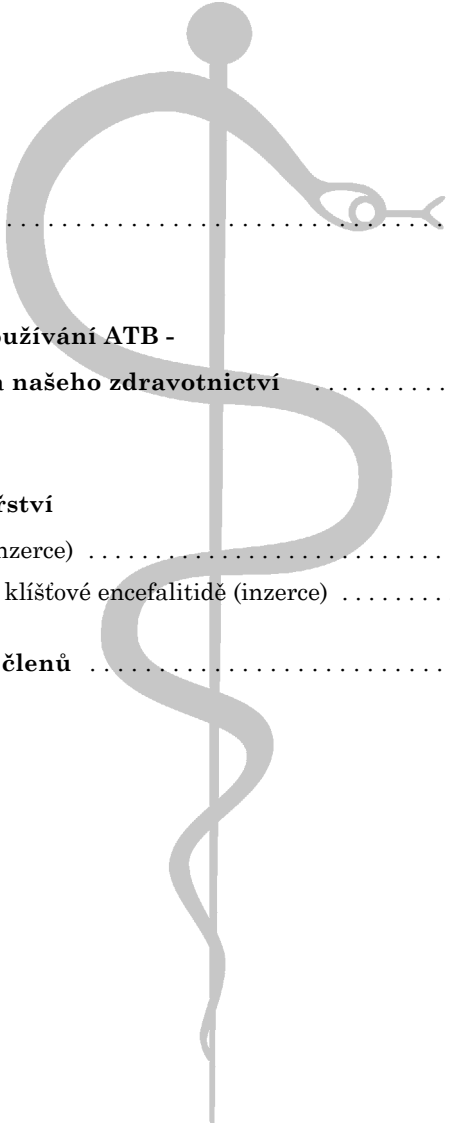





OBSAH:



úvodník	2
 Zodpovědné používání ATB - vysoká priorita našeho zdravotnictví	3 až 63
 praktické lékařství	
● Karty života (inzerce)	64
● Očkování proti klíšťové encefalitidě (inzerce)	65
 Inzerce našich členů	67

Snadhledem mnoha let prožitých v ordinaci praktického lékaře mohu konstatovat, že účelná a správná preskripce antibiotik bezesporu patří k největším dovednostem lékařského umění. Sama za sebe nemohu říci, že bych se tohoto úkolu ve své praxi zhostila vždy suverénně. Do dnešních dnů mám z použití antibiotik respekt.

Infekční nemoci byly, jsou a budou. I v současné době plné pokroku v jejich profylaxi a léčbě se jedná o onemocnění, která jsou na postupu. Globalizace pohybu lidí a zvířat, oteplování planety, narůstající hustota obyvatel, to jsou všechno aspekty, které přispívají k jejich šíření. Země ve třetím světě, kde lidé žijí pod hranicí chudoby, nemají nezávadnou vodu, nemají dostatečné vzdělání a jsou jakousi časovanou bombou pro snadný vznik a šíření epidemii.

V důsledku železné opony, která nás uzavírala před okolním světem v minulosti, jsme byli paradoxně dlouho ušetřeni rychle narůstající rezistence na antibiotika. Bohužel, po dvaceti letech mohutně okolní státy doháníme.

Je tedy nezbytné, abychom se řádně ve způsobu podávání antibiotik vzdělávali. V ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost a pro dospělé se předepisuje 70 % veškeré antibiotické preskripce. Je proto nasnadě, v čích rukách především je tento úkol.

Všichni známe ošidná úskalí antibiotické preskripce. Nejprve se rozhodujeme, zda stav pacienta jejich podání opravdu vyžaduje. Je to závažné bakteriální onemocnění? Není to jenom horečka při virovém onemocnění? Zvládnu léčbu bez nich? Nezhorší se do zitrška pacientův stav? Tento pacient je antibiotik velký odpůrce! Tato pacientka zase bez nich nechce odejít z ordinace! Je pátek odpoledne, co přes víkend? A samostatnou kapitolou je lékařská pohotovost, během které pracujeme často s nemocnými, které vidíme možná poprvé a naposled. Tam jsou pak otázky typu: *stanovila jsem diagnózu správně, je to vůbec na antibiotikum, co když se to zhorší, ještě naléhavější.* Pacienty na pohotovosti neznáme a ti přicházejí s tím, že již několik dnů berou standardní léčbu, Paralen nebo ACP, a že nezabírá! Je to pravda, nechtějí nás jenom tímto sdělením přinutit k podání léků razantnějších? Známe všichni ten ukřivděný výraz pacienta, nasazujeme-li na tonzilitidu „pouhý“ penicilin! *Jenom? Proboha, ten se ještě užívá?*

Mikrobiologické vyšetření, abychom mohli nasadit léčbu kauzální, se v běžné praxi používá pouze tehdy, snese-li léčba odklad, jinak musíme postupovat empiricky, podle nejpravděpodobnějšího možného agens.

Rozhodneme-li se, že antibiotika podáme, musíme dále řešit otázku možných nežádoucích účinků a interference s jinými léky. Ne vždy je to otázka pro pacienta zcela banální. Mnohdy se nedozvíme, ani co pacient bere za léky. Těžko se antibiotiky zahajuje léčba, když pacient užívá „ty dva růžové prášky, jeden ráno a druhý v poledne“. Jak z hlediska pacienta, tak z hlediska našeho je rovněž nezanedbatelná otázka ekonomická. Ne vždy je předpis tzv. „třídenních antibiotik“ tou nevhodnější

variantou. Z toho všeho vyplývá, že podávání antibiotik není zkrátka jen tak, ba naopak, je to trvalá cesta mezi Skyllou a Charybdou.

Proto jsme přivítali nabídku doc. MUDr. Vilmy Marešové, CSc., prim. MUDr. Vlastimila Jindráka a dalších odborníků, kteří nám v tomto čísle Bulletinu připravili malou aktualizaci našich antibiotických vědomostí. Ne náhodou v době kdy si připomínáme Evropský antibiotický den 18. listopadu 2009.

Marta Hotová



Zodpovědné používání ATB – vysoká priorita našeho zdravotnictví

OBSAH

1. Slovo úvodem	4
2. Hrozba antibiotické rezistence v Evropě a v ČR	5
3. Ambulantní spotřeba antibiotik v Evropě a v ČR	13
4. Nejčastější faktory ovlivňující nadužívání ATB v primární péči	18
5. ATB volby pro léčbu nejčastějších bakteriálních infekcí v ordinaci PL ..	22
6. Nejčastěji nadužívaná ATB v každodenní praxi a jejich objektivní indikace	24
7. Doporučené postupy pro používání ATB garantované ČLS JEP a jak s nimi pracovat v běžné praxi	33
8. Jak správně používat ATB pro léčbu komunitních respiračních infekcí ..	34
9. Jak lze podporovat racionální preskripci antibiotik v primární péči? ..	41
10. Jak lze zlepšit informovanost pacientů a laické veřejnosti o zásadách zodpovědného používání ATB?	50
11. Evropský antibiotický den	52
12. Národní antibiotický program v ČR Principy a cíle	52
13. Chřipka, její komplikace a riziko nadužívání antibiotik	59
Příloha 1: Otestujte sami sebe ve správném předepisování antibiotik ...	61
Příloha 2: ATB a pandemie chřipky (informační leták)	63

Sestavili: doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., prim. MUDr. Vlastimil Jindrák a kol.



1. Slovo úvodem

Vážené kolegyně a kolegové,

dovolujeme si vás oslovit s tématem antibiotika a antibiotická rezistence, a to z tradičního i trochu netradičního pohledu. Jsme vděční vašemu Sdružení praktických lékařů, že poskytlo pro tolik významné téma velký prostor jednoho čísla Bulletinu.

Ztráta účinnosti antibiotik je natolik alarmující skutečností, že je třeba stále informovat o všech možnostech, jak přispět ke zlepšení jejich preskripce a k zajištění účinné prevence a kontroly antibiotické rezistence. Toto téma je nyní stále častěji předmětem politických rozhodnutí a Evropská unie vnímá tuto hrozbu jako jednu z nejvyšších zdravotnických priorit. Každá členská země EU se zavázala k budování národních programů zaměřených na uvážlivé používání antibiotik a omezování výskytu rezistence. Také Česká republika se aktuálně rozhodla podobný program vytvořit.

Jsme přesvědčení, že zodpovědné používání antibiotik je společnou zodpovědností specialistů v dané oblasti,

předepisujících lékařů i pacientů a laické veřejnosti. Přijměte toto číslo Bulletinu a texty v něm obsažené jako malý příspěvek k výměně informací, k další spolupráci v této oblasti, a také jako součást našich aktivit v rámci již 2. Evropského antibiotického dne, který se bude konat v celé Evropě 18. listopadu 2009 jako aktivita Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC).

*MUDr. Vlastimil Jindrák
primář Oddělení klinické mikrobiologie
a antibiotické stanice Nemocnice
Na Homolce, 150 30 Praha 5, Roentgenova
2, zástupce České republiky pro agendu
antibiotické rezistence v Evropském centru
pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC),
člen Centrální koordinační skupiny Národního
antibiotického programu, člen Subkomise
pro antibiotickou politiku ČLSJEP*

*Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
přednostka I. infekční kliniky 2. LF,
FN Bulovka, 180 81 Praha 8, vedoucí Katedry
infekčních nemocí IPVZ, členka Subkomise
pro antibiotickou politiku ČLS JEP*



Poděkování: Uspořadatelé textu děkují členům Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP a NRL pro antibiotika za poskytnutá data a pomoc. Poděkování patří zejména RNDr. Pavle Urbáškové, CSc., MUDr. Jiřímu Markovi a prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc.



2. Hrozba antibiotické rezistence v Evropě a v ČR

Aktuální hrozba ztráty účinnosti antibiotik

Antibiotická rezistence představuje významnou hrozbu veřejnému zdraví. To je bohužel aktuální realita, kdy může nevhodné zacházení s antibiotiky spolu s nekontrolovaným šířením rezistentních mikroorganismů v populaci způsobit ztrátu účinnosti celé lékové skupiny, která iniciovala v polovině minulého století revoluci v medicíně. Antibiotika přispěla k záchraně životů a nepochybně umožnila rozvoj moderní, technologicky orientované medicíny. Znovu může dojít ke vzestupu nemocí považovaných dnes díky antibiotikům za vyřešený problém. Závažné infekce dosud účinně léčené antibiotiky mohou znovu ohrožovat nemocné na životě.

Co je rezistence bakterií k antibiotikům?

