

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
katedra sociální a klinické farmacie

**Preskripce antibiotik a antibakteriálních  
chemoterapeutik v kraji Vysočina u vybraných lékařů**

(rigorózní práce)

Chtěla bych na tomto místě vyslovit poděkování Prof. RNDr. Jiřímu Vičkovi, CSc. za odborné vedení a metodickou pomoc, kterou mi poskytl při vypracování této práce, Ing. Zbyňku Hakovi za poskytnutí a předběžné zpracování dat a mé rodině za umožnění napsání této práce.

V Hradci Králové 16.10.2011

Mgr. Jana Barochová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Hradci Králové 16.10.2011

Mgr. Jana Barochová

Obsah.....	3
Seznam použitých zkratek.....	4
1. ÚVOD A CÍL.....	5
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	7
2.1 Úvod.....	7
2.2 Účinnost antibiotik.....	7
2.3 Antibiotická rezistence.....	8
2.4 Farmakoekonomické aspekty používání antibiotik.....	9
2.5 Antibiotická politika a ovlivňování kvality používání antibiotik....	11
2.6 Úloha směrnic a doporučených postupů.....	14
2.7 Ordinace lékaře - strategie antimikrobní terapie.....	16
2.8 Vývoj spotřeby antibiotik.....	18
2.9 Problémy atb rezistence nejvýznamnějších původců infekcí.....	23
3. PRAKTICKÁ ČÁST.....	28
3.1 Charakteristika základního souboru dat.....	28
3.2 Metodika hodnocení dat.....	30
3.2.1 Vybrané preskripční indikátory.....	30
3.2.2 Další podílové indikátory.....	35
3.3 Teorie ke zpracování souboru dat – krabicový graf.....	38
3.4 Výsledky a diskuze.....	40
3.4.1 Vybrané preskripční indikátory.....	43
3.4.2 Další podílové indikátory.....	58
4. ZÁVĚR.....	65
5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ.....	68
6. PŘÍLOHA.....	71
7. ŽIVOTOPIS.....	72

## **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

AMX	amoxicilin
ATB	antibiotikum, antibiotický
CEF	cefalosporiny
CHIN	chinolony
COTR	cotrimoxazol
ČLK	Česká lékárnická komora
ČLS JEP	Česká lékařská společnost J.E. Purkyně
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FUR	nitrofurantoin
MAK	makrolidy
MRSA	meticilin-rezistentní Staphylococcus aureus
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
OBD	(sledované) období
ODB1	odbornost 1 = praktičtí lékaři pro dospělé
ODB2	odbornost 2 = praktičtí lékaři pro děti
PNC	peniciliny
SKAP	Subkomise pro antibiotickou politiku
SU	sulfonamidy
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRIM	trimetoprim
TTC	tetracykliny
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 1. ÚVOD A CÍL

Ve své rigorózní práci se chci zabývat problematikou preskripce antibakteriálních léčiv v komunitě. Jde o téma stále aktuální, protože podíl antibiotik v celkové preskripci lékařů je vyšší než by odpovídalo racionálnímu užití této skupiny léčiv.

Antibiotika a antibakteriální chemoterapeutika jsou kauzální léčiva určená zásadně jen k terapii bakteriálních infekcí. Většina infekčních onemocnění je způsobena viry a proti těm jsou antibiotika neúčinná.

Aplikace v takovém případě pacienta spíše poškozuje, z hlediska populace vede ke zvýšení bakteriální rezistence k danému antibiotiku, zbytečně zvyšuje náklady na léčbu a následně prodražuje léčbu pacientů, u kterých běžná antibiotika z důvodu rezistence nezabírají, je nutné aplikovat další, případně pacienta hospitalizovat.

Vzestup rezistence bakteriálních původců infekcí je celosvětovým problémem. V některých státech se již snaží cíleně snižovat spotřebu antibiotik tam, kde je z hlediska etiologie považována za neúčelnou. Těmito opatřeními se daří stav rezistence zlepšit.

Od devadesátých let minulého století spotřeba antibiotik v ČR významně vzrostla, přestože incidence bakteriálních infekcí se nezměnila. Tento nárůst byl po určité době následován zvýšením rezistence bakterií, antibiotika se tak postupně stávají neúčinnými. V posledních letech je vyvíjena snaha spotřebu antibiotik snížit. Přestože preskripce antibiotik díky této snaze částečně klesla, není situace uspokojivá.

**Cílem mé práce** je analyzovat možnosti využití lékárenských databází výdeje léčiv ke sledování a hodnocení lékařské preskripce na regionální úrovni. Pokud nalezneme vhodný způsob interpretace výsledků nadbytečné a zbytečné preskripce antibiotik a budeme usilovat o zlepšení tohoto stavu přímo u lékařů, pak právě na regionální úrovni má takové působení větší šanci na úspěch než v rámci celostátního šetření a intervencí.

Ve své práci jsem se zaměřila na preskripci vybraných lékařů v kraji Vysočina v období několika let, od 1.1.1995 do 31.12.2008. Jedná se o

jihlavské lékaře s odborností: praktický lékař pro dospělé a praktický lékař pro děti.

Na základě shromážděných dat lze zhodnotit podíl jednotlivých skupin antibiotik v preskripci lékařů za vybrané období, podíl předepsaných antibiotik u pacienta dle věku a pohlaví.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 ÚVOD

Infekční onemocnění jsou staré jako lidstvo samo. Díky pokroku v oblasti medicíny, hygieny a prevence se řada onemocnění stala méně závažnými, snížila se úmrtnost na infekční choroby. Na konci minulého tisíciletí se mor, sněť, tyfus, cholera a tuberkulóza staly téměř historickými pojmy. Ovšem naděje, že infekční choroby vymizí úplně, byly liché (Roháčová, 2004; Marek, 2005).

Mnoho známých bakterií získalo postupem času nové vlastnosti a jejich původní citlivost k antibiotikům nahradila rezistence a multirezistence. Navíc se začaly vyskytovat také infekce způsobené původci neobvyklými (Marek, 2005).

### 2.2 ÚČINNOST ANTIBIOTIK

Základním předpokladem úspěšnosti antibiotické terapie je antimikrobní účinnost. Měří se podle aktivity ATB *in vitro* vůči danému mikroorganismu, vyjádřené hodnotou minimální inhibiční koncentrace, která je definována jako nejnižší koncentrace ATB, která je schopna zastavit množení mikroorganismu.

Další důležitou veličinou charakterizující antimikrobní účinnost je minimální baktericidní koncentrace, která je definována jako nejnižší koncentrace ATB, která je schopna daný mikroorganismus usmrtit.

Rozdíl v hodnotě minimální inhibiční a minimální baktericidní koncentrace určuje, zda je antimikrobní účinek příslušného ATB převážně baktericidní nebo pouze bakteriostatický. Čím více se hodnota minimální baktericidní koncentrace blíží minimální inhibiční koncentraci, tím je baktericidní účinek pravděpodobnější a terapeutický potenciál ATB lepší.

Je-li vnímavost původce infekce k danému ATB snížena přítomností nějakého mechanismu rezistence, je terapeutické selhání pravděpodobné. Zejména to platí pro závažné infekce, kdy není vnímavý jedinec schopen eliminovat infekční proces pouze svojí přirozenou obranyschopností. U lehkých



infekcí se tento fenomén vůbec nemusí projevit, a to právě proto, že se infekční onemocnění spontánně vyhojí, i když není antibiotiky léčeno.

Klinická účinnost je ovlivňována mnoha faktory. Léčba infekce nemusí být úspěšná i když je antimikrobní účinnost ATB optimální. Pro klinickou účinnost je kriticky důležitá biologická dostupnost ATB v místě probíhající infekce, a to v dostatečné koncentraci a v účinné formě. Dále o úspěchu terapie rozhoduje dynamika infekčního procesu, intenzita patogenního působení, chování původce infekce v organismu. Virulentní a bouřlivě probíhající infekce vyžadují vždy razantní použití dostatečných dávek baktericidně působících ATB.

Velký význam má mechanismus účinku ATB, např. u infekcí, kde dochází k rychlému množení původce infekce, kde probíhá intenzivní syntéza buněčné stěny bakteriálních buněk, jsou nejlépe účinné inhibitory syntézy buněčné stěny (PEN, CEF). Pokud se infekce dostává do stacionárního stavu, kdy se bakteriální buňka dělí málo, může být eliminace infekce obtížná, lepší účinek mívají inhibitory proteosyntézy (aminoglykosidy, linkosamidy, MAK, TTC).

ATB se v ohledu na nežádoucí a toxické účinky principiálně neliší od ostatních léčiv, jejich specifickou vlastností však je ovlivňování normální mikroflóry člověka, která bývá při profylaktickém i léčebném použití ATB různou měrou zasažena. Změny v ekosystému mikroflóry mohou způsobit ekologické nežádoucí účinky, které jsou svojí závažností srovnatelné s účinky toxickými. Nejzávažnější ekologický nežádoucí účinek ATB představuje v současnosti antibiotická rezistence (Marek, 2005).

## 2.3 ANTIBIOTICKÁ REZISTENCE

Antibiotická rezistence je schopnost mikrobů přežít, růst nebo se množit bez ohledu na přítomnost ATB.

Rezistence k určitému ATB může být přirozenou vlastností daného mikrobního druhu nebo může být získaná částí nebo celou populací buněk původně citlivého druhu. Přirozená rezistence je pro daného mikroba typická a bývá uvedena v souhrnné charakteristice ATB. Její obvyklou příčinou je absence cílového místa účinku ATB.

Jako získaná rezistence se označuje stav, kdy se mikroby původně k ATB citlivé staly rezistentní díky mutaci genů buňky nebo získáním cizí determinanty rezistence.

Selekci rezistence podporují nízké koncentrace antibiotik, které mohou vzniknout jako důsledek jejich podávání v nedostatečných dávkách nebo intervalech či při dlouhodobé expozici. Různé skupiny antibiotik mají rozdílný selekční potenciál.

V přítomnosti účinného ATB je inaktivován růst a množení citlivých buněk, zatímco rezistentní mutanty přežívají. Trvá-li tlak ATB přiměřeně dlouho, pak tyto buňky prolifерují a postupně v populaci mikroba převáží. Další genetickou událostí se rezistence kvantitativně zvyšuje nebo může zahrnovat další antibiotika. Tímto způsobem vznikají rezistentní a multirezistentní kmeny patogenních i nepatogenních druhů mikrobů.

Bakterie rezistentní nejsou virulentnější než bakterie citlivé, jen je obtížnější je zničit. Pokud je rezistence v nízkém stupni, lze ji v některých případech překonat zvýšením dávky ATB, pro vysoce rezistentní kmeny je nutno zvolit jiný lék (Marek, 2005).

Antibiotická rezistence prokazatelně způsobuje významné zvýšení mortality, morbidity i nákladů na zdravotní péči, a ohrožuje tak bezpečí pacientů i finanční udržitelnost zdravotního systému (Jindrák, 2010).

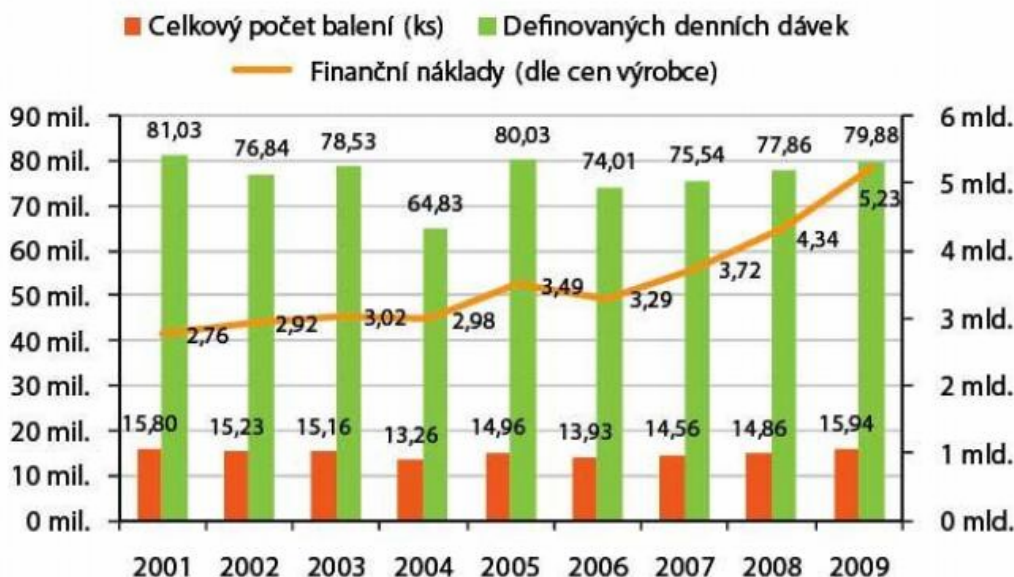
Je nutné důsledně přehodnotit přístup k indikaci antibiotické léčby. Nestačí pouhá náhrada jedné skupiny antibiotik jinou (rotace), nebo podávání kombinací antibiotik. Jedinou cestou je používání antibiotik pouze v nezbytných situacích, kdy je přínos pro nemocného nepochybný a přesvědčivě převažuje nad epidemiologickými rizikovými faktory, které ho paralelně ohrožují (Marek, 2005).

## **2.4 FARMAKOEKONOMICKÉ ASPEKTY POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK**

Náklady na ATB tvoří podstatnou část lékového rozpočtu nemocnic (uvádí se 15-25%) a také v oblasti primární a ambulantní péče je jejich podíl značný (Marek, 2005). Náklady na antiinfektiva činí v zdravotnickém rozpočtu našeho státu čím dál vyšší částku, zatímco v roce 2003 činily 3 mld. korun,

v roce 2009 vystoupaly nad 5 mld. Kč. (SÚKL), viz Obr.1.

Obr.1 Vývoj nákladů na antiinfektiva pro systémovou aplikaci v letech 2001-2009 (převzato z webových stránek SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz))



Studie zaměřené na hodnocení kvality preskripce ATB, provedené v ČR v uplynulých 10 letech, prokázaly vysoký podíl neadekvátního používání ATB v primární, ambulantní i nemocniční péči. Nadbytečné náklady jsou odhadovány nejméně na miliardu Kč za rok (Jindrák, 2010).

Hodnocení nákladové efektivity je problematické, především z dlouhodobého hlediska. Používání moderních, širokospektrých ATB může být na první pohled farmakoeconomické, protože přináší po jistou dobu spolehlivé výsledky při léčbě většiny infekcí, přestože může být cena těchto léků vyšší. Argumentuje se úsporami souvisejícími se zkrácením délky hospitalizace či pracovní neschopnosti, při spolehlivě a rychle účinné léčbě.

Dalším uváděným argumentem bývá úspora za diagnostická vyšetření, zejména mikrobiologická. Ta však přinášejí klíčové důkazy o etiologii infekce a vlastnostech původce, zejména o jeho citlivosti k ATB. Jedná se o nepostradatelné podklady pro cílenou léčbu s užším spektrem, která je podle všeho z dlouhodobého hlediska nákladově efektivnější.

Kalkulovat do ceny antibiotické terapie odložené náklady spojené se

vzestupem antibiotické rezistence a dalšími epidemiologickými riziky je metodicky nesnadné. Je zřejmé, že léčba infekcí, vyvolaných multirezistentními bakteriemi může být extrémně nákladná a její účinnost je často nejistá. Rozdíl mezi léčbou infekce vyvolané původcem s normální citlivostí a multirezistentním kmenem může činit až několik tisíc korun denně.

Některé systémy financování zdravotní péče mohou v tomto smyslu negativně ovlivňovat dlouhodobou nákladovou efektivitu antibiotické léčby. Systém platby za diagnózu vytváří silnou zpětnou vazbu omezující indikace diagnostických vyšetření a může vést k preferenci polypragmatických přístupů.

Polypragmatické přístupy založené výhradně na empirii vedou prokazatelně k rychlé selekci rezistentních původců infekcí a sekundárně vyvolávají extrémní vzestup nákladů na léčbu i nákladů nepřímých (Marek, 2005).

## **2.5 ANTIBIOTICKÁ POLITIKA A OVLIVŇOVÁNÍ KVALITY POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK**

WHO definuje přiměřené používání antibiotik jako „nákladově efektivní užívání antibiotik s maximální klinickou účinností a minimem nežádoucích účinků včetně vývoje antibiotické rezistence“ (Marek, 2005).

K činnostem organizovaným a koordinovaným Evropskou komisí patří od roku 1999 European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) sledující rezistenci invazivních kmenů významných bakterií v Evropě a od roku 2002 European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) k sledování spotřeby ATB na evropském kontinentu (Dvořák a kol., 2004). Oba systémy jsou nezávislé na farmaceutickém průmyslu. Díky jejich zavedení máme dnes spolehlivé epidemiologické údaje, které ukazují pozoruhodné rozdíly mezi jednotlivými evropskými zeměmi.

V září roku 2001 vydala Rada EU doporučení pro uvážlivé používání antibiotik v humánní medicíně a zahájila tak globální strategii proti vzniku a šíření antibiotické rezistence s cílem dlouhodobého zachování účinnosti antibiotik na evropském kontinentu. Úspěch aktivity WHO závisí na součinnosti jednotlivých zemí (Marek, 2005).

Zúčastněné státy se zavázaly realizovat implementaci mezisektorového koordinačního mechanismu, který zahrnuje surveillance rezistence a spotřeby ATB, intervence cílené na zlepšování preskripce ATB a optimalizaci jejich používání, oblast kontroly infekcí včetně vakcinace, oblast vzdělávání zdravotnických profesionálů i laické veřejnosti a v neposlední řadě také agendu bezpečného používání ATB v zemědělství a veterinární medicíně (Jindrák, 2010).

Mezisektorový přístup kontroly je nutný, protože až polovina spotřeby antibiotik připadá na vrub zemědělství (Kuklík, 2007).

Antibiotická politika je definována jako souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání ATB ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe infekcí, při maximálním omezení rizika vzestupu ATB rezistence.

Za poslední desetiletí se dospělo k jednoznačnému závěru, že problém globálně narůstající ATB rezistence nelze vyřešit bez zavedení odborně fundovaných národních programů zaměřených na její kontrolu.

Ve světě existují různé modely praktické realizace ATB politiky, které jsou v některých zemích velmi úspěšné (Holandsko, Švédsko, Dánsko, Rakousko, v posledních letech také Francie a Belgie) a jinde se zatím nedaří stávající stav příliš ovlivnit (Řecko, Portugalsko, USA) (Kuklík, 2007).

Na mezinárodní úrovni (WHO) byly definovány hlavní zásady, principy a metody těchto programů, které musí být součástí veřejného zdravotnictví, tedy nezávislé na farmaceutickém průmyslu.

Jejich obecná struktura má následující uspořádání:

- Programy surveillance – zaměřují se na sledování a epidemiologickou analýzu antibiotické rezistence a spotřeby antibiotik. Jejich cílem je průběžné mapování obou problémů. Jednotlivé země organizují své národní sítě pracovišť monitorujících ATB rezistenci a vytvářejí systémy pro shromažďování údajů o spotřebě ATB, v primární, ambulantní i nemocniční péči. Národní referenční laboratoř pro antibiotika ve spolupráci se sítí lokálních mikrobiologických laboratoří provádí referenční a metodickou

činnost v oblasti laboratorních metod a organizuje národní surveillance ATB rezistence včetně typizace kmenů metodami molekulární epidemiologie.

- Intervenční programy – jejich smyslem je aktivní ovlivňování kvality používání ATB v terapii i v profylaxi, zejména cestou eliminace chybných a nevhodných indikací. Výchozím předpokladem pro provádění intervenčních programů je definování správné praxe v dané oblasti používání ATB, obvykle formou směrnic nebo doporučených postupů. Ty musí mít vysokou autoritu, vyjadřovat široký mezioborový konsenzus a zohledňovat místní situaci v ATB rezistenci. Pro zajištění objektivity musí vznikat nezávisle na farmaceutických firmách.
  - Cílené vzdělávací aktivity, zaměřené na specifickou skupinu lékařů s prokázaným nebo předpokládaným rizikovým chováním v preskripci.
  - Konzultace ATB léčby, v podmínkách ČR existuje mnohaletá a přínosná tradice ATB středisek, prakticky realizují funkce ATB politiky v terénní praxi. Ve veterinární oblasti jsou zřízena veterinární ATB střediska.
  - Metoda preskripčního auditu, kdy každý auditovaný lékař sleduje po určitou dobu své preskripční zvyklosti, ty jsou analyzovány a vyhodnocovány v konfrontaci se správným postupem i se skutečnou praxí celé auditované skupiny. Výsledky auditu jsou vhodnou formou a s kvalifikovaným komentářem předávány zpět auditovanému lékaři. Cílem auditu je vytvoření individuální účinné zpětné vazby motivující ke zlepšení preskripce. Opakování auditu pak umožňuje vyhodnocení změny preskripčního chování.
  - Intervence zaměřené na laickou veřejnost, organizované obvykle jako informační kampaně mají překvapivý účinek. Z popudu WHO vznikla iniciativa „Evropský antibiotický den“ zaměřená na laickou i odbornou veřejnost. Poprvé se akce konala v roce 2008. Rovněž rozumně nastavené ekonomické zpětné vazby ve vztahu k úhradě antibiotické léčby mají svůj význam (Jindrák, 2010, Marek, 2005, Petříková, 2010).

Základní principy ATB politiky formulovalo MZ ČR již v roce 2003, ale chyběla vůle pro jejich zakotvení v legislativě.

