ovlivňovat makroorganismus. Jednotlivá antibiotika se od sebe liší různou účinností na různé typy bakterií. Antibiotika se užívají orálně, injekčně nebo mohou být aplikována místně, např. jako mast nebo oční kapky. Antibakteriální látky nejsou efektivní u virových, plísňových a jiných nebakteriálních infekcí. Účinek antibiotik je zajištěn tím, že inhibují růst nebo množení mikroorganismů (navozují bakteriostázu), nebo je usmrcují (působí baktericidně). Jsou produkovány bakteriemi nebo houbami.⁴

Rozdělení na bakteriostatické a baktericidní není zcela přesné, protože mnoho bakteriostatických antibiotik působí ve vyšších koncentracích rovněž

baktericidně (chloramfenikol u meningokokové infekce). Naopak některá baktericidní antibiotika neusmrcují určité bakterie ani ve vysokých koncentracích (penicilin G enterokoky).

Jiným hlediskem je zařazení antibiotik do skupin podle farmakoterapeutického účinku: protistafylokoková, protipseudomonádová, antianaerobní, protituberkulózní, aj.

Bakteriostatická	Baktericidní
Makrolidy	Beta-laktamová antibiotika
Tetracykliny	Peniciliny, Cefalosporiny
Chloramfenikol	Monobaktamy, Karbapenemy
Sulfonamidy	Aminoglykozidy
Trimetoprim	Bacitracin
Klindamycin	Chinolony
Etambutol	Metronidazol
Nitrofurantoin	Polymyxiny
	Rifampicin
	Vankomycin, Teikoplanin

Tabulka 1 Rozdělení antibiotik podle intenzity účinku

2.1.2. Mechanizmy účinku antibiotik

Mechanismus účinku charakterizuje způsob zásahu antibiotika do syntézy makromolekul bakteriální buňky. Přes značný počet účinných látek lze však počet míst zásahu, a tím i způsob zásahu antibiotik, rozdělit jen do několika málo skupin:

1. Inhibice syntézy bakteriální buněčné stěny

Bakterie, na rozdíl od živočišných buněk, mají cytoplazmatickou membránu a ta je krytá buněčnou stěnou, která se u jednotlivých kmenů liší svou stavbou, tloušťkou i kvalitou. Stavba buněčné stěny rozhoduje o způsobu barvení podle Grama a rozlišuje pak mikroorganismy grampozitivní a gramnegativní. Buněčná stěna je nezbytně nutná pro přežití mikroba. Udržuje jeho

tvár a zabezpečuje optimální nitrobuněčné prostředí (vysoký intracelulární tlak). Poškození buněčné stěny nebo inhibice tvorby některé z jejích komponent vede k poruše funkce buněčné stěny, což může vést až k lýze buňky. To je možné zejména u grampozitivů.

2. Porucha funkce cytoplazmatické membrány

Antibiotika působící tímto způsobem mají lipofilní i lipofóbní skupiny, které umožní jejich průnik do plazmatických membrán mikrobů. Dochází k narušení struktury mikroorganismu, porucha permeability membrán naruší iontovou rovnováhu a dojde k zániku buňky. Účinek však není specifický pouze pro bakteriální buňky a může být pokladem nefrotoxicity.⁵

Efekt těchto látek je také baktericidní, takto působí polymyxiny, amfotericin B a nystatin.⁴

3. Inhibice syntézy bílkovin

Selektivita účinku je dána inhibicí syntézy bílkovin bakteriálními ribozómy. Do této skupiny patří aminoglykosidy, tetracykliny a makrolidy.

4. Inhibice syntézy nukleových kyselin

Může probíhat při replikaci DNA nebo transkripci. Touto cestou působí chinolony, aktinomycin, mitomycin (DNA), rifampicin (mRNA).

5. Inhibice metabolismu bakteriální buňky

Tato inhibice je podkladem bakteriostatického účinku sulfonamidů a trimetoprimu.⁵

Antimikrobiální účinek se hodnotí pomocí in vitro stanovením **minimální inhibiční koncentrace (MIC)** a **minimální baktericidní koncentrace (MBC)**. MIC je nejmenší naměřené množství (koncentrace) antibiotika, které inhibuje růst a množení bakterií v testovacím mediu. MBC odpovídá nejnižší naměřené koncentraci antibiotika in vitro, která usmrtí exponovanou

bakteriální kulturu v průběhu 24 hod. Obě koncentrace se stanovují pro látky baktericidní i bakteriostatické. U silně působících baktericidních antibiotik jsou rozdíly mezi MIC a MBC malé. Průkaz spolehlivosti baktericidního účinku podává následný kultivační test na agarových půdách, kde nemají vyrůst žádné kolonie bakterií.

Aby účinek antibiotika in vivo byl dostatečný, je třeba, aby minimální koncentrace antibiotika v cílových tkáních odpovídaly hodnotám MIC a MBC. V některých případech (aminoglykozidy, chinolony) je intenzita antibakteriálního účinku přímo úměrná koncentraci v plazmě a cílové tkáni. Vysoké koncentrace nebývají pro terapeutický efekt přínosné, naopak zatěžují nemocného riziky nežádoucích a toxických reakcí.

Významnou vlastností některých antibiotik (aminoglykosidů, karbapenemů)³⁷ je **postantibiotický efekt (PAE)**. Tím se rozumí doba, po kterou přetrvává zástava množení bakterií za podmínek, kdy bakterie už nejsou vystaveny účinkům antibiotika (není měřitelná koncentrace antibiotika v tělesných tekutinách či tkáních). Podstata tohoto jevu není dosud spolehlivě vysvětlena.

2.1.3. Rozdělení antibiotik

Základní rozdělení antibiotik je podle jejich chemické struktury. V této práci jsou uvedena pouze nejznámější antibiotika, která jsou aplikována též u sledovaného souboru dialyzovaných pacientů.

Beta-laktamová antibiotika

- peniciliny
- cefalosporiny
- monobaktamy
- karbapenemy

Beta-laktamová antibiotika mají ve své chemické struktuře beta-laktamový kruh a tím sdílejí společný účinek, a to poškození buněčné stěny bakterií. Beta-laktamová antibiotika jsou nejčastěji užívanými antibiotiky

v praxi, u většiny systémových i orgánových bakteriálních infekcí podávána samostatně nebo v kombinaci s jinými antibiotiky.

Peniciliny

Jejich výchozí strukturou je kyselina 6-aminopenicilanová. K této kyselině jsou u přirozených i polysyntetických penicilinů připojeny různé postranní řetězce a skupiny, které mají vliv na vlastnosti a účinky jednotlivých penicilinových antibiotik. Nové deriváty těchto látek mají nejen výhodné farmakokinetické účinky, ale mají také rozšířené protiinfekční spektrum účinku. Významnou předností penicilinů (základních a aminopenicilinů) je jejich baktericidní působení a malá obecná toxicita, která umožňuje podání penicilinů i těhotným ženám. Liší se mezi sebou farmakokinetickými vlastnostmi, což ovlivňuje jejich způsob aplikace, různou rychlost nástupu účinku a odlišnou délku působení. Mají obvykle krátký poločas a z organismu se převážně vylučují, až na výjimky (oxacilin) renálně. Dobře pronikají do tkání a tělních tekutin.

Mezi **peniciliny základní** patří například **benzylpenicilin**, **prokainpenicilin** a **benzathinpenicilin**. Aplikují se parenterálně i perorálně. Patří mezi antibiotika první volby u infekce způsobené bakteriemi rodu *Streptococcus*.

Širokospektré peniciliny působí i na gram-negativní bakterie. Nejsou odolné vůči penicilináze a kmeny, které ji produkují jsou k širokospektrým penicilinům rezistentní. Nejčastěji podávanou skupinou jsou aminopeniciliny. Hlavními představiteli jsou **ampicilin** a **amoxicilin**, který je více využíván k perorální léčbě pro téměř kompletní absorpci z trávicího traktu. Dále mezi širokospektré peniciliny patří karboxypeniciliny (**tikarcilin**) s výrazným protipseudomonádovým efektem, acylureidopeniciliny a amidinopeniciliny jsou oproti základním rozšířené o různé postranní řetězce a vyznačují se širším antimikrobním spektrem, které lze dále rozšířit kombinací s inhibitory beta-laktamáz.

Protistafylokokové peniciliny odolávají penicilináze (beta-laktamáze). Jsou určeny pouze k léčbě stafylokokových infekcí a infekcí vyvolané grampozitivními koky tam, kde jiné peniciliny nejsou účinné. Mezi zástupce sem řadíme **oxacilin** a **meticilin**.

Penicilinová antibiotika mají dobrou toleranci u pacientů, nízkou toxicitu a poměrně krátký postantibiotický efekt. Patří mezi nejčastěji předepisovaná antibiotika vůbec. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem penicilinů je alergie, která je často zkřížená.⁶

Cefalosporiny

Základní molekulou cefalosporinů je kyselina 7-aminocefalosporanová. Původní cefalosporiny jsou produkty *Cephalosporium acremonium*, v současnosti se tyto látky připravují synteticky. Oproti penicilinům jsou však odolnější vůči beta-laktamázám, což se projevuje jejich širším spektrem účinku.

Cefalosporiny jsou relativně málo toxické látky, ale mají až ve 20 % zkříženou alergii s peniciliny. S postupným zvyšováním výskytu bakterií rezistentních na peniciliny a základní cefalosporiny se vyvíjely další - účinnější a stabilnější struktury cefalosporinů odolné na mechanismy rezistence bakterií. Cefalosporiny se rozdělují na látky 1. - 4. generace, a to především podle jejich odolnosti proti beta-laktamázám, farmakokinetických vlastností a antimikrobiálního spektra účinku, včetně jejich působení na *Pseudomonas aeruginosa*. Velmi všeobecně lze říci, že cefalosporiny nižší generace jsou účinné především proti gram pozitivním mikrobům, zatímco látky spadající do dalších generací jsou účinné proti gram negativním mikrobům a některým mikroorganismům rezistentním na běžná antibiotika.

Patří sem např.: **cefalexin**, **cefuroxim**, **ceftazidim**, **cefepim**, aj.

Karbapenemy a monobaktámy

Karbapenemy se strukturou podobají molekulám β laktamových antibiotik. K dispozici jsou **imipenem** a **meropenem**. Imipenem má široké

spektrum s dobrou účinností proti většině gramnegativních tyčinek, gram-
pozitivních mikrobů a anaerobů. Je rezistentní vůči většině β laktamáz.
Meropenem se podobá imipenemu, je však o něco účinnější proti gram-
negativním aerobům a o něco méně účinný proti grampozitivům.

Karbapenemy jsou indikovány při infekcích vyvolaných citlivými
mikroby, rezistentními vůči ostatním dostupným látkám (např.:penicilin -
rezistentním kmenům pneumokoků).

Monobaktámy jsou antibiotika s monocyklickým β laktamovým
kruhem. Jediným prakticky používaným představitelem monobaktámů je
aztreonam. Používá se u septikémií způsobených gram negativními
mikroorganismy. Spektrum účinku se podobá aminoglykosidům. Podává pouze
parenterálně.⁷

Inhibitory beta-laktamáz

Účinnost beta-laktamových antibiotik lze rozšířit přidavkem inhibitorů
beta-laktamáz. Ty samy o sobě nejsou účinnými antimikrobními látkami, ale
v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky značně zesilují jejich účinky a
dokonce rozšiřují jejich spektrum. V praxi se dosud uplatnily tři inhibitory.
Jsou to **kyselina klavulanová, sulbaktam** a nejnověji **tazobaktam**.

Tetracykliny

Tetracykliny byly před objevem jiných širokospektrých antibiotik velmi
často užívanými bakteriostatickými látkami. V současnosti se jejich užívání
omezuje pro výskyt řady nežádoucích účinků a pro vznik rezistence mnoha
mikroorganismů na tyto látky. Nyní jsou většinou nahrazována
širokospektrými beta-laktamovými antibiotiky. Tetracykliny inhibují syntézu
proteinů. U nás se používají **doxycyklin, tetracyklin** a **minocyklin**. Jsou
neúplně vstřebávány z trávicího traktu a jejich absorpci významně snižuje
současné podání antacid a mléčných výrobků. Z nežádoucích účinků se často
vyskytují nauzea, zvracení a průjem. Tetracykliny mohou vyvolat poškození
funkce jater, alergie, fotosenzitizace, superinfekci a dysmikrobie. Vedou

k trvalému zbarvení rostoucích zubů, ukládají se do novotvořené kostní tkáně a mohou narušit její růst. Proto jsou kontraindikovány u těhotných žen a dětí do 8 let.

Makrolidy

Makrolidová antibiotika jsou skupina blízce si příbuzných látek. Mají středně široké antibakteriální spektrum účinku a působí primárně bakterio-staticky. Inhibují syntézu. Podávají se v indikacích podobných jako u základních penicilinů, ale jako antibiotika druhé volby. Patří k málo toxickým chemoterapeutikům.

Erytromycin je základní makrolidové antibiotikum. Slouží jako standard pro srovnání účinků jiných makrolidů. Má středně široké spektrum účinku a dobrý průnik do tkání. Používá se u bronchopnemonií a zánětů dýchacích cest vyvolaných mykoplazmaty. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří nauzea a zvracení, alergie, poškození jater.

Klaritromycin působí z hlediska antimikrobiální účinnosti prakticky identicky s erytromycinem – s tou výjimkou, že klaritromycin působí silněji proti skupině *Mycobacterium avium* a je účinný též u *Mycobacterium leprae* a *Toxoplasma gondii*. Vývodou klaritromycinu oproti erytromycinu je nižší frekvence gastrointestinální nesnášenlivosti a méně časté dávkování léku.

Azitromycin má spektrum účinku a klinické užití prakticky stejné jako u klaritromycinu. Azitromycin je silně účinný proti chlamydiím. Od dvou výše zmíněných antibiotik se liší hlavně farmakokinetickými vlastnostmi a díky tomu lze dávkovat pouze jedenkrát denně.⁷

Aminoglykosidová antibiotika

Aminoglykosidy jsou širokospektré antimikrobní látky s rychlým baktericidním účinkem především na Gram negativní mikroorganismy, především bakteriemi a sepsi. Působí inhibicí syntézy bílkovin mikroorganismů v klidovém stadiu. Mají výrazný postantibiotický efekt. Antimikrobní spektrum zahrnuje z G- mikrobů především střevní tyčinky,

Neisserie a *Pseudomonas aeruginosa*. Z G+ mikrobu působí jen na stafylokoky. Na anaeroby jsou aminoglykosidy neúčinné, protože bez přítomnosti kyslíku nepronikají do buňky. Aminoglykosidy se obvykle podávají intravenózně v infuzi trvající 30-60 minut. Ukázalo se, že je méně nebezpečné podání léčiva jednou denně, než dlouhodobé udržování hladin antibiotika na ustálené hladině několika denními dávkami. Výsledná toxicita při rychlém vzestupu hladiny, po kterém následuje její pokles pod kritické hodnoty pro krátký poločas eliminace, je méně nebezpečná než udržování trvalých plazmatických hladin. Tyto antibiotika mají synergický účinek s beta-laktamovými antibiotiky a kombinují se s nimi u vážných infekcí. Patří mezi dosti toxické látky a je nutné je používat jen v plně indikovaných případech. Nežádoucí účinky jsou závislé na plazmatické hladině látek a zahrnují neurotoxicitu, dále ototoxicitu (ve vnitřním uchu mohou poškodit smyslové buňky vestibulárního aparátu a Cortiho orgánu a poškodit tak udržování rovnováhy i sluch)⁸. Mezi závažné nežádoucí účinky též patří **nefrotoxicita**. Nefrotoxicita se u pacientů projevuje s vyšší pravděpodobností, jestliže terapie trvá déle než 5 dní, po vyšších dávkách, u starších osob a při renální insuficienci. Současné použití s kličkovými diuretiky (furosemidem) nebo jinými nefrotoxickými antimikrobiálními látkami (např. s vankomycinem nebo amfotericinem), může potencovat nefrotoxické působení, a proto je lepší se těmito kombinacím vyhnout. Nefrotoxicita vede ke zvyšování koncentrace kreatininu v séru a ke snížení kreatininové clearance. Nejčastějším ukazatelem je pravděpodobného nefrotoxického účinku však často bývá zvýšení koncentrace aminoglykosidů v období jejich minimálních hladin, tedy těsně před aplikací další dávky. Nejsilněji nefrotoxické jsou neomycin, gentamicin a tobramycin.⁷

Streptomycin má antibakteriální účinnost stejnou jako u ostatních aminoglykosidů. Streptomycin se používá hlavně jako lék druhé volby pro terapii tuberkulózy (vždy v kombinaci s dalšími látkami, aby se zabránilo rezistenci). Dále se toto antibiotikum užívá při moru a tularémii.