Rezistence bakterií k antibiotikům znamená, že dosud dobře účinný lék přestává na bakteriální buňku působit a infekční onemocnění se tudíž antibiotickou léčbou nedaří zvládnout. Rezistence je podmíněna pestrými, geneticky kódovanými mechanismy, které umožňují původci infekce antibiotikům chemicky rozložit, nebo zabraňují průniku antibiotika do bakteriální buňky, takže se lék nemůže dostat k cílové struktuře, na kterou působí. Někdy dochází ke změně vlastností této cílové struktury v bakteriální buňce, antibiotikum se na ni nemůže chemicky navázat a nedokáže proto buňku zničit nebo alespoň zastavit její

množení. Výsledkem všech těchto mechanismů je ztráta klinické účinnosti antibiotik v léčbě infekcí. Postupem času vznikají bakterie odolné současně k několika skupinám antibiotik a jsou tzv. multirezistentní. Jsou to jakási monstra, někdy také označovaná jako „superbakterie“. Pokud vyvolají závažnou infekci, jsou léčebné možnosti velmi omezené, mnohdy není k dispozici žádný dobře účinný lék. Ukazuje se, že vzestup rezistence k antibiotikům je bezprostředně závislý na intenzitě jejich používání. Čím častěji jsou antibiotika předepisována, tím větší je riziko výskytu infekcí vyvolaných odolnými původci, a to nejenom na některých exponovaných pracovištích nemocnic, ale také v běžné ambulanci praxi či v ordinacích primární péče.

Může být odolností k antibiotikům ohrožen běžný pacient?

Hrozbu rezistence k antibiotikům bere dnes celý svět velmi vážně. Mluví se o globálním ohrožení zdravotního stavu populace a o tzv. pandemickém rozšíření rezistentních původců infekcí. Světová zdravotnická organizace (WHO) a Evropská unie vyhlásily prevenci a kontrolu rezistence k antibiotikům za zdravotnickou prioritu nejvyššího významu. Tyto instituce důrazně doporučily vládám jednotlivých zemí organizovat programy zaměřené na komplexní prevenci a kontrolu rezistence. Mají zahrnovat nejenom humánní medicínu, ale také oblast veterinární, kde se použije prakticky stejné množství antibiotik jako v prevenci



a léčbě infekčních onemocnění člověka. Součástí těchto programů je aktivní ovlivňování přístupu lékařů i pacientů k předepisování a používání antibiotik.

Bude-li pokračovat současný nebezpečný trend, může se stát, že se rychle vrátíme do tzv. „předantibiotické éry“. Některé infekční nemoci znovu získávají na významu, i když je už po několika generacích nepovažujeme za problém a většina z nás nepřipouští, že by nás mohly znovu ohrožovat. Antibiotika způsobila v současné medicíně revoluci nebývalých rozměrů. Bez nich si dnes nelze představit většinu moderních medicínských disciplín. Za všechny lze uvést intenzivní péči o kriticky nemocné pacienty, transplantace, onkologii, chirurgické disciplíny apod. Jejich úspěšnost by byla bez možnosti účinné antibiotické léčby podstatně omezena.

V oblasti primární a ambulantní péče je dnes používání antibiotik zcela běžné, jakkoliv víme, že jsou tyto léky nezbytné jen v některých, dobře odůvodněných případech. Nadužívání antibiotik je realitou současné medicíny a ukazuje se, že praxe v různých zemích EU se podstatně liší. Důvody těchto rozdílů jsou pozoruhodné a souvisejí převážně s nemedicínskými faktory, jako je kulturní a socioekonomická tradice té které země, mentalita jejich obyvatel, ať už pacientů nebo předepisujících lékařů, ale také nastavení funkčních a ekonomických parametrů daného zdravotního systému. S úrovní spotřeby antibiotik těsně koreluje situace v rezistenci, která dosahuje v některých zemích Evropy hrozivých hodnot a vede i v případě tzv. komunitních patogenů k jejich multirezistenci s omezenými možnostmi léčby. *U běžných infekcí s vysokým samouzdravným potenciálem se často rezistence klinicky neprojeví, problémy*

ovšem nastávají v případě závažných, život ohrožujících infekcí (např. bakteriální meningitida, těžká komunitní pneumonie, apod.). Většina spotřeby antibiotik je však realizována v segmentu primární a ambulantní péče (kolem 90 % celkové spotřeby) a rezistence zde proto mnohdy nepozorovaně vzniká, aniž by bezprostředně ovlivňovala účinnost léčby těžkých infekcí, které představují pouze určitý „vrchol ledovce“. Ve chvíli, kdy rezistence zasáhne invazivní původce a negativně ovlivní prognózu život ohrožujících infekcí, bývá už její kontrola velmi obtížná.

Jak častá je rezistence bakterií k antibiotikům u nás a v Evropě?

Díky zavedení systémů pro sledování antibiotické rezistence a spotřeby antibiotik máme dnes k dispozici spolehlivé epidemiologické údaje, které ukazují na pozoruhodné rozdíly mezi jednotlivými evropskými zeměmi. Antibiotická rezistence je sledována v systému EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, www.rivm.nl/earss), spotřeba antibiotik v systému ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption, www.esac.ua.ac.be). Oba systémy jsou nezávislé na farmaceutickém průmyslu, podporuje je Evropská komise a jsou aktuálně organizovány nově vzniklým Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC). Česká republika se účastní obou systémů od roku 2000. Ukazuje se, že na severu Evropy (Skandinávie, Nizozemsko, částečně Německo) je spotřeba antibiotik na obyvatele velmi nízká, tyto země se chovají v předepisování střídmě a uvážlivě. Také mají jen omezené problémy s výskytem rezistentních původců infekcí. Naopak na



jihu Evropy a na Balkáně (od Francie přes Španělsko a Itálii do Řecka a Rumunska) je spotřeba antibiotik extrémní, stejně jako je extrémní výskyt rezistence. Rozdíl ve spotřebě antibiotik mezi Francií a Nizozemskem je sedminásobný. Nizozemsko je zemí s nejnižší spotřebou antibiotik v Evropě, Francie naopak donedávna spotřebovávala nejvíce v přepočtu na obyvatele. V Nizozemsku je výskyt odolnosti k antibiotikům vzácný, ve Francii naopak velmi častý. Česká republika dlouho patřila mezi země s velmi nízkým výskytem rezistence k antibiotikům, v posledních letech se však situace nebezpečně mění a stáváme se zemí s velkými problémy. Je nezbytné snížit spotřebu antibiotik a vrátit se k základním lékům, jejichž používání je z hlediska vzestupu odolnosti bezpečné.

Problémy antibiotické rezistence nejvýznamnějších původců komunitních infekcí

Streptococcus pneumoniae: Pneumokoky jsou hlavními bakteriálními původci komunitních respiračních infekcí, od méně vážných (otitidy, sinusitidy), až po velmi závažné (komunitní pneumonie s invazivním průběhem). Trendy v jejich rezistenci k základním antibiotikům jsou proto celosvětově sledovány. V Evropě byly pneumokoky zařazeny hned od počátku (roky 1999 a 2000) do Evropského systému surveillance antibiotické rezistence (EARSS), který je nyní součástí programů surveillance infekčních nemocí organizovaných Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) ve Stockholmu.

Hlavním ukazatelem je v případě pneumokoků jejich rezistence k penicilinu, hodnocená ve dvou stupních jako

tzv. intermediární, kde lze pro léčbu běžných infekcí ještě použít základní peniciliny (amoxicilin) ve vyšším dávkování, a vysoký stupeň rezistence, kde je nutno volit antibiotika alternativní. Významnou hrozbu představují multirezistentní kmeny pneumokoků, které nejsou odolné jenom k penicilinu, ale současně i k řadě dalších antibiotik. Léčba jimi vyvolaných infekcí je velmi obtížná a prognóza závažně probíhající onemocnění nejistá. Stojí za připomenutí, že rezistence pneumokoků k penicilinu není způsobena produkcí β -laktamázy, ale jiným mechanismem (změnou cílového vazebného místa v buněčné stěně bakterie). Aminopeniciliny s inhibitory β -laktamáz (amoxicilin klavulanát, ampicilin sulbaktam) jsou proto zcela neúčinné a jejich používání je zbytečné.

V Evropě patří mezi země s velmi vysokým výskytem pneumokoků rezistentních k penicilinu zejména Francie, Španělsko a některé další státy jižní Evropy (viz mapa 1 v barevné příloze). Tradičně minimální výskyt je v Nizozemsku a Skandinávii, také v Německu, Rakousku a České republice. Ve střední Evropě má vážné problémy Slovensko, méně Polsko a Maďarsko. V některých zemích s vysokým výskytem rezistence se daří četnost těchto kmenů pneumokoků snižovat díky poklesu ambulantní spotřeby antibiotik a vakcinaci (Francie, Belgie).

V České republice je výskyt rezistence pneumokoků k penicilinu minimální a dlouhodobě stabilní. Dosahuje 45 %, a to jenom v intermediárním stupni, jak u kmenů invazivních, tak u vyvolatelů běžných respiračních infekcí (otitidy, sinusitidy, komunitní pneumonie). Pro léčbu jimi vyvolaných infekcí je proto možné bezpečně používat **základní peniciliny (amoxicilin)**.

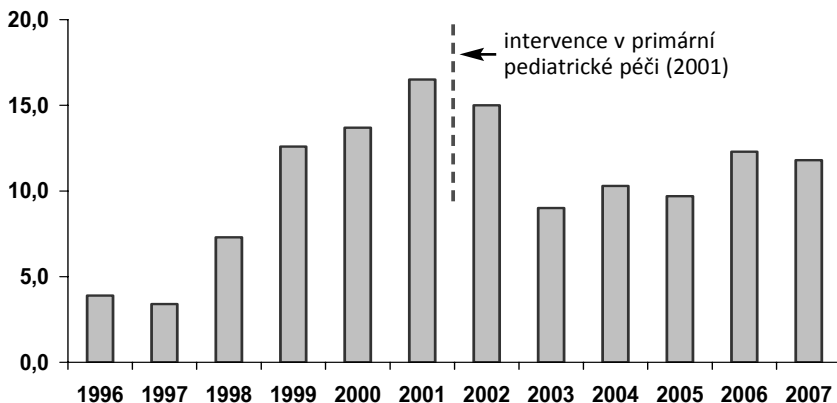


Streptococcus pyogenes: Jde o typického původce akutní tonsilofaryngitidy a spály, ale také infekcí kůže a měkkých tkání (erysipel), či závažných invazivních infekcí s vysokou mortalitou (např. nekrotizující fasciitidy a toxického šoku). Bezkonkurenčním lékem volby je stále klasický penicilin, kde dosud nebyla celosvětově zaznamenána rezistence. Alternativními antibiotiky jsou makrolidy, případně linkosamidy, kde je situace v rezistenci problematická a v řadě zemí byl zaznamenán významný vzestup. Rezistence k makrolidům 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 k β -laktamům (penicilinu), případně možnost kombinované terapie u závažných invazivních infekcí.