V březnu 2007 se ČR zapojila do projektu Antibiotic Strategy (ABS)

International. Účastní se ho 9 zemí EU v čele s Rakouskem, coby hlavním koordinátorem. Cílem projektu je vytvořit celoevropský model organizačních struktur, metod a doporučených postupů, které zavedením do všech nemocnic členských států EU významně zlepší nakládání s ATB a povedou ke snížení jejich spotřeby a ve svém důsledku ke snížení rezistence v nemocnicích (Jindrák, 2008).

V roce 2009 ustanovilo MZ ČR v souladu s doporučeními Rady EU Národní antibiotický program. Jeho východiska, cíle, principy, činnosti, funkce a organizační strukturu jsou formulovány ve Věstníku MZ ČR z prosince 2009 (Jindrák, 2010).

## 2.6 ÚLOHA SMĚRNIC A DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

Důležitou otázkou je, zda je možné popsat indikaci antibiotik ve směrnících (guidelines) a do jaké míry se lze jimi řídit.

V případě nozokomiálních infekcí je vytvoření univerzálních směrnic prakticky nemožné, protože jejich etiologie a citlivost původců se liší nejenom mezi jednotlivými nemocnicemi, ale dokonce i mezi odděleními téže nemocnice. Dynamika epidemiologických změn infekcí je navíc značná, to znemožňuje vytvoření byť jenom lokálních směrnic pro antibiotickou léčbu. Infekční komplikace u hospitalizovaných pacientů musí být řešeny tedy individuálně. Tento individuální přístup musí vždy vycházet z obecně platných zásad antibiotické léčby.

V případě komunitních infekcí se národní postupy dají formulovat snadněji, jejich existence je pro správnou praxi nezbytná. Mimo jiné poskytují nepostradatelné podklady a argumenty pro omezování nevhodné preskripce. Současně s respektováním národních směrnic je však nutné znát citlivost mikrobů v daném regionu a regionální zvláštnosti ve smyslu rozdílné etiologie patogenů vyvolávajících konkrétní onemocnění (Marek, 2005, Kuklík, 2007).

Při ČLS JEP vznikla v roce 1997 Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP), plnící úlohu národní koordinační skupiny tak, jak je doporučováno WHO a EU.

Těžiště její činnosti je právě v přípravě nezávislých doporučených

postupů (konsenzu používání ATB, doporučené postupy pro léčbu infekcí, preventivní postupy, vše k nalezení na <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>). Doporučené postupy jsou před publikací oponentovány všemi odbornými společnostmi ČLS JEP a akceptovány jejím předsednictvem.

Z Konsenzů používání antibiotik byla vydána penicilinová antibiotika, makrolidy a chinolony. V nejbližší době vyjdou aminoglykosidy a cefalosporiny.

SKAP poskytuje nezávislé guidelines, nemůže je však sama implementovat. V ambulantním sektoru, který je pro vznik rezistence klíčový, chybí automatické poskytování zpětné vazby lékařům. Tuto funkci by měly plnit určité „kroužky účelné farmakoterapie“ fungující na regionální úrovni – např. v rámci sdružení praktických lékařů nebo České lékařské komory či ve spolupráci s farmaceuty.

SKAP se také zabývá koncepcí činnosti antibiotických středisek. Jsou to instituce s místní působností, které ve spádové oblasti zajišťují vysokou kvalitu používání ATB s cílem omezit riziko nárůstu rezistence. Monitorují regionální stav citlivosti mikrobů a slouží jako konzultační orgán v rámci nemocnice i pro ambulantní praxi. ATB střediska vytvářejí síť lokálních pracovišť napojených na centrální struktury (Národní referenční laboratoř pro ATB). Existuje asi 80 ATB středisek, jejichž převážná část je zřízena v rámci pracovišť klinické mikrobiologie.

Existence této sítě již od 70. let 20. století je výhodou ČR při organizování programu kontroly ATB rezistence. V zahraničí jsou naše ATB střediska považována za strukturu unikátní, velmi dobře využitelnou pro intervenční aktivity. V ostatních zemích vznikají podobné prvky zdravotního systému jen obtížně. Obdoba je zatím vytvořena jen ve Švédsku a Rakousku (Kuklík, 2007).

Směrnice pocházející z prestižních zahraničních pracovišť představují významné informační zdroje, vycházejí obvykle z principů medicíny založené na důkazech, využívají se k vytvoření antibiotické politiky, nemohou být ale automaticky aplikovány jako návod k použití konkrétních antibiotik (Marek, 2005).



## 2.7 ORDINACE LÉKAŘE – STRATEGIE ANTIMIKROBNÍ TERAPIE

Léčba infekčních onemocnění je v ordinaci lékaře častou záležitostí. Lékař v každém takovém případě zvažuje pravděpodobnost bakteriálního původce infekce, tedy zda léčit antimikrobními látkami či nikoli.

Platí, že čím dříve se s terapií ATB začne, tím je odpověď na ně lepší. Před jejím započítím je potřeba odebrat klinicky relevantní vzorky na mikrobiologické vyšetření, po zahájení antimikrobní terapie by byla mikrobiologická vyšetření zkrácená. Jakmile je znám přesný původce onemocnění, přechází se z empirické terapie na terapii cílenou, která má co nejúžší spektrum, je selektivně zaměřená na prokázaného původce a vychází z výsledků spolehlivě vyšetřené citlivosti (Marek, 2005).

Naprostá většina pacientů je léčena empiricky, tedy ne v návaznosti na stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům. Předpokladem účinné empirické terapie je správné stanovení klinické diagnózy, tím i nejpravděpodobnějšího původce. Následuje terapie ATB, která jsou účinná proti všem v úvahu přicházejícím patogenům.

To jsou buď aminopeniciliny chráněné inhibitory betalaktamáz nebo perorální cefalosporiny odolné vůči betalaktamázám (2. nebo 3. generace). Při přecitlivělosti na betalaktamová antibiotika, což je výjimečně, lze použít cotrimoxazol nebo makrolidy (Havlík, 2001).

Názor, že empirická terapie je nevhodná, není správný. Citlivost původce pro klinické účely lze odhadnout s dostatečnou přesností a včasné podání ATB někdy zachraňuje život (Greenwood, 1999).

Ovšem z hlediska zásad antibiotické politiky je empirický přístup nejméně přijatelný, je vždy spojen s rizikem polypragmatie, preference rezervních antibiotik se širokým spektrem účinku a tudíž s rizikem selekce rezistentních kmenů (Marek, 2005).

Naproti tomu laboratorní vyšetření k určení etiologického agens má pro racionální terapii nesporný význam, je východiskem tzv. léčby kauzální. Při vážném infekčním onemocnění je nutno volit antimikrobní látky nebo jejich kombinace podle vyšetření citlivosti izolovaných mikrobů (Greenwood, 1999).

Bohužel obecným zvykem v ordinaci lékaře je léčit naslepo a odebrat

vzorek až při selhání, což úspěšnost průkazu agens snižuje na minimum.

Vyšetření citlivosti, dosud málo využívaná, skýtají velký potenciál. Je tím pak umožněno použití úzkospektrého ATB a pacient tak není zbytečně vystaven selekčnímu tlaku (Dvořák, 2004).

Přestože má antibiotická léčba kauzální charakter, bývají důvody pro její zahájení mnohdy velmi povrchní. Překvapivě často lékař sáhne k ATB pouze na základě zvýšené teploty nebo jiného nespecifického příznaku. Mnoho indikací má alibistickou povahu, kdy se „pro jistotu“ antibiotika podají, aniž by existovaly pro taková rozhodnutí objektivní důvody.

Často je příčinou zbytečného plýtvání ATB i sám pacient. V případě virové infekce není spokojen se samoléčbou a s vidinou rychlejšího uzdravení vyžaduje ATB léčbu.

Klasický V-PNC mnohdy zcela postačuje k vyléčení většiny běžných bakteriálních nákaz, ale jelikož se na rozdíl od dalších preparátů užívá 4x denně, je považován pacienty a někdy i lékaři za nekomfortní, nemoderní a méně účinný a z toho důvodu se pak tyto infekce zbytečně léčí širokospektrými ATB.

Ani výrobci léčiv nepodporují terapii úzkospektrými ATB, protože patří k nejlevnějším preparátům (Kuklík, 2007).

V současné době je snaha vymezit přesněji indikace aminoPNC, TTC a MAK, protože jde pravděpodobně o nejvíce nadužívaná ATB (Dvořák, 2004).

## 2.8 VÝVOJ SPOTŘEBY ANTIBIOTIK

Tyto kauzální léky patří paradoxně mezi nejvíce zneužívané. Jejich indikace přitom vycházejí z přesně formulovaných principů.

Z faktorů určujících obecně vzrůstající spotřebu léků v posledních desetiletích se v oblasti ATB uplatňuje zvláště jejich rozšířená nabídka a intenzivní marketing farmaceutického průmyslu, prodlužování věku populace, zlepšení možností neonatologie, dále větší povědomí veřejnosti o možnosti antimikrobiální léčby, preskripční návyky, v některých případech i snížení ceny a bohužel asi nejméně - aktuální epidemiologická situace včetně rezistence patogenů.

Dostupnost ATB je v ČR omezena způsobem výdeje pouze na lékařský předpis, ani to však dostatečně nezajišťuje účelné používání, jak je zřejmé z jejich nesprávného a nadbytečného předepisování (ČČL, 2009).

Je třeba zdůraznit, že v textech Souhrnu údajů o přípravku jsou pro ATB uváděny všechny indikace, v nichž by přípravek bylo možno použít. Tedy i v situacích, kdy ATB konsensus doporučuje předepisovat dané ATB pouze jako alternativu, např. při alergii na PNC, která se ale vyskytuje vzácně.

Zejména v současné době, kdy je většina léčivých přípravků registrována postupem vzájemného uznávání, při kterém se na procesu schvalování podílí více států EU současně a schválený text Souhrnu údajů o přípravku i příbalové informace je pak ve všech zúčastněných státech identický, je zapotřebí brát v úvahu ATB politiku a přihlížet k doporučením, týkajícím se bakteriální rezistence a správného předepisování ATB v konkrétním státě.

Racionální přístup k předepisování ATB by se nepochybně projevil i v celkovém snížení vynaložených finančních prostředků a prodloužení „životnosti“ jednotlivých přípravků. Nevhodná preskripce reprezentuje každoročně finanční objem 1-1,5mld. Kč (ČČL, 2009).

Spotřeba ATB v evropských zemích vykazuje značné rozdíly, které nelze vysvětlit různým výskytem infekčních onemocnění včetně respiračních. Země s největší spotřebou (Francie) používá ATB 3,3x více než země s nejnižší spotřebou (Nizozemí, 10 DDD/1000 obyvatel/den). ČR se se svojí spotřebou ATB (19,5 DDD/1000 obyvatel/den v roce 2008) nachází někde uprostřed

(Dvořák, 2004; ČČL, 2009), viz Tab.1.

*Tab.1 Antibakteriální léčiva pro systémové použití – vývoj spotřeby v letech 1990-2008 (převzato z Časopisu českých lékárníků, viz. ref. 2)*

rok	počet balení	finanční objem v Kč	DDD/1000 obyv./den
1990	13 886 950	521 201 156	16,96664
1991	10 623 881	769 953 480	14,46538
1992	10 386 179	1 114 360 116	14,14533
1993	13 585 905	1 477 988 793	17,63640
1994	17 173 869	2 338 113 745	21,65579
1995	16 826 778	2 606 283 719	21,35294
1996	15 120 231	2 502 243 317	19,94620
1997	14 364 170	2 526 603 599	19,48681
1998	13 659 981	2 428 886 006	19,19408
1999	14 173 509	2 531 129 776	21,20647
2000	13 199 819	2 273 285 441	19,47805
2001	13 679 318	2 433 158 782	20,57060
2002	12 862 063	2 441 748 533	19,51543
2003	12 817 174	2 549 528 304	20,08015
2004	10 909 247	2 377 383 362	16,58702
2005	12 244 127	2 742 720 526	19,76880
2006	11 319 372	2 401 955 017	17,98486
2007	12 021 610	2 547 724 141	19,16085
2008	12 050 226	2 749 755 966	19,53706

*Pozn. V letech 1998-2003 se podařilo zorganizovat intervenční program zaměřený na praktické dětské lékaře založený na rutinně prováděných auditech, které umožnily analyzovat preskripční zvyklosti a poskytly podklady a motivaci pro změnu. I když toto úsilí zřejmě nebylo jedinou příčinou, spotřeba ATB v následujících letech klesala z hodnot 20 DDD/1000 o./den k 16 DDD/1000 o./den. Snížila se spotřeba zejména MAK a kombinovaných aminoPNC. Podařilo se zvrátit strmě narůstající rezistenci *S.pyogenes* k MAK. Z důvodu nezájmu vlády a zdravotních pojišťoven se nepodařilo zajistit dlouhodobé a plošné aktivity, proto se stav postupně vrátil k původním i horším hodnotám. Krátkodobé intervence sice mohou být účinné, jejich efekt je ale časově omezený (SPL, 2009, Kuklík, 2007).*

Země s nízkou celkovou spotřebou ATB, a tedy i nízkou rezistencí mají většinou vysoký podíl úzkospektrých PNC na celkové spotřebě PNC a nižší spotřebu MAK, CEF a fluoroCHIN. V Norsku, Švédsku a Dánsku činil podíl úzkospektrých PNC na celkové spotřebě PNC v roce 2001 přes 60%, v Německu a Finsku kolem 35%, v ČR těsně pod 30% a v jihoevropských

zemích pod 2%.

Ze zjištění ESAC vyplývá, že spotřeba ATB koreluje s počtem registrovaných ATB. Například severské země mají celkově nízký počet registrovaných léčivých přípravků, tedy i ATB.

V zemích, kde je spotřeba ATB vyšší, je i vyšší sezónní fluktuační, tj. vyšší spotřeba ATB v chladnějších měsících (1. a 4. čtvrtletí roku). To ukazuje na neindikované použití ATB při sezónních zimních, primárně virových onemocněních.

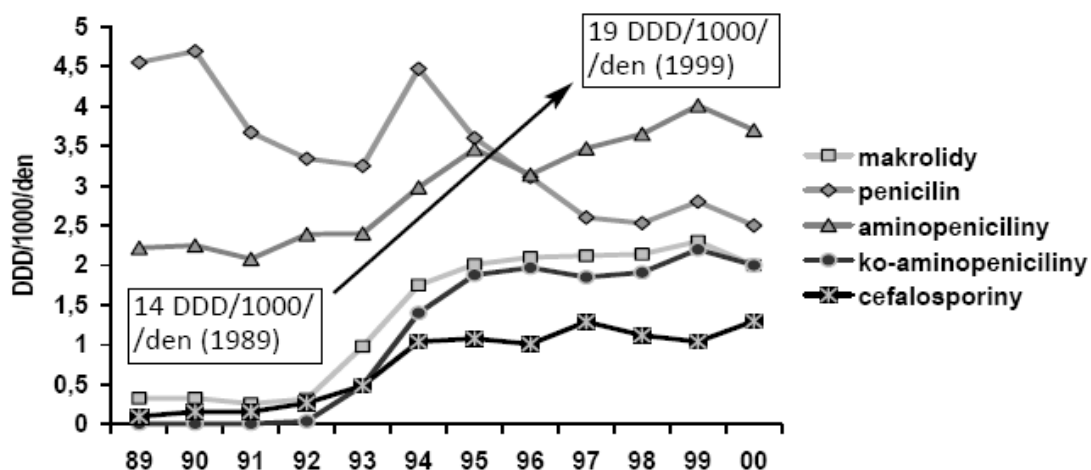
Používání ATB v ambulancích ovlivňuje významně i omezení úhrady a preskripční omezení. Z perorálních ATB se u nás omezení úhrady na souhlas ATB střediska týkají CEF 3. generace, linkomycinu, levofloxacinu, moxifloxacinu a linezolidu.

Preskripční omezení úhrady na odbornost žádný přípravek ve skupině J01 u nás nemá, ale např. zrušení preskripčního omezení pro fluoroCHIN počátkem 90. let usnadnilo jejich rozšíření.

Spotřeba ATB v ambulantní sféře v současné době představuje podstatnou část celkové spotřeby ATB. V ČR cca 92-93%, což odpovídá zjištěním z jiných evropských zemí (Dvořák, 2004).

V našich podmínkách jsme v první polovině 90. let zaznamenali zásadní změnu v preskripčním chování praktických lékařů a ambulantních specialistů, aniž by došlo ke změně v epidemiologii běžných komunitních infekcí, viz Obr.2.

*Obr.2 Vývoj ambulantní spotřeby hlavních skupin ATB v 90. letech (převzato z Bulletinu Sdružení praktických lékařů, viz ref. 30)*

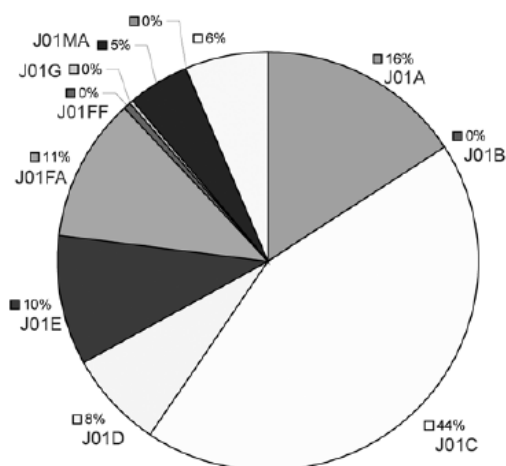


Ambulantní spotřeba skokově narostla o 20-30% jen mezi roky 1992 a 1994, a podobně vzrostl podíl spotřeby rezervních ATB, jejichž objektivní indikační prostor je minimální (SPL, 2009).

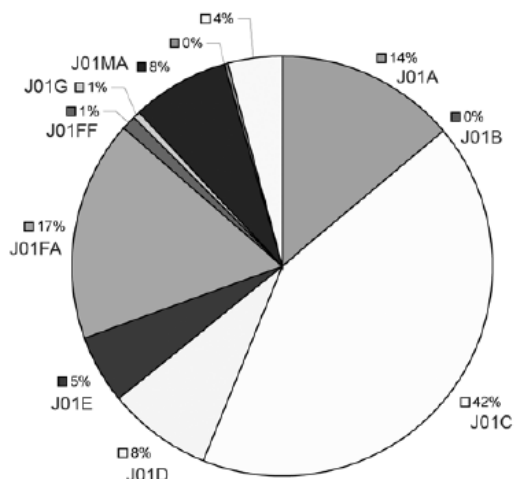
Zastoupení jednotlivých skupin v preskripci lékařů zaznamenalo od roku 1988 velký posun. Zatímco v roce 1988 byly jedinými výrazněji zastoupenými skupinami kromě penicilinových ATB tetracykliny a amfenikoly, v roce 1998 se na druhé místo již dostaly MAK a začal vzestup používání fluoroCHIN a CEF. Zároveň s tím klesá spotřeba PNC, aniž by pro to byly důvody klinické nebo epidemiologické (ČČL, 2009), viz Obr.3.

*Obr.3 Rozdělení ATB v roce 1998 a 2008 (DDD/1000 o./den) (převzato z Časopisu českých lékárníků, viz. ref.2)*

**Rozdělení antibiotik v r. 1998 (DDD/1000 obyvatel/den)**



**Rozdělení antibiotik v r. 2008 (DDD/1000 obyvatel/den)**



- J01A tetracykliny
- J01B amfenikoly
- J01C peniciliny
- J01D cefalosporiny a další betalaktamy
- J01E sulfonamidy
- J01FA makrolidy
- J01FF linkosamidy
- J01G aminoglykosidy
- J01MA fluorochinolony
- J01XA a J01XB glykopeptidy a polymyxiny
- ostatní

Ve srovnání s ostatními státy EU je spotřeba TTC v ČR i přes patrný pokles vysoká, tento jev má pravděpodobně historické kořeny (Dvořák, 2004).

Počátkem 90. let došlo ke strmému nárůstu spotřeby makrolidových ATB následovaných na konci 90. let antibakteriálními přípravky ze skupiny fluoroCHIN.

Tato změna v preskripci nemá přitom žádný objektivní důvod. U obou těchto skupin se podle Konsensu používání antibiotik, vypracovaného Subkomisí pro ATB politiku má jednat o ATB rezervní (ČČL, 2009).

Terapeutická hodnota fluoroCHIN byla tímto velkým nárůstem celkové spotřeby v letech 1995-1999 snížena.

Postupně výrazně poklesla obliba nefluorovaných CHIN (kys.oxolinová, nalidixová), jednalo se o dnes již většinou překonané přípravky s vysokou neurotoxicitou zhoršující poměr prospěch/riziko (Dvořák, 2004).

Z dnes široce používaných makrolidových ATB nemají být lékem volby téměř žádná, s výjimkou indikace pro specifická onemocnění (klaritromycin pro infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibítorem protonové pumpy a dalším ATB; spiramycin pro léčbu primární toxoplazmózy v těhotenství) (ČČL, 2009).

Azitromycin, jehož spotřeba neustále stoupá nemá být podle citovaného ATB konsensu lékem volby vůbec. Tato ATB by měla být pouze alternativou pro některá onemocnění při alergii na PNC. Nadměrné používání MAK, zejména pak azitromycinu, jehož velmi dlouhý biologický poločas způsobující přetrvávání subinhibičních koncentrací ATB ve tkáních po dobu několika týdnů s sebou nese prudký vzestup rezistence běžných patogenních bakterií.