Gentamicin se především užívá při těžkých infekcích (např. sepsi a pneumonii) vyvolaných gramnegativními bakteriemi – především proti pseudomonas, enterobacter, serratia a jiným. Pacienti s infekcemi vyvolanými těmito mikroby často bývají imunodeficientní.

Tobramycin má podobné antimikrobiální spektrum jako gentamicin.

Neomycin a **kanamycin** se pro vysokou toxicitu parenterálně nepoužívají, lze je aplikovat pouze topicky. Působí proti gramnegativním a grampozitivním bakteriím a některým mykobakteriím.

Sulfonamidy

Sulfonamidy jsou analogy kyseliny p-aminobenzoové. Sulfonamidy jsou širokospektré bakteriostaticky působící nejdéle známá protiinfekční chemoterapeutika. Jsou užitečná především při léčbě močových infekcích, dále infekcí horních a dolních dýchacích cest. Rozvoji rezistence zabránil objev zesíleného terapeutického působení kombinace sulfonamidů s trimethoprimem. Sulfonamidů je široká paleta, zmíníme pouze sulfametoxazol, protože bude dál uveden v této práci.⁴

Sulfametoxazol se užívá v kombinaci s **trimethoprimem**, představuje účinnou léčbu pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii*, dále komplikovaných infekcí močových cest, prostatitid, některých netuberkulózních mykobakteriálních infekcí. Dále tato kombinace chemoterapeutik působí proti četným patogenům respiračního ústrojí, např. pneumokokům, haemophilus species, *Moraxella catarrhalis* a *Klebsiella pneumoniae* (nikoliv však *Mycoplasma pneumoniae*). Sulfametoxazol s trimethoprimem, užívaný pod generickým názvem **co-trimoxazol** představuje potencionálně užitečnou alternativu beta-laktamových antibiotik pro léčbu infekcí horních dýchacích cest a pro léčbu bakteriální pneumonie získané v komunitě mimo nemocnici.

Z nežádoucích účinků se často vyskytují gastrointestinální potíže, někdy poruchy ledvin z vysrážení látky, poruchy krvetvorby, toxická hepatitida,

neurologické změny a těžké toxoalergické reakce. Frekvence nežádoucích reakcí u co-trimoxazolu je obzvlášť vysoká u pacientů s AIDS a pneumocystovou pneumonií.⁷

Fluorochinolony

Chinolony jsou skupinou syntetických látek podobných kyselině nalidixové primárně baktericidními účinky. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici bakteriální DNA gyrázy. Fluorované chinolony mají vynikající účinnost proti gramnegativním aerobním bakteriím. Fluorochinolony měly účinnost proti grampozitivním mikrobům omezenou, dnes jsou však k dispozici nové antimikrobní látky se zlepšenou účinností proti grampozitivním kokům (např. *Streptococcus pneumoniae* a stafylokokům). Fluorochinolony se dobře absorbují perorálně a rozsáhle se distribuují do tělních tekutin a tkání.

Fluorochinolony jsou účinné při infekcích močových cest i tehdy, jsou – li vyvolány bakteriemi, např. pseudomonádami s mnohočetnou rezistencí. Nejčastěji užívané jsou **norfloxacin**, **ofloxacin** a **ciprofloxacin**. Tyto antibiotika působí při bakteriálních průjmech vyvolaných shigelami a salmonelami. Fluorochinolony (s výjimkou norfloxacinu) se užívají při infekcích měkkých tkání, kostí a kloubů a při infekci intraabdominální i při infekcích dýchacích cest včetně infekcí vyvolaných mikroby s mnohonásobnou rezistencí (jako např. pseudomonádami a enterobakterem). Ciprofloxacin nebo ofloxacin se někdy používají při léčbě tuberkulózy a atypických mykobakteriálních infekcí. Protože mají fluorochinolony jen nízkou účinnost proti pneumokokům, nedoporučují se pro rutinní použití při empirické terapii pneumonie a infekcí horních dýchacích cest.

Většinou jsou fluorochinolony dobře tolerovány, z nežádoucích účinků se objevuje nauzea, průjmy, závratě, vyrážky a fotosenzitivita.⁷

Nitrofuranová chemoterapeutika

Hlavním představitelem nitrofuranových chemoterapeutik je **nitrofurantoin**. Působí bakteriostaticky na G⁺ i G⁻ mikroorganismy včetně většiny patogenů podílejících se na infekci močových cest. Po per os vstřebání se v organismu vytváří mnoho reaktivních metabolitů, které poškozují bakteriální DNA. Vylučují se močí, kde dosahují dostatečných koncentrací.

2.2. Antibiotická politika

Od počátku devadesátých let minulého století se problém antibiotické rezistence dostává za hranice nemocnic a jejich speciálních jednotek a s nečekanou dynamikou zasahuje bakteriální původce komunitních onemocnění. Multirezistentní infekce představuje výzvu pro léčbu i prevenci. Světová zdravotnická organizace reaguje na tuto situaci dokumentem „WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance“. Ukazuje v něm základní způsoby řešení nepříznivé situace. Také definuje pojem „správná antibiotická praxe“ jako nákladově efektivní používání antibiotik, které dosahuje maximální léčebné účinky při minimální toxicitě a vývoji rezistence.⁹

Antibiotika jsou v mnoha aspektech specifické léky. Jsou jedinou skupinou léků, která je ohrožena šířící se rezistencí. Touto rezistencí se postupně zužuje škála přípravků pro účinné a bezpečné klinické použití. Zamezit tomuto vývoji může pouze koordinovaný postup na mezinárodní, národní i lokální úrovni. V České Republice existuje funkční struktura zainteresovaných institucí, které spolu intenzivně komunikují. Česká Republika se účastní evropských projektů European Antimicrobial Resistance Surveillance System a European Surveillance of Antibiotic Consumption, které sledují a hodnotí specifické epidemiologické parametry rezistence a spotřeby antibiotik. Dále se účastní intervenčních programů, ve kterých připravuje směrnice pro používání antibiotik, antibiotické programy v nemocnicích, preventivní kontrolu infekcí a nezávislé vzdělávání odborné i laické veřejnosti. Ministerstvem zdravotnictví byla vytvořena pracovní skupina, jejímž úkolem je

příprava národního programu antibiotické politiky. Je tvořena odborníky z oblasti mikrobiologie, farmakologie, infekčního lékařství, klinických disciplín a veterinárního lékařství. V jejím středu je Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP, jež pracuje už více než deset let.¹⁰

Odhaduje se, že v České Republice jsou antibiotika zhruba v polovině případů užívána neúčelně, tedy v případech, kdy o bakteriální infekci nejde. Velká rezerva je i v profylaktickém používání antibiotik, a to především v chirurgických oborech. Nejde jen o humánní medicínu, ale zhruba 50% spotřeby antibiotik se odehrává ve zvířecích chovech.

V nemocnici je základním nástrojem antibiotické politiky pozitivní antibiotický list. Je rozdělen na několik kategorií. Např. první kategorii tvoří antibiotika, která může použít kterýkoliv lékař dle svého uvážení. Druhá kategorie je vázána na konzultaci s antibiotickým střediskem. Hlavním cílem lékařů je vyhnout se nevhodně indikované antibiotické léčbě jako takové, teprve potom přichází na řadu otázka volby vhodného antibiotika. Obecným principem jakékoli antibiotické terapie pak je podávání dostatečně vysoké dávky po nezbytně nutnou dobu.¹¹

Je třeba brát v úvahu i místní stav rezistence a jeho klinický a bakteriologický dopad. Využití antibiotik s optimálními farmakokinetickými a farmakodynamickými charakteristikami může být nákladově efektivnější než selhání léčby na podkladě rezistence.⁶

2.2.1. Doporučení v oblasti antimikrobiální léčby

V České Republice od roku 1997 existuje na půdě ČLS JEP Subkomise pro antibiotickou politiku, připravuje mezioborové doporučené postupy pro používání antibiotik, slouží pro kontrolu antibiotické rezistence a zabývá se formulováním organizačních principů programu, včetně zajištění činnosti antibiotických středisek.

Jakkoliv je antibiotická politika v České republice tradiční a odborná činnost existujících pracovních skupin i antibiotických středisek je mezinárod-

ně oceňována, bez systematické a komplexní podpory vlády se dobrovolná činnost mívá účinkem. Dokladem je hrozivě narůstající rezistence některých původců infekcí. Dříve příznivé ukazatele citlivosti mikrobů k antibiotikům se v posledních letech rychle mění a v některých případech se situace v České republice stává jednou z nejhorsích mezi zeměmi EU. Zavedení účinných a celoplošných opatření podporovaných státem je neodkladné.¹⁰

Společnost ČLS JEP vytvořila podrobné doporučené postupy v oblasti antibiotik pod názvem: „Konsensus používání antibiotik“.

„Cílem „Konsensu používání antibiotik“ je přesné vymezení jejich indikačního prostoru a správného podávání v léčbě a profylaxi běžných infekcí s využitím recentních poznatků o jejich antimikrobiální účinnosti, farmakokinetice, farmakodynamice a klinické i epidemiologické bezpečnosti. Využívání principů medicíny založené na důkazech, hodnocení nákladové efektivity léčebných postupů a problémy antibiotické rezistence vedou k přehodnocení některých postupů a zvyklostí v antimikrobiální terapii. Snahou autorů je na základě našich současných znalostí a po přihlédnutí k základním faktorům ovlivňujícím používání antibiotik u nás předložit terénním lékařům jednoduchou a přehlednou informaci, která jim může být nápomocná při rozhodování o používání antibiotik v každodenní praxi.“¹²

2.3. Obecné zásady cílené a racionální antimikrobiální terapie

2.3.1. Infekční agens

"Původce infekční nemoci je živý a proměnlivý. Prakticky všechny druhy infekcí jsou provázeny nespecifickou či specifickou imunitní reakcí, zejména jsou-li lokalizovány uvnitř orgánů a tkání a trvají-li delší dobu. Imunitní reakce se obvykle spolupodílí na rozvoji klinických projevů každé infekční nemoci, někdy dokonce působí větší alteraci organismu než infekční agens samo (virová hepatitida B, sepse, toxokaróza)."¹³

2.3.2. Význam přesné klinické a bakteriologické diagnózy

Základním předpokladem úspěšné antimikrobiální terapie je včasná a přesná klinická a bakteriologická diagnóza. K jejímu stanovení je nutný sled informací o celkových a lokálních příznacích infekčního onemocnění a laboratorní výsledky. Ke stanovení diagnózy je nutný sled informací o celkových a lokálních příznacích infekčního onemocnění spolu s laboratorními výsledky. K celkovým příznakům řadíme obecnou symptomatologii akutního onemocnění, jako je horečka, myalgie, lymfadenopatie a celá řada dalších. Lokální symptomy jsou určovány specifickým orgánovým postižením.

Z laboratorních výsledků jsou posuzovány nejčastěji zvýšení sedimentace červených krvinek, C-reaktivní protein a ostatní faktory časného zánětu. Rozhodujícím ukazatelem cílené antibiotické terapie však zůstává přesná mikrobiologická diagnóza. Ta je vázána na včasné a vhodně odebraný materiál na vyšetření. Chyby, které se zde učiní, mohou ovlivnit laboratorní výsledek a vést k mylné diagnóze s následnými negativními medicínskými i ekonomickými dopady. Rozhodujícím ukazatelem cílené antimikrobiální terapie zůstává přesná bakteriologická diagnóza. Nutný je správně provedený odběr materiálu k bakteriologickému vyšetření transport do laboratoře.

Průkaz infekčního agens je tedy jedním z rozhodujících faktorů pro cílenou léčbu. Je však nutné brát v úvahu časovou náročnost mikrobiologického vyšetření a rovněž skutečnost, že v mnoha případech toto vyšetření není provedeno vůbec. Předepsání antibiotik pak závisí na osobních klinických zkušenostech ošetřujícího lékaře a jeho znalostech základních vlastností jednotlivých antimikrobních přípravků, včetně jejich farmakokinetiky a farmakodynamiky. Nedílnou součástí rozhodování o adekvátní antibiotické léčbě by měla být i znalost frekvence nejčastějších bakteriálních patogenů u konkrétních infekcí, včetně úrovně jejich rezistence k antimikrobním přípravkům v denominátory vymezené epidemiologické jednotce.¹⁴

2.3.3. Postupy při výběru antibiotik

Výběr vhodné antimikrobiální terapie závisí na mnoha faktorech. V zásadě platí, že pro přesnou antimikrobiální terapii je rozhodující průkaz etiologického agens. Provádí se mikrobiologické testy na potvrzení výskytu infekčního mikroorganismu a zacílení terapie proti tomuto agens.¹⁵

V praxi často nelze provést toto vyšetření, proto volíme empirický terapeutický postup. Empirický postup je založen na zkušenosti s určitou klinickou situací. Při rozhodování, které antibiotikum použít, je nutné komplexně zvážit klinický stav pacienta.

Abychom zjistili původce onemocnění, je potřeba řádně odebrat a zpracovat vzorky pro kultivaci mikroorganismu. Po zjištění etiologie a citlivosti mikroorganismu použijeme látku, která má prokázaný účinek proti tomuto infekčnímu agens. V současnosti je k dispozici více účinných látek. Můžeme se proto řídit doporučeními pro racionální terapii antimikrobními léčivy.

U těžších infekcí s perakutním průběhem a u pacienta s oslabenou imunitou je vhodnější použít antibiotika baktericidní, která zastavují růst a množení a v konečné fázi infekční agens usmrcují. U lehčích či středně těžkých infekcí lze volit léky bakteriostatické, které reverzibilně zastavují růst a množení bakterie. Konečně je třeba zvýšenou měrou uvažovat o nákladech na antimikrobiální terapii, zejména je-li pro terapii určité infekce dostupné větší množství látek se srovnatelnou účinností a toxicitou.

Mnoho typů antibiotik se dostatečně vstřebává perorálně a dosahuje účinných koncentrací v krvi. Podmínkou je normální funkce trávicího traktu, neboť potrava a další léky mohou ovlivnit vstřebávání antibiotika. Při parenterálním podání způsobují některá antibiotika nekrózy, a proto nemohou být tímto způsobem využita. Intravenózní cesta podání je vyhrazena pouze pro život ohrožující infekce jako je sepse, meningitida, pneumonie, endokarditida a další. Pokud se stav pacienta v průběhu intravenózní léčby zlepší, je možné jej převést na léčbu perorální.

U pacientů mohou nastat komplikace v průběhu léčby. Je potřeba individuální přístup k pacientům, vzít v úvahu jeho další onemocnění, věk, zda pacient podstupuje dialýzu aj. nežádoucí účinky antibiotik vyplývají z jejich farmakodynamických vlastností.^{7,16}

Mezi důležité předpoklady pro výběr vhodného antimikrobiálního léčiva patří činnost antibiotických středisek, poskytujících ošetřujícím lékařům údaje směřující k racionální antibiotické terapii. To jsou především informace o frekvenci bakteriálních patogenů, včetně jejich rezistence k antibiotikům, v přesně definovaných epidemiologických jednotkách za současného vymezení příslušnými denominátory (např. konkrétní bakteriální onemocnění, věkové kategorie, časová období).¹⁶

2.3.4. Zásady dávkování antimikrobiálních léčiv

Dávkování antimikrobních přípravků musí být takové, aby byl cíleně postižen bakteriální původce a současně zaručen minimální vedlejší efekt na makroorganismus. Má-li být dosažena účinná koncentrace antibiotika ve tkáních, je nutné dosáhnout sérových hladin 2–5× vyšších než je minimální inhibiční koncentrace (MIC) příslušného antibiotika vůči bakteriálnímu původci. U lokalizovaného infekčního procesu musí být koncentrace mnohokrát vyšší (až 20×). Jedná se o standardní pravidlo, znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých přípravků však umožní racionálnější rozvahu při vhodné volbě i dávkování antibiotika.