Betahemolytické streptokoky skupiny A sice nepatří mezi celoevropsky sledované bakterie v systému EARSS, ale většina zemí je zařazuje do svých národních systémů. Podobně tomu je v České republice, kde sledujeme

zejména jejich rezistenci k erytromycinu (makrolidům) systematicky od roku 1996. *Streptococcus pyogenes* byl prvním mikroblem, kde byl zaznamenán rychlý vzestup rezistence k makrolidům v těsné návaznosti na hlubokou změnu spotřeby antibiotik proběhlou v první polovině 90. let. Na přelomu desetiletí dosahovala makrolidová rezistence pyogenních streptokoků v ČR 16 % a alarmující byla zejména rychlost vzestupu. Nepříznivý trend se podařilo do jisté míry zastavit díky plošné intervenci u praktických dětských lékařů, zaměřené na zlepšení preskripce antibiotik v letech 2000–2002. Nyní rezistence znovu stoupá. Podobné hodnoty kolem 16 % byly zjištěny v Belgii, kde se podařilo snížit rezistenci dokonce ke 2 % během několika let fungování systematického, celonárodního programu zaměřeného na omezení nadužívání antibiotik v primární péči. V našem blízkém okolí jsou k dispozici údaje ze Slovenska, kde se pohybuje makrolidová rezistence v některých regionech nad 50 %, což představuje mimořádně závažný problém.

Obr. 1: Vývoj rezistence Streptococcus pyogenes k erytromycinu v České republice





Haemophilus influenzae: Přestože hemofily vyvolávají vzácné některé závažné infekce (meningitidy, komunitní pneumonie), jde o bakterie, jejichž klinický význam je často přeceňován, zejména pro chybně indikovaná a chybně interpretovaná vyšetření výtěrů z nosu a krku, kde se nalézají fyziologicky a nelze je považovat za původce infekcí. V případě běžných infekcí, které se objevují v ordinaci praktického lékaře, se *H. influenzae* podílí na etiologii bakteriálních otitid a sinusitid, o něco významnější může být u nemocných s akutní exacerbací chronické bronchitidy. Invazivní infekce vyvolané opouzdřenými kmeny *H. influenzae* typu b v posledních letech prakticky vymizely díky vakcinaci.

Rezistence *H. influenzae* k β -laktamovým antibiotikům je nejčastěji způsobena **produkcí β -laktamázy**, která destruuje aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin). Jejím účinku odolávají aminopeniciliny chráněné některým inhibitorem β -laktamázy (amoxicilin potencovaný kyselinou klavulanovou, ampicilin potencovaný sulbaktamem), nebo cefalosporiny 2., případně 3. generace (cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon). Vzácnější je tzv. **neenzymatická rezistence** k β -laktamům, která má specifický mechanismus daný změnou cílového místa jejich účinku. Tímto mechanismem jsou inaktivovány mimo základních aminopenicilinů také jejich potencované formy i cefalosporiny 2. generace. Spolehlivě účinné zůstávají v tomto případě pouze cefalosporiny 3. generace. V České republice se pohybuje frekvence rezistence k aminopenicilinům v průměru kolem 8–10 %, v převážné většině jde o kmeny produkující β -laktamázu. Neenzymatická rezistence je mimořádně vzácná, u původců invazivních infekcí zatím nebyla zaznamenána. Antibiotická rezistence

invazivních izolátů *H. influenzae* typu b je podrobně sledována v Národním referenční laboratoři pro antibiotika ve Státním zdravotním ústavu. Kmeny produkující β -laktamázu se vyskytovaly v posledních letech s frekvencí 12–15 %, v roce 2002 byl zaznamenán pokles na 7,3 %.

Z alternativních antibiotik užíváných pro léčbu hemofilových infekcí je vzácná rezistence k chloramfenikolu a tetracyklinům, o něco častější jsou kmeny rezistentní ke ko-trimoxazolu. Objevují se první varovné signály o narůstající rezistenci hemofilů k fluorovaným chinolonům, jejichž spotřeba v posledních letech narůstá, přestože jde o antibiotika nevhodná pro léčbu bakteriálních respiračních infekcí (neúčinnost na pneumokoky).

Současný stav rezistence H. influenzae v České republice umožňuje u běžných infekcí bezpečné použití základních antibiotik (amoxicilin) a nevyžaduje léčbu alternativními antibiotiky v první volbě, a to včetně potencovaných aminopenicilinů, cefuroximu, nových makrolidů i fluorochinolonů.

Staphylococcus aureus: Hlavní hrozbu představuje tzv. methicillin (oxacilin) rezistentní *St. aureus* (MRSA). Donedávna byl jeho výskyt vázán typicky na nemocnice, ale v několika posledních letech byly dokumentovány velmi závažné infekce vyvolané u zdravých osob tzv. komunitním MRSA s produkcí Panton-Valentinova leukocidinu (PVL), což je specifický faktor virulence, jehož prostřednictvím může *St. aureus* vyvolat např. život ohrožující, nekrotizující pneumonie komunitního původu, nebo těžké infekce měkkých tkání. Jde zatím o velmi vzácné případy, dokumentované však i v ČR. Výskyt MRSA v populaci České republiky trvale narůstá, invazivní infekce



vyvolané MRSA v posledních letech oscilují na hladině 12–14 %, což je evropský průměr. V některých evropských zemích, kde byl dosud výskyt MRSA extrémní (Velká Británie, Francie – kolem 50 % kmenů), se daří soustředěným úsilím zahrnujícím důsledné uplatňování postupů kontroly infekcí postupně výskyt MRSA snižovat (viz mapa 2 v barevné příloze). Z hlediska primární péče by měl být vždy praktický lékař informován o MRSA pozitivitě svých pacientů, jakmile přicházejí ke kontrole po hospitalizaci, případně informovat o této okolnosti zdravotnické zařízení, kam nemocného odesílá, aby mohla být neodkladně zavedena účinná opatření. Přitom nesmí být nemocnému nikdy omezována dostupnost zdravotní péče, kterou jeho zdravotní stav vyžaduje, a pacient musí být o této okolnosti i nezbytných opatřeních citlivě informován.

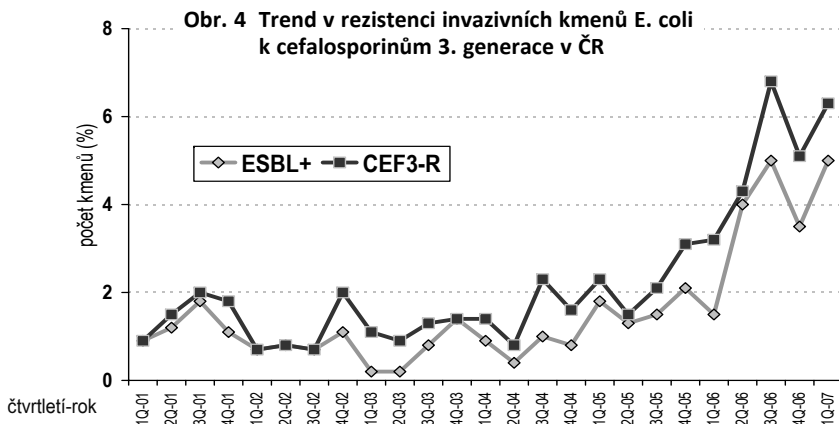
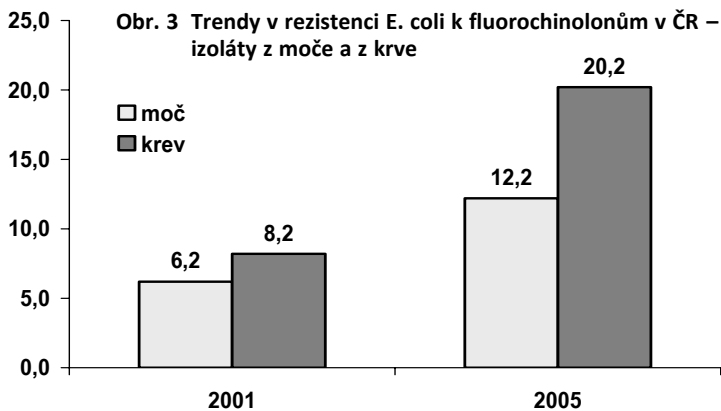
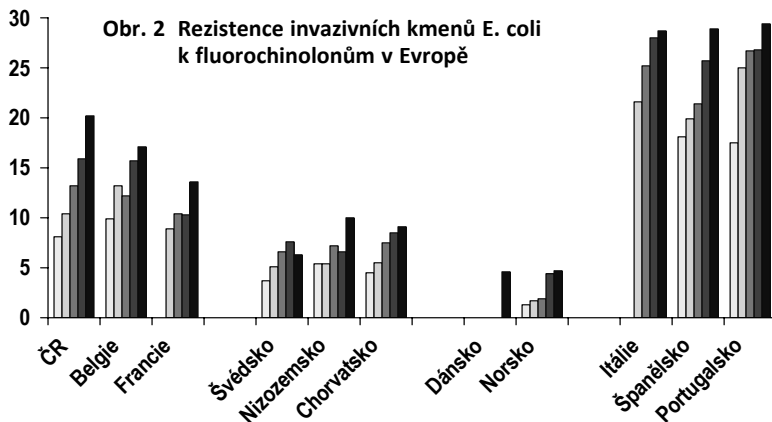
(Podrobnosti viz www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty, <http://antibiotic.ecdc.europa.eu>)

Escherichia coli: Jde o jednu z nejčastěji se vyskytujících patogenických bakterií, která vyvolává pestrou škálu komunitních i nozokomiálních infekcí, včetně septických stavů různého původu. Rezistence *E. coli* k antibiotikům je proto sledována evropským systémem surveillance EARSS od jeho počátku (ve většině zemí od roku 2000). Bohužel za těchto několik let byl dokumentován velmi rychlý vzestup rezistence invazivních kmenů *E. coli* k některým klíčovým skupinám antibiotik. Velmi strmě stoupá zejména rezistence k flurochinolonům (ciprofloxacinu). Významná část zemí se pohybuje na hladinách mezi 25 až 50 %, Českou republiku nevyjímaje. Znamená to, že jsme flurochinolony fakticky ztratili pro

úvodní (empirickou léčbu), protože riziko selhání v důsledku rezistence je příliš vysoké. V České republice jsou invazivní kmeny *E. coli* rezistentní ve 25 %, rezistence stoupla během několika let z hladiny kolem 8 %. Podle studií provedených opakovaně před několika lety je u kmenů *E. coli* izolovaných od pacientů s cystitidami léčenými v primární péči vidět podobný trend, i když zatím rezistence nedosáhla hladiny srovnatelné s invazivními infekcemi. Pro léčbu akutních cystitid se ukazuje jako velmi přínosný nitrofurantoin, který je z hlediska rezistence velmi stabilní (cca kolem 3 % kmenů je rezistentních). Rezistence ke kotrimoxazolu stoupá jen o málo méně než u fluorochinolonů. Časté chybění nitrofurantoinu na trhu akceleruje nepřímo rezistenci, protože nutí k předepisování fluorochinolonů a kotrimoxazolu.