Podobná situace jako u MAK je u fluoroCHIN, které mají být podle ATB konsensu rovněž používány jen v případě, kdy jsou jiná ATB neúčinná nebo nevhodná. Ciprofloxacin by měl být lékem volby jen v některých přesně definovaných případech (např. u infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*) a stejně jako ofloxacin nebo pefloxacin pro léčbu takových onemocnění jako je břišní tyfus nebo cholera.

Norfloxacin, jehož spotřeba rovněž narůstá, nemá být lékem volby u celkových infekcí vůbec, jeho používání v léčbě infekcí močových cest s sebou přináší značný tlak na rozvoj rezistence. Období největšího nárůstu spotřeb

norfloxacinu se shoduje s obdobím, kdy nebyl na trhu dostupný FUR, používaný pro léčbu akutních i chronických nekomplikovaných infekcí močových cest včetně profylaxe recidiv u citlivých mikroorganismů.

Výrazný nárůst spotřeb byl také zaznamenán u dalších ATB, která by neměla být určena k léčbě běžných onemocnění – jedná se především o cefuroxim a dále o kombinaci AMX s kyselinou klavulanovou, předepisovanou často zřejmě zbytečně v případech, kdy by byl dostatečný samotný AMX bez toxické kyseliny klavulanové (ČČL, 2009).

Přechod z aminoPNC k používání kombinovaných aminoPNC není jako celek podložen, protože rezistence dvou hlavních patogenů *Escherichia coli* a *Haemophilus influenzae*, na něž zmíněná ATB působí je v ČR stabilizovaná.

Tento přesun používání odpovídá obecnému diskutabilnímu trendu častějšího používání širokospektrých látek, místo starších, úzkospektrých. Svou roli hraje intenzivní reklama této řady přípravků a snaha lékaře poskytnout pacientovi modernější preparát (Dvořák, 2004).

## **2.9 PROBLÉMY ANTIBIOTICKÉ REZISTENCE NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH PŮVODCŮ INFEKČÍ**

Vztah mezi používáním ATB a rezistencí mikrobů není jednoduchý. Obecně platí, že přesnější je sledování na úrovni menších celků jak geografických (region, nemocnice), tak sociálních (skupiny pacientů určené diagnózou, věkem, pohlavím, komorbiditou). Možnosti rutinního získávání a zpracovávání takto agregovaných dat se v současné době v ČR hledají.

Mezi nárůstem spotřeby ATB a objevením se rezistence je v ambulantní sféře obvykle interval několik let, v nemocnicích několik týdnů až měsíců (Dvořák, 2009).

Pro komunitní infekce má rozhodující význam sledování rezistence jejich hlavních vyvolatelů k esenciálním ATB na národní úrovni. Na lokální úrovni je totiž velmi obtížné získat dostatečný počet klinicky relevantních izolátů klíčových původců komunitních infekcí, aby měla analýza stavu v rezistenci statisticky vypovídající hodnotu (SPL, 2009).

Výskyt některých fenoménů rezistence může být spojený s vysokou



expozicí ATB ze zdánlivě nesouvisejících skupin různého chemického složení.

Například rezistence *Staphylococcus aureus* k oxacilinu (MRSA) je zřejmě nejintenzivněji selektována CEF, CHIN a MAK, nikoli samotným oxacilinem nebo jinými PNC, jejichž správné používání ve správných dávkách naopak riziko vzestupu výskytu MRSA redukuje (Kuklík, 2007).

Podobným příkladem může být zvýšený výskyt pneumokoků rezistentních k PNC ve Skandinávii na počátku 90. let 20.století. Multirezistentní kmeny pneumokoků byly současně rezistentní ke COTR a právě jeho časté předepisování se ukázalo být hlavním faktorem přispívajícím k jejich šíření (Kuklík, 2007).

Pokud jde o původce komunitních infekcí, klíčovou bakterií je **pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*)** a sledovaným markerem je rezistence k PNC, případně k MAK.

Rezistence je hodnocená ve dvou stupních jako tzv. intermediární, kde lze pro léčbu běžných infekcí ještě použít základní PNC ve vyšším dávkování (AMX), a vysoký stupeň rezistence, kde je nutno volit ATB alternativní.

Významnou hrozbu představují multirezistentní kmeny pneumokoků, které odolávají kromě PNC i řadě dalších ATB. Rezistence pneumokoků k PNC není způsobena produkcí betalaktamázy, ale jiným mechanismem (změnou cílového místa), proto jsou i kombinované PNC zcela neúčinné a jejich používání je zbytečné.

V Evropě patří k zemím s nejvyšším výskytem rezistentních pneumokoků Francie a Španělsko, tradičně nízký výskyt je v Nizozemí, Skandinávii, Německu a Rakousku. Také v ČR je rezistence *Streptococcus pneumoniae* k PNC minimální a dlouhodobě stabilizovaná, dosahuje 45% a to jen v intermeriárním stupni.

Tento fakt umožňuje používat základní PNC (AMX) jako léky volby a není třeba sahat k alternativám (SPL ČR, 2009; Urbášková, 2004c).

***Haemophilus influenzae*** je bakterie, jejíž klinický význam je často přeceňován, zejména pro chybně indikovaná a chybně interpretovaná vyšetření výtěrů z nosu a krku, kde se nacházejí fyziologicky a nelze je považovat za

původce infekcí. H.influenzae se podílí na etiologii otitid, sinusitid a bronchitid. Invazivní infekce v posledních letech prakticky vymizely díky vakcinaci.

Rezistence H.influenzae se pohybuje kolem 8-10%. K betalaktamovým ATB je způsobena nejčastěji produkcí betalaktamázy, jejímu účinku odolávají kombinované PNC, případně CEF 2. nebo 3.generace. Méně často je rezistence způsobena neenzymaticky. Spolehlivě účinné zůstávají v tomto případě CEF 3.generace.

ATB rezistence invazivních izolátů H.influenzae typu b je podrobně sledována v Národní referenční laboratoři pro ATB.

Z alternativních ATB pro léčbu hemofilových infekcí je vzácná rezistence k chloramfenikolu a TTC, o něco častěji jsou kmeny rezistentní ke COTR. Objevují se první varovné signály o narůstající rezistenci hemofilů k fluoroCHIN.

Současný stav rezistence H.influenzae v ČR umožňuje u běžných infekcí použití základních ATB (AMX) a nevyžaduje léčbu alternativními ATB (kombinované PNC, cefuroxim, MAK, fluoroCHIN) (SPL, 2009; Urbášková, 2004b).

Nejčastějšími vyvolavateli především nozokomiálních infekcí jsou **Staphylococcus aureus** a **Escherichia coli**. Rezistence těchto mikrobů jsou od roku 2000 sledovány EARSS.

Hlavní hrozbu představuje tzv. **meticilin rezistentní Staphylococcus aureus** (MRSA). Donedávna byl výskyt MRSA vázán typicky na nemocnice, v několika posledních letech byly ale dokumentovány případy velmi závažných infekcí komunitního původu. Výskyt MRSA v ČR trvale narůstá.

Invazivní infekce vyvolané MRSA v posledních letech oscilují kolem 12-14%, což je evropský průměr (SPL, 2009). Ale v období 2000-2005 vzrostl v ČR počet nemocnic, kde se invazivní MRSA vyskytl z 11 na 51. V Evropě se hovoří o tzv. severojižním gradientu výskytu MRSA – v severní Evropě je minimální, v jižní je vysoký až extrémní (Francie 50%)(Kuklík, 2007).

O MRSA pozitivitě pacienta by lékař měl být informován a přizpůsobit této okolnosti všechna opatření kolem péče o něj (SPL, 2009).

Specifický problém u nás představuje invazivní **Escherichia coli**. Jde o

jednu z nejčastěji se vyskytujících patogenních bakterií, která vyvolává pestrou škálu nozokomiálních i komunitních infekcí.

Za několik posledních let byl dokumentován vzestup rezistence k některým klíčovým skupinám ATB. Vzestup rezistence k fluoroCHIN je u nás nejrychlejší v Evropě - z 8% v roce 2001 na nyníjších 25%. Chinolony tím pro terapii prakticky ztrácíme (Kuklík, 2007).

Pro léčbu močových infekcí se ukazuje jako velmi přínosný FUR, který je z hlediska rezistence velmi stabilní (3% kmenů je rezistentních). Rezistence ke COTR stoupá jen o málo méně než u fluoroCHIN (cca 20% případů). Časté chybění FUR na trhu akceleruje nepřímo rezistenci, protože nutí k předepisování fluoroCHIN a COTR (SPL, 2009).

Velmi závažný problém vzniká v posledních několika letech s rychle rostoucí rezistencí E.coli k CEF 3.generace. Jde o typické multirezistentní kmeny, kde je k dispozici pouze léčba velmi nákladnými parenterálními ATB (karbapenemy) (SPL, 2009).

**Streptococcus pyogenes** sice nepatří mezi celoevropsky sledované bakterie v rámci EARSS, ale většina zemí jej zařazuje do svých národních systémů.

Bezkonkurenčním lékem volby je stále klasický PNC, kde dosud nebyla zaznamenána rezistence. Alternativou jsou MAK, případně linkosamidy, kde je situace v rezistenci problematická, v řadě zemí byl zaznamenán vzestup.

Rezistence k MAK a linkosamidům má navíc sdružený mechanismus a je ve většině případů zkřížená. Z klinického hlediska to znamená, že ztrácíme možnost alternativní léčby u pacientů s alergií na betalaktamy, případně možnost kombinované terapie u závažných invazivních infekcí (SPL, 2009; Urbášková, 2001a).

Při analýze makrolidové rezistence u kmenů S.pyogenes bylo zjištěno, že jejímu prudkému vzestupu v roce 1998 předcházeli 5 let trávající exponenciální nárůst spotřeby těchto ATB. Rezistence S.pyogenes k MAK vzrostla z 3,7% v roce 1996 na 16,5% v roce 2001 (Dvořák, 2004).

Nepříznivý trend se zastavil po intervenci u praktických dětských lékařů v letech 2000-2002, nyní ale rezistence znovu stoupá. V našem okolí jsou

k dispozici data ze Slovenska, kde se makrolidová rezistence pohybuje v některých regionech na 50%, což představuje mimořádně závažný problém (SPL, 2009).

- ATB rezistence nejvýznamnějších bakteriálních původců komunitních infekcí k základním lékům volby (V-PNC, AMX, FUR) je v ČR minimální a umožňuje proto jejich bezpečné a vysoce účinné používání v terapii.
- ATB rezistence k některým alternativním ATB rychle narůstá (MAK, fluoroCHIN) a v některých případech znemožňuje jejich použití v úvodní (empirické) léčbě (např. riziko selhání léčby fluorochinolony u močových infekcí).
- Časté nadužívání některých ATB (MAK, fluoroCHIN, CEF, COTR) může vést k selekci multirezistentních kmenů bakterií, které odolávají i rezervním ATB (multirezistentní E.coli, komunitní MRSA) (SPL, 2009).

## **3. PRAKTICKÁ ČÁST**

### **3.1 CHARAKTERISTIKA ZÁKLADNÍHO SOUBORU DAT**

Data pro analýzu preskripce byla čerpána z lékařenské databáze programu Medico, a to z 15 lékáren v kraji Vysočina z 23 celkových. Výběr byl omezen skutečností, že počítačový program Medico, který tyto databáze spravuje je pouze v těchto 15 lékárnách kraje Vysočina.

Hodnotící databáze obsahovala informace o rodném čísle pacienta, čísle pojišťovny u které je pacient pojištěn, IČZ lékaře, čísle odbornosti lékaře, datu výdeje přípravku, o vydaném přípravku (ATC klasifikace, číslo SÚKLu), počtu balení a o výši úhrady pojišťovny a doplatku pro pacienta.

Z výše uvedených informací jsme využili datum výdeje - pro zařazení do sledovaného období rozděleného na půlroky a roky, IČZ lékaře a číslo jeho odbornosti pro identifikaci lékaře, rodné číslo pacienta pro výpočet jeho věku a určení pohlaví a ATC kód pro jednoznačnou identifikaci receptů s antibiotikem (pozn. v hodnotící databázi se jeden výdej ATB rovná jednomu receptu s ATC kódem J01 bez ohledu na počet balení přípravku a počet druhů ATB na receptu).

Z lékařských odborností s očekávanou nejvyšší preskripcí ATB jsme ke sledování vybrali odbornost praktický lékař pro dospělé (ODB1) a praktický lékař pro děti (ODB2). Záměrně byl výběr zúžen pouze na lékaře, kteří ordinovali po celé sledované období. Výběr zahrnuje 35 praktických lékařů pro dospělé z celkových 50 v Jihlavě a 20 praktických lékařů pro děti z celkových 22 v Jihlavě.

Sledované období má rozsah 14 let - od 1.1.1995 do 31.12.2008. Následující období (od 1.1.2009) nemůže být k hodnocení použito z důvodu politických rozhodnutí v oblasti zdravotnictví. Od 1.1.2008 byly ve zdravotnictví zavedeny poplatky za recepty a od 1.1.2009 se kraje postupně rozhodly hradit je v krajských lékárnách za pacienty. Toto rozhodnutí přineslo masivní odliv stálé klientely sledovaných lékáren do lékáren krajských a použitá data by při vyhodnocení byla zkreslená.

Výsledky byly zpracovány pomocí programů Microsoft Office Word,

Microsoft Office Excel a Origin Pro 7.0.

Pro zpracování souboru dat slouží anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace WHO. Hodnotili jsme ATC skupinu J01 „Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci“, která zahrnuje i chemoterapeutika, např. sulfonamidy, chinolony a furantoin. Pro hodnocení struktury preskripce se ATC klasifikace používá až na pět platných míst.

Pro každý sloupec (A-X), viz Tab.2 byly sečteny výdeje ATB pro danou ATC klasifikaci. Součty výdeje ATB byly dále rozděleny podle období (OBD), lékaře (IČZ, ODB) a pacienta (pohlaví, věková skupina).

*Tab.2 Základní soubor dat ve formátu .xls obsahoval rozdělení ATB do následujících skupin:*

<b>ATC klasifikace</b>	<b>Identifikace ATC</b>	<b>Sloupec</b>
J01CE	PNC citlivé k betalaktamáze	A
J01CA	širokospektré PNC	B
J01CR	PNC s inhibitorem betalaktamázy	C
J01DA01,J01DA09,J01DB	CEF I.gen.	D
J01FA01,J01FA02,J01FA06, J01FA09, J01FA10,J01FA15	MAK	E
J01EE01	COTR a TRIM	F
J01AA	TTC	G
J01MA01,J01MA02,J01MA03, J01MA06, J01MA07,J01MA14	CHIN	H
G04AC01,J01XE01,D06BX, D06BB,G01AX	FUR	I
J01DA06,J01DA08,J01DA41, J01DC	CEF II.gen.	J
J01DA23,J01DA33,J01DA39, J01DD	CEF III.gen.	K
J01DE	CEF IV.gen.	L
J01CF	PNC rezistentní k betalaktamáze	M
J01FA01	erytromycin	N
J01FA10	azitromycin	O
J01MA06	norfloxacin	P
J01CA04	amoxicilin	Q
J01CR02	amoxicilin kombinovaný s kyselinou klavulanovou	R
	ostatní ATC skupiny	X

Sledovaná období byla vyčíslena v letech (1995, ..., 2008) a v půlrocích (1995/1, 1995/2, ..., 20081, 20082), s tím, že první půlrok (rok/1) byl vždy období 1.4.-30.9. a druhý půlrok (rok/2) vždy období 1.10.-31.3.

Pacienti byli rozděleni do skupin dle pohlaví („M“ muž; „Z“ žena) a věku (0-4; 5-14; 15-17; 18-34; 35-59; 60-99).

### 3.2 METODIKA HODNOCENÍ DAT

Shromážděná a setříděná data jsme hodnotili na základě studie „Preskripční indikátory pro všeobecnou praxi ve Velké Británii“ (Campbell, S.M.; Cantrill, J.A.; Roberts, D.: *Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. British Medical Journal, 2000, volume 321, s.425-428*).

Tyto preskripční indikátory byly sestaveny ve spolupráci s lékařskými a farmaceutickými poradci a specialisty Velké Británie s cílem zlepšit kvalitu péče, omezit zbytečnou preskripci a snížit náklady na zdravotní péči.

Spotřeba konkrétní ATC skupiny ATB vyjádřená jako procento celkové spotřeby ATB dává odhadnout podíl této skupiny ATB na celkové spotřebě ATB, což umožní srovnat skladbu používaných antibiotik v různých oblastech a časových obdobích (Campbell et al., 2000).

#### 3.2.1 Vybrané preskripční indikátory (Campbell et al., 2000)

**Indikátor 8: Spotřeba tetracyklinů (J01A) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01A\_%]**

Komentář: TTC představují dlouhodobě zavedenou a nízkonákladovou skupinu ATB s širokým rozsahem indikací v ambulantní péči. Ve většině případů nejsou lékem první volby. Navíc jejich použití je spojeno s rezistencí a vedlejšími účinky. Z tohoto důvodu by měly být použity pouze pro pacienty, kteří budou z léčby profitovat, s přihlédnutím na možnost použití alternativních úzkospektrých ATB.

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01A) \times 100 / DDD (J01)] \%$

**Indikátor 9: Spotřeba penicilinů (J01C) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01C\_%]**

Komentář: PNC reprezentují nejčastěji předepisovanou třídu ATB ve všech zemích Evropy a jejich použití je spojeno s rozvojem rezistence. Nicméně představují léky první volby pro většinu indikací v ambulantní péči a jejich použití může omezit používání ostatních skupin ATB. Co se týká použití ATB celkově, tak v případě nevhodného použití PNC se zvyšují náklady, pacient musí být přeléčen, je vystaven dalším rizikům vedlejších účinků nebo toto nevhodné použití může být spojeno s vyšším rizikem komplikací jako u neléčených infekcí.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01C) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 10: Spotřeba cefalosporinů (J01D) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01D\_%]**

Komentář: CEF představují v ambulantní péči lék volby jen v omezeném množství indikací. Jejich nadměrné používání je spojeno s rozvojem rezistence, zvyšováním nákladů a vystavení pacienta riziku vedlejších účinků.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01D) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 11: Spotřeba sulfonamidů a trimetoprimu (J01E) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01E\_%]**

Komentář: Sulfonamidy a trimetoprim představují dlouhodobě zavedená a nízkonákladová antibakteriální léčiva. Pro některé indikace jsou lékem volby, ale jejich použití je spojeno s rezistencí a nežádoucími účinky.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01E) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 12: Spotřeba MLS antibiotik, tj. makrolidů, linkosamidů a streptograminů (J01F) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01F\_%]**

Komentář: MAK, linkosamidy a streptograminy nejsou doporučeny jako léky první volby v ambulantní péči, ale poskytují hodnotnou alternativu místo PNC v případě alergie pacienta na PNC. Navíc v mnoha evropských zemích byl pozorován alarmující stupeň rezistence u *Streptococcus pneumoniae*.

Použití základního zástupce MAK - erytromycinu - může představovat konzervativní a šetrný způsob, ale ve srovnání s úzkospektrými ATB má erytromycin více nežádoucích účinků. V roce 2002 skončila v ČR registrace jediného preparátu s erytromycinem Emu-V, proto se v ČR uplatňují v léčbě



pouze MAK novější. Novější MAK by měly být rezervovány jako ATB druhé linie.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01F) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 14: Spotřeba penicilinů citlivých k betalaktamáze (J01CE) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CE\_%]**

Komentář: PNC představují léky první volby pro většinu indikací v ambulantní péči. Jejich používání může významně omezit použití dalších skupin ATB. Použití úzkospektrých PNC umožňuje léčbu infekcí způsobenou vnímavými bakteriálními kmeny bez přílišné eliminace fyziologické flóry a díky tomu snižují selekční tlak pro vytvoření rezistence. Dostupná literatura naznačuje, že masivní používání úzkospektrých PNC je v souladu s nízkým stupněm rezistence *Streptococcus pneumoniae*.

Úzkospektré PNC jsou nízkonákladová ATB. Jsou spojeny s méně vedlejšími účinky a považovány za nákladově výhodnější než širokospektré PNC. Navíc úroveň spotřeby těchto tradičních ATB odráží konzervatismus národní antibiotické politiky.

Vzhledem k příznivým charakteristikám úzkospektrých PNC se očekává jejich vysoká spotřeba. Každá země by měla na základě národních doporučených postupů, demografické charakteristiky a epidemiologických dat včetně rezistence, definovat vlastní hranice přijatelného použití této skupiny PNC. Pokud je spotřeba pod spodní hranicí tohoto rozmezí, pak by se měl zvážit postup vedoucí k zvýšení preskripce těchto ATB.

V některých zemích limituje použití úzkospektrých PNC jejich dostupnost a stupeň rezistence na ně.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01CE) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 15: Spotřeba kombinovaných penicilinů, včetně inhibitorů betalaktamáz (J01CR) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CR\_%]**

Komentář: Narozdíl od širokospektrých PNC, jejich kombinace s inhibitorem betalaktamázy je efektivní v léčbě infekcí kmenů produkujících betalaktamázu. Tato terapeutická výhoda je vykoupena vyšším rizikem nežádoucích účinků a vyšší cenou. Lékem volby jsou jen v několika málo indikacích. Navíc jejich nadměrné používání vede k rozvoji rezistence.