Dodržování dávkovacích intervalů antibiotik patří stále k velmi důležitým faktorům úspěšné antimikrobiální léčby. Je nutné si uvědomit, že jejich nedodržení vede k poklesu účinných sérových koncentrací a vytváří podmínky pro selekci rezistentních bakteriálních mutant. Stejně i délka podávání musí být taková, aby patogenní bakterie byla zcela eliminována. Obecně lze doporučit aplikaci antibiotika ještě 2–3 dny po vymizení klinických příznaků (u běžných infekcí tato doba nejčastěji činí 7–10 dní), s výjimkou nekomplikovaných cystitid u žen, kde lze akceptovat 3 dny léčby.

2.3.5. Další faktory racionální léčby

V současné době je zřejmé, že v racionální antibiotické léčbě mají vedle mikrobiologických výsledků a vlastností bakterií důležitou úlohu i **farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti antibiotik**.

Při rozhodování jakou lékovou formu antibiotika použít je nutné mít na zřeteli dvě hlavní zásady:

- zaručit cílenou distribuci antibiotika v lidském organismu, aby mohlo účinkovat v místě patogenního působení bakterie
 - přizpůsobit formu aplikace klinickému obrazu a stavu pacienta.
- Parenterální podávání vytváří vyšší sérové i tkáňové koncentrace než perorální. Jakmile to dovolí klinický stav pacienta, je vhodné přejít na formu perorální, která tolik pacienta nezatěžuje (sekvenční antibiotická léčba). Lokální podávání antibiotik je diskutabilní. Důvodem je zvýšená možnost alergizace pacienta a narůstání bakteriální rezistence. K lokální aplikaci jsou indikována baktericidní antibiotika, která se nevstřebávají (nebo jen omezeně) z postiženého ložiska (např. neomycin, bacitracin).

2.3.6. Profylaxe

Antimikrobiální profylaxe pomocí antibiotik je využívána pro prevenci možných infekcí, jak před tak krátce po vystavení organismu patogenním organismům. Například následné ošetření otevřené zlomeniny, avšak až po výskytu klinických příznaků. Chemoprofylaxe je nejvíce efektivní, pokud je léčivo specificky vybrané pro konkrétní druh infekčního agens. Jestliže je profylaxe namířena proti všem potenciálním kmenům bakterií, dochází k vyselektování rezistentních kmenů původně citlivých k daným antibiotikům.

Nejčastější použití chemoprofylaxe spadá do třech kategorií: prevence infekcí po expozici určitým patogenem; prevence specifického typu infekce u velice citlivého individua a prevence post-operačních komplikací. V mnoha případech je profylaktické využití antimikrobiálních látek neopodstatněné

a nadužívané, avšak přesvědčivá data potvrzující toto tvrzení nejsou k dispozici.¹⁷

Za optimální načasování antibiotické profylaxe se považuje podání antibiotika 30 až 60 minut před operací. Pro většinu chirurgických operací je dostačující pouze jedna dávka antimikrobní látky. Prodloužené užití antibiotika (tedy více jak v jedné dávce) je spojené s možným výskytem bakteriální rezistence.¹⁸

Použití antimikrobiální chemoprolaxe v chirurgii zahrnuje proces vyhodnocení potenciálního přínosu či rizika při vlastním chirurgickém zákroku. Prevence infekce v místě chirurgického zákroku zůstává důležitým bodem, protože tyto infekce představují významný zdroj morbidit a příčin smrti.^{15,17}

2.4. Chronické renální selhávání

2.4.1. Definice

Selhání ledvin je stavem, kdy ledviny ztrácejí svou schopnost vylučovat odpadní látky a vodu, je porušena rovnováha solí, kyselosti a vody. Množství moči se může snižovat. Dochází k zadržování vody v organismu, tvorbě otoků. Hromadění vody v plicích může ohrozit život nemocného. Hromadící se odpadní látky mohou vést k poškození srdce a mozku.

Ztráta funkce ledvin se vyvíjí buď rychle, pak hovoříme o **akutním selhání ledvin**, nebo pomalu, pak hovoříme o **chronickém renálním selhávání** nebo chronické nedostatečnosti ledvin. Dojde-li k tak velkému snížení funkce ledvin, které ohrožuje nemocného na životě, tj. kreatininová clearance dosáhne asi jedné desetiny původní hodnoty a hladina kreatininu se přiblíží hodnotám kolem 600 $\mu\text{mol/l}$, je nutné funkci ledvin nahradit a pak hovoříme o terminálním nebo nezvratném selhání ledvin.

Chronickou renální insuficiencí (CHRI) rozumíme stadium chronických renálních onemocnění, kdy funkce ledvin klesne na takovou úroveň, že dochází k výrazným změnám ve složení extracelulární tekutiny.

Současně se projevují metabolické změny podmíněné nedostatečnou exkreční schopností, ale i změnami v metabolicko- endokrinní funkci ledvin. Tyto změny jsou vystupňovány při zátěži organismu (trauma, operace, infekce, zvýšený přívod bílkovin, tekutin, elektrolytů, ap.

Koncentrace kreatininu a močoviny v séru i při dietním omezení v příjmu bílkovin a při vyrovnaném metabolickém stavu organismu výrazně stoupá při poklesu glomerulární filtrace na 20-25% normálních hodnoty (souběžně se významně mění i řada dalších laboratorních parametrů např. frakční exkrece iontů, acidobazická rovnováha, parametry kalciofosfátového metabolismu, ap.). Glomerulární filtraci rovnající se jedné pětině, normálu lze tedy považovat za hranici ledvinného selhání. Renální insuficience představuje pak rozmezí jedné poloviny až jedné pětiny normální funkce ledvin. Chronické selhání ledvin je stav, kdy funkce ledvin je snížena tak, že ledviny nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek, speciálních dietních a medikamentózních opatřeních a vyrovnané metabolické situaci organismu. **Terminální selhání funkce ledvin** – často označované **ESRD** (end-stage renal failure) – znamená konečné stadium, kdy již není možné udržet homeostázu celého organismu bez náhrady funkce ledvin – tj. hemodialýzy, peritoneální dialýzy nebo transplantace ledviny.¹⁹

2.4.2. Výskyt a příčiny renálního selhávání

Studie z posledních let popisují dramatický nárůst výskytu chronických onemocnění ledvin s jejich selháváním – každý 10. člověk má některou z forem ledvinného postižení. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají desetinásobně vyšší riziko úmrtí na infarkt myokardu či mozkovou příhodu. Jednoduché vyšetření moči, krve a krevního tlaku mohou poukázat na časné známky ledvinného onemocnění. Pokud je onemocnění ledvin odhaleno včas, je možné léčbou a režimovými opatřeními jeho progresi zpomalit či dokonce zastavit. Časné zjištění a léčba chronického onemocnění ledvin nejenže zpomalí či zastaví jeho progresi do nezvratného ledvinného selhání, ale

současně signifikantně redukuje incidenci kardiovaskulárních onemocnění, která jsou celosvětově nejčastější příčinou předčasné smrti. Je proto naprosto nutné zintenzivnit multioborovou spolupráci v časně diagnostice i léčbě pacientů s renálním onemocněním. Centrální koordinační role praktického lékaře je zcela zásadní.²⁰

Prevalence chronické renální insuficience (CHRI) celosvětově narůstá v důsledku stárnoucí populace a „epidemie“ diabetes mellitus 2. typu. Nemocní s CHRI mají vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění. Odhaduje se, že v České republice je konzervativní léčba chronického selhání ledvin indikována až u 50 000 nemocných.²¹

Toto onemocnění vyžaduje nákladnou léčbu náhradou funkce ledvin (dialýzou nebo transplantací), jde však naštěstí stále ještě o poměrně vzácnou situaci postihující méně než 0,1 % světové populace. Riziko terminálního selhání ledvin roste s věkem (více než polovina dialyzovaných pacientů ve vyspělých zemích je starších 60 let).²²

2.4.3. Dialýza jako terapie CHRI

Peritoneální dialýza

Peritoneální dialýzu dělíme na několik typů:

Peritoneální dialýza (CAPD, z anglického Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, česky "průběžně probíhající ambulantní břišní dialýza") využívá pro čištění krve peritoneální membránu (pobřišnici), která se nachází uvnitř břišní dutiny. Tato metoda pro léčbu renálního selhání má celkem krátkou historii (rozvíjí se od roku 1975) U nás je peritoneální dialýza mnohem méně často používaná než hemodialýza - v roce 2007 se jí u nás léčilo 402 pacientů (8,7% ze všech dialyzovaných pacientů).²³

CCPD - kontinuální cyklická peritoneální dialýza se podobá CAPD. Liší se přístrojem, který je napojen na peritoneální katétr a automaticky napouští a vypouští dialyzát z břicha. Přístroj provádí výměny během spánku v noci.

IPD - Intermittentní peritoneální dialýza. IPD používá stejný typ přístroje jako CCPD k výměnám dialyzátu. IPD se sice může provádět doma, ale běžně se používá v nemocnici. IPD trvá déle než CCPD.

Pacientům, kteří používají peritoneální dialýzu, je doporučována dieta, která se mírně liší od diety na hemodialýze. Může se přijímat více tekutin a solí, může se jíst více bílkovin, trochu jiné je omezení draslíku a někdy se musí omezit energetický přísun potravin. Toto omezení je způsobeno glukózou v dialyzátu, která může způsobovat váhový přírůstek.²⁴

Kontraindikací neboli překážkou břišní dialýzy jsou rozsáhlé srůsty v břišní dutině (nejčastěji po velkých nebo opakovaných operacích), které brání dobrému rozložení a vypouštění dialyzačního roztoku, nádorové postižení pobřišnice a dále probíhající zánětlivé onemocnění střev, při němž je velké nebezpečí vzniku zánětu pobřišnice. Peritoneální dialýza je také nevhodná pro nespolupracující nemocné nebo pro pacienty, kteří ji pocítují jako přílišnou zátěž, nebo pro ty, kteří mají při probíhající peritoneální dialýze časté komplikace, zejména infekce dutiny břišní. (Pokud se časem ukáže, že břišní dialýza není vhodná, může pacient samozřejmě přejít na krevní dialýzu).

Většina nemocných, kteří o peritoneální dialýzu mají zájem, je schopna se jí během několika dní naučit. Velkou úlohu zde hraje podpora odborného personálu - lékařů a sester, ale i přes kvalifikovanou pomoc má množství pacientů buď tělesné omezení nebo psychické zábrany pro využívání peritoneální dialýzy.²⁵

Hemodialýza

Princip: Hemodialýza funguje na principu cirkulace krve mimo tělní oběh přes speciální filtry. Principem je očišťování krve od zplodin látkové výměny (převážně difúzí, méně filtrací a nepatrně adsorpcí) a odstraňování přebytku vody z organismu (filtrací nebo také ultrafiltrací). Děje se tak mimo tělní oběh pacienta v dialyzátoru. Ten má uvnitř membránu v podobě kapilár nebo plátek. Kapilárami nebo mezi jednotlivými plátky protéká krev a z druhé

strany membrány protiproudě dialyzační roztok. V důsledku rozdílných koncentrací látky v krvi a roztoku dochází k výměně látek podle tzv. koncentračního spádu (difúze). Tak se mohou odstranit určité látky, které se při selhání ledvin hromadí v těle a působí toxicky (např. urea, kreatinin, draslík). Ty difundují do dialyzačního roztoku, který je průběžně nahrazován čerstvým , a tak se můžou z těla dostat pryč. Tento fyzikální proces samozřejmě probíhá oběma směry, proto se mohou organismu dodávat z dialyzačního roztoku naopak potřebné látky, například bikarbonát k úpravě kyselého prostředí. Vlastním technickým zařízením je dialyzační monitor. Aby se zabránilo srážení krve při kontaktu s umělým materiálem mimotělního oběhu, přidávají se do krve protisrážlivé látky. U nás je v současné době hemodialýza nejrozšířenější metodou náhrady funkce ledvin.²⁶

Napojení pacienta na mimotělní okruh a vlastní hemodialýza

Pacient se připojuje na mimotělní okruh s dialyzátorem, který je připraven pro hemodialýzu standardním způsobem, tj. pomocí 2 jehel, které se zavádějí do cévního přístupu arteriovenózní fistule nebo pomocí katétru, který je zaveden ve velkých žilách s dostatečným krevním průtokem. Jestliže není hemodialýza zahájena bezprostředně po provedené "přípravě dialyzátoru", musí být krátký proplach dialyzátoru (asi 250 ml fyziologického roztoku) proveden před napojením pacienta znovu.

Roztok, kterým je před napojením pacienta mimotělní okruh naplněn, je určen k propláchnutí mimotělního okruhu. Není proto v žádném případě žádoucí ho při napojení pacienta vracet do jeho cévního přístupu náhradou za krev, kterou je roztok postupně v mimotělním obvodu nahrazován. Objem celého mimotělního krevního okruhu je 150-200 ml. Odčerpání tohoto množství krve do mimotělního okruhu snese bez problémů každý pacient. Na pacientův cévní přístup se proto nejdříve napojí pouze nasávací („arteriální“) část mimotělního okruhu, návratová („venózní“) část zůstává napojena na sběrný vak, a to až do doby, kdy se v ní objeví krev. Poté je třeba přepojit návratovou část krevní soupravy ze sběrného vaku na cévní přístup pacienta

a aktivovat všechny monitorovací a alarmové obvody přístroje (pokud není přístroj vybaven optickým detektorem přítomnosti krve v mimotělním obvodu, který tuto aktivaci zajistí automaticky). Po dobu odpouštění náplně mimotělního okruhu se personál nesmí vzdálit od přístroje.

Z hlediska možné reakce pacienta na případné zbytky některých látek nebo materiály mimotělního okruhu představuje začátek dialýzy nejkritičtější dobu a je třeba, aby v této době věnoval personál pacientovi zvýšenou pozornost. U všech léků, které jsou dialyzovanému pacientovi předepisovány, musí lékař také uvážit, zda se nejedná o léky, které se významně oddialyzovávají nebo adsorbují na membráně a u kterých proto může být nutná úprava dávkování.

Ukončení dialýzy

Na závěr dialýzy je žádoucí vrátit co nejvíce krve z dialyzátoru i krevní soupravy zpět pacientovi. V praxi se používá nejprve proplach krevní cesty přes vstup „arteriální“ části dialyzační soupravy, přepojený z „arteriální“ jehly na vak s fyziologickým roztokem. Zbytkový objem krve v dialyzátoru nižší, je-li při tomto proplachu použito nízkého průtoku (100-150 ml/min).²⁷ Objem zpětného proplachu návod k použití zpravidla neobsahuje. Orientačně se lze řídit podle vizuální kontroly zesvětlení krve v návratové části mimotělního okruhu. Za obvyklý objem náhradního roztoku (obvykle FR, lze však použít např. i roztok 5% či 10% glukosy) lze považovat 250 ml. Podobně jako při proplachu dialyzátoru před dialýzou je i při končení dialýzy vhodné krátkodobým opakovaným sevřením hadičky „venózní“ části krevní soupravy pod venózním váčkem napomoci lepšímu vypláchnutí veškeré nesražené krve z dialyzátoru.

Český registr dialyzovaných pacientů

RDP (registr dialyzovaných pacientů) slouží k nově koncipovanému shromažďování dat, jehož základem je prospektivní sledování každého

pacienta. Sběr dat je prováděn pouze elektronicky, tedy na kvalitativně vyšší úrovni. Vlastníkem registru je výhradně ČNS.