Velmi závažný problém vzniká v posledních několika letech. Z velmi nízké úrovně náhle akceleruje vzestup rezistence invazivních kmenů *E. coli* k cefalosporinům 3. generace. Jde o typické multirezistentní kmeny, kde je k dispozici pouze léčba velmi nákladnými, parenterálními antibiotiky (karbapenemy). Zdá se, že se v tomto případě sčítají negativní důsledky nadužívání antibiotik v primární a ambulantní péči, v nemocnicích i v zemědělství.

Střevní patogeny: Nejčastějšími vyvolavateli bakteriálních průjmů jsou dnes *salmonely* a *kampylobaktery*. Jakkoliv běžný průjem této etiologie nevyžaduje podávání systémových antibiotik a vystačí se jen se symptomatickou léčbou, za určitých okolností může dojít k invazivnímu průběhu onemocnění se sepsí, případně k extra-intestinálním komplikacím, což už jsou





situace, kde jsou účinná antibiotika nezbytná. Oba původci se přenáší na člověka alimentárně, z produktů živočišného původu (vejce, drůbeží maso) a expozice antibiotikům v intenzivních chovech hospodářských zvířat tak může představovat riziko vzniku a šíření rezistence. Hlavním problémem je rezistence k fluorochinolonům, cefalosporinům či makrolidům.

V ČR proběhla před několika lety plošná studie zaměřená na rezistenci salmonel a zaznamenala jen velmi malá procenta výskytu rezistentních kmenů. V každodenní praxi mikrobiologických laboratoří je možné izolovat kampylobaktery rezistentní k fluorochinolonům nebo makrolidům, ale relevantní epidemiologické studie s tímto zaměřením zatím chybí.

Specifický problém představují onemocnění vyvolaná *Clostridium difficile* (postantibiotický průjem, pseudomembranózní kolitida, případně toxické megakolon s rizikem ruptury střeva). Přestože se jedná hlavně o onemocnění postihující hospitalizované pacienty, může se vyskytnout i v komunitě u nemocných opakovaně léčených antibiotiky.

Celosvětově se šíří nový hypervirulentní klon *Clostridium difficile* označovaný jako ribotyp 027, který způsobuje těžké formy onemocnění s vysokou mortalitou a s tendencí k epidemickému šíření. Jeho důležitou vlastností je vysoký stupeň rezistence k fluorochinolonům, jejichž vysoká spotřeba představuje specifický rizikový faktor. Zejména se jedná o riziko používání nových širokospektrých fluorochinolonů, jako je např. moxifloxacin, problémové jsou ale také všechny starší látky této skupiny.

Co očekávat od tzv. přehledů rezistence a jak s nimi pracovat v ordinaci praktického lékaře

Dobrá znalost stavu a vývoje antibiotické rezistence je důležitým podkladem pro indikaci úvodní (empirické) antibiotické léčby. Na rozdíl od lokální situace v nemocnicích, kde se může rychle měnit spektrum původců noskomiálních infekcí i jejich rezistence v místě i čase, v tzv. komunitě má epidemiologie rezistence spíše plošný charakter a mění se relativně pomalu (v řádu roků). Často je také obtížné získat na lokální úrovni dostatečný počet klinicky relevantních izolátů klíčových původců komunitních infekcí, aby měla analýza stavu v rezistenci statisticky vypovídající hodnotu.

Požadovat po lokálních laboratořích tzv. přehledy rezistence v krátkých časových intervalech (např. čtvrtletně nebo pololetně) nedává smysl a data mohou být někdy hrubě zavádějící. Pro komunitní infekce má rozhodující význam sledování rezistence jejich hlavních vyvolavatelů k esenciálním antibiotikům na národní úrovni.

V ČR existuje jedna z nejhustších a nejlépe organizovaných sítí monitorujících pracovišť (antibiotických středisek), která poskytují pravidelně data k centrálnímu zpracování v NRL pro antibiotika, která sídlí v SZÚ. Na základě těchto národních epidemiologických dat jsou potom připravovány a průběžně aktualizovány **doporučené postupy ČLS JEP** nezávislé na farmaceutickém průmyslu (k nalezení na www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty), v nichž je definován objektivní indikační prostor jednotlivých antibiotik (viz dále část o doporučených postupech). *Usuzovat na citlivost možného původce komunitní infekce z omezených lokálních údajů může být zavádějící a může vést k chybnému postupu.*



Antibiotická rezistence nejvýznamnějších bakteriálních původců komunitních infekcí k základním lékům volby (penicilin, amoxicilin, nitrofurantoin) je v ČR minimální a umožňuje proto jejich bezpečné a vysoce účinné používání v terapii.

Antibiotická rezistence k některým alternativním antibiotikům rychle narůstá (makrolidy, fluorochinolony) a v některých případech znemožňuje jejich použití v úvodní (empirické) léčbě (riziko selhání léčby fluorochinolony u močových infekcí).

Časté nadužívání některých antibiotik (makrolidy, fluorochinolony, cefalosporiny, kotrimoxazol) může vést k selekci multirezistentních kmenů bakterií, které odolávají i rezervním antibiotikům (multirezistentní *E. coli*, komunitní MRSA, *Clostridium difficile* a jiné).

ZODPOVĚDNÉ POUŽÍVÁNÍ ATB – VYSOKÁ PRIORITY NAŠEHO ZDRAVOTNICTVÍ



3. Ambulantní spotřeba antibiotik v Evropě a v ČR

Situace v Evropě

Dnes máme k dispozici mnoho zajímavých údajů o spotřebě a používání antibiotik v komunitě i v nemocnicích z různých oblastí světa. Většina antibiotik se v oblasti humánní medicíny spotřebovává v terénní ambulantní praxi, celkově mnohem menší část v nemocnicích. Země se srovnatelnou populací, epidemiologickou situací, nemocností a životním standardem vykazují paradoxně rozdílné údaje. V jediném aspektu lze nalézt shodu, a sice v korelaci mezi spotřebou antibiotik a situací v rezistenci hlavních bakteriálních patogenů. Země s tradičně vysokou spotřebou antibiotik (například Španělsko, Francie, Řecko) mají vážné problémy s rezistencí (např. pneumokoky rezistentní k penicilinu).

Naopak, v zemích s tradičně nízkou spotřebou (např. Nizozemsko, Dánsko, Německo) se antibiotická rezistence vyskytuje vzácně.

Podobně jako v případě surveillance antibiotické rezistence (projekt EARSS) organizuje Evropská unie celoevropský systém surveillance spotřeby antibiotik (*European Surveillance of Antibiotic Consumption – ESAC*). Ambulantní spotřeba antibiotik je vyjadřována v jednotkách DID (počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den). Oba tyto systémy aktuálně zastřešuje ECDC a jsou zcela nezávislé na farmaceutickém průmyslu.

Na Evropském kongresu klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ECCMID) byla v roce 2001 publikována práce belgických a dánských autorů, která analyzovala extrémní



rozdíly ve spotřebě antibiotik v primární péči mezi těmito dvěma zeměmi, které jsou srovnatelné ve většině zdravotních i demografických parametrů. V Belgii je ve srovnání s Dánskem dvojnásobná spotřeba antibiotik v primární péči. Belgičané používají minimálně základní penicilinová antibiotika (přibližně 2 % spotřeby), zatímco v Dánsku tvoří přibližně 50 % spotřeby. Autoři konstatovali, že příčiny těchto rozdílů nejsou medicínské, ale spíše společenské, kulturní a ekonomické s tím, že významnou roli hraje organizace a způsob financování zdravotnictví. V Belgii je dvojnásobný počet praktických lékařů na počet obyvatel než v Dánsku a tudíž větší konkurence mezi praktiky vedoucí k větším obavám o ztrátu klientely. V Dánsku je zároveň mnohem vyšší spoluúčast pacienta na přímé úhradě antibiotik v primární péči, takže zde existuje silná ekonomická zpětná vazba vůči laické veřejnosti, která omezuje zneužívání antibiotik.

Podíváme-li se na situaci v rozvinutých evropských zemích, lze je rozdělit do dvou skupin: Skandinávské země, Německo, Rakousko a zejména Nizozemsko mají tradičně velmi nízkou ambulantní spotřebu antibiotik (10–15 DID) a také příznivou situaci v rezistenci (např. rezistence respiračních patogenů k lékům volby pod 5 %). Problému věnují dlouhodobě velkou pozornost a rozumné používání antibiotik a kontrola rezistence jsou jednou z priorit veřejného zdravotnictví. Druhá skupina zemí je reprezentována především Řeckem, Portugalskem, Francií, Španělskem a některými dalšími zeměmi jižní Evropy, z našeho regionu například Slovenskem. V těchto zemích se dlouhodobě pohybuje spotřeba antibiotik v hodnotách nad 20 DID, v případě Řecka a Portugalska dokonce

hodně nad 30 DID, a výskyt rezistence v komunitě je extrémní (desítky procent rezistentních kmenů k lékům volby). Česká republika je strukturou obyvatelstva, způsobem života i nemocností blízká Německu a Rakousku, přesto se za posledních deset let ve spotřebě přesouvá do druhé skupiny zemí s vysokou expozicí populace antibiotikům a potenciálně vysokým výskytem rezistence.