Každá země by měla na základě národních doporučených postupů, demografické charakteristiky a epidemiologických dat včetně rezistence, definovat vlastní hranice přijatelného použití této skupiny PNC. Pokud je spotřeba nad horním limitem tohoto rozmezí, pak by se měl zvážit postup vedoucí k omezení jejich preskripce.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01CR) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 16: Spotřeba 3. a 4. generace cefalosporinů {J01(DD+DE)} vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01DD+DE\_%]**

Komentář: Cefalosporiny jsou v ambulantní péči lékem volby jen v několika málo indikacích. Nadměrné použití CEF je spojeno s rozvojem rezistence, zvýšením nákladů a vystavení pacienta rizikům vedlejších účinků.

Narozdíl od 1. a 2. generace CEF je 3. a 4. generace rezervována zejména pro nemocniční použití, v ambulantní péči se jejich použití nepředpokládá.

Spotřeba 3. a 4. generace v ambulantní péči se vzhledem k výše uvedeným faktům očekává zanedbatelná. Pokud tomu tak není, je třeba zavést restriktivní opatření.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD \{J01(DD+DE)\} \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**Indikátor 17: Poměr spotřeby úzkospektrých {J01(CE+DB+FA01)} a spotřeby širokospektrých {J01(CR+DC+DD+(F-FA01))} penicilinů, cefalosporinů a makrolidů [J01\_N/B]**

Komentář: PNC citlivé k betalaktamáze, 1. generace CEF a erytromycin představují běžně používaná úzkospektrá ATB, jejichž použití umožňuje léčbu infekcí způsobených vnímavými bakteriálními kmeny bez zbytečné eliminace normální flóry a díky tomu snižují selekční tlak pro vznik rezistence. Širokospektrá ATB: PNC s inhibitorem betalaktamázy, 2. a 3. generace CEF a nové MAK, představují v ambulantní péči léky volby jen v omezeném množství indikací.

Každá země by si měla vymežit poměr úzkospektrých a širokospektrých ATB a přesně uvést limitovaný výčet indikací, pro které jsou širokospektrá ATB lékem volby. Pokud je hodnota indikátoru nad předepsané rozmezí, měl by být zvolen vhodný postup k optimalizaci rovnováhy mezi úzkospektrými a širokospektrými ATB.

*Vzorec pro výpočet:*

$$[DDD \{J01(CR+DC+DD+(F-FA01))\} / DDD \{J01(CE+DB+FA01)\}]$$

**Indikátor 18: Spotřeba fluorochinolonů (J01MA) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01MA\_%]**

Komentář: Ve srovnání s ostatními chinolony mají fluorochinolony vylepšené spektrum umožňující použití proti respiračním patogenům. Přesto nepředstavují prvořadou terapii respiračních infekcí v ambulantní praxi. Navíc, použití fluorochinolonů by mělo být omezeno a rezervováno pro přesně definované indikace. Pokud je preskripce chinolonů u lékaře značná, ukazuje to na nedodržování doporučených postupů antibiotické politiky.

Modr, 1995 uvádí, že CHIN by měly být rezervovány jen na léčbu komplikovaných močových infekcí vyvolaných kmeny rezistentními na jiná dostupnější ATB. V porovnání s COTR jsou fluoroCHIN méně toxické a mají méně nežádoucích účinků.

Nadměrné používání CHIN vede k rozvoji rezistence, zvýšení nákladů a vystavení pacienta rizikům vedlejších účinků.

*Vzorec pro výpočet: [DDD (J01MA) x 100 / DDD (J01)] %*

**Indikátor 19: Sezónní variace celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01\_SV]**

Komentář: Sezónní variace celkové spotřeby ATB je popsána jako zvýšení antibiotické spotřeby během dvou zimních čtvrtletí (říjen až březen) vzhledem k použití ve dvou letních čtvrtletích (duben až září) a je vyjádřena procentuálně.

Zimní měsíce jsou typické zvýšením výskytu infekcí respiračního traktu, následkem je vyšší preskripce ATB během tohoto období. Nicméně drtivá většina respiračních infekcí je virového původu a tedy samoúdravná, proto by zvýšení ATB spotřeby v zimních měsících mělo být ukončeno. Nadměrná zimní spotřeba ATB značí nevhodnou léčbu respiračních infekcí, jako je nachlazení, chřipka a bronchitida. ATB mají účinek antibakteriální, proti virům jsou neúčinné.

Každá země by měla na základě národních doporučených postupů, demografické charakteristiky a epidemiologických dat včetně rezistence, definovat vlastní rozmezí pro sezónní variaci. Pokud je sezónní variace nad

horním limitem tohoto rozmezí, pak by se měla zvážit intervence vedoucí k omezení zbytečné preskripce.

*Vzorec pro výpočet:*

$$[DDD (J01 \text{ v říjnu až březnu}) / DDD (J01 \text{ v dubnu až září}) - 1] \times 100 \%$$

#### **Indikátor 20: Sezónní variace spotřeby chinolonů (J01M) [J01M\_SV]**

Komentář: Sezónní variace spotřeby CHIN je popsána jako zvýšení spotřeby CHIN během dvou zimních čtvrtletí (říjen až březen) vzhledem k použití ve dvou letních čtvrtletích (duben až září) a je vyjádřena procentuálně.

Zimní měsíce jsou typické zvýšením výskytu infekcí respiračního traktu, což se odráží ve vyšší preskripci ATB během tohoto období. Jelikož CHIN nejsou ATB volby pro léčbu respiračních infekcí v ambulantní péči, zvýšení spotřeby v zimních měsících by nemělo být pozorováno.

Nadměrné používání CHIN pro léčbu respiračních infekcí je spojeno s rozvojem rezistence, zvýšením nákladů a vystavením pacienta vedlejším účinkům. Toto použití by mělo být omezeno jen pro přesně definované indikace a rezervováno zejména pro nemocniční péči.

*Vzorec pro výpočet:*

$$[DDD (J01M \text{ v říjnu až březnu}) / DDD (J01M \text{ v dubnu až září}) - 1] \times 100 \%$$

### **3.2.2 Další podílové indikátory**

#### **Spotřeba nitrofurantoinu (J01XE01) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01XE01\_%]**

Komentář: Z hlediska rezistence je nitrofurantoin dlouhodobě stabilní chemoterapeutikum, používané sice několik desítek let, ale rezistence *Escherichia coli* je stále velmi nízká, aktuálně jen okolo 3%. Nejčastěji se vyskytující onemocnění v komunitě – akutní cystitida - může být proto spolehlivě léčeno přípravky s obsahem FUR. Hlavní potíží však spočívá v jejich opakovaných výpadcích na trhu.

Pokud nemůže být podán FUR, jsou vhodnou alternativou kombinované PNC a CEF 2.generace. Širokospektré PNC bez inhibitoru betalaktamázy k léčbě většinou nestačí, rezistence *Escherichia coli* tvorbou betalaktamázy se vyskytuje v 50% případů (SPL, 2009).

*Vzorec pro výpočet: [DDD (J01XE01) x 100 / DDD (J01)] %*

**Spotřeba norfloxacinu (J01MA06) vyjádřená jako procento spotřeby chinolonů (J01MA) [J01MA06\_%]**

Komentář: FluoroCHIN mají být podle antibiotického konsenzu používány jen v případě, kdy jsou jiná ATB neúčinná nebo nevhodná. Norfloxacin nemá být lékem volby u celkových infekcí vůbec, jeho používání v léčbě infekcí močových cest s sebou přináší značný tlak na rozvoj rezistence. Období největšího nárůstu spotřeb norfloxacinu se shoduje s obdobím, kdy nebyl na trhu dostupný FUR, používaný pro léčbu akutních i chronických nekomplikovaných infekcí močových cest včetně profylaxe recidiv u citlivých mikroorganismů (ČČL, 2009).

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01MA06) \times 100 / DDD (J01MA)] \%$*

**Poměr spotřeby PNC citlivých k betalaktamáze (J01CE) a makrolidů (J01FA) [J01FA/CE]**

Komentář: Vysoký podíl MAK jako léků alternativních ve srovnání s podílem PNC citlivých k betalaktamáze jako typických léků volby ukazuje na nesprávnou praxi a nesoulad s doporučenými postupy v léčbě infekčních onemocnění, viz. Konsenzus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika.

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01FA) / DDD (J01CE)]$*

**Spotřeba azitromycinu (J01FA10) vyjádřená jako procento spotřeby makrolidů (J01FA) [J01FA10\_%]**

Komentář: Makrolidy představují jednu z nejčastěji nadužívaných skupin skupin ATB. Podle antibiotického konsenzu se jedná o ATB rezervní. Měla by být pouze alternativou pro některá onemocnění při alergii na PNC.

Azitromycin nemá být lékem volby vůbec. Nadměrné používání MAK, zejména pak azitromycinu, jehož velmi dlouhý biologický poločas způsobující přetrvávání subinhibičních koncentrací ATB ve tkáních po dobu několika týdnů s sebou nese prudký vzestup rezistence běžných patogenních bakterií (ČČL, 2009).

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01FA10) \times 100 / DDD (J01FA)] \%$*

**Poměr spotřeby amoxicilinu (J01CA04) a amoxicilinu kombinovaného s kyselinou klavulanovou (J01CR02) [J01CA04/CR02]**

Komentář: AMX je lékem volby pro léčbu akutní bakteriální sinusitidy, otitis media a komunitní pneumonie. Umožňuje bezpečné používání vyšších dávek, které účinně zasahují i pneumokoky se sníženou citlivostí k PNC.

AMX kombinovaný s inhibitorem betalaktamázy je jednou z nejčastěji předepisovaných látek. Její objektivní indikační prostor je však velmi omezený, až na zcela výjimečné situace nemají pozici léků volby, kterými by měla být léčba zahajována.

Hlavní bakteriální původci akutních respiračních infekcí vzniklých v komunitě jsou velmi vzácně rezistentní k samotnému AMX, který může být navíc optimálněji dávkován. Preskripční analýzy prokázaly, že většina podání AMX s klavulanátem nedosahuje ani dávky, kterou je třeba považovat za nepodkročitelné minimum.

Navíc většina indikací se velmi pravděpodobně týká virových respiračních infekcí. Z hlediska rezistence je kombinace s inhibitorem betalaktamázy zcela neúčinná u pneumokoků rezistentních k PNC, jejichž rezistence není podmíněná produkcí betalaktamázy. Nízký stupeň rezistence může být naopak dobře překonán vysoko dávkovaným AMX (SPL, 2009).

*Vzorec pro výpočet: [DDD (J01CA04) / DDD (J01CR02)]*

#### **Poměr spotřeby baktericidních ATB (PNC, CEF, COTR, CHIN) a bakteristatických ATB (MAK, TTC) u pacientů nad 60 let [J01\_BC/BS]**

Komentář: U geriatrických pacientů je doporučeno používat k léčbě infekčních onemocnění baktericidní ATB (Kubešová, 2008).

*Vzorec pro výpočet:*

*[DDD {J01(C+DB+DC+DD+DE+EE01+MA)} / DDD {J01(FA+AA)}]*

### 3.3 TEORIE KE ZPRACOVÁNÍ SOUBORU DAT – KRABICOVÝ GRAF

Na základě studie Campbella a kol. jsme data pro jednotlivé indikátory zpracovávali do jednoho z typů statistických grafů, tzv. krabicového grafu.

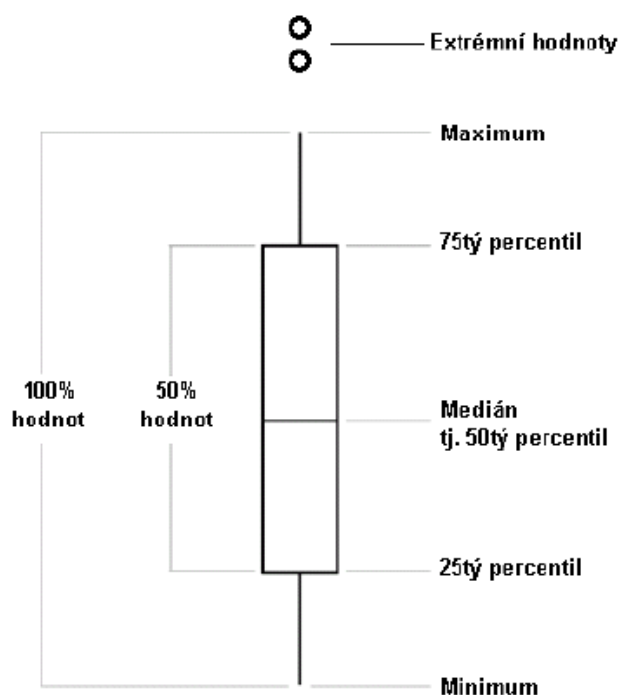
Je to schéma, které v jednom obrázku poskytuje informaci o maximální a minimální hodnotě v souboru naměřených hodnot, o mediánu a horním a dolním kvartilu tohoto souboru a některé další informace.

Dolní a horní strana základního obdélníku – krabice – odpovídají dolnímu a hornímu kvartilu daného souboru, vodorovná čára uvnitř této krabice odpovídá mediánu souboru. Medián, tj. 50-tý percentil, je prostřední hodnota skupiny dat uspořádaných dle velikosti. Pro medián platí, že právě 50% hodnot souboru dat je vyšších a 50% hodnot je nižších než medián.

Uvedené tři úsečky tedy dělí soubor naměřených a podle velikosti uspořádaných hodnot na 4 zhruba stejně početné části.

Výška krabice se nazývá mezikvartilové rozpětí. Hodnota, nad kterou se vyskytuje 25% nejvyšších hodnot ze vzorku dat a pod kterou se nachází 75% hodnot se nazývá 75-tý percentil (horní kvartil). Hodnota, nad kterou se vyskytuje 75% hodnot ze vzorku dat a pod kterou se nachází 25% hodnot se nazývá 25-tý percentil (dolní kvartil).

Obr.4 Schéma krabicového grafu (Excel Asistent magazín, 2008)



Dolní svislá úsečka – dolní fous – odpovídá hodnotám, které leží pod krabicí ve vzdálenosti nejvýše rovné 1,5 násobku výšky krabice. Konec fousu, minimum, odpovídá nejmenší takové hodnotě ze souboru. Obdobně je to u horního fousu. Fousy tedy odpovídají těm hodnotám, které nejsou mezi kvartily a jsou od nich vzdáleny nejvýše o 1,5 násobek mezikvartilového rozpětí.

Mimo fousy (nad nimi nebo pod nimi) se znázorňují body, odpovídající případným extrémním hodnotám. Extrémní hodnoty se v grafu zobrazují, ale nebereme je v úvahu, aby nedeformovaly samotný graf. Často se jedná o nezdůvodnitelné odchylky od systému nebo chyby.

Jednotlivou značkou (bod, křížek nebo v naší práci-čtvereček) bývá v krabicovém grafu vyznačen také aritmetický průměr všech hodnot. Je zajímavé porovnat hodnotu mediánu a hodnotu aritmetického průměru, shodují se jen zřídkakdy. Medián má často lepší vypovídací hodnotu než aritmetický průměr.

Krabicové grafy vyžadují „jiný způsob vidění dat“. Lze pomocí nich jednoduchou vizuální formou vyjádřit i velmi složité vztahy, což je jiným znázorněním nedosažitelné (Pavlík, 2005; Excel Asistent magazín, 2008).



### 3.4 VÝSLEDKY A DISKUZE

Antibiotika jsou typickou skupinou léčiv, která není předepisována vždy zcela správně, ačkoli si lékaři ani nemusí uvědomovat, že nepostupují podle našich národních směrnic. Suboptimální preskripce může poškodit pacienta, vede k plýtvání prostředky i k nárůstu rezistence mikrobu na antibiotika.

Cesty, jak tento stav změnit se v ČR hledají. Jednou z možností je analýza dat preskripce. Pro hodnocení struktury preskripce byly navrženy podílové indikátory, které hodnotí procento preskripčního podílu skupiny ATB na celkovém počtu ATB nebo mezi dvěma skupinami ATB, z nichž jedna představuje typicky lék volby a druhá lék alternativní, případně další přesně definované podíly skupin ATB.

Šetření bylo provedeno na základě vybraných indikátorů Campbella a kol. a dalších podílových indikátorů. Z výpočetní tabulky byl pro každý indikátor a vzorek lékařů (ODB1, ODB2) vytvořen statistický graf, který přehledně dokumentuje stav preskripce vzorku lékařů dané odbornosti.

Informace získané z grafů jsou komentovány a porovnány s národními směrnicemi a údaji v literatuře. Pro indikátory nemůže být na úrovni Evropy stanovena srovnávací hodnota, protože demografické a epidemiologické podmínky v různých zemích mohou tyto indikátory ovlivnit. Doporučuje se proto, aby si každá země stanovila vlastní srovnávací hodnotu resp. rozmezí hodnot, založenou na své epidemiologické situaci v infekčních onemocněních a národních doporučených postupech. V ČR zatím srovnávací hodnoty pro jednotlivé indikátory stanoveny nebyly, přesto lze z výsledků vyčíst, zda je zjištěný vývoj spotřeby konkrétní skupiny antibiotik uspokojivý či nikoliv.

Campbell a kol. konstatují, že preskripční indikátory jsou výhodným nástrojem k posouzení racionality preskripce. K jejímu zhodnocení je ale nutné použít soubor indikátorů kompletní.

I přes to pak ale nelze z výstupů těchto hodnocení okamžitě činit závěry. Mají pouze signální funkci a pro posouzení a závěr o správnosti preskripce konkrétního lékaře je nutný podrobný klinický audit. Měření kvality péče mají smysl jen v případě, že jsou provázány s konkrétními daty o pacientovi (diagnóza, komorbidity, další medikace, stav rezistence mikroba, atd.).

Pro účely této práce bylo z celkových 24 indikátorů vybráno 12. Byly to ty, kde je spotřeba konkrétní skupiny ATB vyjádřena jako procento celkové spotřeby ATB nebo kde se počítá poměr spotřeb dvou vymezených skupin ATB.

Zbývající indikátory Campbella a kol. není možné pro účely této práce použít. Spotřeba konkrétní skupiny ATB je v nich vyjádřena v DDD/1000 obyvatel/den. Pokud zpracováváme data preskripce ATB z lékárenské databáze, neznáme pro výpočet těchto indikátorů konečnou populaci pacientů.

Aby bylo možné použít soubor indikátorů Campbella a kol. celý, museli bychom data k posouzení preskripce získat od zdravotní pojišťovny nebo z databáze konkrétního lékaře (konkrétních lékařů), případně z centrálního úložiště SÚKL za podmínky, že budou data preskripce do něj odesílat všechny lékárny ČR.

Data pro analýzu preskripce byla čerpána z lékárenské databáze programu Medico. Data v ní obsažená jsou validní, obsahují potřebné informace o lékaři i pacientovi. Použití lékárny jako zdroje dat preskripce je možné pouze pokud zajišťují výdej léků na recepty pro většinu pacientů ve spádové oblasti sledovaných lékařů.

V příloze této práce je vyčíslen počet pacientů, kteří v uvedeném roce navštívili lékárny, které jsou zdrojem dat preskripce. Dále v příloze uvádíme počet receptů jednotlivého pacienta přinesený do sledovaných lékáren za uvedený rok.

Čím vyšší je počet pacientů, kteří do sledovaných lékáren přinesli ročně větší počet receptů, tím vyšší je pravděpodobnost, že sledované lékárny mají stálou klientelu spádové oblasti sledovaných lékařů.

Vzorek pacientů (receptů) považujeme pro účely této práce za dostatečně reprezentativní. Přestože nemáme k dispozici databázi všech lékáren kraje, výsledky by neměly být zkreslené, protože spotřeba konkrétní skupiny antibiotik vzorku lékařů je vyjádřena jako procento celkové spotřeby antibiotik téhož vzorku lékařů, případně se počítá poměr spotřeb dvou skupin ATB.

Jelikož pacienty sledovaných lékáren hodnotíme jako dostatečně věrné klienty, můžeme předpokládat, že výsledky budou v souladu s absolutní

spotřebou antibiotik u sledovaných lékařů. A je tedy možné na jejich základě identifikovat signál správnosti/nesprávnosti preskripce.

Pro účely této práce jsme k hodnocení preskripce vybrali pouze lékaře s odborností praktický lékař pro dospělé a praktický lékař pro děti. Výběr byl učiněn na základě poznatku, že rozhodující podíl na celkové preskripci antibiotik mají právě praktičtí lékaři pro dospělé, následovaní praktickými dětskými lékaři. Ovlivňování preskripčního chování těchto dvou profesních skupin má rozhodující význam pro celkovou racionalitu používání antibiotik.

Spotřeba a změny spotřeby antibiotik mohou být ovlivněny řadou příčin, závislých na mentalitě a zvyklostech laické veřejnosti, pacientů a předepisujících lékařů. Také politická situace, kulturní a socioekonomická tradice dané společnosti hrají svou roli.

Mezi faktory nadužívání antibiotik lékaři patří úroveň vzdělání lékaře, ochota doplňovat si recentní poznatky oboru, dostupnost srozumitelných a objektivních informací, míra ovlivnitelnosti marketingovými strategiemi výrobců léčiv, snaha neudělat chybu v léčbě a obava z komplikací, nátlak pacienta, případně rodičů dětského pacienta, obava ze ztráty klientely, potřeba použít moderní a zaručeně účinný lék a v neposlední řadě i míra přetížení lékaře pracovním stresem.

Laická veřejnost může k nadužívání antibiotik přispět svým postojem k jejich používání. V ČR je dle mého názoru příliš zakořeněna představa, že úspěšná léčba spočívá vždy v předepsání antibiotika a bude trvat řadu let a mnoho celonárodní snahy, než se podaří postoj populace změnit.