Pro jednotlivá dialyzační střediska je jistě nejvýznamnějším ziskem z RDP umožnění srovnání výsledků svých pacientů s celostátním průměrem. Každé aktivně se účastnící pracoviště dostává zpět průměrné hodnoty jednotlivých registrovaných parametrů od svých pacientů a průměry celostátní, proti kterým si tak může kontrolovat kvalitu své péče.

Registry dialyzační aktivity, založeny na individuálních datech, jsou významně přesnější než data založená na souhrnném sběru dat. Informace z registrů jsou cenným pomocníkem při sledování a srovnávání kvalitativních i kvantitativních ukazatelů s referenčním údajem a i z hlediska času (změny demografických údajů s dopadem na kvalitu léčby, změny sledovaných parametrů v důsledku zavádění nových léčebných postupů, atd.)²⁸

2.4.4. Nejčastější zdravotní problémy hemodialyzovaných pacientů

Chronické renální selhání může pacienty překvapit i v jiných aspektech. Přes sebelépe prováděnou dialyzační léčbu mohou nastat některé komplikace jako je bolest hlavy a další různé bolesti. Často se vyskytuje únava, snížená chuť k jídlu. A co s tím mají společného ledviny?

Zdravé ledviny odstraňují odpadní látky z krevního řečiště. Pokud ledviny přestanou pracovat, odpadní látky se hromadí v krvi. Tyto odpadní produkty se nazývají uremické toxiny (uremický syndrom). Ledviny jsou též zdrojem hormonů a udržují rovnovážný systém různých látek v těle. Pokud ledviny přestanou fungovat, objeví se velké množství problémů. Může se rozvinout anémie, nepříznivé ovlivnění kostí, nervů a kůže. Nejvýrazněji se projevuje únava, potíže s klouby a kostmi, pruritus a syndrom neklidných nohou-"restless legs".²⁹

Anémie. Příčinou je nedostatečná produkce erythropoetinu, hormonu z ledvin, který podporuje krvetvorbu.

Vysoký krevní tlak. Představuje jeden z rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy. Často souvisí s převodněním organismu a neredukovaným příjmem soli.

Onemocnění kostí a kloubů. Problémy s kostmi se objevují již ve stadiu ledvinové nedostatečnosti. Nemocní trpí bolestí dlouhých kostí, kloubů, svalů a na jiných místech v těle se mohou usazovat krystalky fosforečnanu vápenatého. Pacienti proto musí užívat léky vázající fosfor.

Pruritus. Úporné svědění kůže může podstatně zhoršovat kvalitu života. Náchylnější jsou pacienti se současným onemocněním jater. Může pomoci promašťování kůže.³⁰

Klinický obraz onemocnění, diagnostika, léčebné postupy

Nejjednodušší způsob posouzení funkce ledvin je hodnota sérového (plasmatického) kreatininu.

Funkce residuálních nefronů se v průběhu chronického ledvinného onemocnění mění tak, že umožňuje do určité míry zachování homeostázy vnitřního prostředí až do velkého snížení množství aktivního renálního parenchymu. Nemocní s poklesem úrovně glomerulární filtrace až na 10% mohou být ve vyrovnaném sodíkovém, draslíkovém a vodním metabolismu. Takováto kompenzace však často vyžaduje i dietní úpravy a netýká se všech látek (zvýšení azotémie, poruchy kalciofosfátového metabolismu, metabolická acidóza ap.).

Konzervativní léčení chronické renální insuficience

Konzervativním léčením rozumíme postupy spočívající v úpravě či příznivém ovlivňování metabolických a funkčních odchylek při chronické renální insuficienci a selhání ledvin cestou dietní a medikamentózní (především léčba hypertenze).

Je důležité zahájit konzervativní léčebné postupy již v časném stadiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu je jen lehce

zvýšena (dosáhne hodnoty kolem 150 $\mu\text{mol/l}$) tak, aby všemi dostupnými léčebnými postupy byla zpomalena resp. i zastavena progresse chronického renálního onemocnění. Nejpozději v tomto stadiu by měla být také objasněna etiologie základního onemocnění, které by mohlo být přímo léčebně ovlivnitelné.

Dříve, než se nemocní dostanou do pokročilého stadia, je třeba je připravit k zařazení do dialyzačně-transplantačního programu. Konzervativní léčba umožňuje překlenout údobí, kdy je nutno vyčkat řádného rozvoje čerstvě založené arterio-venózní píštěle.

Mezi hlavní zásady konzervativní terapie patří dietologická úprava příjmu bílkovin a energie. Dále je potřeba upravit příjem tekutin a natria. Nemocný v chronické renální insuficienci může být ohrožen jak retencí tekutin (v pokročilých stádiích), tak dehydratací (často neadekvátní restrikce natria a tekutin a podávání diuretik). Hypervolémie se může projevovat hypertenzí až známkami srdeční insuficience. Dehydratace vede k dalšímu snížení reziduální glomerulární filtrace s následným zvýšením sérového kreatininu a urey. Představu o bilanci sodíku získáme sledováním jeho příjmu (potrava, infuze, léky) a vylučování.

V terminálních stádiích chronické renální insuficience je nemocný ohrožen rozvojem hyperkalémie, při větších extrarenálních ztrátách se může rozvinout hypokalémie. I minimální reziduální funkce ledvin může zaručit normální sérovou koncentraci kalia a navíc se může významně zvýšit vylučování kalia střevem. Střevní vylučování kalia často dosahuje 20 mmol/den, takže pro udržení rovnovážného stavu postačí, je-li ledvinami vylučováno 20 – 30 mmol/den.

Při léčení poruch metabolismu kalia posuzujeme též odchylky acidobazické rovnováhy. Zmírnění těžké metabolické acidózy ovlivňuje příznivě zvýšenou hladinu kalia.

Studie z posledních let ukázaly, že trvající těžší acidóza má nepříznivé metabolické důsledky (proteinový katabolismus, renální osteopatie, anémie

apod.). Nemocným upravujeme vnitřní prostředí nejčastěji pomocí NaHCO₃ tak, aby deficit bazí nepřesahoval 5 mmol/l. Porucha kalciofosfátového metabolismu patří k velmi častým nálezům v chronické renální insuficienci. Může vést k závažným projevům renální osteopatie. Zvýšenou hladinu fosfátů se snažíme ovlivnit snížením jeho příjmu v dietě.³¹

Anémie patří ke konstantnímu nálezu v chronické renální insuficienci a nemocní jsou na ni většinou dobře adaptováni. V posledních letech byl zaznamenán velký úspěch v léčbě anémií při chronické renální insuficienci podáváním rekombinantního lidského erythropoetinu, současně s preparáty Fe (železa). K zlepšení krevního obrazu přispívá vyrovnaní metabolického stavu při nízké bílkovinných dietách a podávání pyridoxinu a kyseliny listové.

2.4.5. Infekce u dialyzovaných pacientů

V našem běžném životě jsme neustále obklopeni obrovským množstvím mikroorganismů, z nichž většina je neškodných.

Predispozice k infekcím u dialyzovaných pacientů je dána jednak sekundárním imunodeficitem (defekt fagocytózy i baktericidní schopnosti polymorfonukleárů, porucha humorální imunity i defekt imunity buněčné), ale i častou expozicí krevního řečiště zevnímu prostředí. Časté jsou grampozitivní bakteriémie (stafylokokové, streptokokové). Více než v běžné populaci se vyskytuje i tuberkulóza. I v současnosti zůstávají vážným rizikem viry hepatitidy B a C.²

U dialyzovaných pacientů jsou některé funkce lymfatického a granulocytárního systému omezeny. Bakteriální infekce se u této skupiny pacientů vyskytují častěji než v jiných skupinách. Tento zvýšený výskyt infekcí je pravděpodobně způsoben častějším výskytem poškození kožních a slizničních bariér než ve snížené funkci imunitního systému. Bakteriální infekce lze posoudit podle místa vstupu infekčního agens.

Infekce závislé na místě vstupu jsou zdrojem 50 - 80% bakteriemií. Obecné klinické příznaky této infekce se projevují zimnicí, horečkou,

zarudnutím a zvýšenou citlivostí postižené oblasti. Následné léčení sepse u dialyzovaných pacientů je výrazným faktorem morbidity a mortality.

Mezi **infekce nezávislé na místě vstupu** patří infekce močového traktu, zejména u pacientů, kteří mají polycystické ledviny. Dále infekce respiračního traktu, především pneumonie (častá příčina morbidity). Lze zmínit i intra-abdominální infekce, jako je divertikulóza a divertikulitida. Výskyt tuberkulózy je odhadován zhruba jako desetkrát častější mezi dialyzovanými pacienty než mezi běžnou populací. Do výčtu infekcí též patří septikémie způsobená bakteriemi: *Salmonella*, *Helicobacter pylori* a listerióza.³²

Respirační infekce tvoří široké spektrum infekcí od nezávažných až po ty život ohrožující, od akutního onemocnění po chronické zánětlivé onemocnění. Rozsáhlé užívání antimikrobních látek vede ke vzniku rezistentních kmenů, proto měnící se a rozšiřující se paleta těchto patogenních agens je zodpovědná za vážné onemocnění pneumonií, zejména u hospitalizovaných pacientů. Takzvaná atypická pneumonie je způsobena *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamyda pneumoniae* a *Legionella pneumophila*.³³

Infekce močových cest je další časté bakteriální onemocnění. Je závislé na lokalizaci a působení patogenních mikroorganismů. Podle tohoto klíče lze infekce močových cest rozdělit na infekce dolního močového traktu, pyelonefritida a asymptomatická bakteriurie. Průběh onemocnění je ovlivněn virulentních faktorů mikroorganismů na jedné straně a obranným mechanismem člověka na straně druhé.

Sepse patří u dialyzovaných pacientů k důležitým příčinám zvýšené morbidity a mortality. Pacienti mají ve srovnání s pacienty bez chronického onemocnění ledvin výrazně (100× až 300×) zvýšené riziko sepse a také vyšší mortalitu na sepsi (cca 50×) než septický pacient bez chronického onemocnění ledvin (Sarnak a Jaber, 2000). Riziko sepse navíc u dialyzovaných pacientů v posledních desetiletích stoupá. Přes snahu o identifikaci rizikových faktorů sepse jak v běžné populaci, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

(Powe et al., 1999) nejsou zatím navržena žádná preventivní medikamentózní opatření.

Řada studií prokázala, že statiny snižují v primární i sekundární prevenci kardiovaskulární morbiditu i mortalitu bez ohledu na vstupní hodnotu LDL cholesterolu. Statiny také snižují koncentraci C-reaktivního proteinu, což může přispívat k jejich kardioprotektivnímu účinku (Ridker et al., 2005).³⁴

2.5. Léky a ledviny

2.5.1. Vliv ledvin na farmakologické parametry léčiv

Farmakokinetika se zabývá chováním látky (léku) v těle. Po orálním přijetí látky do organismu je pouze část látky vstřebána a dosáhne systémové cirkulace. Léky mohou být výrazně vázány na plazmatické bílkoviny nebo mohou zůstat nenavázané. Pouze volná či nenavázaná frakce léku reaguje se specifickými receptory v místě farmakologického účinku. Vylučování látky z organismu ovlivňují tři základní procesy: metabolizace látky játry, metabolizace v GIT (cytochrom P-450 a P-glykoproteiny) či eliminaci a metabolizace ledvinami. Nejvýznamnější orgán pro eliminaci léků představují ledviny, a to jak základní látky, tak jejich metabolitů.

Farmakokinetika může vyjádřit chování daného farmaka s ohledem na jeho absorpci, distribuci, metabolizaci a vylučování. Po podání farmaka se vytváří vysoká iniciální plazmatická koncentrace léku; následně tato plazmatická koncentrace klesá v důsledku distribuce farmaka v extravaskulárním prostoru. Souběžně s absorpcí léku a jeho distribucí dochází k metabolizaci léku a jeho eliminaci. V rovnovážném stavu je nastolen vyrovnaný stav mezi koncentrací látky v plazmě a koncentrací v tkáních organismu. Chování farmaka je analyzováno za podmínek snížené funkce ledvin a porovnáno s údaji získanými od zdravých jedinců – toto porovnání je pak obvykle podkladem doporučení vztahujících se k dávkování farmaka při renální insuficienci či u selhání ledvin. U těchto onemocnění dochází především k následujícím změnám, které mohou ovlivnit dávkování léčiv:

- možná akumulace látek (které jsou jinak normálně vylučovány)
- akumulace aktivních metabolitů
- změny v distribuci látek (vazba na bílkoviny)
- pokles v renálním metabolismu léku

2.5.2. Distribuce a metabolizace léku

Pro každou látku existuje distribuční volum (V_D), který představuje poměr mezi podanou dávkou látky a výslednou koncentrací látky v plazmě při dosažení rovnovážného stavu. U nemocných s renální insuficiencí (a/nebo dalšími poruchami funkce ledvin) může být významně narušena plazmatická vazba léku na bílkoviny, což může mít dopady na distribuční volum a na podíl volného/nenavázaného léku, který je rozhodující pro dosažení jeho farmakologického účinku. Dále může být ovlivněn stupeň metabolizace léku v játrech a jeho vylučování ledvinami. U řady běžně užívaných léků lze při vývoji renální insuficience pozorovat určité změny ve vazbě na bílkoviny. Obecně lze stanovit, že u léků charakteru kyseliny dochází v rámci renální insuficience ke snížení vazby na bílkoviny. Z klinického hlediska může snížená vazba na bílkoviny vést k přítomnosti vyšší frakce volného léčiva, a tím i případně ke zvýšené toxicitě léku.⁷

Renální vylučování léků závisí na glomerulární filtraci a na transportních poměrech v tubulárním systému. Clearance léků v případě snížené funkce ledvin je rovněž snižena a poločas dané látky se obvykle prodlužuje. Míra vylučování farmaka ledvinami se vyjadřuje tzv. clearance, která představuje množství plazmy či krve, která je očištěna za časovou jednotku.

2.5.3. Dávkování a eliminace léčiv u pacientů s renálním onemocněním

Mnohá léčiva a jejich metabolity se u těchto pacientů hromadí v organismu. Dávkování léčiv je proto nutné vzhledem ke snížené funkci

ledvin upravit. Stanovit dávku konkrétního léčiva je nutné upravenou podle stupně renální insuficience lze na podkladě různých tabulek a programů.

U nemocných léčených hemodialýzou je třeba věnovat pozornost jak úpravě dávky tak možnou potřebu nahradit ztrátu léčiva v mimotělním oběhu suplementární dávkou. Často se vyskytuje zvýšené riziko nežádoucích účinků podávaných léků.

2.5.4. Odlišnosti v dávkování antibiotik při snížené funkci ledvin

U nemocných léčených hemodialýzou je třeba věnovat pozornost úpravě dávky zvláště s ohledem na možnou potřebu nahradit ztrátu léčiva v mimotělním oběhu suplementární dávkou. Čím je molekulová hmotnost farmaka menší, tím snadněji dochází k jeho odstranění během dialýzy. Optimální doba podání léčiva odstraňování hemodialýzou je při ukončení hemodialyzační léčby.³⁵

Penicilin

Úprava dávkování je nutná u pacientů, jak se sníženou funkcí ledvin tak i se sníženou funkcí jater. Za těchto podmínek jsou játra hlavní vylučovací cestou. Vylučování je nutné korelovat dle hodnot clearance endogenního kreatininu. Změna je možná prodloužením dávkovacího intervalu, nebo redukcí podané látky, a konečně kombinací obou postupů.⁶

Cefuroxim

Injekční forma: dávkování je doporučeno upravit na hodnotu 5% až 10% z běžného dávkování u pacientů se závažným renálním selháním. Celkově je možné podat 750mg každých 24 hodin.

Perorální forma: Pokud denní dávka nepřesáhne 1 gram, nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin a u starších pacientů nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s vážnější poruchou ledvinné funkce a clearance kreatininu pod 20 ml/min je třeba zvýšené opatrnosti. Hemodialyzovaným pacientům je třeba podat doplňkovou dávku cefuroximu po každé dialýze.

Ceftazidim

Běžné dávkování je 500mg každých 48 hodin. Plazmatický poločas při hemodialýze bývá v rozmezí od 3 do 5 hodin. Doporučuje se po každé provedené hemodialýze zopakovat podání udržovací dávky dle hodnoty glomerulární filtrace.