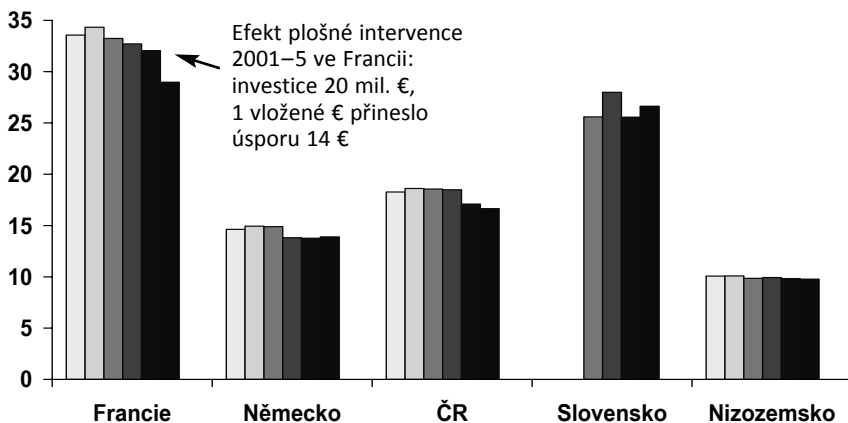
Vývoj spotřeby antibiotik v České republice od roku 1990

V našich podmínkách jsme v první polovině devadesátých let zaznamenali zásadní změnu v preskripčním chování praktických lékařů a ambulantních specialistů. Vedlo to k významné kvantitativní i kvalitativní změně ambulantní spotřeby antibiotik, která rychle narostla, aniž by byl tento vzestup objektivně odůvodnitelný. Nedošlo k žádné změně v epidemiologii běžných komunitních infekcí, které ve svých ordinacích tito lékaři řeší. Ambulantní spotřeba skokově narostla o 20 až 30 % jen mezi roky 1992 až 1994, a podobně vzrostl podíl spotřeby rezervních antibiotik, jejichž objektivní indikační prostor je minimální (makrolidy, potencionované aminopeniciliny, fluorochinolony a do jisté míry cefalosporiny).

V první polovině devadesátých let rychle narostl počet volně dostupných antibiotik, která dříve nebyla k dispozici, aniž by tuto rychlou změnu provázelo zavedení jakéhokoliv systému pro podporu racionální preskripce. Hlavní vliv tak měl hlavně intenzivní marketing farmaceutického průmyslu. Výsledkem bylo, že se v ČR během dvou až tří let změnila dosavadní velmi solidní ukazatele ambulantní spotřeby antibiotik odpovídající například skandinávským zemím



Obr. 1 Ambulantní spotřeba antibiotik ve vybraných zemích Evropy dle ESAC

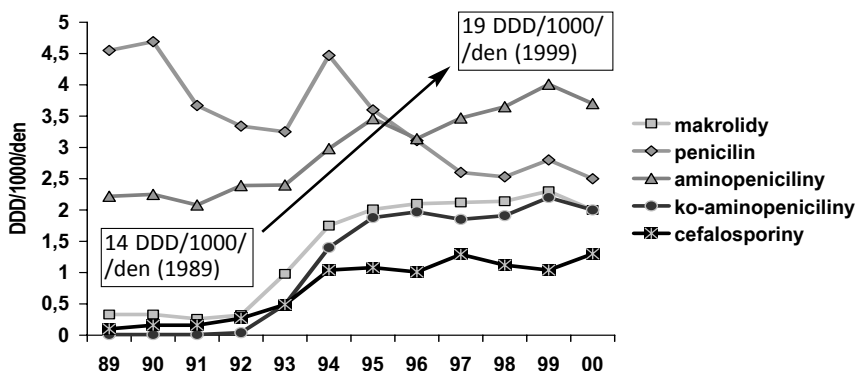


(preference základních penicilinů, minimální spotřeba širokospektrých antibiotik, kvantitativní úroveň spotřeby cca 14 definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den) do mnohem méně přijatelné podoby, blíží se parametrům zemí s velkými problémy v nadužívání.

Mezi roky 1998–2003 se podařilo zorganizovat intervenční program zaměřený na praktické dětské lékaře. Tyto

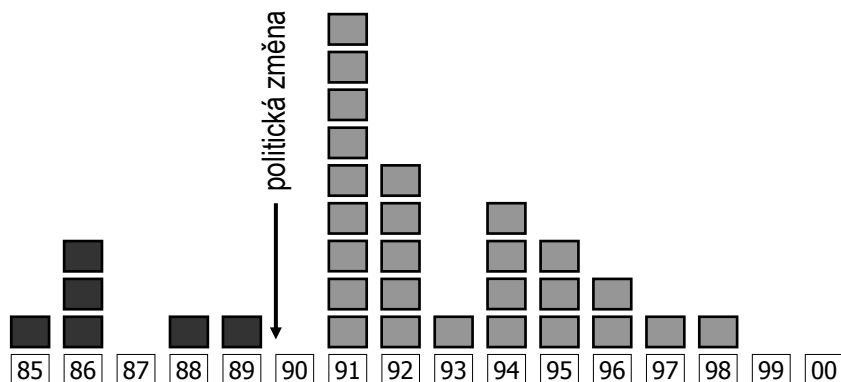
aktivity vznikaly zprvu spontánně, posléze ve spolupráci Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP s Odbornou společností pro praktické lékaře pro děti a dorost (OSPLDD). Byly založeny na rutinně prováděných preskripčních auditech, které umožnily analyzovat preskripční zvyklosti jednotlivých lékařů, identifikovat důvody nevhodných indikací a poskytnout podklady i motivaci pro změnu. Většina dětských lékařů zúčastněných v tomto

Obr. 2 Vývoj ambulantní spotřeby hlavních skupin antibiotik v devadesátých letech





Obr. 3 Zavádění nových antibiotik na trh po roce 1990



projektu podstatně zlepšila preskripci antibiotik během pouhých dvou let. Výsledky projektu byly využity pro další vzdělávací aktivity, kdy proběhla během roku 2002 šňůra nezávislých seminářů, oficiálně garantovaných OSPLDD, ve všech regionech České republiky. Při několika příležitostech se také podařilo oslovit širokou veřejnost ve sdělovacích prostředcích. I když toto úsilí nebylo zřejmě jedinou příčinou, v následujících několika letech ambulantní spotřeba antibiotik klesala z hodnot kolem 20 definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den (PID) k 16 PID. Důležité je, že se podařilo zvrátit strmě narůstající rezistenci *Streptococcus pyogenes* k makrolidům a rezistence pneumokoků k penicilinu je dlouhodobě velmi nízká.

Uvedený program byl jednorázově podpořen jako projekt kvality zdravotní péče Ministerstvem zdravotnictví. Systematická podpora pro plošné a trvale probíhající intervence ve prospěch zlepšování preskripce však stále chybí a ukazatele spotřeby i rezistence tak v posledním období znovu postupně narůstají.

Makrolidová rezistence pyogenních streptokoků a spotřeba makrolidových antibiotik je velmi dobrým příkladem, že systematické úsilí zaměřené na omezení nadužívání antibiotik může zvrátit nepříznivé trendy v rezistenci. Je to ale možné pouze tehdy, pokud je takto koncipovaný program plošný a dlouhodobý. Krátkodobé intervence sice mohou být účinné, jejich efekt je ale časově omezený, a nejsou-li trvale podporovány, situace se znovu rychle zhoršuje. Dnes jsou k dispozici důkazy pro toto tvrzení. V Belgii se podařilo během několika let činnosti systematického, celonárodního programu podporovaného a financovaného vládou, významně omezit nadužívání antibiotik a specificky snížit spotřebu makrolidů. Rezistence *Streptococcus pyogenes* poklesla během několika let z 16 % na 2 % a na této hodnotě dlouhodobě zůstává. V České republice byla úroveň rezistence v druhé polovině devadesátých let prakticky shodná (16 %) a časově omezená intervence zaměřená na zlepšení preskripce u praktických dětských lékařů dokázala snížit rezistenci k 9 %. Protože se kvůli nezájmu

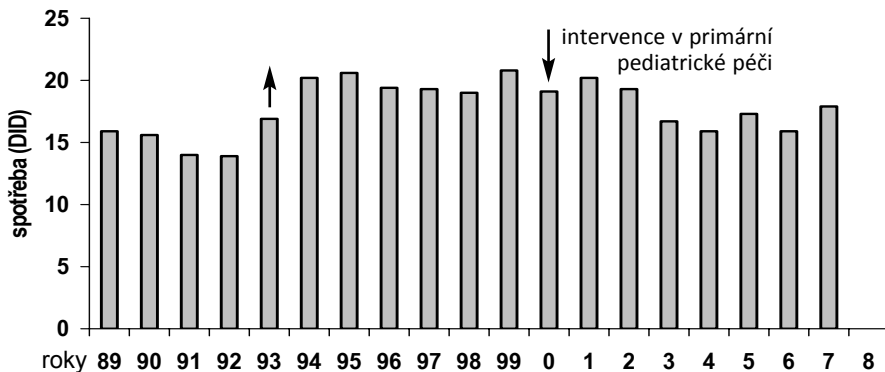


vlády i zdravotních pojišťoven nepodařilo zajistit dlouhodobé a plošné aktivity podporující racionální preskripci antibiotik, spotřeba makrolidů znovu rychle stoupla, dokonce na mnohem vyšší úroveň než tomu bylo před intervencí. Rezistence pyogenních streptokoků proto v posledních letech znovu nezadržitelně stoupá nad 12 %

a negativní trend je pozorován také u pneumokoků.

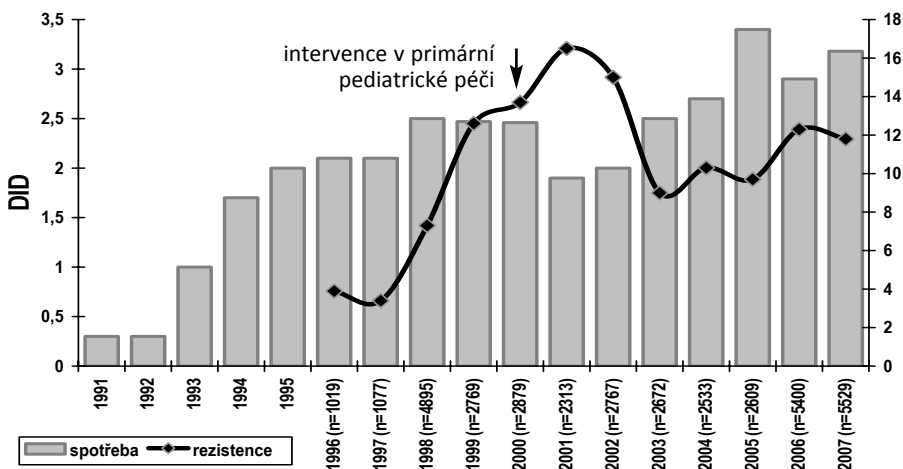
Nadužívání antibiotik má podstatné ekonomické důsledky. Na základě provedených preskripčních analýz lze odhadovat, že nevhodná preskripce antibiotik reprezentuje každoročně finanční objem 1 až 1,5 miliardy Kč.