Negativní vliv na spotřebu antibiotik v ČR mělo rozšíření jejich dostupnosti po roce 1990. Rychle narostl počet volně dostupných antibiotik, která dříve nebyla k dispozici, aniž by tuto rychlou změnu provázelo zavedení jakéhokoli systému pro podporu racionální preskripce.

V současnosti přispívají k omezení nadužívání antibiotik preskripční omezení na souhlas antibiotického střediska (teoreticky), změny v úhradách antibiotik a vznikající doplatky pro pacienta, změny v systému vyplácení nemocenské a trend, kdy zaměstnavatelé zavádí bonusy pro zaměstnance, kteří nemají absence z důvodů nemoci.

Krátkodobý vliv na snížení obvyklé preskripce antibiotik může mít fakt, že v zimním období neproběhla epidemie chřipky či nemocí z nachlazení, kvůli kterým se antibiotika neopodstatněně předepisují. Dalším důvodem změn ve spotřebě antibiotika je výrobní výpadek určitého preparátu, případně konec jeho výroby, po kterém následuje zvýšení spotřeby antibiotika alternativního, často nevhodně voleného.

Pozitivní vliv alespoň na část lékařů měla vydání Konsenzů používání antibiotik, přednášky a články v odborných časopisech na téma racionální preskripce antibiotik a jako velmi účinné se ukázaly být audity skupin lékařů, kterým byl s dostatečnou autoritou poskytován rozbor jejich preskripce, tato byla konfrontována s doporučenými postupy, s preskripcí kolegů a po čase byloahodnocena účinnost zpětné vazby poskytnuté auditovanému lékaři.

Zlepšení racionality preskripce vyžaduje značné úsilí. Až do současné doby nebylo toto úsilí státem příliš podporováno ani oceněno. Do velké míry se o prosazování zásad národní antibiotické politiky zasazuje několik málo nadšenců z odborných kruhů. Jejich motivem je snaha o zachování účinnosti antibiotik a také snaha přinést úsporu v nákladech na léčbu zejména v nemocnicích.

Na následujících stránkách jsou prezentovány výsledky hodnocení preskripce antibiotik vzorku 35 praktických lékařů pro dospělé (ODB1) a 20 praktických lékařů pro děti (ODB2).

### 3.4.1 Vybrané preskripční indikátory (Campbell et al.)

**Indikátor 8: Spotřeba tetracyklinů (J01A) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01A\_%]**

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01A) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**ODB1:** Používání TTC u nás patří k mnohaleté tradici. Dvořák a kol., 2004 uvádí, že v ČR se předepisují častěji než ve většině evropských zemích.

U sledovaného vzorku praktických lékařů pro dospělé tento trend v posledních letech plynule ustupuje, jak je vidět z *grafu č.1*. TTC ztrácejí své postavení v ČR tradičně hodně používaných ATB.

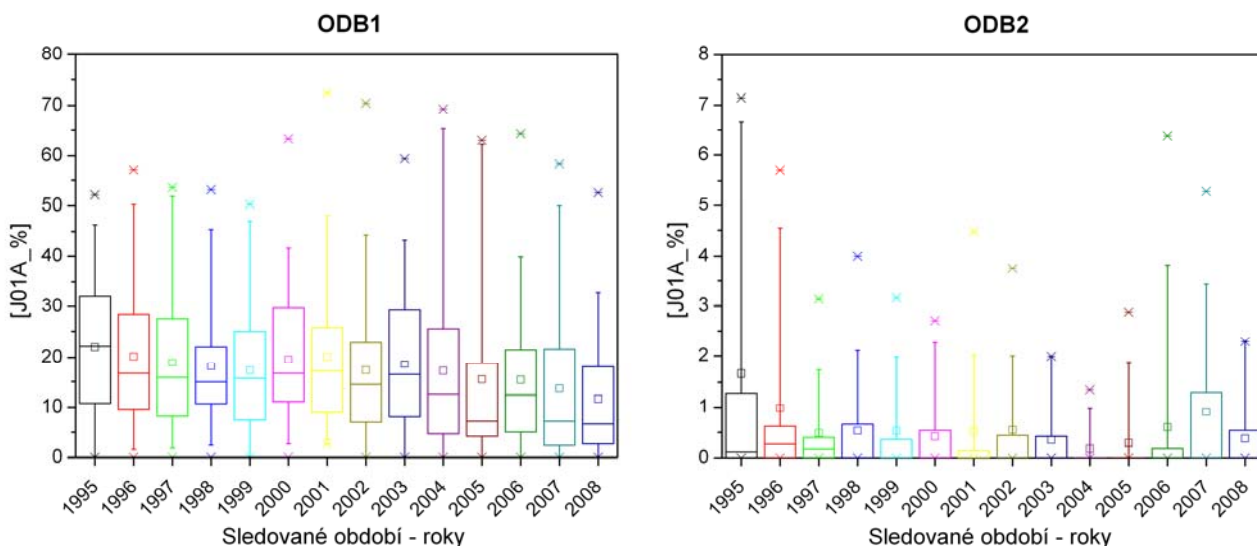
Z mediánu spotřeby 22,3% (mezikvartilové rozpětí 11-32%) v roce 1995 klesla spotřeba TTC na medián 6,8% (mezikvartilové rozpětí 3-18%) v roce 2008. Z dalších indikátorů je zřejmé, že jejich spotřeba snižuje ve prospěch vyšší spotřeby ostatních skupin ATB.

Celorepubliková spotřeba TTC byla o něco vyšší - v roce 2008 zaujímala 14% celkového množství předepsaných ATB, jak je uvedeno v Hodnocení vývoje spotřeby ATB (ČČL, 2009).

**ODB2:** U dětských pacientů se léčba TTC téměř neuplatnila díky známé kontraindikaci TTC u osob mladších 8 let, případně 12 let. Medián spotřeby byl v letech 1995-2008 téměř vždy nulový (mezikvartilové rozpětí vycházelo od 0 a oscillovalo ve sledovaných letech do 0,3-1,2%).

Námi zjištěná hodnota spotřeby TTC u dětských pacientů je nižší než uvádí Marešová. V roce 2000 ve své statistice zaznamenala preskripci TTC u dětí ve 2% případů celkové preskripce ATB.

*Graf č.1: Spotřeba tetracyklinů (J01A) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01A\_%]*



**Indikátor 9: Spotřeba penicilinů (J01C) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01C\_%]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01C) \times 100 / DDD (J01)] \%$

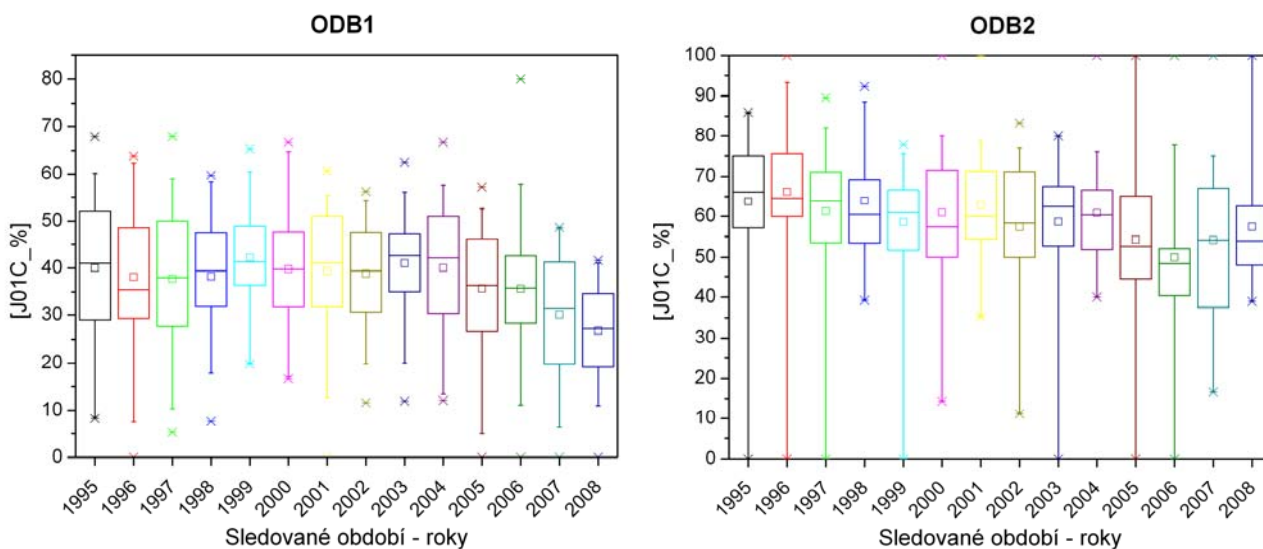
V Hodnocení vývoje spotřeby antibiotik se uvádí, že PNC patří v ČR k nejčastěji předepisovaným ATB, v roce 1998 představovaly v ČR 44%, v roce 2008 42% celkové spotřeby ATB (ČČL, 2009).

**ODB1:** Preskripce PNC byla v letech 1995-2004 vyrovnaná, hodnota mediánu oscilovala kolem 40%. Od roku 2004 spotřeba PNC postupně klesala až k hodnotě mediánu 27%. Tento pokles je příkladem odklonu od doporučených postupů, kdy spotřeba PNC jako léků volby pro většinu indikací v čase klesá a je doprovázena vzestupem spotřeb alternativních skupin ATB (pozorovali jsme vzestup ve spotřebě MAK a CEF).

**ODB2:** Celkový trend předepisování PNC u dětských lékařů ve sledovaných letech byl bohužel sestupný. Z mediánu 66% v roce 1995 na medián 54% v roce 2008.

Z grafu č.2 jsou patrné také krátkodobé vzestupné tendence v letech 2000-2003, jejich důvodem byly pravděpodobně opakované intervence a preskripční audity v letech 1998-2003 u dětských praktických lékařů, které přinášely pozitivní výsledky v celorepublikovém měřítku, jak je zmiňováno v č.6/2009 Bulletinu Sdružení praktických lékařů. Další vzestup spotřeby následoval v letech 2006-2008, pravděpodobně v návaznosti na vydání Konsenzů používání antibiotik.

*Graf č.2: Spotřeba penicilinů (J01C) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01C\_%]*



**Indikátor 10: Spotřeba cefalosporinů (J01D) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01D\_%]**

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01D) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**ODB1:** Medián spotřeby CEF v roce 1995 byl 2,5% (mezikvartilové rozpětí 0,7-4,5%). Do roku 1998 vystoupal na hodnotu mediánu spotřeby 9,4% a pak v letech 1998-2004 postupně klesal k hodnotě 4,3% (mezikvartilové rozpětí 2-11%). Od roku 2005 jsme pozorovali prudký vzestup spotřeby CEF na medián 10% (mezikvartilové rozpětí 4,5-16%), dále na medián 14,5% v roce 2006 (mezikvartilové rozpětí 7,4-20%); 22,5% v roce 2007 (mezikvartilové rozpětí 17-28%); 25% v roce 2008 (mezikvartilové rozpětí 16-29,5%).

Pozorovaný prudký vzestup spotřeby CEF u vzorku lékařů je negativním trendem preskripce. CEF se v průběhu sledovaného období staly v preskripci vzorku praktických lékařů pro dospělé stejně zastoupené jako PNC, přestože se jedná o ATB alternativní, jejichž nadměrné použití je navíc spojeno s rizikem rezistence a ztrátou jejich účinnosti.

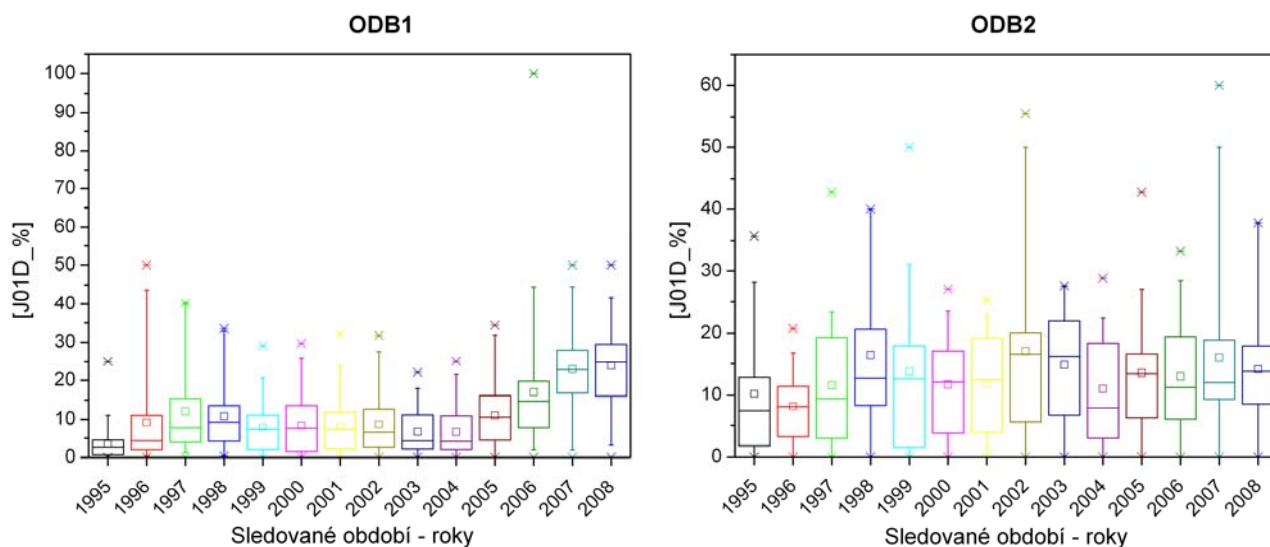
**ODB2:** U praktických lékařů pro děti spotřeba CEF v letech 1995-2001 stoupala z hodnot mediánu 7,4% v roce 1995 (mezikvartilové rozpětí 2-13%) na 12,5% v roce 2001 (mezikvartilové rozpětí 3-18%).

Tyto hodnoty jsou v souladu se zjištěním Marešové pro rok 2000, kdy činila preskripce CEF u dětských lékařů 9% z celkového množství předepsaných ATB.

V roce 2003 vystoupala spotřeba CEF na 16% (mezikvartilové rozpětí 6,6-22%). V roce 2004 došlo k ojedinělému poklesu spotřeby na hodnotu mediánu 7,8% (mezikvartilové rozpětí 3-18%). V letech 2005-2008 pak hodnoty mediánu oscilovaly kolem 13% (mezikvartilové rozpětí 7-18%).

Obliba CEF u sledovaného vzorku lékařů pro dospělé i děti se vymyká publikovaným údajům spotřeby CEF v celé ČR, ta byla v roce 1998 i 2008 ve stejné výši, a to 8% z celkové preskripce ATB.

Graf č.3: Spotřeba cefalosporinů (J01D) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01D\_%]



**Indikátor 11: Spotřeba sulfonamidů a trimetoprimu (J01E) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01E\_%]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01E) \times 100 / DDD (J01)] \%$

**ODB1:** Spotřeba sulfonamidů a trimetoprimu u praktických lékařů pro dospělé ve sledovaných letech trvale klesala. Z hodnot mediánu 18,7% v roce 1995 (mezikvartilové rozpětí 7,7-27,4%) na 5% v roce 2008 (mezikvartilové rozpětí 1,4-11%).

Spotřeba sulfonamidů a trimetoprimu klesala i celorepublikově, z 10% v roce 1998 na 5% v roce 2008 (ČČL, 2009)

**ODB2:** Naproti tomu u praktických lékařů pro děti je ve sledovaném období z grafu č.4 patrný lehký vzestup. A to i přesto, že sulfonamidy nepředstavují pro děti ATB volby, jsou pro ně relativně kontraindikovány a mají velké množství nežádoucích účinků. Navíc Kolář, 2002 popisuje rezistenci nejčastějšího původce močových infekcí Escherichia coli na Biseptol až u 20% případů.

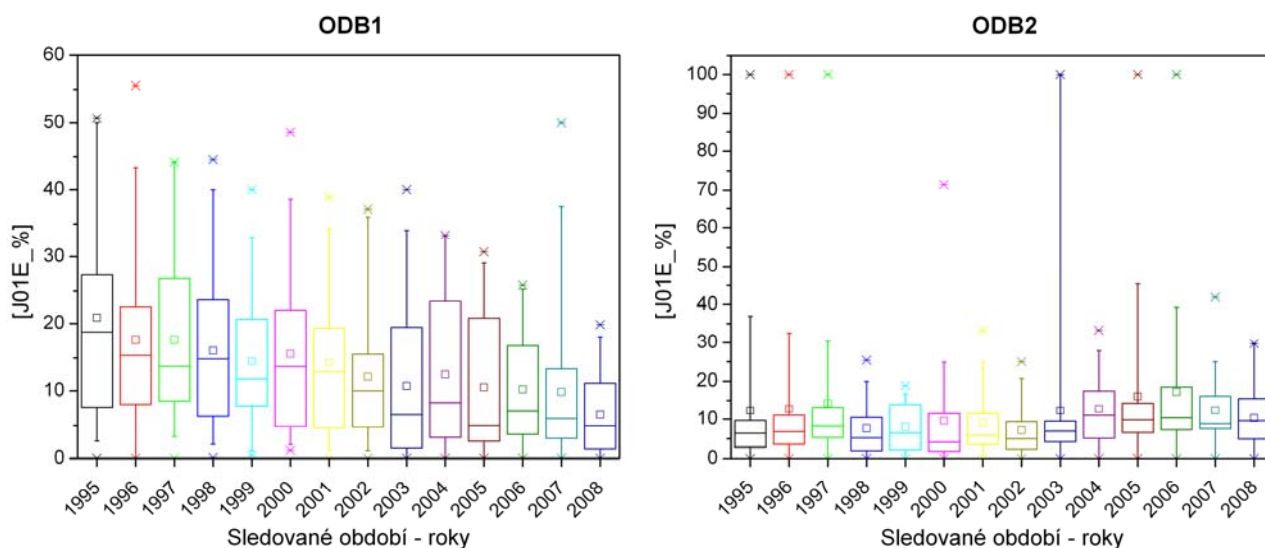
V letech 1995-2003 byla hodnota mediánu kolem 6% (mezikvartilové rozpětí 3-10%), v letech 2004-2008 kolem 10% (mezikvartilové rozpětí 7-16%).

Domníváme se, že tento nárůst je způsoben snahou lékařů nahradit



v terapii močových infekcí FUR, který v té době zmizel z trhu, cotrimoxazolem. COTR má menší toxicitu než FUR, ale vzhledem k rezistenci *Escherichia coli* nemusí vždy účinkovat. Doležal, Suchopár, 1999 uvádí, že pro léčbu nekomplikovaných i většiny komplikovaných infekcí močových cest lze s úspěchem použít AMX kombinovaný s inhibitorem betalaktamázy.

*Graf č.4: Spotřeba sulfonamidů a trimetoprimu (J01E) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01E\_%]*



**Indikátor 12: Spotřeba MLS antibiotik, tj. makrolidů, linkosamidů a streptograminů (J01F) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01F\_%]**

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01F) \times 100 / DDD (J01)] \%$*

**ODB1:** Spotřeba této skupiny ATB ve sledovaných letech trvale narůstala, a to z mediánu 6,5% v roce 1995 (mezikvartilové rozpětí 3-16%) na medián 24% v roce 2008 (mezikvartilové rozpětí 12-30%).

Také Marešová, 2000 se zmiňuje o oblíbeném podávání MAK v ambulantní praxi pro jejich rychlé vstřebávání, nízkou toxicitu a výrazný účinek na nitrobuněčné parazity. Jsou lékem volby u mykoplazmových, chlamydiových, rickettsiových a kampylobakterových infekcí a u legionelóz.

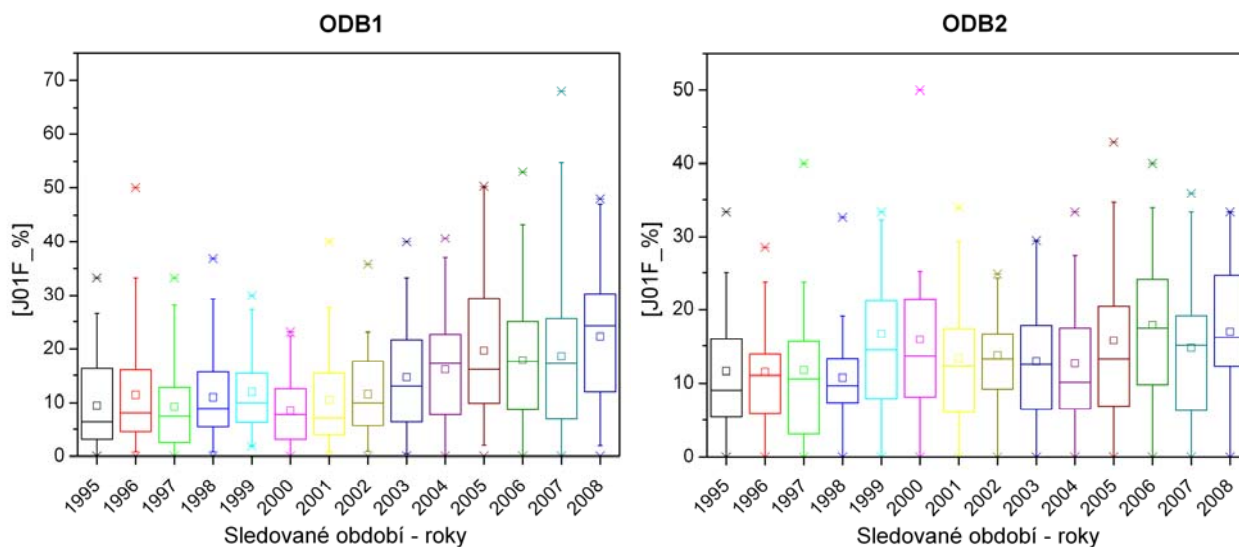
V kombinaci s dalšími léky se používají k eradikaci *Helicobacter pylori* a jsou účinné i u toxoplazmózy.