Oxacilin

Změna dávkování u pacientů s chronickým renálním selháváním není nutná.

Amoxicilin

Při závažné renální insuficienci (clearance endogenního kreatininu <10ml/min) se podává 250-500 mg amoxicilinu každých 24 hodin. U hemodialyzovaných nemocných se podává denní dávka jako při závažné renální insuficienci, navíc se podává udržovací dávka ještě během dialýzy a po jejím ukončení.

Amikacin, gentamicin

Podávání musí být provázeno bedlivým sledováním klinického stavu i laboratorních hodnot proto, aby bylo možno upravit dávkování podle aktuálního stavu (včetně stavů vyžadujících dialýzu). Při snížení kreatininové clearance pod 50 ml/min se nedoporučuje podávat v jediné denní dávce, protože vzhledem k postižení ledvin by tito pacienti byli vystaveni působení vysoké koncentrace antibiotika v séru. Dávkování se upravuje buď snížením podané dávky nebo prodloužením intervalů mezi jednotlivými dávkami.

Vankomycin

U pacientů je potřeba dávky a/nebo intervaly mezi dávkami pečlivě upravit v závislosti na závažnosti poškození. Iniciální dávka by měla být 15 mg/kg tělesné hmotnosti, dále se prodlouží interval mezi dávkami v závislosti na hodnotě clearance kreatininu a to na každých 48 až 96 hodin. U pacientů s renální dysfunkcí a u osob starších než 60 let je třeba v průběhu léčby monitorovat sluchové funkce.

Ampicilin

Při renální insuficienci (clearance endogenního kreatininu <10ml/min) se obvyklá udržovací dávka ampicilinu podává v prodlouženém dávkovacím intervalu 12 až 16 hodin. Po hemodialýze se podává udržovací dávka.

Ciprofloxacin

Pacienti podstupující hemodialýzu mají doporučené dávkování 250-500 mg každých 24 hodin po dialýze.

Clarithromycin

U pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není třeba upravovat dávkování, při clearance kreatininu pod 30 ml/min se potřebná celková denní dávka musí snížit o polovinu (úvodní dávka např. 500 mg může být zachována). Délka podávání těmto pacientům nesmí přesáhnout 14 dní.³⁶

Doxycyclin

Úprava dávkování není nutná. Běžné dávkování nevede k akumulaci doxyxyclinu v séru. Může dojít ke zvýšení azotémie.

Nitrofurantoin

Pacientům s renálním selháním by tento lék neměl být podáván. U clearance kreatininu pod 60 ml/min je kontraindikován.³⁷

3. PRAKTICKÁ ČÁST

3.1. ÚVOD DO PRAKTICKÉ ČÁSTI A CÍLE PRÁCE

Tato práce se zabývá výzkumem v oblasti farmaceutické péče o pacienty podstupující dialýzu, a to především v otázkách antibiotické terapie. Data potřebná pro zkoumání této problematiky byla poskytnuta prostřednictvím dialyzačního střediska Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Péče o dialyzované pacienty má v Hradci Králové dlouholetou tradici - první úspěšná dialýza byla provedena již v roce 1958. V roce 2001 zde byla otevřena nová budova dialyzačního střediska.³⁸

3.1.1. Cíl praktické části

Hlavním cílem této práce je vyhodnotit spotřebu antibiotik v úzce specifikované skupině pacientů, kteří se léčí pomocí dialýzy.

Dalším cílem bylo zjistit, které druhy antibiotik jsou v této skupině dialyzovaných pacientů nejčastěji užívány.

Porovnali jsme dva soubory pacientů z různých zemí a cílem bylo porovnat určité aspekty jejich léčby antibiotiky.

3.1.2. Stanovené úkoly pro dosažení cíle

K dosažení cíle bylo nutné vyřešit další související úkoly:

1. Rozbor údajů o jednotlivých pacientech, kteří byli léčeni antibiotiky.
2. Popis několika druhů antibiotik, které byly předepsány dialyzovaným pacientům.
3. Popis a porovnání údajů o antibiotické léčbě pacientů dialyzačního střediska FN v Hradci Králové a pacientů dialyzačního střediska v KMUK v Kaunasu.

3.2. Charakterizace studie

Naše studie je retrospektivní, zahrnuje souhrn informací o souboru pacientů z dialyzačního střediska Gerontologické a metabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Data byla získána z databáze Nefris Fakultní nemocnice v HK. Data neobsahují žádné osobní údaje pacientů; pacienti jsou identifikováni pouze pomocí jedinečného číselného kódu. Ve studii jsou zpracována data o pacientech, kteří byli v chronickém hemodialyzačním programu FN v HK ve sledovaném období od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2007, bez ohledu na to, kdy byli zařazeni a bez ohledu na to, zda v daném období byli vyřazeni z programu (úmrtí, transplantace).

Poskytnuté údaje o pacientech konkrétně zahrnovaly:

1. číselný kód, pohlaví a věk pacienta;
2. konkrétní druh, předepsanou sílu, dávkování a lékovou formu antibiotika, kterým byli pacienti léčeni;

Druh antibiotika byl vyjádřen firemním názvem. Tento název jsme vyjádřili v našem výzkumu názvem odpovídající chemické látky. Síla antibiotika byla uvedena v miligramech účinné látky. Dávkování uvádí, kolikrát denně, popřípadě týdně je léčivá látka podávána. Pacientům byla antibiotika podávána buď perorální cestou, nebo parenterálně. Pro zjednodušení lékovou formu budeme dále uvádět takto: místo podání perorální cestou - podání léčiva v tabletách a pro parenterální cestu - podání ve formě injekční.

3. délku terapie antimikrobní látkou u dialyzovaných pacientů;

Délka expozice antibiotikem u pacienta je vyjádřena v počtech dnů. Jedná se o dobu, kdy se pacient léčil jedním druhem antibiotika nepřerušovaně. V této práci se snažíme vysledovat, jaká antibiotika jsou pacienty nejčastěji užívána, proto jakmile je pacient převeden z jednoho druhu antibiotika na jiný druh antibiotika, již je to považováno za nový případ antibiotické terapie a počítá se další délka expozice antibiotikem.

Celkem sledujeme 117 pacientů v roce 2006 a 132 pacientů v roce 2007 docházejících na dialýzu. Pouze někteří z nich užívali antimikrobiální léky. Různí pacienti mohli užívat antibiotika vícekrát ve sledovaném období a někteří pacienti nebrali antibiotika vůbec. Proto jsme vytvořili termín „případ antibiotické terapie“. Vztahuje se na jednotlivé epizody nepřerušené léčby jednou konkrétní antimikrobiální látkou u každého jednotlivého pacienta.

Ve studii jsou porovnány data o pacientech v dialyzačním programu ve FN v HK se souborem pacientů, kteří podstupovali dialýzu třikrát týdně na Oddělení nefrologie v institutu: Clinics of Kaunas Medical University (KMUK) v Litvě. Jejich diagnóza byla: léčba renálního selhání metodami RRT. Data o pacientech byla získána z osobních záznamů pacientů retrospektivní analýzou. Každému pacientovi byl přiřazen originální číselný kód. Poskytnuté údaje o jednotlivých pacientech zahrnovaly tedy číselný kód, pohlaví a věk pacienta, konkrétní druh, předepsanou sílu, dávkování a lékovou formu antibiotika, kterým byli pacienti léčeni. Dalším údajem byla délka expozice antibiotikem, tato doba byla vyjádřena ve dnech. Ve studii z KMUK byly k dispozici též informace o typu infekčního onemocnění, a citlivost infekčního agens k jednotlivým druhům antibiotik. Data pacientů z FN HK typ infekčního onemocnění postrádají, proto tyto parametry nebyly porovnány. Sledované období souboru pacientů z KMUK bylo od 1. 1. 2005 - 31. 12. 2006. Informace byly získány retrospektivní analýzou během období 1. 10. 2006 - 31. 3. 2007. Případ antibiotické terapie byl posuzován shodně jako u souboru pacientů z FN HK.⁴¹

Pro porovnání obou skupin je rozhodující, že časové období je u obou skupin stejně dlouhé a to dva roky, i když časové období je v různých letech. Protože počet pacientů podstupující dialyzační program je v obou skupinách podobný, nabízí se možnost srovnání určitých aspektů. Skupiny jsme porovnali dle následujících kritérií:

- Počet případů antibiotické terapie na jednoho pacienta.
- Průměrná délka expozice antibiotikem.

- Nejčastěji aplikované druhy antibiotik.

Řešíme pouze otázku, jakým typem antimikrobní látky se pacienti léčili, nikoliv které infekční onemocnění prodělali (tyto údaje nejsou k dispozici u skupiny I). Lze pouze odhadnout podle znalosti účinné látky, na jaké indikace se antimikrobní látka používá.

Pro snazší orientaci v datech jsme většinu údajů vyjádřili z průměrných hodnot za oba roky 2006 a 2007. Podrobněji jsou zpracována data pro jednotlivé období roku 2006, respektive 2007. Konkrétně je to v případech:

počet pacientů docházejících na dialýzu

počet případů antibiotické terapie

spotřeba jednotlivých druhů antibiotik

Informace o pacientech byly zpracovány do několika přehledných tabulek a grafů, které umožňují lépe se orientovat v číselných hodnotách.

3.3. Výsledky studie

3.3.1. Popis skupiny

Do výzkumu byli zařazeni pacienti, kteří navštěvovali dialyzační středisko třikrát týdně podle individuálního rozvrhu. Počet pacientů z hemodialyzačního programu FN v období od 1. 1. 2006 do 31. 3. 2006 je 117. V období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2007 je to 132 pacientů. Počet pacientů léčených antimikrobiálními léky byl 42 v období roku 2006, respektive 50 v roce 2007. V roce 2006 jsme zaznamenali 74 případů antibiotické terapie, respektive 97 případů v roce 2007.

	Hospitalizovaní pacienti	Léčení pacienti (%)	Případy terapie
2006	117	42 (36)	74
2007	132	50 (38)	97
2006-2007 (průměr za oba roky)	125	71 (57)	171

Tabulka 2 Popis skupiny pacientů v letech 2006 a 2007

3.3.2. Obecné charakteristiky

Pomocí frekvenční analýzy jsme ze základních dat určili demografické charakteristiky pacientů. Byl to věk a pohlaví. Na náš soubor léčených pacientů antibiotiky připadá 36 žen a 37 mužů. Vycházíme ze 71 pacientů, kteří se léčili antibiotiky ve sledovaném období. Tito pacienti se mohli léčit antibiotiky buď jenom v roce 2006 nebo 2007 nebo v obou letech. Průměrný věk těchto pacientů podstupujících dialyzační léčbu je 66 let (medián je též 66).

Počet pacientů	Ženy	Muži	Průměrný věk (+SD)
71	36	37	66(+10,21)

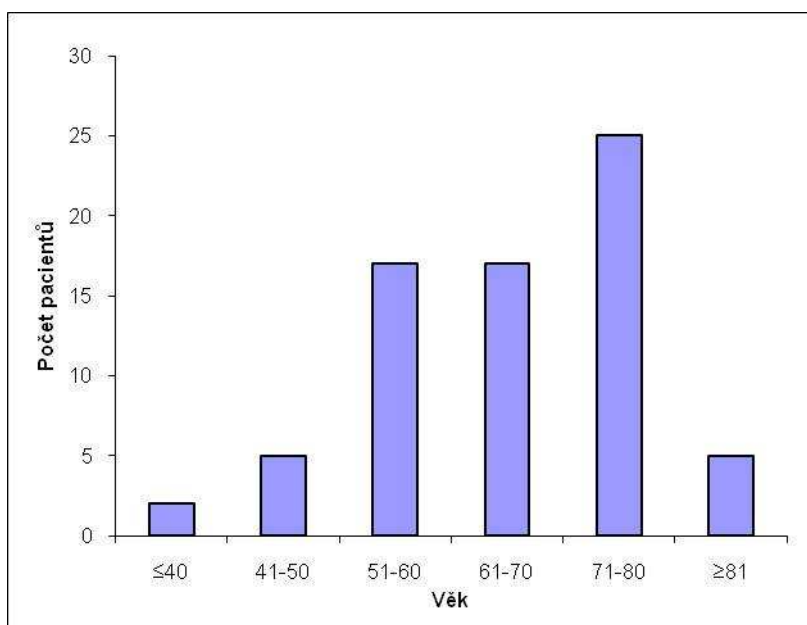
Tabulka 3 Obecná demografická data pacientů

Dle věku je rozdělení pacientů patrné z Tabulky 4. Nejvíce pacientů jsme zaznamenali v decenních ve vyšších věkových skupinách.

Věk pacienta (roky)	Počet pacientů	Procentuální zastoupení (%)
≤40	2	3
41-50	5	7
51-60	17	24
61-70	17	24
71-80	25	35
≥81	5	7

Tabulka 4 Věkové rozložení dialyzovaných pacientů v letech 2006 a 2007

Shrnutí: Soubor léčených pacientů zahrnuje téměř stejný počet mužů i žen, jejich průměrný věk je 66 let. Většina léčených pacientů (35%) je ve věku mezi 71 - 80 lety. Nejmladšímu z těchto pacientů ve sledovaném souboru je 38 let.



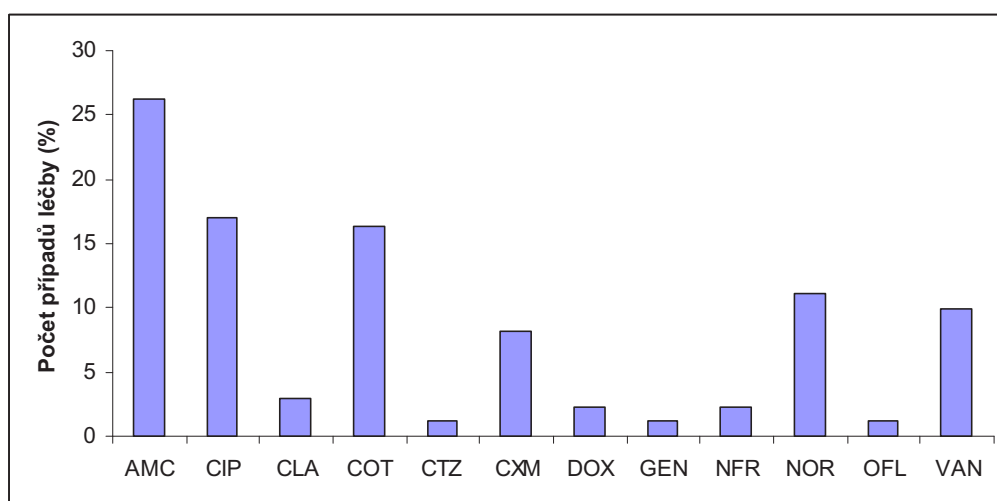
Graf č. 1 Věkové rozložení dialyzovaných pacientů v letech 2006 a 2007

3.3.3. Farmakoterapie antimikrobními přípravky

V našem výzkumu se nejvíce zaměřujeme na antibiotickou léčbu dialyzovaných pacientů. Sledovali jsme, jaké druhy antibiotik byly nejčastěji předepisovány. Z 12 různých druhů antimikrobních přípravků byl pacientům nejčastěji předepsán amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou, a to v roce 2006 i v roce 2007 (34% respektive 21% léčby antibiotiky), následovaný ciprofloxacinem (22% respektive 13%) a co-trimoxazolem (14% respektive 19%). V průměru za oba roky se konkrétně amoxicilinem potencovaným kyselinou klavulánovou léčilo 26% pacientů, ciprofloxacinem 17% a co-trimoxazolem 16% pacientů užívajících antibiotika. Pro snazší přehled jsme uvedli údaje o spotřebě antibiotik též v průměru za sledované období a vyjádřili ve formě tabulky a grafu:

Druh antibiotika	2006	2006 (%)	2007	2007 (%)	2006 - 2007 (%)
amoxicilin+klavulánová kyselina	25	34	20	21	26
ciprofloxacín	16	22	13	13	17
clarithromycin	2	3	3	3	3
trimetoprim+sulfameto- toxazol (co- trimoxazol)	10	14	18	19	16
ceftazidim	1	1	1	1	1
cefuroxim	5	7	9	9	8
doxycyclin	4	5	0	0	2
gentamicin	0	0	2	2	1
nitrofurantoin	2	3	2	2	2
norfloxacín	7	9	12	12	11
ofloxacín	0	0	2	2	1
vancomycin	2	3	15	15	10
Celkový počet antibiotik	74		97		

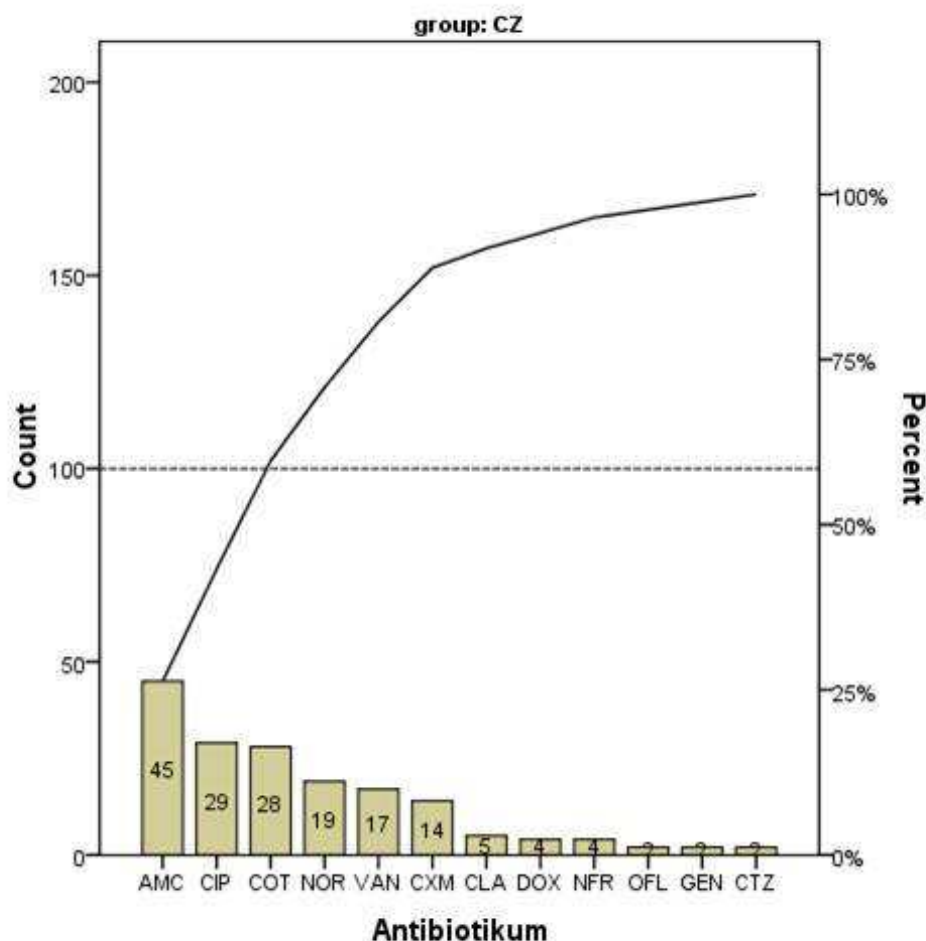
Tabulka 5 Přehled o spotřebě antibiotik v letech 2006 a 2007



Graf 2 Počet případů léčby jednotlivými antibiotickými léčivými látkami. Vyjádřeno z průměrných hodnot v letech 2006 a 2007. AMC-amoxicilin-klavulánová kyselina, CIP-ciprofloxacín, CLA- clarithromycin, COT-trimetoprim+sulfameto-
toxazol (co-trimoxazol), CTZ-ceftazidim, CXM-cefuroxim, DOX-doxycyclin, GEN-gentamicin, NFR-nitrofurantoin, NOR-norfloxacín, OFL- ofloxacín, VAN-vankomycin)

Pomocí Paretova grafu můžeme přehledně znázornit, které druhy antibiotik se procentuálně nejčastěji předepisují u dialyzovaných pacientů. Paterův graf znázorňuje výskyt jednotlivých antibiotik v pořadí podle četnosti (nejčastěji se vyskytující po nejméně časté). Tento graf obsahuje Lorenzovu

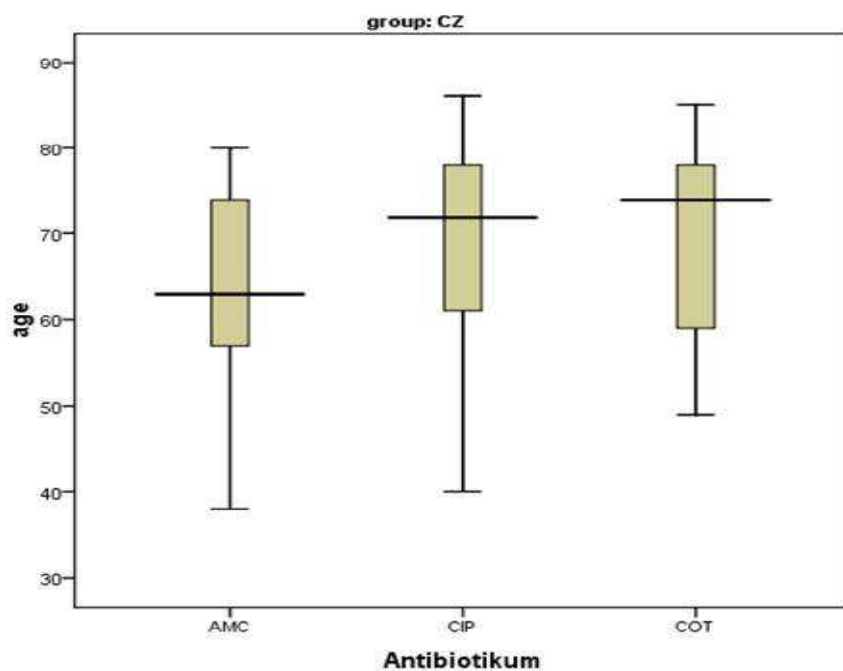
křivku, která ukazuje nárůst (kumulaci) podílů jednotlivých antibiotik na celkovém množství všech podaných antibiotik.



Graf 3 Paretův graf znázorňující četnost výskytu jednotlivých antibiotik. Lorenzova křivka ukazuje nárůst podílů jednotlivých antibiotik. AMC- amoxicilin-klavulanová kyselina, CIP-ciprofloxacín, COT-co-trimoxazol, NOR-norfloxacín, VAN-vankomycin, CXM-cefuroxim, CLA-clarithromycin, DOX-doxycyklin, NFR-nitrofurantoin, OFL-ofloxacín, GEN-gentamicin, CTZ-ceftazidim.

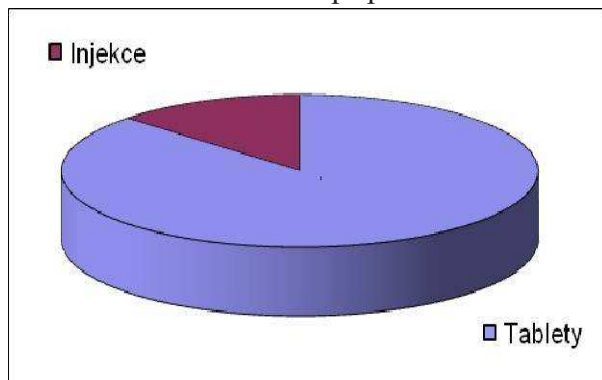
Dále jsme pomocí statistiky obecných lineárních modelů (GLM) zjistili statisticky významnou závislost předepisovaných antibiotik na věku a pohlaví. Ze tří nejčastěji předepisovaných antibiotik jsou statisticky významné ciprofloxacín a co-trimoxazol v závislosti na věku. V závislosti na pohlaví je významná závislost u co-trimoxalu, který byl předepisován častěji mužům nežli ženám. (Wald chí-kvadrát test: $p_{\text{věk}}=0,001$, $p_{\text{pohlaví}}=0,008$).

Pro přehledné grafické vyjádření závislosti typu antibiotika na věku jsme zvolili krabicový graf.³⁹



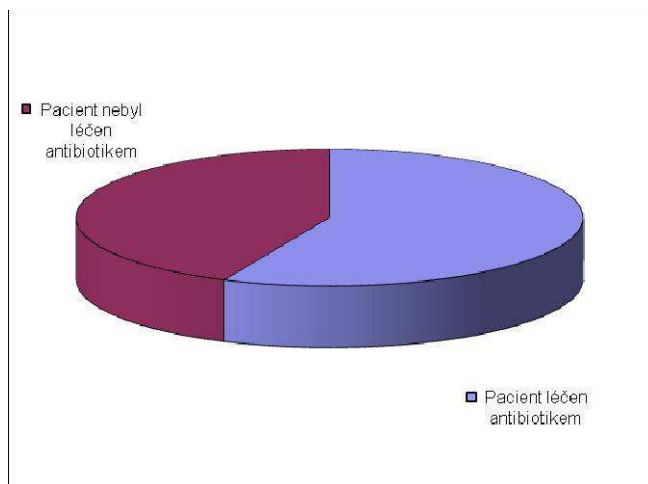
Graf 4 Krabicový graf závislosti typu předepsaného antibiotika na věku. AMC-moxicilin--klavulánová kyselina, CIP-ciprofloxacín, COT-co-trimoxazol.

V 87% případů léčby byla pacientům podávána léková forma v tabletách, oproti 13% ve formě injekční. Údaj vychází z průměru hodnot za sledované období ze 171 případů antibiotické léčby.



Graf 5 Poměr lékových forem antimikrobních látek u léčených pacientů

Ve sledovaném období z celkového průměrného počtu 125 dialyzovaných pacientů užívalo alespoň jednu antimikrobiální látku 71 pacientů, což představuje 57%.



Graf 6 Zastoupení pacientů, kteří užívali antimikrobiální látku ve sledovaném období

V průměru vychází na 1 pacienta 1,3 případu léčby antibiotikem. Rozpětí epizod léčby antibiotikem je od žádné léčby v daném období až po 10 epizod na 1 pacienta.

Z další oblasti sledovaných dat jsme vyhodnotili délku expozice antibiotikem. Zjistili jsme, že užívání antibiotik u dialyzovaných pacientů trvá nejčastěji 6-10 dní. Další nejčastější délky expozice antibiotikem je do 5 dnů

(včetně) následovaná obdobím 20-30 dnů. Ve dvou případech nebylo možné zjistit, jak dlouho pacient antibiotika užíval.

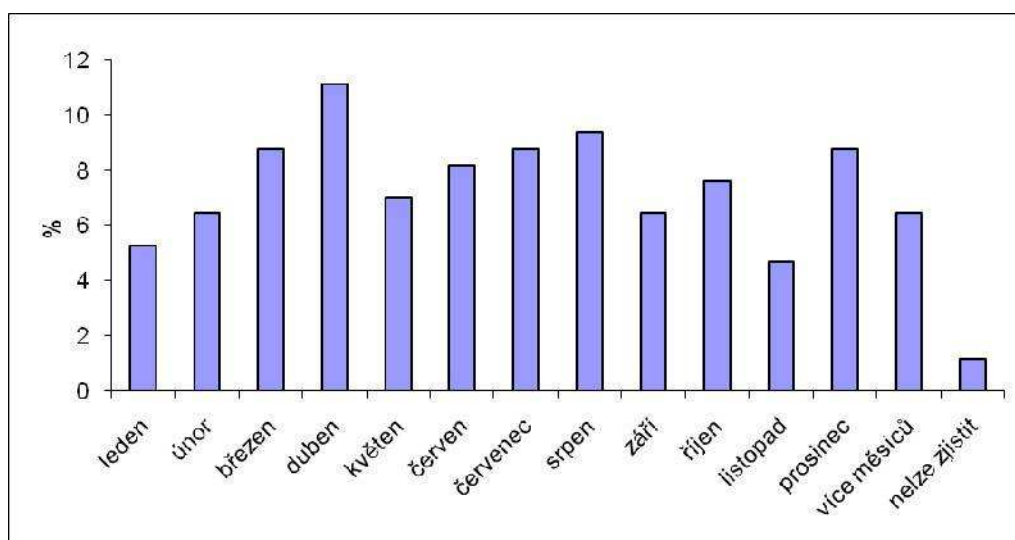
Počet dnů ATB léčby (dny)	2006-2007	%
≤5	23	13
6=10	60	35
11=15	17	10
16=20	14	8
21-30	21	12
31-40	11	6
41-50	5	3
51-60	3	2
≥61	15	9
nevyhodnocené	2	1

Tabulka 6 Porovnání délky expozice antibiotikem během jednotlivé epizody léčby pacienta v letech 2006 a 2007

Následuje rozbor léčby antimikrobními látkami v závislosti na jednotlivých kalendářních obdobích v roce. Zjistili jsme, že se pacienti nejčastěji léčili antibiotiky v měsíci dubnu. Konkrétně to bylo 19 případů z celkových 171 případů léčby antibiotikem což odpovídá 11% případů. Při analýze pomocí chí-kvadrát testu jsme zjistili, že závislost na kalendářním období není statisticky signifikantní (chí-kvadrát-test: $p=0,429$).⁴⁰

Měsíc	2006-2007	%
Leden	9	5
Únor	11	6
Březen	15	9
Duben	19	11
Květen	12	7
Červen	14	8
Červenec	15	9
Srpen	16	9
Září	11	6
Říjen	13	8
Listopad	8	5
Prosinec	15	9
více měsíců	11	6
Nelze zjistit	2	1

Tabulka 7 Počet případů antimikrobiální léčby v průběhu jednotlivých měsíců z celkového počtu případů v letech 2006 a 2007



Graf 7 Procentuální vyjádření případů antimikrobiální léčby v průběhu jednotlivých měsíců z celkového počtu případů v letech 2006 a 2007

3.3.4. Porovnání dvou souborů pacientů v určitých aspektech léčby antimikrobními látkami

Provedli jsme porovnání dvou různých souborů pacientů, jejichž hlavním společným znakem je, že se léčí v dialyzačním programu.

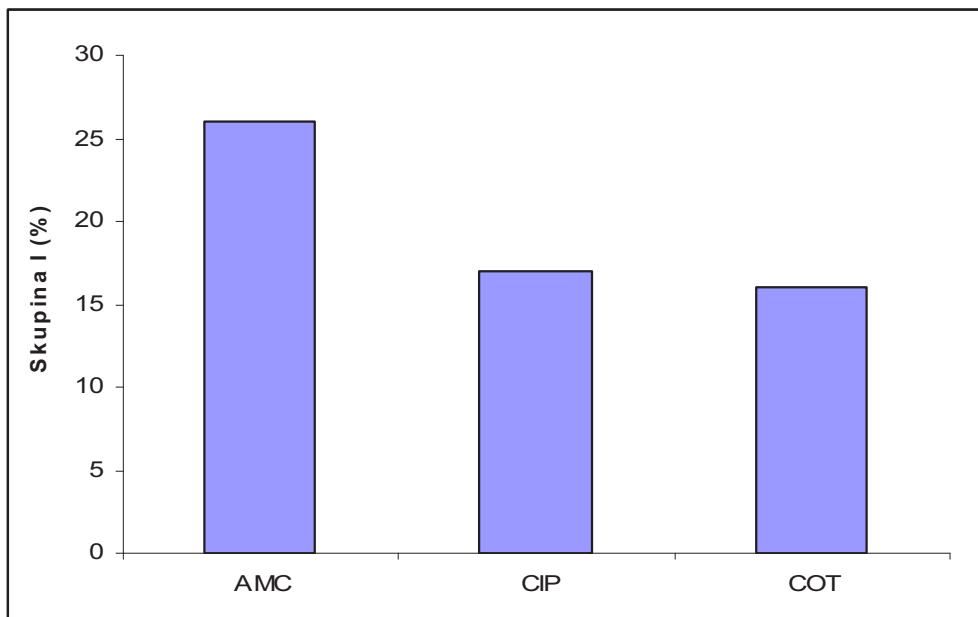
Skupina I, která představuje dialyzované pacienty docházející do FN v HK v České Republice, viz popis v předchozí kapitole.