Obr. 4 Vývoj celkové ambulantní spotřeby antibiotik v ČR do roku 2007



Obr. 5 Vývoj spotřeby makrolidů a rezistence Streptococcus pyogenes v ČR

(Urbášková P, et al. Postgrad Med 2004)





4. Nejčastější faktory ovlivňující nadužívání ATB v primární péči

Pokud by mělo být účinné a dlouhodobě omezováno nadužívání antibiotik, je třeba především znát jeho příčiny, které mohou být různě významné v různých zemích, protože mentalita a zvyklosti laické veřejnosti, pacientů i předepisujících lékařů jsou rozdílné, také kulturní, socioekonomické tradice dané společnosti mají v této oblasti prokazatelný vliv. *V každém případě je účinné, klinicky i epidemiologicky bezpečné používání antibiotik společnou zodpovědností lékaře i pacienta.*

Profesionalita lékaře, úroveň jeho vzdělání: Kvalitní vzdělávání v oblasti správné antibiotické léčby, antibiotické politiky a prevence antibiotické rezistence je nezbytné pro dobrou odbornou úroveň předepisujících lékařů. Od pregraduálního přes postgraduální až po kontinuální vzdělávání je jisté v této oblasti co zlepšovat, zejména pokud jde o koordinaci vzdělávání a zdůraznění objektivních priorit národní antibiotické politiky.

Dostupnost srozumitelných a objektivních informací: Tento faktor má zásadní význam. Zajistit dostupnost srozumitelných a objektivních informací, podle nichž by byla antibiotika správně předepisována, se zdá být mimořádně obtížné. Mezi lékaři koluje nepřehledné množství materiálů různorodé provenience a mnohdy problematické kvality, které vytvářejí nepřehledné informační prostředí, v němž se mnohdy nelze dobře vyznat. Jedním z nejobtížněji řešitelných problémů je proto zajištění dostatečné autority objektivních doporučených postupů

založených na důkazech a trvalá podpora compliance předepisujících lékařů při jejich implementaci v praxi. Potkává se zde zejména zodpovědnost profesních organizací, státu, předepisujících lékařů i specialistů v oblasti antimikrobiální terapie. Poslední kategorie je možná zvláště důležitá, protože tito experti jsou předmětem zájmu marketingových aktivit průmyslu při propagaci konkrétních přípravků, kdy oslovují předepisující lékaře z „nezávislých pozic“, a informace nepřichází přímo od zaměstnanců firem.

Obava z komplikací, snaha „neudělat chybu“: Tento faktor má určitě zásadní význam. Je zřejmé, že předepsání antibiotika není nijak složitý úkon a zvládne ho určitě i čerstvý absolvent lékařské fakulty. I když stav pacienta objektivně indikaci antibiotické léčby nevyžaduje, až na výjimky neadekvátně předepsané antibiotikum nemocného nepoškodí. Antibiotická rezistence je fenomén, o kterém se sice mluví, ale v každodenní praxi zůstávají jeho důsledky dlouho nepozorovány. Velkou zkušenost vycházející z podrobných znalostí však vyžaduje umění *jak a kdy správně antibiotika nepředepisovat.*

V této souvislosti je třeba zdůraznit význam a dostupnost specifických, snadno proveditelných diagnostických testů, které pomohou v rozlišení bakteriální a virové etiologie přímo v ordinaci praktického lékaře. Jejich výsledky jistě musí být správně interpretovány, ale zkušený praktik je dokáže dobře využít pro zpřesnění



diagnózy infekčního onemocnění i indikace antibiotické léčby.

Nátlak pacienta, případně rodičů, obava ze ztráty klientely: Tento faktor má různý význam podle mentality obyvatel té které země. Ukazuje se, že například ve Francii hraje velmi podstatnou roli, když pacient přicházející do ordinace automaticky očekává předepsání antibiotika, jakkoliv má třeba jen běžné nachlazení. Podle některých studií je v této zemi návštěvnost v ordinacích primární péče pro běžné nachlazení vysoká a pacienti odcházejí v přibližně 50 % případů s předepsaným antibiotikem, i když průběh tohoto banálního virového onemocnění nemůže ovlivnit. Zcela odlišná je situace například v Německu nebo Nizozemsku, kde tito pacienti lékaře většinou nenavštěvují, a pokud ano, je preskripce antibiotik zcela výjimečná. V ČR se nejspíše pohybujeme někde mezi těmito póly, řada praktických lékařů uvádí nátlak pacienta jako významný důvod, který je přiměje k předepsání antibiotika. V auditech, které byly provedeny u praktických dětských lékařů v letech 2001 a 2002, byl tento důvod uváděn méně často, nátlakem rodičů bylo ovlivněno asi 4 až 5 % všech indikací.

Důležitým faktorem může být i obava ze ztráty klientely, kdy nespokojený pacient změni kvůli nepředepsání antibiotik svého praktického lékaře.

Široká a neomezená dostupnost antibiotik: Dnes je celosvětově akceptováno, že správná praxe v používání antibiotik vyžaduje určitou míru regulace jejich preskripce. Jde o konsensuálně akceptovaná opatření v rámci restriktivní, nikoliv represivní antibiotické politiky. *Jakákoliv represe je demotivující a musí být v systému ovlivňování kvality preskripce důsledně*

eliminována. Promyšlené nastavení pravidel pro předepisování některých rezervních nebo epidemiologicky rizikových skupin antibiotik je nutné, přitom musí být zachována dostupnost základních léků volby v zájmu účinné a bezpečné terapie infekcí.

Potřeba použít „moderní a zaručeně účinný lék“: Jde spíše o psychologický faktor, který může hrát roli u méně zkušených lékařů. Je zřejmé, že může vést k polypragmatickým postupům, které jsou rizikové z hlediska akcelerace vzestupu rezistence. V této souvislosti je dobré zmínit některé zvláštnosti farmakoekonomiky antibiotik, jejímž principem je dosažení optimálního výsledku léčby při vynaložení rozumných nákladů. Použití nákladnějšího léku je farmakoekonomické, pokud prokazatelně vede k rychlejšímu uzdravení a příznivě ovlivní kvalitu života nemocného, než by tomu bylo při použití levnější léčebné varianty. Pohled na farmakoekonomiku antibiotik však není zdaleka tak jednoznačný. Empirické a polypragmatické používání širokospektrých léků se „zaručenou“ účinností může být po určitou dobu úspěšné i za cenu vyšších nákladů ve srovnání s cílenou léčbou, která vyžaduje použití složitějšího diagnostického algoritmu včetně průkazu původce infekce mikrobiologickým vyšetřením. Pokud však zakalkulujeme do nákladů ekologické nežádoucí účinky širokospektrých antibiotik a zejména důsledky následně vzniklé rezistence (nárůst morbidity i mortality, prodloužení hospitalizace, nárůst nákladů na rezervní antibiotika), ukazuje se, že cílená léčba s maximálním využitím základních léků volby je z dlouhodobého hlediska farmakoekonomická i při započtení všech nákladů na související diagnostická vyšetření



včetně monitorování antibiotické rezistence.

Doporučení specialisty: Podle dostupných preskripčních analýz je mnohdy přístup některých ambulantních specialistů k preskripci antibiotik ve srovnání s praktickými lékaři polypragmatictější. Pro praktika je pak obtížné zpochybnit doporučení specialisty, i když je oprávněně přesvědčen o racionalitě vlastního postupu. Ambulantní specialisté sice předepíší z kvantitativního hlediska řádově méně antibiotik než praktičtí lékaři, díky nadřazené hierarchii jejich preskripčních doporučení však mohou významně ovlivňovat preskripční zvyklosti ve spádu své působnosti. Podobně mohou působit doporučení lůžkových pracovišť. Ukazuje se, že účinná podpora racionální preskripce antibiotik musí zahrnovat i tyto skupiny lékařů, jinak má jen dílčí výsledky.

Způsob úhrady antibiotik, ekonomická zpětná vazba: Na první pohled se zdá být ekonomická zpětná vazba důležitá pro regulaci preskripce. V praxi se ale ukazuje, že vztahy mezi financováním léků a preskripčními přístupy zdaleka nejsou jasné. Z naší zkušenosti v ČR se ukazuje, že například zavedení kapitační platby a finančních limitů zdravotních pojišťoven mělo na celkovou ambulantní spotřebu antibiotik minimální, nebo spíše žádný vliv, i když třeba ovlivnilo preskripci v jiných lékových skupinách. Ekonomická regulace neovlivnila ani trvalé zvyšování preskripce nákladných antibiotik, která jsou objektivně nejčastěji nadužívána (makrolidy, potencované aminopeniciliny, cefalosporiny, a jiné), kdy se zdá být marketing farmaceutického průmyslu nesrovnatelně silnějším faktorem. Podle předběžných údajů za rok 2008, kdy byly zavedeny

finanční spoluúčasti pacientů, došlo k poklesu návštěvnosti v ordinacích, ale překvapivě narostla ambulantní spotřeba antibiotik.

Je zjevné, že samotná finanční regulace není pro zlepšení preskripce antibiotik účinná a musí být provázena speciálními programy pro podporu racionální preskripce.

Společenské a kulturní tradice: V Evropě i jinde ve světě byly provedeny velmi zajímavé studie, které hodnotily vliv společenských a kulturních faktorů na nadužívání antibiotik. Tyto faktory nemají medicínskou povahu, mohou však mít zásadní vliv. Jako příklad lze uvést velké rozdíly mezi zeměmi s protestantskou (Skandinávie, Nizozemsko) a katolickou náboženskou tradicí (Francie, Španělsko, Portugalsko). Z těchto pravidel existují výjimky (například převážně katolické Rakousko s velmi nízkou ambulantní spotřebou), ale při hledání možností pro ovlivnění nevhodné preskripční praxe i pro oslovení laické veřejnosti je třeba s podobnými parametry počítat.