Díky nadměrnému používání je účinnost MAK menší, strmě stoupá výskyt rezistentních kmenů hlavně *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae*.

**ODB2:** Rovněž jejich spotřeba u praktických lékařů pro děti během sledovaného období vzrostla. Z hodnoty mediánu spotřeby 9% v roce 1995 (mezikvartilové rozpětí 5,5-16%) na hodnotu mediánu 16% (mezikvartilové rozpětí 12-24,5%) v roce 2008. Ojedinelý pokles byl evidován v roce 1998 a 2004.

Z hodnocení vývoje spotřeby ATB v ČR vyplývá, že tato skupina patří ke skupinám s nejrychleji rostoucí spotřebou, z 11% v roce 1998 na 17% v roce 2008. Námi zjištěné výsledky hodnocení preskripce vzorku lékařů pro dospělé i děti jsou v souladu s touto skutečností.

*Graf č.5: Spotřeba MLS antibiotik, tj. makrolidů, linkosamidů a streptograminů (J01F) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01F\_%]*



**Indikátor 14: Spotřeba penicilinů citlivých k betalaktamáze (J01CE)  
vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CE\_%]**

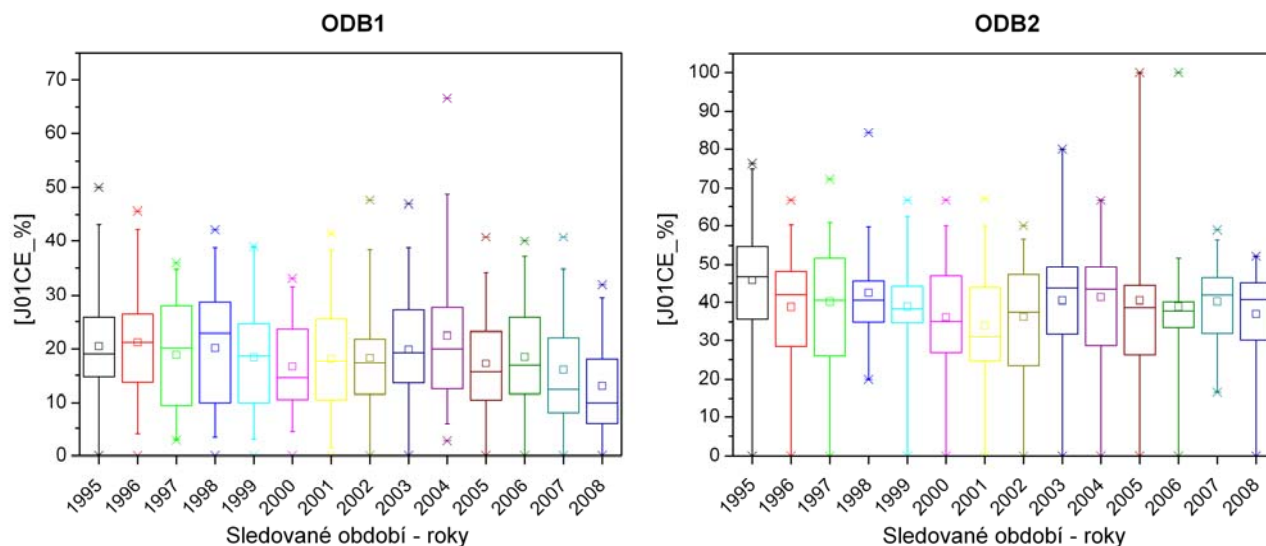
Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01CE) \times 100 / DDD (J01)] \%$

**ODB1:** V letech 1995-2004 hodnota mediánu spotřeby oscilovala kolem 20% (mezikvartilové rozpětí 10-26%), poté bohužel následoval poměrně rychlý sestup (v roce 2005 byla hodnota mediánu 15,5%, v roce 2008 už jen 10%).

Rovněž Kuklík, 2007 konstatuje, že se v ČR preskripce klasického V-PNC postupně snižuje. Pacienti jej nechtějí užívat, neboť se musí brát 3-4x denně, řada lékařů mu nevěří nebo jej považují za nemoderní. Výrobci léků jeho preskripci nepodporují, protože je levný. Z Konsenzů používání ATB je zřejmé, že V-PNC dostačuje jako lék volby pro většinu indikací, a to i s ohledem na aktuální rezistenci zjištěnou v ČR.

**ODB2:** U dětských lékařů spotřeba PNC citlivých k betalaktamáze během sledovaného období kolísala mezi hodnotami mediánu 31-41%. Příčinou evidovaných vzestupů byl pravděpodobně pozitivní vliv preskripčního auditu u praktických dětských lékařů v rámci ČR. Tyto hodnoty spotřeby korespondují se zjištěním Marešové, že v roce 2000 byly PNC citlivé k betalaktamáze dětem předepsány ve 42% celkové preskripce ATB.

*Graf č.6: Spotřeba penicilinů citlivých k betalaktamáze (J01CE) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CE\_%]*



**Indikátor 15: Spotřeba kombinovaných penicilinů, včetně inhibitorů betalaktamáz (J01CR) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CR\_%]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01CR) \times 100 / DDD (J01)] \%$

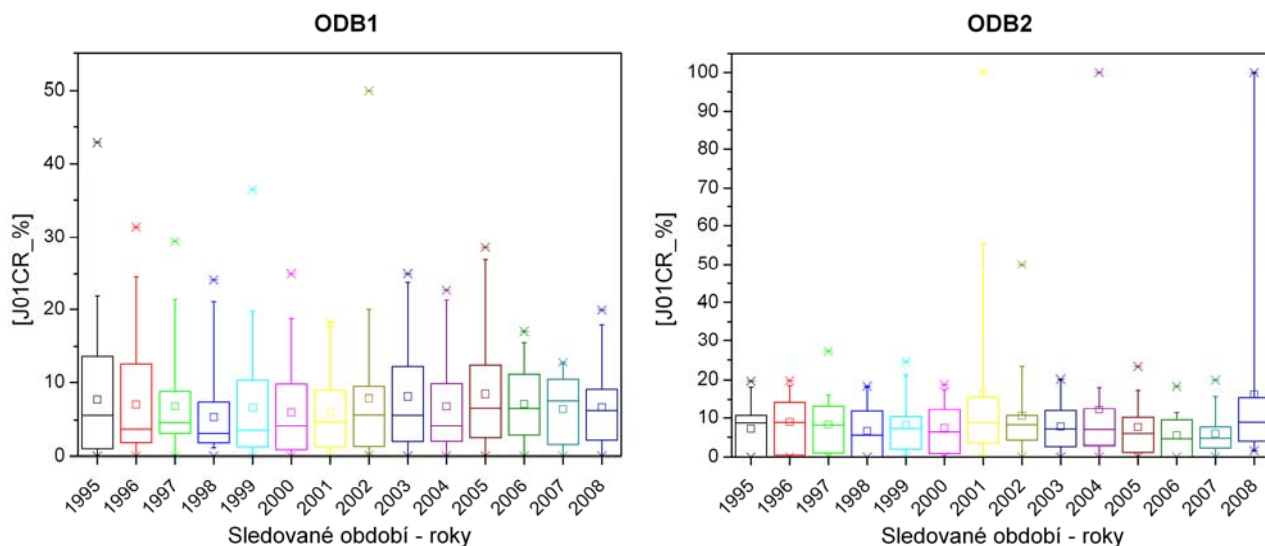
**ODB1:** V letech 1995-2004 byla spotřeba kombinovaných PNC vyrovnaná, hodnoty mediánu oscilovaly kolem 5% (mezikvartilové rozpětí 1-10%), v letech 2005-2008 spotřeba lehce stoupla k hodnotám mediánu kolem 7% (mezikvartilové rozpětí 2-12%).

Je možné, že příčinou vyšší preskripce kombinovaných PNC v letech 2005-2008 byl výrobní výpadek FUR. Kombinované PNC jsou vhodnou alternativou pro léčbu močových infekcí, nemůže-li být podán FUR.

**ODB2:** Také u praktických dětských lékařů nebyly během sledovaných let velké výchyly spotřeby. Hodnota mediánu oscilovala mezi 5-9% (mezikvartilové rozpětí 1-12%).

Zjištěná vzestupná spotřeba kombinovaných PNC u praktických lékařů pro dospělé i děti má mírnější charakter, než by se dalo očekávat na základě údajů z *Konsenzu používání antibiotik - I. Penicilinová antibiotika*, že kombinované PNC byly jednou ze skupin ATB, kde se zvýšení spotřeby projevilo nejvýrazněji.

*Graf č.7: Spotřeba kombinovaných penicilinů, včetně inhibitorů betalaktamáz (J01CR) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01CR\_%]*

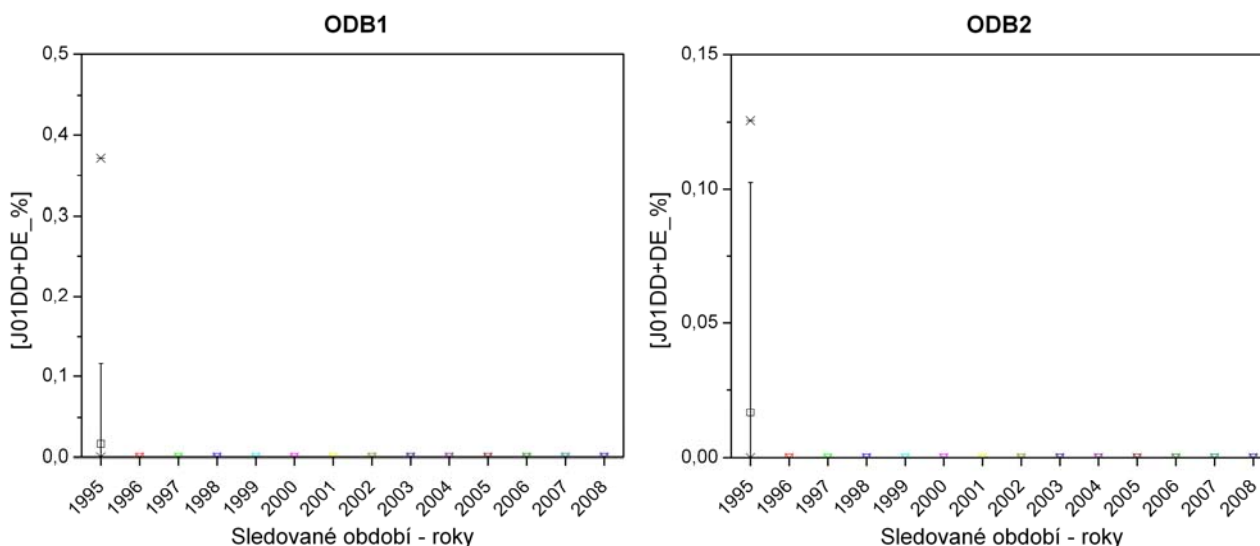


**Indikátor 16: Spotřeba 3. a 4. generace cefalosporinů {J01(DD+DE)} vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01DD+DE\_%]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD \{J01(DD+DE)\} \times 100 / DDD (J01)] \%$

**ODB1 i ODB2:** Původní předpoklad zanedbatelné spotřeby této skupiny ATB ze studie Campbella a kol., 2000 se potvrdil u praktických lékařů pro dospělé i děti. Hodnoty spotřeby se rovnají v celém sledovaném období nule. Výjimku tvoří rok 1995, kdy byla preskripce zanedbatelná.

*Graf č.8: Spotřeba 3. a 4. generace cefalosporinů {J01(DD+DE)} vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01DD+DE\_%]*



**Indikátor 17: Poměr spotřeby úzkospektrých {J01(CE+DB+FA01)} a spotřeby širokospektrých {J01(CR+DC+DD+(F-FA01))} penicilinů, cefalosporinů a makrolidů [J01\_N/B]**

Vzorec pro výpočet:

$[DDD \{J01(CR+DC+DD+(F-FA01))\} / DDD \{J01(CE+DB+FA01)\}]$

**ODB1:** Ve sledovaném období převažovala do roku 2001 preskripce úzkospektrých ATB. V letech 2002-2004 se spotřeba úzkospektrých a širokospektrých vyrovnaly. Od roku 2005 je z grafu č.9 vidět strmý nárůst

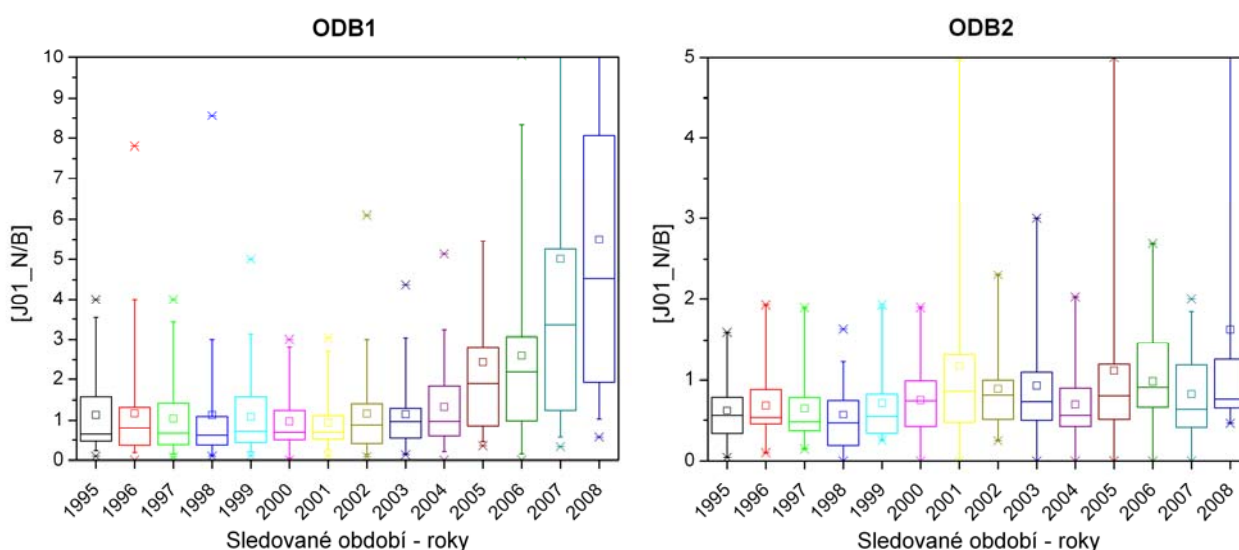
spotřeby širokospektrých ATB. Z hodnot mediánu poměru spotřeby N/B 1,9 v roce 2005 na 4,5 v roce 2008. Zároveň od roku 2005 došlo k znatelnému zvětšení mezikvartilového rozpětí, což ukazuje na velký rozptyl poměru preskripce N/B mezi jednotlivými lékaři.

Zjištěný nárůst spotřeby širokospektrých ATB u sledovaného vzorku lékařů pro dospělé odpovídá negativnímu trendu v celé ČR, kde se podíl širokospektrých ATB na celkové preskripci ATB také zvyšuje. Tento nárůst značí nesprávnou preskripci ATB a představuje zvýšené epidemiologické riziko.

**ODB2:** U dětských lékařů byla situace lepší, po celé sledované období převažovala preskripce úzkospektrých ATB.

Do roku 1999 psali cca dvojnásobek úzkospektrých ATB než širokospektrých (medián 0,5). Od roku 2000-2008 došlo k mírnému zhoršení, hodnoty mediánu poměru spotřeby N/B oscilují kolem 0,7-0,9, tzn. úzkospektrá ATB v preskripci stále převažovala.

*Graf č.9: Poměr spotřeby úzkospektrých {J01(CE+DB+FA01)} a spotřeby širokospektrých {J01(CR+DC+DD+(F-FA01))} penicilinů, cefalosporinů a makrolidů [J01\_N/B]*



**Indikátor 18: Spotřeba fluorochinolonů (J01MA) vyjádřená jako vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [ J01MA\_%]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01MA) \times 100 / DDD (J01)] \%$

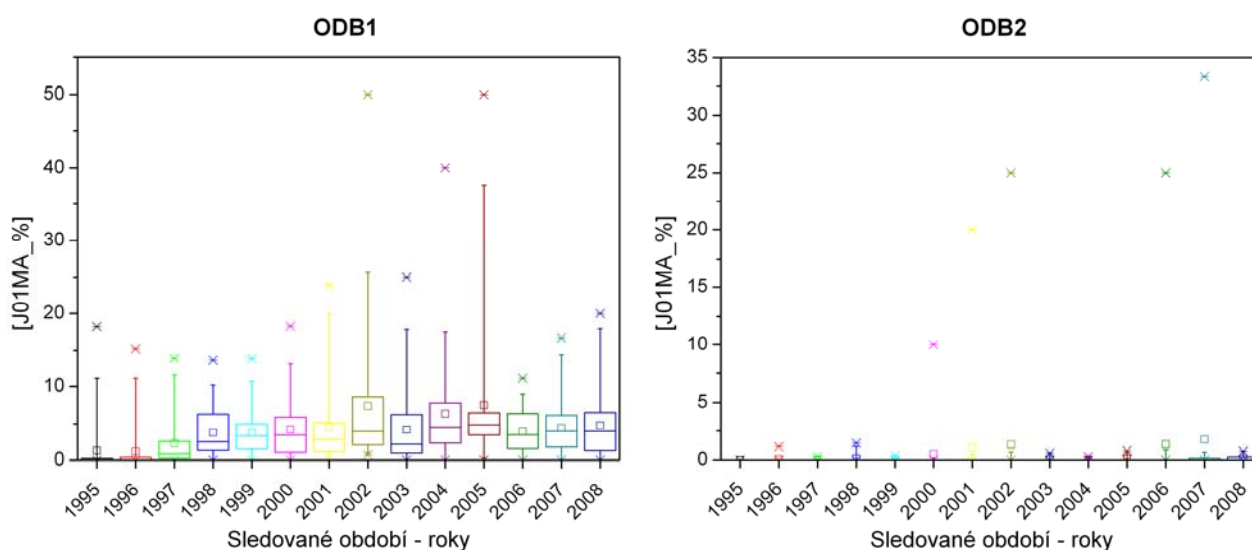
**ODB1:** Dvořák, 2004 uvádí, že terapeutická hodnota fluoroCHIN byla snížena nárůstem jejich spotřeby v letech 1995-1999, následující roky byla jejich spotřeba stabilizovaná. Tyto údaje korespondují do velké míry s námi zjištěnými hodnotami.

V letech 1995-1996 se fluoroCHIN z téměř nulových hodnot dostaly k dlouhodobě stabilním hodnotám mediánu kolem 4% (mezikvartilové rozpětí 1-8%) v letech 2002-2008.

Z celorepublikového hodnocení vývoje spotřeby ATB vyplývá, že CHIN byly na celkové spotřebě ATB v roce 1998 zastoupeny 5% a v roce 2008 8% (ČČL, 2009). Naše zjištění nabývají tedy hodnot o něco nižších.

**ODB2:** Použití CHIN je u dětí kontraindikováno do 12 let, resp. do 18 let pro možný nežádoucí inhibiční účinek na růst kostních chrupavek a vznik artropatií. Tato skutečnost je příčinou jejich téměř nulové spotřeby po celé sledované období.

*Graf č.10: Spotřeba fluorochinolonů (J01MA) vyjádřená jako vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [ J01MA\_%]*



**Indikátor 19: Sezónní variace celkové spotřeby antibiotik (J01)**  
**[J01\_SV]**

*Vzorec pro výpočet:*

$$[DDD (J01 \text{ v říjnu až březnu}) / DDD (J01 \text{ v dubnu až září}) - 1] \times 100 \%$$

Tento indikátor vyjadřuje, o kolik procent se liší spotřeba ATB v zimním období oproti letnímu období.

V ideálním případě, pokud by se spotřeba ATB v zimním období rovnala spotřebě ATB v letním období, výsledný indikátor by byl roven nule. Čím vyšší kladná hodnota výsledku, tím vyšší je spotřeba ATB v zimě oproti létu. Záporná hodnota by znamenala vyšší spotřebu ATB v létě oproti zimě.

**ODB1:** Sezónní variace spotřeby ATB u vzorku praktických lékařů pro dospělé ukazuje na neindikované použití ATB při sezónních zimních, primárně virových onemocněních.

V letech 1995-1999 vystoupala spotřeba ATB zimního období oproti letnímu k hodnotě mediánu 144%. V letech 2000-2002 je z grafu patrný pokles – k hodnotě mediánu 85%. Pak došlo k postupnému vzestupu k původním hodnotám. Hodnota mediánu v letech 2003-2008 kolísala mezi 68-144% nárůstem spotřeby ATB v zimním období oproti letnímu.

Aby byl graf snadno čitelný, bylo zobrazované rozmezí osy Y zkráceno k hodnotě 300 [%]. Zajímavostí je, že z nezkráceného zobrazení lze vyčíst, že v roce 1995 a 1997 byl u několika málo lékařů rozdíl spotřeby ATB v zimním období oproti letnímu až šestinásobný. V roce 2008 téměř trojnásobný.