Skupina II z KMUK v Litvě obsahovala 113 pacientů. Celkový počet léčených pacientů antimikrobiálními léky bylo 72 pacientů. Dohromady bylo popsáno 197 případů terapie.⁴¹

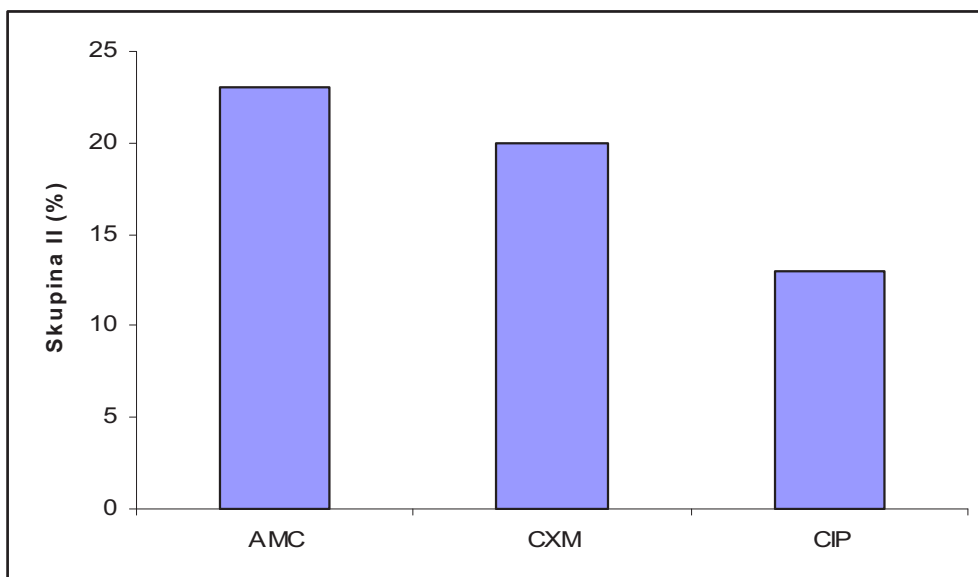
	Celkem pacientů (průměr)	Počet léčených pacientů	Počet léčených pacientů-%	Počet případů terapie	Průměrný věk (roky)
Skupina I	125	71	57	171	66
Skupina II	113	72	64	197	59

Tabulka 8 Srovnání skupiny pacientů ve FN HK (skupina I) a skupiny v Kaunasu (skupina II)

Další analýza sleduje otázku, kterými antibiotiky se pacienti léčili nejčastěji a jaké jsou rozdílnosti v obou skupinách. Skupina I nejčastěji užívala amoxicilin-potencovaný kyselinou klavulánovou - 26% pacientů. Denominátorem je celkový počet 171 případů antibiotické terapie. Skupina II – amoxicilin užívalo 23% pacientů - denominátorem je celkový počet 197 případů antibiotické terapie (zde je uvedena účinná látka amoxicilin a nelze již určit zda je potencován kyselinou klavulánovou či nikoliv). Dále Skupina I užívala ciprofloxacin -17% pacientů a co-trimoxazol -16% pacientů. Zatímco Skupina II užívala dále nejčastěji cefuroxim -20% pacientů a ciprofloxacin -13% pacientů.



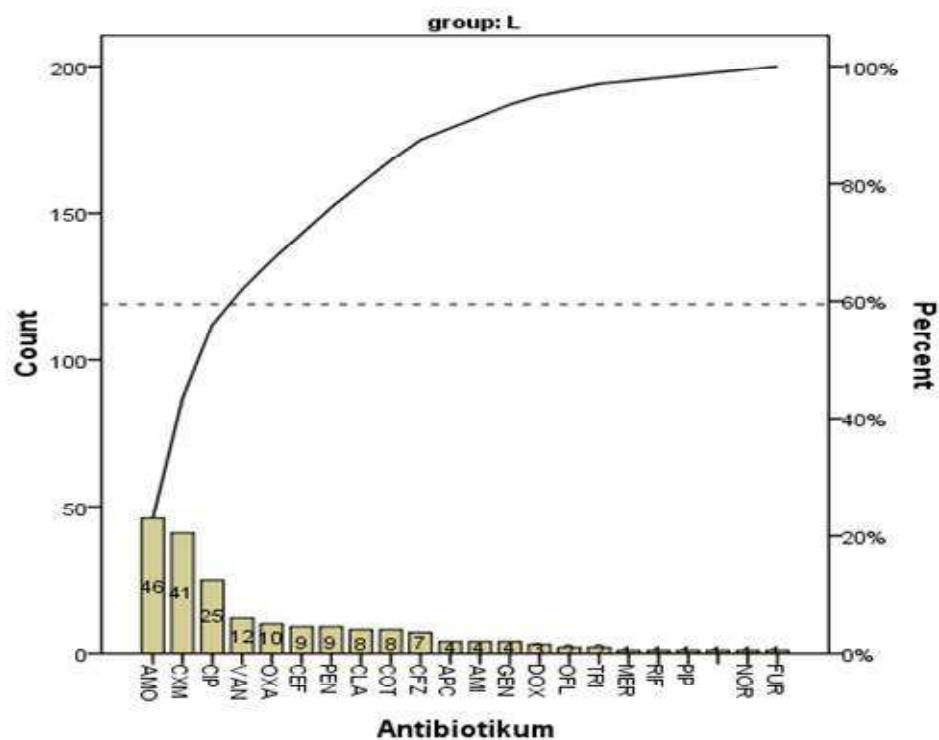
Graf 8 Nejčastěji užívaná antibiotika ve Skupině I. AMC- amoxicilin+klavulanová kyselina, CIP-ciprofloxacín, COT-co-trimoxazol)



Graf 9 Nejčastěji užívaná antibiotika ve Skupině II. AMC- amoxicilin, CXM-cefuroxim, CIP-ciprofloxacín)

Délka expozice antibiotiky nejčastěji trvala v intervalu 6-10 dní a to shodně u obou skupin. Konkrétně u Skupiny I se v tomto intervalu léčilo 35% pacientů a ve Skupině II se léčilo 29% pacientů.

Následuje Paretův graf, který přehledně zachycuje spotřebovaná antibiotika dle četnosti u Skupiny II. Graf u Skupiny I zobrazen již dříve jako Graf 3.



Graf 10 Paretův graf znázorňující četnost výskytu jednotlivých antibiotik. Lorenzova křivka ukazuje nárůst podílů jednotlivých antibiotik. AMC-amoxicilin, CXM-cefuroxim, CIP-ciprofloxacín, VAN-vankomycin, OXA-oxacilin, CEF-cefazolin, PEN-penicillin, CLA-clarithromycin, COT-co-trimoxazol, CFZ-ceftazidim, APC-ampicillin, AMI-amikacin, GEN-gentamicin, DOX-doxycyklin, OFL-ofloxacin, TRI-trimetoprim, MER-meropenem, RIF-rifampicin, PIP-piperacilin, NOR-norfloxacin, FUR-furantoin

3.4. Diskuse

3.4.1. Obecný úvod

Tato studie shrnuje poznatky v kohortě pacientů s renálním chronickým selháním, kteří vyžadují dialýzu. Antimikrobiální léčba je v souboru dialyzovaných pacientů častá.

Limitací této studie byla skutečnost, že u pacientů docházejících na dialyzační středisko v Hradci Králové nebyly k dispozici data, která by odhalila příčinu nasazení antibiotik. Dále nebyla známa informace, jaká další onemocněními pacienti mají. Avšak primární snahou této práce je monitorovat spotřebu antibiotik, nikoliv příčinu léčby antibiotiky.

3.4.2. Základní charakteristiky souboru

Průměrný věk pacientů podstupujících dialyzační léčbu je 66 let (medián odpovídá rovněž 66 let). Věkové rozmezí souboru pacientů je od 38 do 86 let, bez ohledu na to, kdy začali tito lidé docházet na dialýzu. Incidence chronického renálního selhání, které vyústí v dialýzu ve vyšším věku odpovídá statistickým hodnotám České nefrologické společnosti.²³

Prevalence terapie terminálního renálního selhání je v našem souboru dialyzovaných pacientů srovnatelná jak u mužů tak u žen. Sledovaný soubor je tedy genderově vyrovnaný. Ze studií publikovaných v předešlých letech však počet mužů převyšuje počet žen.^{42,43}

3.4.3. Farmakoterapie antibiotiky

Obecně u pacientů, kteří podstupují dialyzační program, se objevuje velmi vysoké množství infekčních onemocnění způsobené mikroorganismy. Častá léčba antibiotiky u těchto jedinců způsobuje pozměnění mikrobiologické flóry, z čehož vyplývají klinické a epidemiologické důsledky a to především zvýšená náchylnost pacientů k infekčním chorobám a nárůst spotřeby antibiotik oproti běžné populaci.⁴⁴

Obecně v České republice v roce 2007 bylo evidováno 135000 případů infekčních onemocnění, což odpovídá 13 případům na 1000 obyvatel.⁴⁵

V našem výzkumu jsme ve sledovaném období zjistili, že v roce 2006 se antimikrobními látkami léčilo 42, respektive v roce 2007 to bylo 50 pacientů, což představuje 36%, respektive 38% pacientů docházejících na dialýzu.

Vyhodnotili jsme statisticky významnou závislost užívaných antibiotik, konkrétně ciprofloxacinu a co-trimoxazolu na věku. Tyto antibiotika byla podána nejčastěji pacientům starším šedesáti let.

V závislosti užívání antibiotik na pohlaví jsme zjistili signifikantní výsledek pouze u co-trimoxazolu, který brali častěji muži než ženy. (GLMZ: $p=0,023$).

Dále uvedeme rozbor spotřeby antibiotik. Z pohledu četnosti užití antibiotika pacientem vychází v průměru na 1 pacienta 1,3 případu léčby antibiotikem za sledované období. Rozpětí epizod léčby antibiotikem je od žádné léčby v daném období až po 10 epizod na 1 pacienta. Zvýšená spotřeba antibiotik poukazuje na vyšší náchylnost k infekčním onemocněním u dialyzovaných pacientů. Velmi záleží na okolnostech, zda má pacient další přídatná závažná onemocnění (např. diabetes mellitus aj.). Ve skupině pacientů s chronickým selháváním ledvin je závažný vysoký podíl morbidity, ale i mortality těchto jedinců, což dokazují poslední dobou publikované vědecké články.⁴⁶

Z Paretova grafu je zřejmé, že 60% případů antibiotické terapie pokrývají tři druhy antibiotik: amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou, ciprofloxacin a co-trimoxazol. V nejvyšší škále byl tedy z antibiotik předepsán amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou - 26% případů léčby antibiotikem z celkových 12 druhů antibiotik.

Z terapeutické indikace amoxicilinu potencovaném kyselinou klavulánovou vyplývá, že tato antimikrobní látka může být užitá v širokém rozpětí různých infekčních onemocnění. Zmíníme několik indikací tohoto antibiotika:

1. infekce horních cest dýchacích (včetně ORL infekcí), např. tonsillitis recurrens, sinusitis, otitis media (způsobené *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* nebo *Streptococcus pyogenes*);
2. infekce dolních cest dýchacích, např. akutní exacerbace chronické bronchitidy, lobární pneumonie a bronchopneumonie (způsobené *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*);
3. urogenitální infekce, např. cystitis, urethritis, pyelonephritis, infekce ženského genitálu (způsobené kmeny Enterobacteriaceae zvl. *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* nebo *Enterococcus* species) a gonorrhoea (způsobená *Neisseria gonorrhoeae*);
4. infekce kůže a měkkých tkání (vyvolané *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* nebo *Bacteroides* species);
5. infekce kostní a kloubní infekce, např. osteomyelitis (vyvolané *Staphylococcus aureus*); v této indikaci může být vhodná dlouhodobá léčba;
6. jiné infekce, např., puerperální sepse, intraabdominální sepse.

Důležité je zmínit, že dávkování této antimikrobiální látky je nutné snížit u dialyzovaných pacientů dle clearance endogenního kreatininu.^{375,376} Běžně je tento lék pacienty dobře snášen.

Z hlediska nejčastějšího užívání antimikrobiálních léků pacienti nejvíce brali antibiotika v jarním měsíci v dubnu a to v 11% případů. Zde jsme nenašli žádnou statistickou významnost (chí-kvadrát-test: $p=0,429$).

3.4.4. Posouzení dvou souborů pacientů v dialyzačním programu

V předchozím textu jsme popsali soubory dvou skupin pacientů, jejichž společným vodítkem je dialyzační program. V obou skupinách je počet pacientů užívající antibiotika více než 50%. Lze vyjádřit, že ačkoliv byla data

pořizována v různých státech ale za podobných podmínek, statistická data se velmi shodují.

Z výsledných údajů vyplývá, že hodnoty počtu léčených pacientů antibiotiky jsou u obou skupin podobné. O něco početnější (o 7%) je Skupina II v počtu pacientů, kteří se léčili antibiotiky.

Nejčastěji předepsané antibiotikum je v obou skupinách amoxicilin, (respektive amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou). U obou skupin to bylo více jak v 20% případů předepsání antibiotika.

A v neposlední řadě se projevila shoda u nejčastějšího intervalu v délce expozice antibiotikem, v období 6-10 dní, zhruba ve 30% případů. Tento údaj koreluje s nejčastěji předepsaným antibiotikem amoxicilinem, který má nejběžněji dávkování 7dnů.

Paterův graf nám ukazuje, že 60% léčených pacientů užívalo jen tři druhy antibiotika (z celkových 12 zaznamenaných druhů) ve Skupina I, respektive čtyři druhy antibiotik (z celkových 21 zaznamenaných druhů) ve Skupině II.

Nevýhodou této studie jsou limity retrospektivně získaných dat. Údaje vychází z početně malé kohorty pacientů.

4. Závěr

Cílem této rigorózní práce bylo vyhodnotit spotřebu antimikrobiálních látek u skupiny pacientů, kteří pravidelně dochází na dialýzu. Zmínili jsme význam antibiotické politiky, která definuje obecná doporučení, především jak správně s antibiotiky zacházet a v jakých případech je použít. Současně je potřeba upozornit, jaká plynou rizika z nadměrného užívání antibiotik.¹⁰

Z výzkumu vyplývají následující závěry:

1. Sledovaná populace dialyzovaných pacientů je antibiotiky exponovaná z 57% (v letech 2006 a 2007).
2. Nejvíce se pacienti léčili amoxicilinem potencovaném kyselinou klavulánovou (v 26% případů antibiotické terapie), dále ciprofloxacinem (17%) a co-trimoxazolem (16%), nejčastější doba léčby antibiotikem byla v intervalu 6-10dní, nejčastější léková forma byly tablety v 87% případů léčby.
3. Dva různé soubory dialyzovaných pacientů se v základních sledovaných parametrech velmi shodují (s ohledem na podobný sběr dat).