Marketingové kampaně a reklama farmaceutických firem: Světový farmaceutický průmysl má své obchodní priority, které dnes nabývají globálního charakteru. Tato pragmatická skutečnost často koliduje s principy lokálního a regionálního přístupu k používání antibiotik v závislosti na místní epidemiologické situaci a zejména na situaci v antibiotické rezistenci. Výskyt rezistence může být v různých oblastech světa odlišný od tzv. „velkých trhů“, jako jsou Spojené státy, velké západoevropské země, Japonsko apod., které však rozhodujícím způsobem ovlivňují priority světového obchodu s antibiotiky. Někteří výrobci se snaží uplatnit nové léky na trhu menších zemí s příznivou situací



v rezistenci dříve, než by to bylo nezbytné. Tyto léky přitom byly vyvinuty cíleně pro léčbu určitých rezistentních infekcí v oblastech, kde představují skutečný problém.

Zdá se, že pro výrobce není důležité dlouhodobé zachování účinnosti inovovaných léků pro období, kdy se v regionech s dosud příznivým výskytem rezistence situace změní. Pravděpodobně proto, že pro úspěšnou obchodní realizaci daného léku na trhu existují časové limity. Naopak, některé problematické účinné látky, které se dostaly ve vůdčích obchodních oblastech za svůj zenit, nebo zde nenalezly větší uplatnění, mohou být předmětem intenzivních reklamních kampaní v menších zemích s „nenасыceným“ trhem. Většina států střední a východní Evropy prožila podobné kampaně v průběhu minulého desetiletí a do určité míry je zažíváme dále. Antibiotický „boom“ u nás přinesl mnoho dobrého z hlediska dostupnosti kvalitních léků, které jsme dříve neměli k dispozici, které však potřebujeme převážně v přesně vymezených situacích, nikoliv pro běžné používání. Současně jsme byli v některých případech vystaveni reklamě, propagující razantně antibiotika s minimálním terapeutickým prostorem, pokud jde o jejich použití jako léků volby. Někdy se jednalo o potenciálně rizikové látky z hlediska selekce rezistence, což se posléze skutečně projevilo. Důsledkem obchodně úspěšné reklamy je obvykle vytvoření mnohem většího prostoru pro používání daného antibiotika ve srovnání s prostorem vymezeným medicínou založenou na důkazech.

Pokud se jeví obchodní strategie výrobců antibiotik z odborného hlediska jako kontroverzní, je třeba uvážit, že vývoj nových účinných látek je nákladný a možnosti pro jejich uplatnění na trhu jsou omezené. Toto dilema se netýká zdaleka jenom nás, ale představuje celosvětový problém. O jeho rozsahu svědčí i to, že aktuální švédské předsednictví v Radě EU řešilo téma deficitu nových antibiotik na politické úrovni a připravuje k tomuto tématu Závěry Rady EU.

V mnoha oblastech světa je situace v rezistenci vážná a účinná léčba infekcí vyžaduje vývoj zcela nových antibiotik, nejenom modifikace stávajících účinných látek. Prioritním zájmem výrobce je samozřejmě ekonomický benefit. Rozumné a střídme používání antibiotik v zájmu zachování široké škály účinných léků je zdravotnickou a veřejnou prioritou, nepřináší však při současných tvrdých podmínkách na farmaceutickém trhu obchodní úspěchy. To je pragmatické konstatování jednoduché skutečnosti, kterou je třeba přijmout.

Mnohem složitější je vytvoření průhledných a eticky přijatelných vztahů mezi odbornou veřejností a farmaceutickým průmyslem, aniž by došel úhony dlouhodobý veřejný zájem, ať už jej definujeme z hledisek zdravotnických nebo ekonomických. Tyto vztahy jsou vždy určovány převážně nepsanými pravidly a jejich úroveň je závislá na stavu etického a právního povědomí ve společnosti. Není překvapivé, že možnosti, které dané společenství poskytuje nebo alespoň toleruje, bývají obvykle využity.



5. ATB volby pro léčbu nejčastějších bakteriálních infekcí v ordinaci PL

Průznivá situace v rezistenci bakteriálních respiračních patogenů v komunitě umožňuje v České republice bezpečně a účinně používat základních penicilinů, podobně jako je tomu například ve Skandinávii nebo některých dalších zemích. Přesto jsou současné trendy spíše opačné a antibiotika jako je penicilin V nebo amoxicilin z terapie v primární péči mizí. Podobná je situace v případě nitrofurantoinu, který dokonce z nabídky na našem trhu několikrát vypadl. Jedním z důvodů jistě bude, že tyto „staré“ léky nejsou v zásadě podporovány marketingem výrobců a nejsou obchodně příliš zajímavé. Náhradou za ně jsou mnohem nákladnější, ale také epidemiologicky riziková antibiotika jako jsou makro-

lidy, flurochinolony, aminopeniciliny s inhibitory β -laktamáz, případně cefalosporiny. Další text uvádí základní indikační profil výše uvedených léků volby dobře použitelných ve většině případů komunitních infekcí dýchacího i močového ústrojí, s nimiž se praktický lékař běžně setkává ve své ordinaci.

Penicilin: Hlavní indikací penicilinu je akutní tonsilofaryngitida vyvolaná pyogenním streptokokem. Rezistence k němu dosud nebyla popsána, jeho účinnost je vynikající, má i velmi dobrý eradikační potenciál, podává-li se v dostatečných dávkách, ve správných intervalech a po správnou dobu. Jedinou okolností pro použití alternativní léčby (makrolidy) je alergie.

Fenoxymethylpenicilin (penicilin V)

Skupina: Acidostabilní peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem

Způsob účinku: Inhibice syntézy buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBP). Je rozkládán penicilinázou a dalšími β -laktamázy bakterií.

Spektrum účinku: In vitro jako penicilin G. Vzhledem k nižším plazmatickým vrcholovým hladinám než penicilin G (1–2 mg/l) je klinická účinnost omezena pouze na *Streptococcus pyogenes* a jiné dobře citlivé bakterie (orofaryngeální anaeroby, *Borrelia spp.*).

Indikace: Indikace volby – Streptokoková tonzilofaryngitida; infekce ústní dutiny a stomatologické infekce. **Indikace alternativní** – Alternativně prokainpenicilinu u profylaxe revmatické horečky a středně těžkých streptokokových infekcí měkkých tkání. **Další indikace:** K dokončení počáteční parenterální aplikace benzylopenicilinu, případně prokainbenzylpenicilinu; Lymeská borelióza (erythema chronicum migrans) u dětí.

Dávkování: [250 mg je ekvivalentních 440 000 IU (respektive 500 000 IU je ekvivalentních 329 mg)] **Obvyklá dávka** – Dospělí: 0,8 MIU (nebo 500 mg) každých 6 hodin nebo 1,2–1,5 MIU (nebo 750 mg) každých 8 hodin, děti 20 kIU/kg (nebo 10–12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (nebo 15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin. Pevné lékové formy jsou určeny pro dospělé a děti starší 3 let. **Způsob podání** – Perorálně s jídlem. **Interval** – Terapeuticky každých 6–8 hodin, profylakticky každých 12 hodin. **Délka podání** – Nemá-li uvedeno jinak, pak 48–72 hodin po poklesu teploty a ústupu známek infekce.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby: Streptokoková faryngitida – Dospělí 2,4 MIU (nebo 1250–1500 mg) denně ve 4 dílčích dávkách po 6 hodinách nebo 3,6–4,5 MIU (nebo 2000–2500 mg) denně ve 3 dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 20 kIU/kg (nebo



10–12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (nebo 15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin po dobu 10 dnů. **Lymeská borelióza** (*erythema migrans*) – Děti 25–30 kIU/kg (nebo 15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin po dobu 3 týdnů. **Dokončení parenterální léčby aktinomykózy** – Dospělí 0,8 MIU (nebo 500 mg) každých 6 hodin po 6–12 měsících. **Profylaxe revmatické horečky** – Dospělí i děti 0,4 MIU (nebo 250 mg) každých 12 hodin dlouhodobě.

Amoxicilin. Jde o základní antibiotikum (lék volby) pro léčbu akutní bakteriální sinusitidy, otitis media a komunitní pneumonie (podrobnosti na www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty). Umožňuje bezpečné používání vyšších dávek, které účinně zasahují i pneu-

mokoky se sníženou citlivostí k penicilinu.

Pro ambulantní léčbu lehké formy bakteriální komunitní pneumonie je optimálním řešením, pokud se dává v 8hodinovém intervalu, alespoň 50 až 70 mg/kg a den.

Amoxicilin

Skupina: Širokospektré aminopeniciliny

Způsob účinku: Inhibice syntézy buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PPB). Je rozkládán penicilinázou a β-laktamázi bakterií.

Spektrum účinku: Jako ampicilin, má však vyšší účinnost na salmonely a nižší na shigelly. K léčbě shigelových infekcí je nevhodný také pro kompletní absorpci z GIT. Je účinnější než penicilin nebo ampicilin na pneumokoky s intermediární citlivostí k penicilinu.

Indikace: **Indikace volby** – Empirická léčba komunitních bakteriálních respiračních infekcí (akutní otitis media, akutní sinusitida, bronchopneumonie, pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy). Profylaxe anthraxu po expozici aerosolu s prokázanou přítomností *Bacillus anthracis*. K dokončení iniciální léčby anthraxu penicilinem G. Profylaxe infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů. **Indikace alternativní** – Alternativa ko-trimoxazolu u komunitní nekomplikované močové infekce. Alternativa ko-trimoxazolu nebo fluorochinolonu u salmonelové infekce s těžkým průběhem, nebo u osob s imunodeficitem. Akutní nekomplikovaná kapavka. **Další indikace** – Eradikace *Helicobacter pylori* (v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy, a obvykle s dalším antibiotikem).

Dávkování: **Obvyklá dávka** – Dospělí 0,75–1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 50–90 mg/kg/den v dílčích dávkách každých 8 hodin. **Způsob podání** – Orálně. **Interval** – 8 hodin. **Délka podání** – Není-li uvedeno jinak, pak 48–72 hodin po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby

Středně závažné respirační infekce: 500–750 mg každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů.

Komunitní pneumonie: 1–1,5 g každých 8 hodin po dobu 10 dnů.

Akutní otitis media: 0,75–1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 75–90 mg/kg/den ve 3 dílčích dávkách po 8 hodinách po dobu 7–10 dnů.