**ODB2:** I u dětských lékařů preskripce ATB v zimním období vždy převažovala nad obdobím letním.

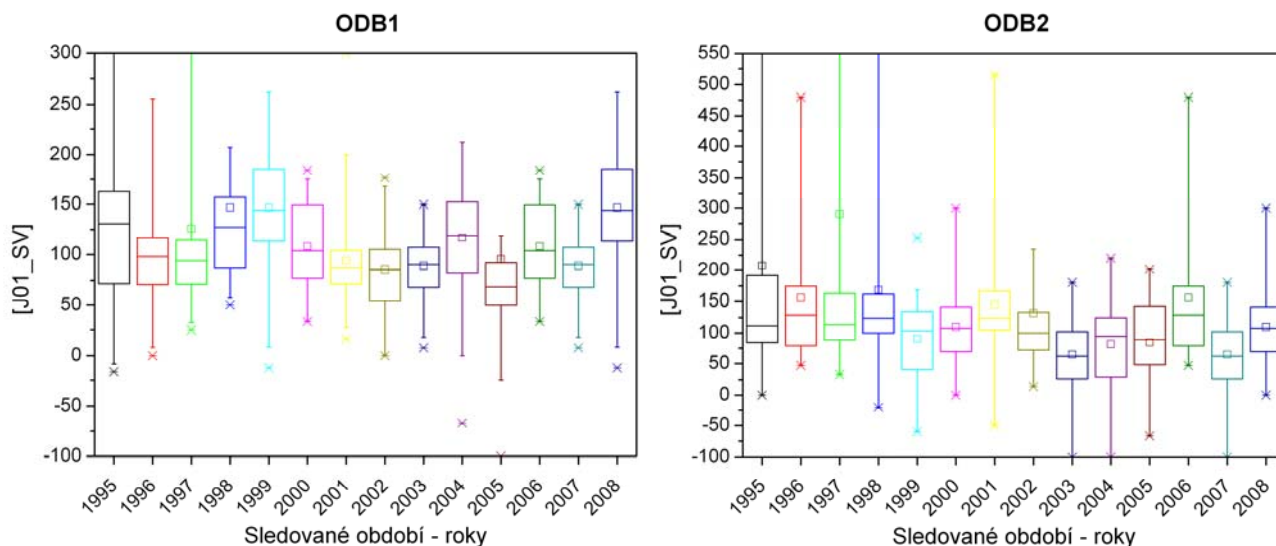
V letech 1995-2001 byla spotřeba ATB zimního období oproti letnímu vyšší o 103-128%, potom v roce 2001 a 2002 klesla až na hodnotu mediánu 62% a od roku 2004 se zase postupně zvyšovala k původním hodnotám.

I tento graf byl z důvodu lepší čitelnosti v ose Y zkrácen do 550 [%]. Z nezkráceného zobrazení lze vyčíst, že v roce 1995 byl u několika málo lékařů rozdíl spotřeby ATB v zimním období oproti letnímu patnáctinásobný, v roce



1997 třicetinásobný a v roce 1998 desetinásobný. V letech 1996, 2001 a 2006 pětinasobný.

Graf č.11: Sezónní variace celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01\_SV]



### Indikátor 20: Sezónní variace spotřeby chinolonů (J01M) [J01M\_SV]

Vzorec pro výpočet:

$$[DDD (J01M \text{ v říjnu až březnu}) / DDD (J01M \text{ v dubnu až září}) - 1] \times 100 \%$$

Po zpracování dat pro indikátor 20 jsme zjistili, že výpočet dle Campbella a kol. není v našem případě průkazný.

Pokud preskripce CHIN u konkrétního lékaře v zimním nebo letním období či obou obdobích byla nulová, pak ve vzorci čitatel nebo jmenovatel nebo oba nabývají hodnoty 0. Z výpočtu plyne, že výše hodnoty preskripce v opačném než nulovém období se pak ztrácí a hodnocení není z matematického důvodu proveditelné.

Pro orientační představu o rozložení preskripce CHIN v zimním a letním období jsme místo podílu spotřeb CHIN v obou obdobích použili jejich rozdíl.

Takto navržený indikátor sice nezohledňuje absolutní hodnotu preskripce, ale s přihlédnutím k průměrné hodnotě celkového množství předepsaných CHIN na jednoho lékaře v daném roce přináší relevantní informaci o úrovni respektování národních doporučení jednotlivými lékaři.

Upravený vzorec pro výpočet [J01M\_SVmod]:

$[DDD (J01M \text{ v říjnu až březnu}) - DDD (J01M \text{ v dubnu až září})]$

**ODB1:** Průměrná hodnota preskripce CHIN připadající na jednoho praktického lékaře pro dospělé za jeden rok byla 17 receptů s CHIN.

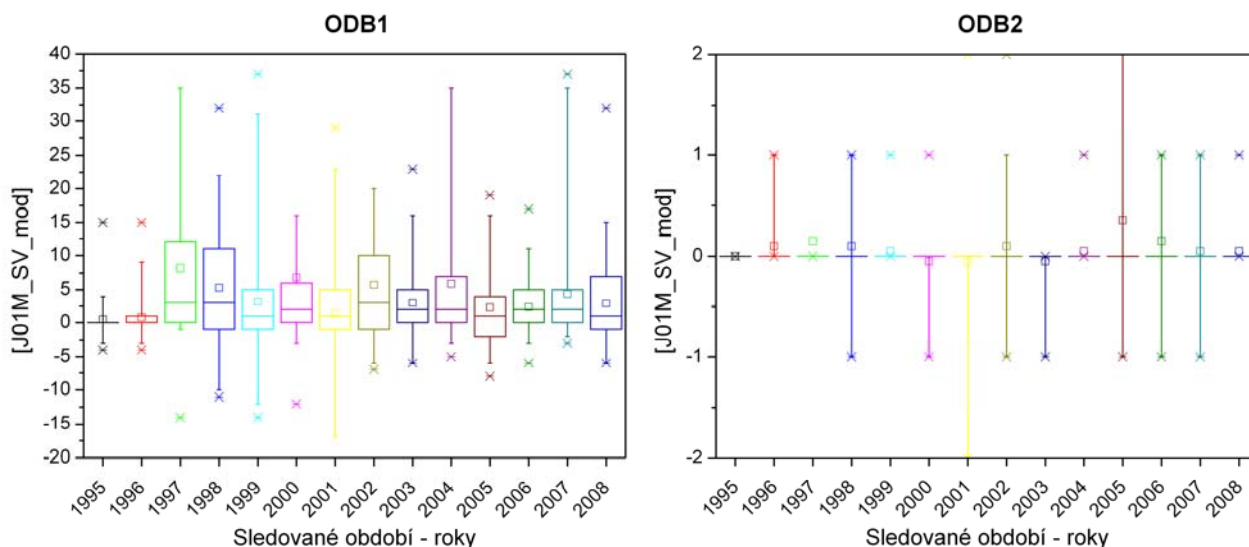
*Toto číslo jsme získali součtem všech výdejů CHIN (ATC J01M) na recepty praktických lékařů pro dospělé (ODB1) za celé sledované období. Sumu jsme dělili 35 (počet lékařů pro dospělé v databázi) a ještě jednou dělili 14 (počet let sledovaného období).*

Rozdíl spotřeb CHIN mezi zimním a letním obdobím ve sledovaných letech se pohyboval mezi 1-3, a to vždy ve prospěch zimního období. Toto představuje navýšení spotřeby CHIN v zimním období až o 12-43% oproti letnímu.

**ODB2:** Průměrná hodnota preskripce CHIN připadající na jednoho praktického lékaře pro děti za jeden rok byla minimální, tj. 0,24 receptů s CHIN. Bylo to z důvodu existující kontraindikace CHIN pro dětský věk.

V grafu č.12 není tedy rozdíl v preskripci mezi zimním a letním období pozorován (medián je po celé sledované období roven nule).

Graf č.12: Sezónní variace spotřeby chinolonů (J01M) [J01M\_SV\_mod]



### 3.4.2 Další podílové indikátory

**Spotřeba nitrofurantoinu (J01XE01) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01XE01\_%]**

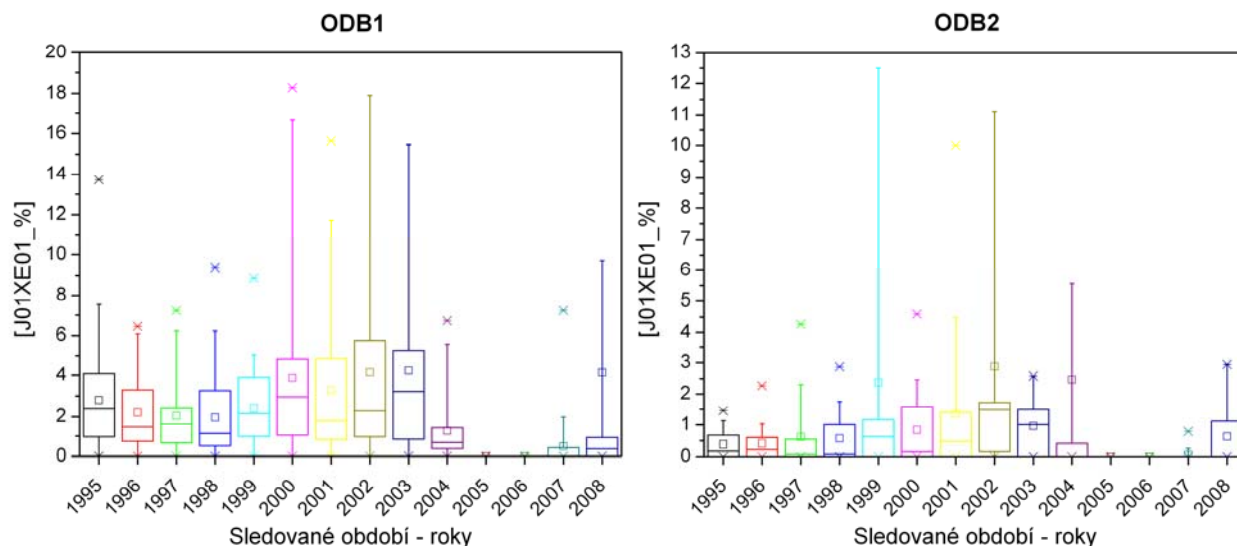
Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01XE01) \times 100 / DDD (J01)] \%$

**ODB1:** V letech 1995-1998 se spotřeba nitrofurantoinu snižovala z mediánu 2,4% na 1%. Od roku 1998 hodnota mediánu kolísala v rozmezí 2-3%, mezikvartilové rozpětí se v následujících letech posouvalo ke stále vyšším hodnotám a na základě toho se dá říct, že se spotřeba FUR mírně zvyšovala. V roce 2003 nabýval medián spotřeby hodnoty 3,2%.

**ODB2:** FUR je pro svou toxicitu kontraindikován dětem do 15 let. Jeho preskripce dětskými lékaři je během sledovaného období nízká, ani mezikvartilové rozpětí nikdy nepřesahuje hodnot 2%. V letech 1995-1998 je preskripce zanedbatelná (medián spotřeby v rozmezí 0,09-0,2%), poté následoval mírný vzestup, v roce 2002 byl medián spotřeby 1,5%, v roce 2001 1%.

Údaje z let 2004-2008 nelze hodnotit, protože jsou poznamenány ukončením výroby Furantoinu Zentiva 100mg tbl.ent. koncem roku 2003 a v průběhu roku 2008 se FUR v ČR objevil nově jako Nitrofurantoin Ratiopharm 100mg por.cps.

*Graf č.13: Spotřeba nitrofurantoinu (J01XE01) vyjádřená jako procento celkové spotřeby antibiotik (J01) [J01XE01\_%]*



## Spotřeba norfloxacinu (J01MA06) vyjádřená jako procento spotřeby chinolonů (J01MA) [J01MA06\_%]

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01MA06) \times 100 / DDD (J01MA)] \%$

**ODB1:** Přestože je norfloxacin vysoce rizikový vzhledem k rychlosti rozvoje rezistence a není lékem volby, byla spotřeba norfloxacinu vzhledem k celkové spotřebě CHIN u sledovaných lékařů pro dospělé vysoká.

V období výpadku výroby FUR (r.2004-2008) je zřejmé zvýšení spotřeby norfloxacinu, přestože CHIN a zejména norfloxacin nejsou vhodnou alternativou v léčbě močových infekcí.

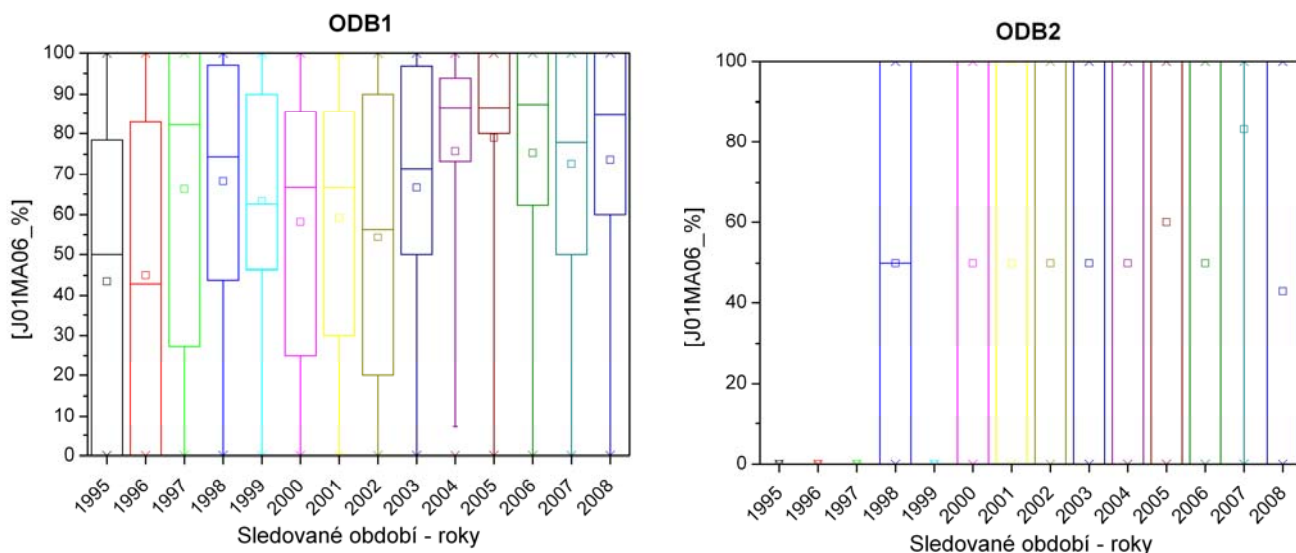
V roce 1995 činil medián spotřeby norfloxacinu 50% preskripce CHIN. V roce 1998 už to bylo přes 80%. Do roku 2002 jeho spotřeba klesala na hodnotu mediánu spotřeby 55% preskripce CHIN a pak opět stoupala v rozmezích mediánu 70-87%.

Z grafu č.14 dále vyplývá, že v letech 2005-2008 dosahovala výše horního kvartilu spotřeby norfloxacinu 100% z preskripce CHIN.

**ODB2:** U dětských lékařů byla ve sledovaných letech preskripce CHIN téměř nulová z důvodu existující kontraindikace pro dětský věk, viz. graf č.10.

Z grafu č.14 vyplývá, že pokud došlo k předepsání přípravku z řady CHIN, pak se vždy jednalo o norfloxacin.

Graf č.14: Spotřeba norfloxacinu (J01MA06) vyjádřená jako procento spotřeby chinolonů (J01MA) [J01MA06\_%]



## Poměr spotřeby PNC citlivých k betalaktamáze (J01CE) a makrolidů (J01FA) [J01FA/CE]

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01FA) / DDD (J01CE)]$

**ODB1:** V letech 1995-2007 převažuje spotřeba PNC citlivých k betalaktamáze nad spotřebou MAK. Medián poměru spotřeb se v těchto letech postupně zvyšuje z hodnot mediánu 0,34 k 0,95, tzn. spotřeba MAK postupně narůstá a blíží se svou hodnotou spotřebě PNC.

V letech 2005-2008 se mezikvartilové rozpětí posouvalo k čím dál vyšším hodnotám a předznamenávalo tak negativní trend používání alternativních ATB makrolidů místo léku volby, PNC citlivých k betalaktamáze.

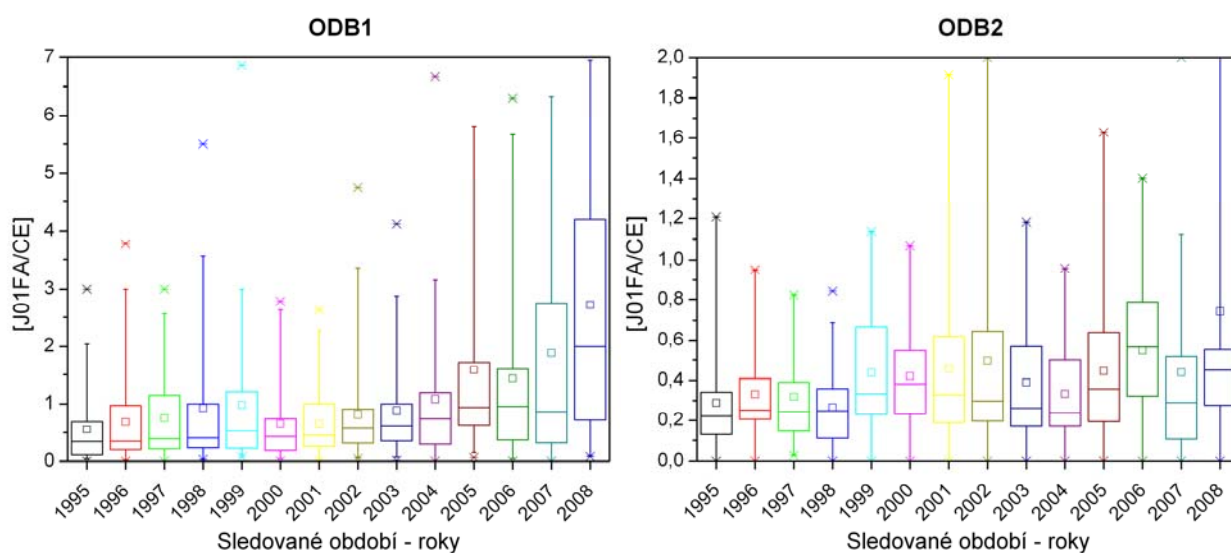
V roce 2008 spotřeba MAK převážila nad spotřebou PNC citlivých k betalaktamáze, z hodnoty mediánu plyne, že MAK bylo předepsáno dvojnásobné množství než PNC citlivých k betalaktamáze (mezikvartilové rozpětí bylo 0,7-4,2).

**ODB2:** U dětských lékařů převažují v celém sledovaném období PNC citlivé k betalaktamáze nad MAK.

V letech 1995-2004 se medián poměru spotřeb pohybuje mezi 0,22-0,38, tzn. MAK se předepisovalo 4-5x méně než PNC citlivých k betalaktamáze.

Od roku 2004 se spotřeba MAK mírně zvyšuje, jejich spotřeba byla 2-3x menší než PNC citlivých k betalaktamáze.

Graf č.15: Poměr spotřeby základních PNC (J01CE) a makrolidů (J01FA) [J01FA/CE]



**Spotřeba azitromycinu (J01FA10) vyjádřená jako procento spotřeby makrolidů (J01FA) [J01FA10\_%]**

*Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01FA10) \times 100 / DDD (J01FA)] \%$*

**ODB1:** V letech 1995-1999 zaznamenala preskripce azitromycinu vzestup až na medián 15% preskripce MAK, poté došlo v následujícím roce k poklesu na hodnotu mediánu spotřeby 6,5%.

Největší podíl dlouhodobě působícího makrolidu azitromycinu jsme zaznamenali v roce 2003 (hodnota mediánu spotřeby 17% preskripce MAK). Poté následoval pokles téměř k nulovým hodnotám (důvodem byl výrobní výpadek přípravku Sumamed tbl. obd.) a do roku 2008 medián spotřeby vystoupal na 11% preskripce MAK.

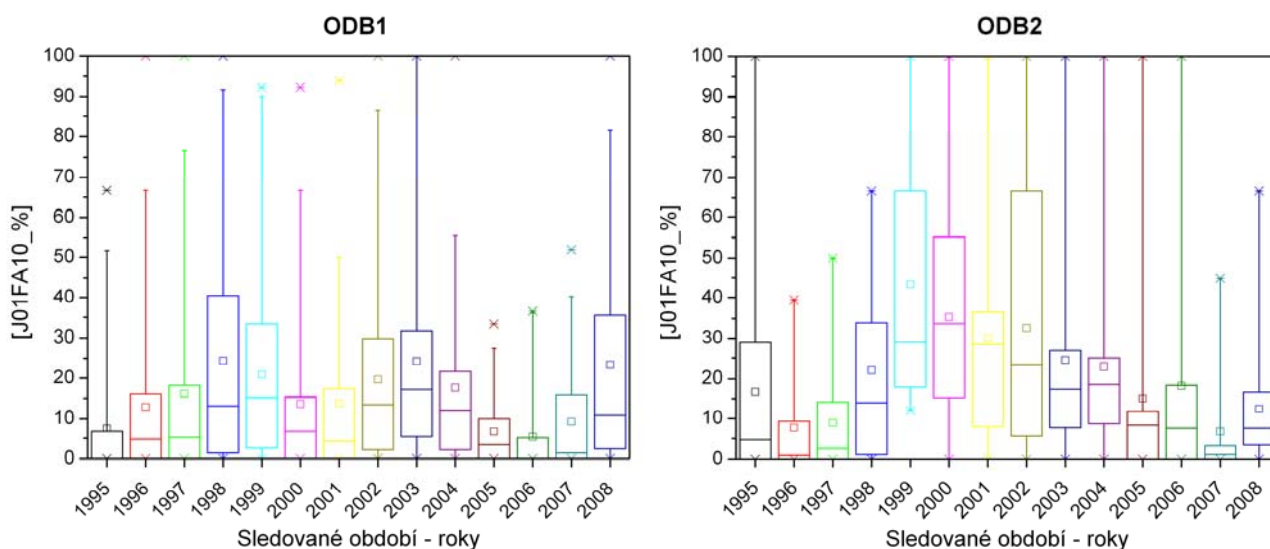
**ODB2:** U dětských lékařů zaznamenal azitromycin od roku 1995-2000 strmý nárůst spotřeby, medián spotřeby se z téměř nulových hodnot v roce 1995 dostal až k hodnotě mediánu 33% preskripce MAK.