5. Zkratky

AIDS - z anglického Acquired Immune Deficiency Syndrome, česky Syndrom získaného selhání imunity

ATB - antibiotikum

CAPD - Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, česky "průběžně probíhající ambulantní břišní dialýza"

CLEARANCE - představuje množství plazmy či krve, která je očištěna za časovou jednotku

ČLS JEP - Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

ČNS - česká nefrologická společnost

ESRD - end-stage renal disease-terminální selhání funkce ledvin

FN - Fakultní nemocnice

GIT - gastrointestinální trakt

GLM - obecné lineární modely

GLMZ - obecné smíšené lineární modely

HK - Hradec Králové

KMUK - Clinics of Kaunas Medical University

MBC - minimální baktericidní koncentrace

MIC - minimální inhibiční koncentrace

MRSA - methicilin-rezistentní stafylokoky

NaHCO₃ - hydrogenuhličitan sodný

PAE - postantibiotický efekt

RDP - (registr dialyzovaných pacientů)

TBC - tuberkulóza

6. Přílohy

6.1. Příloha 1: přehled používaných antibiotik

Zkratka

ATB	Název ATB	Firemní název	
AMC	Amoxicilin+Klavulánová kyselina	Amoksiklav	Augmentin
CIP	Ciprofloxacin	Ciphin	Ciprinol
CLA	Clarithromycin	Klacid	
COT	Trimetoprim+Sulfametoxazol (Co-trimoxazol)	Cotrimoxazol	Biseptol
CTZ	Ceftazidim	Fortum	
CXM	Cefuroxim	Axetine	Xorimax
DOX	Doxycyclin	Doxybene	Deoxymykoin
GEN	Gentamicin	Gentamicin	
NFR	Nitrofurantoin	Furantoin	
NOR	Norfloxacin	Nolicin	
OFL	Ofloxacin	Ofloxin	
VAN	Vancomycin	Edicin	

7. ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Kandidát: Ždímalová Radka

Školitel: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Název rigorózní práce: Analýza spotřeby antibiotik u dialyzovaných pacientů

Úvod a cíl: Tato studie sleduje spotřebu antibiotik u pacientů docházejících na dialýzu ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové (FN HK) v letech 2006 a 2007. Zjišťuje, který druh antibiotika dialyzovaní pacienti (DP) nejčastěji užívali. Dále porovnává dva soubory dat DP z České Republiky (Skupina I) a Litvy (Skupina II) v určitých aspektech antibiotické léčby.

Metodika: Retrospektivní analýza dat vycházející z vyhodnocení poskytnutých informací z databáze Nephris FN HK u DP (2006&2007). Soubor dat ze Skupiny II z Clinics of Kaunas Medical University - Litva byl zpracován též retrospektivní analýzou.

Pro statistickou analýzu byl použit GLMZ model.

Výsledky: Skupina I: z průměrného počtu 125 hospitalizovaných pacientů se 71 léčilo antimikrobními látkami (57%). Muži i ženy mají ve skupině stejné zastoupení, pacienti podstupují dialýzu častěji ve vyšším věku, což odhaluje průměrný věk 66 let. Ve skupině 71 pacientů, kteří se ve sledovaném období léčili antibiotiky, byl nejčastěji předepsán amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou – v 26% případů. V průměru vychází na 1 pacienta 1,3 případu léčby antibiotikem. Délka expozice antibiotikem trvala nejčastěji v intervalu 6-10 dnů.

Ve Skupině II se léčilo antibiotiky 64% pacientů z celkového počtu 113 hospitalizovaných pacientů. Průměrný věk byl 59 let. Shodně se Skupinou I se tito pacienti nejčastěji léčili amoxicilinem v 23% případů a zaznamenali jsme délku expozice antibiotikem 6-10 dnů.

Závěr: Práce odhaluje zvýšenou spotřebu antibiotik u dialyzovaných pacientů. Nejvíce předepisovaným antibiotikem je amoxicilin. Dva soubory dialyzovaných pacientů z České Republiky a Litvy se v některých aspektech antibiotické léčby shodují.

Klíčová slova: racionální antibiotická léčba, dialýza, terminální selhání funkce ledvin

8. ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of social and clinical pharmacy

Candidate: Ždímalová Radka

Supervisor: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Title of rigorous Thesis: Analysis of consumption of antibiotics in patients treated with dialysis

Introduction and objective: This study observes consumption of antibiotics in patients treated with dialysis in The University Hospital of Hradec Králové in years 2006 and 2007. Pilot project investigate, which kind of antibiotics used dialyzed patients (DP) the most of all. Studies further compare information from two sets of DP from Czech Republic (Group I) and Lithuania (Group II) in specific aspects of antibiotic's consumption.

Methodology: Retrospective analysis resulting from data evaluation from Nephris database of University Hospital of Hradec Králové by DP (2006&2007). Set of data of the Group II from Clinics of Kaunas Medical University – Lithuania was process by retrospective analysis too.

GLMZ mode was used for statistical analysis.

Results: Group I: from average number of 125 hospitalized patients were treated by antibiotics 71 (57%) patients. Both men and women have the same representation in the group, patients undergoing dialysis mostly in higher age, what has been discovered by mean age 66 years. From 71 patients treated with antibiotic was prescribed the most of all amoxicillin/clavulanic acid – 26% of cases. For each one patient belong 1.3 cases of antibiotic's treatment. Duration of antibiotic's exposition takes the most of all intervals from 6 to 10 days.

Group II: from average number of 113 hospitalized patients were treated by antibiotics 72 (64%) patients. Mean age was 59 years. Patients had been

treated also the most of all by amoxicilin (23% cases) and duration of antibiotic's exposition takes 6 to 10 days like in the Group I.

Conclusions: Study discovers increasing antibiotic's consumption by dialyzed patients. The most prescribed antibiotic is amoxicillin. Two sets of dialyzed patients from Czech Republic and Lithuania correspond well in some aspects of antibiotic treatment.

Keywords: Rational drug use, dialysis, end-stage renal disease.

9. Odkazy na citovanou literaturu

- ¹ STUART, B. L. *Antibiotický paradox : jak se nesprávným používáním antibiotik ruší jejich léčebná moc*. 2007. Praha : Academia, 2007. 312 s. ISBN 978-80-200-1485-6.
- ² DOSTÁL, V. a kolektiv. *Infektologie*. Praha : Karolinum, 2004. 338 s. ISBN 80-246-0749-2.
- ³ Studie zjišťuje nedostatky predialyzační péče. *Medical Tribune* [online]. 2009, 18, [cit. 2010-06-25]. Dostupný z WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/14003-studie-zjistuje-nedostatky-predialyzacni-pece>>.
- ⁴ HYNIE, S. *Speciální farmakologie : Díl VII, Protinádorová a protiinfekční chemoterapeutika*. Praha : Karolinum, 2003. 239 s. ISBN 80-246-0657-7.
- ⁵ LINCOVÁ, D; FARGHALI, H; et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- ⁶ PŘÍBORSKÝ, J. *Peniciliny*. Praha : Maxdorf, 2004. 105 s. ISBN 80-7345-026-7.
- ⁷ BERTRAM, G. K. *Základní a klinická farmakologie*. Praha : H & H, 2006. 1106 s. ISBN 80-7319-056-7.
- ⁸ LÜLLMANN, H. *Barevný atlas farmakologie*. 3. vydání. Praha : Grada, 2007. 372 s. ISBN 978-80-247-1672-5.
- ⁹ JINDRÁK, V. Hrozba antibiotické rezistence, příčiny, důsledky a možnosti kontroly. *Zdravotnické noviny : Lékařské Listy*. 2003, 52, 17, s. 32-34. ISSN 0044-1996.
- ¹⁰ WHO - Světová zdravotnická organizace v ČR [online]. 2007 [cit. 2009-09-12]. Tisková zpráva: Národní program antibiotické politiky a mezinárodní spolupráce České republiky s WHO/EURO a ECDC (Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí). Dostupné z WWW: <http://www.who.cz/PDF/NAPAP_tiskova_zprava-1.pdf>.
- ¹¹ JINDRÁK, V; ONDŘICHOVÁ, L. Antibiotická politika: restrikce ano, represe ne. *Medical tribune* [online]. 2008, 4, 8/2008, [cit. 2010-12-29]. Dostupný z WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/11685-antibioticka-politika-restrikce-ano-represe-ne>>.
- ¹² HOZA, J; JINDRÁK, V; MAREŠOVÁ, V. Konsensus používání antibiotik I. : Penicilinová antibiotika. *Farmakoterapeutické informace* [online]. 2002, 3, [cit. 2010-05-05]. Dostupný z WWW: <<http://www.infekce.cz/Standardy/ATBkonsens1DP.pdf>>.
- ¹³ Koncepce oboru Infekční lékařství. *Klinická mikrobiologie infekčního lékařství* [online]. 2000, 6, 3, [cit. 2010-05-04]. Dostupný z WWW: <<http://kmil.trios.cz/obsah0605gc.htm>>.
- ¹⁴ REESE, R. E; BETTS, R. F. *A practical approach to infectious diseases*. Boston : Little Brown and Company , 1996. 1461 s. ISBN 0316737216.
- ¹⁵ COHEN, J; POWDERLY, W. G. *Infection Diseases*. second edition. Spain : Mosby, 2004. 2049 s. ISBN 0323024076
- ¹⁶ LOCHMANNOVÁ, J, et al. ANTIBIOTICKÁ LÉČBA BAKTERIÁLNÍCH INFEKcí Z POHLEDU KLINIKA, MIKROBIOLOGA A FARMAKOLOGA. *Solen : INTERNÍ*

MEDICÍNA PRO PRAXI [online]. 2004, 1, [cit. 2010-05-05]. Dostupný z WWW:
<<http://www.solen.cz/pdfs/med/2004/01/04.pdf>>.

¹⁷ OSMON, D. R. Antimicrobial prophylaxis in adult. *Mayo Clinic proceedings* [online]. 2000, 75, 1, [cit. 2010-05-10]. Dostupný z WWW:
<<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/75/1/98.full.pdf+html?sid=5d539e9e-8099-4f11-8854-2dd719931d0f>>.

¹⁸ TOURMOUSOGLU, C. E; YIANNAKOPOULOU, E. CH. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery : a critical appraisal. *Journal of antimicrobial chemotherapy* [online]. 2007, 61, 1, [cit. 2010-05-22]. Dostupný z WWW:
<<http://jac.oxfordjournals.org/content/61/1/214.full.pdf+html>>.

¹⁹ TEPLAN, V. Konzervativní léčení chronické renální insuficience. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně : DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE*. 2001, 025/007, s. 1-9.

²⁰ ŠTĚPÁNKOVÁ, S; ŘEHOŘOVÁ, J; ŠUREL, S. CHRONICKÁ RENÁLNÍ INSUFICIENCE SPOLEČNÝM POHLEDEM PRAKTICKÉHO LÉKAŘE A NEFROLOGA. *Solen : Medicína pro praxi* [online]. 2008, 3, [cit. 2010-05-22]. Dostupný z WWW:
<<http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/03/02.pdf>>.

²¹ TEPLAN, V. *Praktická nefrologie*. 2. zcela přeprac. vyd. Praha : Grada, 2006. 496 s. ISBN 80-247-1122-2.

²² TESAŘ, V. Chronické onemocnění ledvin. *Medical tribune : medicína po promoci* [online]. 2008, 1, [cit. 2010-05-05]. Dostupný z WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/11415>>.

²³ RYCHLÍK, I; LOPOT, F. *česká nefrologická společnost* [online]. 2007 [cit. 2010-05-24]. Ročenka dialyzační léčby v ČR za rok 2007. Dostupné z WWW:
<http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/137_Rocenka2007.pdf>.

²⁴ SHAPIRO, M. Peritoneal dialysis : Safe, and Perhaps Easier Than You Think. *American Association of Kidney Patients* [online]. 2008, [cit. 2010-05-24]. Dostupný z WWW:
<<http://www.aakp.org/aakp-library/dialysis-safe/>>.

²⁵ PATTISON, J; GOLDSMITH, D; HARTLEY, B. *Chronic renal failure and dialysis : Renal drug*. London : Manson publishing, 2004. 252 s.

²⁶ *National institute of health : medline plus* [online]. 2008 [cit. 2010-05-25]. Dialysis. Dostupné z WWW: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007434.htm>>.

²⁷ LOPOT, F; SULKOVÁ, S. *Státní ústav pro kontrolu léčiv : metodický pokyn* [online]. 2002 [cit. 2010-05-25]. Hemodialyzátory (hemofiltry, hemodiafiltry) – zásady správného klinického použití, související rizika a postup při výskytu nežádoucí příhody. Dostupné z WWW:
<www.sukl.cz/_download/cs08pokynform/pzt/pzt17.rtf>.

²⁸ RYCHLÍK, I; LOPOT, F.; SULKOVÁ, S. Registr dialyzovaných pacientů v České republice-ano nebo ano!. *Aktuality v nefrologii : časopis pro klinickou nefrologii a metody náhrady funkce ledvin*. 2006, 4

²⁹ Kidney Failure : What to Expect. *Kidney and Urologic Diseases Home Kidney and Urologic Diseases Clearinghouse* [online]. 2006, 06, [cit. 2010-05-25]. Dostupný z WWW:
<<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/expect/>>.

-
- ³⁰ MAJOR, M. *Náhradní funkce ledvin - hemodialýza, paritoneální dialýza, transplantace* . 1. vydání. Praha : Triton, 2000. 38 s. ISBN 80-7254-127-7.
- ³¹ TEPLAN, V. *Metabolismus a ledviny* . 1. vyd. . Praha : Grada, 2000. 412 s. ISBN 80-7169-731-1.
- ³² DAUGIRDAS, J. T; BLAKE, P. g. *Handbook of dialysis*. Third edition. Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 734 s. ISBN 0316173819.
- ³³ WALKER, R; EDWARDS , C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics : chronic renal failure*. third edition. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2003. 937 s. ISBN 0443071373.
- ³⁴ GUPTA, R, et al. Statin Use and Hospitalization for Sepsis in Patients With Chronic Kidney Disease. *The Journal of the american medical association* [online]. 2007, 13, [cit. 2010-05-27]. Dostupný z WWW: <<http://jama.ama-assn.org/content/297/13/1455.full>>.
- ³⁵ TESAŘ, V. *Klinická nefrologie* . 1. vyd. Praha : Grada, 2006. 650 s. ISBN 80-247-0503-6.
- ³⁶ HOZA, J, et al. KONSENSUS POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK II : MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA. *FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE* [online]. 2003, 10, [cit. 2010-06-06]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdravcentra.sk/index.php?act=k-10&did=431&kategorie=0&page=10-03cmyk.pdf>>.
- ³⁷ *Automatizovaný informační systém léčivých přípravků* [online]. 2009, 1.7.2009 [cit. 2010-08-25]. Mikro-verze-ČR . <program na CD-ROM>.
- ³⁸ PANOUSĚK, V. Nové dialyzační středisko otevřeno . *časopis scan* [online]. 2001, 1, [cit. 2010-02-23]. Dostupný z WWW: <http://www.fnhk.cz/cze/original/casopis_scan/2001_1.pdf>.
- ³⁹ HENDL, J. *Přehled statistických metod zpracování dat : Analýza a metaanalýza dat*. 1. vyd. Praha : Portál, 2004. 853 s. ISBN 80-7178-820-1.
- ⁴⁰ VETCHÝ, D. *Klíč ke statistickému vyhodnocování farmaceutických studií* . 1. vyd. Brno : Veterinární a farmaceutická univerzita, 2006. 123 s. ISBN 80-7305-565-1.
- ⁴¹ VRBĚČKÁ, R. *Rationally aspects of Antibioticotherapy in patients treated with dialysis*. Kaunas, 2007. 68 s. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta.
- ⁴² EVANS, M; FRYZEK, J. p. The Natural History of Chronic Renal Failure : Results From an Unselected, Population-Based, Inception Cohort in Sweden. *American Journal Of Kidney diseases* [online]. 2005, 46, 5, [cit. 2010-02-23]. Dostupný z WWW: <<http://www.ajkd.org/article/S0272-6386%2805%2901051-6/full>>.
- ⁴³ EVANS, M, et al. 71% of patients with newly diagnosed chronic kidney disease progressed to renal replacement therapy or death within 3 years. *American Journal Of Kidney diseases* [online]. 2005, 46, [cit. 2010-02-23]. Dostupný z WWW: <<http://ebm.bmj.com/content/11/4/118.full>>.
- ⁴⁴ BERMAN, S. J, et al. Burden of Infection in Patients with End - Stage Renal Disease Requiring Long - Term Dialysis. *Chicago journals : The Journal of Infectious Diseases* [online]. 2004, 39, 12, [cit. 2010-02-23]. Dostupný z WWW: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/424516?prevSearch=%255Bauthor%253A%2BBerman%255D&searchHistoryKey=>>>.
- ⁴⁵ *Infekční nemoci 2007*. Česká Republika : Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2007. 63 s. ISBN 978-80-7280-752-9.

⁴⁶ PRADEEP, A. *Medscape* [online]. 2009, Aug 12, 2009 [cit. 2010-02-23]. Chronic Renal Failure. Dostupné z WWW: <<http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>>.