V následujících letech došlo k poklesu jeho spotřeby, zřejmě pod vlivem intervencí a preskripčních auditů u dětských lékařů. V roce 2001 byl medián spotřeby 28%, v posledních letech už jen 8%.

V roce 2007 se na malé spotřebě azitromycinu podepsal výrobní výpadek přípravku Sumamed sirup a Sumamed forte sirup.

Makrolidy v čele s azitromycinem představují nejčastěji nadužívaná ATB. Azitromycin není lékem volby a z MAK představuje nejvyšší epidemiologické riziko, měl by být používán minimálně.

Graf č.16: Spotřeba azitromycinu (J01FA10) vyjádřená jako procento spotřeby makrolidů (J01FA) [J01FA10\_%]



**Poměr spotřeby amoxicilinu (J01CA04) a amoxicilinu kombinovaného s kyselinou klavulanovou (J01CR02) [J01CA04/CR02]**

Vzorec pro výpočet:  $[DDD (J01CA04) / DDD (J01CR02)]$

**ODB1:** V letech 1995-1997 byla vyšší preskripce kombinovaného AMX.

V letech 1998-2000 došlo k obratu, medián spotřeby samotného AMX vzrostl až na 3,6násobek mediánu spotřeby kombinovaného AMX, poté došlo k mírnému poklesu na cca dvojnásobek.

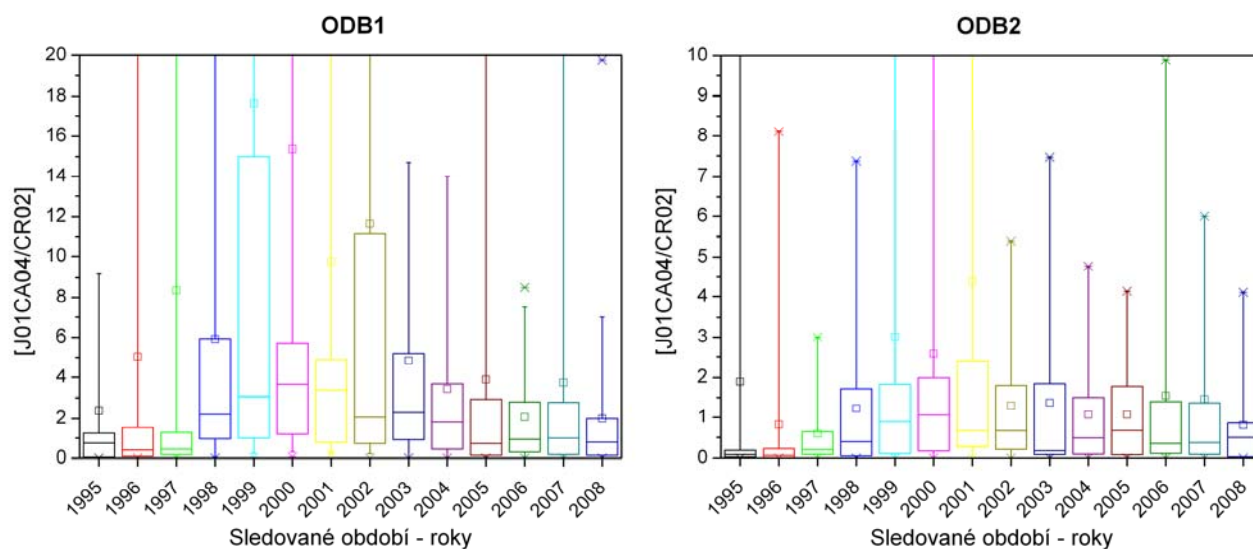
V letech 2005-2008 jsou preskripce AMX a kombinovaného AMX přibližně vyrovnané.

**ODB2:** U praktických lékařů pro děti převažuje v preskripci po celé sledované období kombinovaný AMX nad samotným AMX. Z grafu č.17 jsou vidět období zvýšení spotřeby samotného AMX, ale nikdy tento v preskripci nepřevažoval.

V roce 2000 byla spotřeba obou AMX vyrovnaná, v ostatních letech převažoval kombinovaný AMX a hodnota mediánu poměru spotřeb kolísala od 0,3-0,8.

Je možné že převaha preskripce kombinovaného AMX u dětských lékařů je způsobena vyšším tlakem rodičů na použití „modernějšího a účinnějšího“ preparátu, který s určitostí zabere v léčbě infekčního onemocnění u jejich dítěte.

Graf č.17: Poměr spotřeby amoxicilinu (J01CA04) a amoxicilinu kombinovaného s kyselinou klavulanovou (J01CR02) [J01CA04/CR02]



**Poměr spotřeby baktericidních ATB (PNC, CEF, COTR, CHIN) a bakteristatických ATB (MAK, TTC) u pacientů nad 60 let věku [J01\_BC/BS]**

Vzorec pro výpočet:

$$[DDD \{J01(C+DB+DC+DD+DE+EE01+MA)\} / DDD \{J01(FA+AA)\}]$$

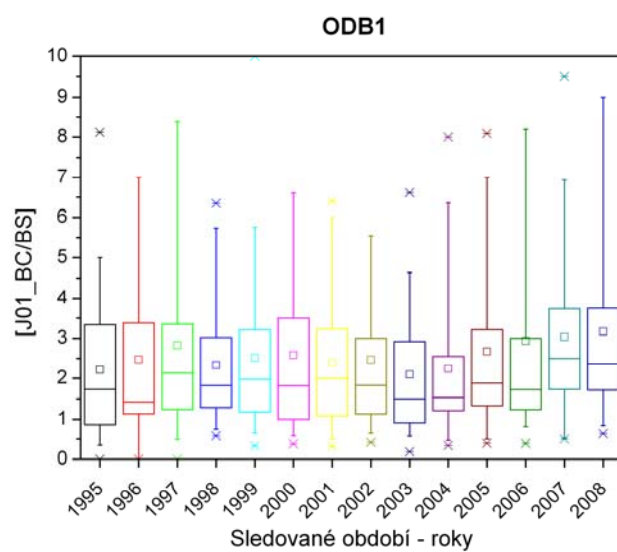
**ODB1:** Z grafu č.18 je patrná mírná převaha preskripce baktericidních ATB pro léčbu pacientů nad 60 let věku.

V sledovaném období kolísá medián poměru spotřeby BC/BS mezi hodnotami 1,5-2,5, tzn. baktericidních ATB se předepisovalo 1,5-2,5x více než bakteristatických.

Vzhledem k doporučením předepisovat geriatrickým pacientům na léčbu infekčních onemocnění převážně baktericidní ATB by tato hodnota měla být vyšší.



Graf č.18: Poměr spotřeby baktericidních ATB (PNC, CEF, COTR, CHIN) a bakteristatických ATB (MAK, TTC) u pacientů nad 60 let [J01\_BC/BS]



## 4. ZÁVĚR

Předmětem zájmu této práce byla problematika preskripce antibakteriálních léčiv v komunitě. Konkrétně jsme se zaměřili na analýzu dat preskripce praktických lékařů pro dospělé a praktických dětských lékařů, protože mají na celkové preskripci antibiotik rozhodující podíl.

Data pro analýzu preskripce byla čerpána z lékárenské databáze programu Medico, a to z 15 lékáren kraje Vysočina. Hodnotili jsme preskripci antibakteriálních léčiv vzorku 35 praktických lékařů pro dospělé a vzorku 20 praktických lékařů pro děti v průběhu 14 let, od 1.1.1995 – 31.12.2008. Pro hodnocení struktury preskripce jsme použili tzv. podílové indikátory.

Potvrdili jsme skutečnost, že peniciliny jsou nejčastěji předepisovanými antibakteriálními léčivy. V letech 1995-2004 tvořily cca 40% celkové preskripce antibiotik praktických lékařů pro dospělé. V letech 2004-2008 spotřeba postupně klesala k hodnotě mediánu 27%.

U dětských lékařů byla situace obdobná, z mediánu 66% v roce 1995 klesla spotřeba na medián 54% v roce 2008.

Tento pokles signalizuje odklon od doporučených postupů, kdy peniciliny jako léky volby na většinu indikací ustupují v použití lékům alternativním.

Pokles spotřeby ve skupině penicilinů je dán hlavně poklesem preskripce úzkospektrých penicilinů. Přestože i dnes zůstávají lékem volby na většinu indikací, klesla jejich spotřeba mediánu 20% v roce 1995 postupně na hodnotu poloviční, na medián 10% v roce 2008.

U dětských lékařů preskripce úzkospektrých penicilinů kolísala mezi 31-41%, příčinou evidovaných vzestupů byl pravděpodobně pozitivní vliv preskripčního auditu u praktických dětských lékařů v rámci ČR.

Z výsledků naší práce rovněž vyplývá, že tetracykliny a sulfonamidy s trimetoprimem ztrácejí své postavení v ČR tradičně hodně používaných antibiotik. V roce 2008 se ocitli v preskripci na okraji zájmu, obě skupiny byly zastoupeny v preskripci praktických lékařů pro dospělé v cca 5% celkové preskripce antibiotik.

Dále byl pozorován prudký nárůst spotřeby makrolidů. I z celorepublikových šetření vyplývá, že jde o jednu z nejvíce nadužívaných

skupin antibiotik. U vzorku sledovaných lékařů pro dospělé stoupla spotřeba makrolidů z mediánu 6,5% v roce 1995 na medián 24% v roce 2008. U dětských lékařů z hodnot mediánu 9% v roce 1995 na hodnotu mediánu spotřeby 16%.

Rychlý vzestup spotřeby byl zaznamenán také ve skupině cefalosporinů, a to jak u praktických lékařů pro dospělé tak i pro děti. Cefalosporiny se staly v preskripci vzorku praktických lékařů pro dospělé stejně zastoupené jako peniciliny (v roce 2008 byla hodnota mediánu 25%), přestože se jedná o antibiotika alternativní, jejichž nadměrné použití je navíc spojeno s rizikem rezistence a ztrátou jejich účinnosti.

Naproti tomu ve skupině chinolonů a kombinovaných penicilinů je nárůst spotřeb jen mírný, přestože v celorepublikovém měřítku se jedná o skupiny spolu se skupinou makrolidů nejvíce nadužívané.

Zjistili jsme, že v preskripci lékařů pro dospělé postupně roste zastoupení širokospektrých antibiotik, zatímco u praktických lékařů pro děti jsou úzkospektrá antibiotika stále v převaze.

Dokumentovali jsme skutečnost, že se u obou vzorků lékařů antibiotika podávala zbytečně na léčbu virových infekcí. Nárůst spotřeby v zimních měsících, kdy je vyšší četnost respiračních infekcí převážně virové etiologie, je zřetelný.

Výsledky získané touto prací přináší dobrou představu o správnosti preskripce antibiotik u vzorku praktických lékařů pro dospělé a děti, nicméně pro komplexnější analýzu dat nejsou lékárenské databáze výdeje dostačující.

Výhodnější by bylo využití dat o preskripci antibiotik rutinně vykazovaných pro účely vyúčtování zdravotní péče ve zdravotních pojišťovnách nebo dat výdeje na recepty shromažďovaných v centrálním úložišti SÚKL. Výhodou těchto zdrojů dat je jejich validita, kompletnost a nepoměrně jednodušší způsob získávání než v případě analýzy preskripce z databází lékáren.

Tato data představují mimořádný potenciál pro hodnocení preskripčního chování jednotlivých lékařů i profesních skupin. Hodnocení by mohlo probíhat nejen na úrovni celé republiky, ale mnohem lépe by byly využitelné výsledky šetření v rámci jednotlivých regionů.

Nicméně vzhledem k časové a personální náročnosti a k nulovému finančnímu ohodnocení takové činnosti není takových snah v ČR mnoho.

Lze tedy jen doufat, že se racionalitu preskripce antibiotik podaří zlepšit alespoň díky prosazování zásad národní antibiotické politiky – díky rozšíření povědomí lékařů o existenci Konsenzů používání antibiotik, díky spolupráci lékařů s lokálními antibiotickými středisky a díky uvědomění laické i odborné veřejnosti, že správná léčba infekčního onemocnění vždy nemusí spočívat v předepsání antibiotika a že zneužívání antibiotik představuje riziko pro jedince i společnost.

## 5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ

1. CAMPBELL, S.M.; CANTRILL, J.A.; ROBERTS, D.: *Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study*. British Medical Journal, 2000, volume 321, s.425-428.
2. „ČČL“ - redakční rada ČČL, *Hodnocení vývoje spotřeby antibiotik*. Časopis českých lékárníků, 2009, č.7-8, příloha Farmakoterapeutické informace.
3. DOLEŽAL, T., SUCHOPÁR, J.: *Amoxicillinum/Acidum clavulanicum (co-amoxicillin)*. Remedia, 1999, r. 9 (5), s. 271-278.
4. DVOŘÁK, P.; URBÁŠKOVÁ, P.; ŠTIKA, L.; MACKOVÁ, B.; BÍBA, V.: *Používání antibiotik v ambulantní péči v ČR*. Praktický lékař, 2004, r.84, č.7, s.369-374.
5. ESAC: *ESAC I. Final Report, Final implementation report 2001-2004*. [http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=\\*ESAC2&n=50297](http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50297) z 11.2.2011.
6. ESAC: *ESAC II. Final Report, Final scientific report 2004-2007*. [http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=\\*ESAC2&n=50297](http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50297) z 11.2.2011.
7. ESAC: *ESAC III. Final Report, Final management report 2009-2010*. [http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=\\*ESAC2&n=50297](http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50297) z 11.2.2011.
8. Excel asistent magazin, *Krabicový graf a jeho využití pro analýzu dat*. 2008, č. 1; <http://www.dataspectrum.cz/excelmag/download/eam0108.pdf>.
9. GÖPFERTO VÁ, D., a kol. *Epidemiologie infekčních nemocí*. 1. vyd. Praha. Karolinum, 2002. 230 s. ISBN 80-246-0452-3.
10. GREENWOOD, D. a kol.: *Lékařská mikrobiologie. Přehled infekčních onemocnění: patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. 1. české vyd. Praha: GRADA, Avicenum, 1999. 690 s. ISBN 80-7169-365-0.
11. HAVLÍK, J.: *Infektologie : Učebnice pro lékařské fakulty*. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1990. 393 s. ISBN 80-201-0062-8.
12. HAVLÍK, J.: *Antibiotická léčba respiračních infekcí*. Lege Artis, 2001, s.19-21.
13. JINDRÁK, V.: *Národní antibiotický program v ČR*. Medical Tribune, 2010, č.4.
14. JINDRÁK, V.: *Antibiotika-aby i nadále stála na naší straně*. Lékař a my, 2008, zima/2008, s.20-21.

15. KOLÁŘ, M.: *Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí*. Triton 2000. 177s. ISBN 80-7254-151-X.
16. KOLÁŘ, M. a kol.: *Antibiotická léčba komunitních infekcí dolních cest močových*. Urologie pro praxi, Solen, 2002, č.6, s.242-245.
17. *Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika*. Practicus, 2004, r.3, č.1, s.21-24.
18. *Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika*. Farmakoterapeutické informace 9, 10, 2003.
19. *Konsensus používání antibiotik III. Chinolony*. Farmakoterapeutické informace 12, 2006; 1, 2007.
20. KUBEŠOVÁ, H.: *Úskalí infekčních komplikací ve stáří*. Česká geriatrická revue, 2008, č. 6, s. 6-13.
21. KUKLÍK, R.: *Antibiotická politika*. Zdravotnické noviny, 2007, č.27-28, s. 14-17.
22. LAŇKOVÁ, J.: *CRP v ambulanci praxi*. Practicus, 2004, r.3, č.2, s. 12-15.
23. MAREK, J. a kol.: *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3. vydání, Praha: Grada Publishing 2005. ISBN 80-247-0839-6.
24. MAREŠOVÁ, V.: *Přehled infekcí respiračního systému a doporučené postupy léčby*. přednáška Edukafarm, 2000.
25. MODR, Z.: *Antibiotika a chemoterapeutika: Stručný přehled pro praxi*. Praha: Lek, 1995, 125s.
26. PAVLÍK, J.: *Aplikovaná statistika*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha, 2005. 173s. ISBN 80-7080-569-2.
27. PETŘÍKOVÁ, A.; VRANOVÁ, V.: *Evropský antibiotický týden v prostředí lékáren*. Časopis českých lékárníků, 2010, č.10, s.18.
28. ROHÁČOVÁ, H.: *Infekční choroby s pokrokem nevymizí*. Lékařské listy (příloha Zdravotnických novin), 2004, č.35, s.10.
29. SLADKÁ, J.: *Lékařská mikrobiologie-co dál s antibiotiky a rezistencí?* <http://www.zdn.cz/clanek/zdravotnicke-noviny/lekarska-mikrobiologie-co-dal-s-antibiotiky-a-rezistenci-450176>, z 8.3.2010.
30. „SPL“ - redakční rada Bulletinu SPL ČR, *Zodpovědné používání ATB – vysoká priorita našeho zdravotnictví*. Bulletin Sdružení praktických lékařů České republiky, 2009, č.6 (listopad 2009), s.6-51.

31. ŠTURMA, J.: *Národní antibiotický program – ustavení a struktura*. <http://www.szu.cz/tema/prevence/narodni-antibioticky-program-nap>, ze 7.11.2010.
32. URBÁŠKOVÁ, P.: *Význam a problémy surveillance rezistence komunitních bakterií k antibiotikům*. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 2000, r.6, č.9, s.294-295.
33. URBÁŠKOVÁ, P.: *Problematika bakteriální rezistence v ČR*. *Causa subita*, 2001a, r.4, č.9, s.429-430.
34. URBÁŠKOVÁ, P.: *Antibiotika a antibiotická rezistence z hlediska mikrobiologa*. *Remedia*, 2001b, r.11, č.3, s.170-176.
35. URBÁŠKOVÁ, P.: *Možnosti omezení znepokojivých trendů antibiotické rezistence bakterií v České republice*. *Practicus*, 2004a, r.3, č.3, s.30-32.
36. URBÁŠKOVÁ, P.: *Rezistence k deseti antibiotikům u invazivních izolátů Haemophilus influenzae, izolovaných v období 1999-2002 v ČR*. *Praktický lékař*, 2004b, r.84, č.12, s.705-709.
37. URBÁŠKOVÁ, P.: *Antibiotická rezistence invazivních pneumokoků a jejich sérotypy v ČR*. *Časopis lékařů českých*, 2004c, r.143, č.3, s.178-183.
38. VANDER STICHELE, R.H.; ELSEVIERS, M.M.; FERRECH, M.; BLOT, S.; GOOSSENS, H. and the ESAC Project Group: *European surveillance of antimicrobial consumption(ESAC): Data collection performance and methodological approach*. *British journal of clinical pharmacology*, 2004, 58:4, s.419-428.

## 6. PŘÍLOHA

***Počet receptů jednotlivého pacienta ve sledovaných lékárnách za uvedený rok a celkový počet pacientů, kteří v uvedeném roce navštívili sledované lékárny***

<b>Počet RP/rok</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
<b>1 až 2</b>	34416	36319	33308	32471	32548	32730	32542	33605	29997	29496	30765	29369	30526	29912
<b>3 až 5</b>	20765	20791	20640	20243	20391	19145	19755	19559	17580	16838	18526	17627	17321	16845
<b>6 až 20</b>	25794	26139	24714	24876	25027	22950	23320	22833	19511	20143	22267	20610	21812	21067
<b>21 a více RP</b>	6513	6587	6472	6624	6469	5759	5736	5585	3996	4463	5934	5757	6008	5348
<b>Součet 3 a více RP</b>	53072	53517	51826	51743	51887	47854	48811	47977	41087	41444	46727	43994	45141	43260
<b>Počet osob celkem</b>	87761	89836	85134	84214	84435	80584	81353	81582	71084	70940	77492	73363	75286	74236



## 7. ŽIVOTOPIS

Jmenuji se Jana Barochová. Narodila jsem se dne 5. července 1980 ve Dvoře Králové nad Labem. Trvalé bydliště mám v Plzni.

Jsem vdaná, mám dceru Kateřinu.

Studium:

1987-1992 základní škola

1992-2000 osmileté všeobecné studium na gymnáziu

2000-2005 Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze

19.11.2009 úspěšné složení atestační zkoušky v oboru veřejné lékárenství

Zaměstnání:

1.8.2005-31.1.2007 Lékárna Na Tenise a Lékárna Magnolie, Vlašim

1.2.2007-1.4.2008 Lékárna U Zlaté lilie a Ústavní lékárna, Havlíčkův Brod

2.4.2008-dosud Lékárna Fakultní nemocnice Plzeň Bory

(Od 1.7.2010 jsem na mateřské dovolené).

Můj volný čas patří rodině, relaxaci, sportu a sebevzdělávání. Z cizích řečí ovládám angličtinu a němčinu.

V Hradci Králové 16.10.2011

Mgr. Jana Barochová