Akutní nekomplikovaná močová infekce u žen: 0,25–0,5 g každých 8 hodin po dobu 5–7 dnů, nebo celkem dvě dávky 3 g podané v odstupu 12 hodin.

Salmonelové infekce: 0,5–0,75 g každých 8 hodin po dobu 2–3 dnů.

Součást komplexní eradikační terapie *Helicobacter pylori*: 1 g každých 12 hodin (v kombinaci s dalším antibiotikem nebo chemoterapeutikem a inhibitorem protonové pumpy) po dobu 5–7 dnů.



Profylaxe a sekvenční terapie anthraxu po počáteční parenterální léčbě: 500 mg každých 8 hodin po celkovou dobu léčby 60 dnů.

Akutní nekomplikovaná kapavka u kmene s potvrzenou citlivostí: Dospělí 3 g jednorázově, děti: 50 mg/kg jednorázově.

Profylaxe infekční endokarditidy před chirurgickým výkonem v lokální anestezii: 3 g, děti starší 1 měsíce 50 mg/kg 1 hodinu před výkonem.

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

Nitrofurantoin. Z hlediska rezistence se jedná o dlouhodobě stabilní chemoterapeutikum, používané sice několik desítek let, ale rezistence *E. 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 nitrofurantoinu. Hlavní potíž však spočívá v jejich opakovaných výpadech na trhu.



6. Nejčastěji nadužívaná ATB v každodenní praxi a jejich objektivní indikace

Nadužívání antibiotik je podle dosud provedených studií relativně častý problém i v České republice. Odhaduje se, že v segmentu primární péče je předepsáno kolem 50 % antibiotik chybně, především pro akutní respirační infekce. Situace jinde v Evropě je podobná, liší se pouze kvantitativně. Z údajů získaných preskripčními audity a analýzou ambulantní spotřeby antibiotik vyplývá, že antibiotika jsou zbytečně předepisována nejenom příliš často, ale velmi nevhodná je také struktura preskripce, kdy jsou frekventně indikovány alternativní a také nákladné léky, jejichž spektrum je zbytečně široké a jejich časté používání

je spojeno s vysokým rizikem vzniku a šíření rezistence. Zdá se, že právě struktura preskripce je nejvíce zranitelná marketingem farmaceutického průmyslu, zatímco celkové indikace antibiotické léčby jako takové jsou závislé méně. V následujícím textu jsou diskutovány tři nejproblémovější skupiny často nadužívaných antibiotik v konfrontaci se správnou praxí, jak je definována Konsensem používání antibiotik ČLS JEP (kompletní informace jsou k dispozici na www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty).

Jedná se o aminopeniciliny kombinované s inhibitory β -laktamázy, makrolidy, azalidy a fluorochinolony.



Aminopeniciliny s inhibitory β -laktamáz: Jedná se o jednu z nejčastěji předepisovaných skupin antibiotik, dlouhodobě propagovanou intenzivním a dobře promyšleným marketingem. Jejich 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 amoxicilinu, který může být navíc optimálněji dávkován, aby mohla být dosažena dávka v rozmezí 70–90 mg/kg a den. Toto dávkování umožňuje pouze podávání v osmihodinovém intervalu. Preskripční analýzy ukázaly, že většina podání amoxicilinu s klavulanátem nedosahuje ani dávky 50 mg/kg a den, kterou je třeba považovat za nepodkročitelné minimum. Většina indikací se přitom velmi pravděpodobně týká virových respiračních infekcí. Odhad objektivních indikací se může pohybovat kolem 10 až 15 % současné preskripce, což mimo jiné reprezentuje potenciál zásadních úspor. Z hlediska rezistence je kombinace

s inhibitory β -laktamázy zcela neúčinná u pneumokoků rezistentních k penicilinu, jejichž rezistence není podmíněná produkcí β -laktamázy, ale jedná se o jiný mechanismus. Nízký stupeň rezistence může být naopak dobře překonán vysoko dávkovaným amoxicilinem.

Etiopatogenetická úloha hemofilů je často přeceňována, reálně vyvolávají jenom menšinu bakteriálních respiračních infekcí a navíc je u nich dosud produkce β -laktamázy relativně vzácná. Častým producentem je naopak *Moraxella catarrhalis*, která se však účastní na etiologii respiračních infekcí vzácně. Aminopeniciliny s inhibitory β -laktamáz jsou tedy typické alternativní léky, které se používají při prokázané rezistenci původce k amoxicilinu podmíněné enzymaticky, což může být i případ některých močových infekcí (*Escherichia coli* je rezistentní k aminopenicilinům asi v 50 %). Pokud nemůže být podán nitrofurantoin, jsou tato antibiotika vhodnou alternativou, spolu s cefalosporiny 2. generace. Beta-laktamy mají v této situaci určitě přednost před fluorochinolony.

Objektivní indikace aminopenicilinů s inhibitory β -laktamázy podle Konsensu používání antibiotik ČLS JEP

(www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty)

Ko-amoxicilin (amoxicilin/kyselina klavulanová)

Indikace

Indikace volby perorálně: Profylaxe nebo léčba lokalizované infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem v ambulantní praxi.

Další indikace perorálně: Otitis media, sinusitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy způsobené β -laktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae*, případně *Moraxella catarrhalis*. Infekce močových cest způsobené kmeny produkujícími inhibovatelnou β -laktamázu.

Další indikace injekčně: Středně těžké smíšené infekce vzniklé v komunitě (infekce po kousnutí zvířetem nebo člověkem, smíšené gynekologické nebo nitrobráňní infekce, infekce kostí, kůže a měkkých tkání jako např. diabetická noha, komunitní aspirační pneumonie). Profylaxe v chirurgických oborech.



Dávkování

Obvyklá dávka: Uvedené obvyklé dávky kombinovaného přípravku amoxicilinu s kyselinou klavulanovou přibližně odpovídají nejnižší požadované dávce amoxicilinu 50 mg/kg/den. Konstantní poměr složek amoxicilin+klavulanová kyselina v kombinovaném přípravku neumožňuje zvýšit dávku amoxicilinu bez nežádoucího zvýšení obsahu kyseliny klavulanové. Nelze-li vyloučit pneumokokovou etiologii, je tato dávka amoxicilinu nedostatečná a je nutné ji doplnit přidáním samotného amoxicilinu, u parenterálního podání přidáním samotného ampicilinu.

Perorálně dospělí a děti nad 40 kg 500–875 mg amoxicilinu (tj. 625 mg–1 g kombinovaného přípravku) každých 8 hodin. U dětí do 1 roku věku 125 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 156 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu). U dětí do 3 let věku 250 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 312 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu), nebo u dětí do 40 kg hmotnosti 250–500 mg amoxicilinu (tj. 375–625 mg kombinovaného přípravku).

Injekčně dospělí 1,2 g kombinovaného přípravku každých 8 až 6 hodin, výjimečně lze podat až 7,2 g při nepřekročení jednotlivé dávky 1,2 g; děti s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg 0,6 g kombinovaného přípravku každých 8 hodin, děti starší 3 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 4 kg 30–55 mg/kg kombinovaného přípravku každých 12 hodin, s tělesnou hmotností vyšší než 4 kg 30–55 mg/kg kombinovaného přípravku každých 8 hodin. Dávku aminopenicilinu lze zvýšit pouze přidáním potřebného množství ampicilinu.

Profylakticky v chirurgii: Dospělí 1,2 g kombinovaného přípravku při úvodu do anestezie, při déletrvajícím zákroku se za 4 hodiny aplikuje další dávka. Ve zcela výjimečných případech lze pokračovat v další aplikaci po skončení výkonu ve standardních intervalech 8 až 6 hodin dle hmotnosti pacienta (implantace umělé chlopně).

Způsob podání: Perorálně nebo nitrožilně.

Interval: 8 až 6 hodin

Délka podání: Nemá-li uvedeno jinak, pak 48–72 hodin po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění, profylaxe po kousnutí 3–5 dnů.

Sultamicilin (ampicilin/sulbactam)

Indikace

Indikace volby: Není lékem volby.

Další indikace: Nekomplikované, méně závažné infekce respiračního traktu (otitis media, sinusitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy) způsobené β -laktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae*, případně *Moraxella catarrhalis*. Profylaxe nebo léčba infekcí po kousnutí člověkem nebo zvířetem. Nekomplikované infekce dolních močových způsobené kmeny produkujícími inhibovatelnou β -laktamázu.

Dávkování

Obvyklá dávka: Dospělí obvykle 750–1500 mg každých 12 hodin, u nekomplikovaných infekcí močových cest 375 mg každých 12 hodin nebo 2,25 g jednorázově; děti s tělesnou hmotností nižší než 30 kg 25 mg/kg každých 12 hodin.

Způsob podání: Perorálně.

Interval: 12 hodin.

Délka podání: 48–72 hodin po poklesu teploty a ústupu známek infekce.



Makrolidy a azalidy. Tato epidemiologicky velmi riziková skupina antibiotik je nadužívána podobně často jako předchozí a její předepisování je dlouhodobě podporováno intenzivním marketingem. Hlavním marketingovým argumentem jsou obvykle infekce vyvolané tzv. atypickými patogeny (mykoplasmata, chlamydie). Podle seriózních studií je však jejich etiologický podíl omezený (pokud se sezonně nezvyšuje výskyt mykoplazmových pneumonií), většina běžných infekcí, které vyvolávají, má samoúdržavný charakter. Jedinou oprávněnou indikací může být atypická pneumonie. Avšak, až na výjimky, nejsou ani tady makrolidy a azalidy považovány za léky volby a přednostně by měl být podán doxycyklin. Nevhodné je podávání makrolidů u akutních tonsilofaryngitid, pokud se nejedná o pacienta s alergií k β -laktamům (lékem volby je penicilin). Rezistence pyogenních streptokoků k makrolidům vzniká velmi rychle. Makrolidy a azalidy jsou

potentními selektory MRSA. Azitromycin je sice aplikován pohodlně, má však jen omezený eradikační potenciál a jeho subinhibiční koncentrace ve tkáních přetrvávají velmi dlouho, což předurčuje riziko selekce rezistentních kmenů. Podle provedených preskripčních analýz se většina makrolidů reálně podává u akutních respiračních infekcí virové etiologie, kde není vůbec indikována antibiotická léčba. Podíl oprávněných indikací makrolidů lze odhadovat přibližně na 15 až 20 % současného stavu. Přitom ale jejich podíl na celkové ambulantní spotřebě v ČR trvale narůstá.

Skupina těchto antibiotik má téměř identické spektrum účinnosti na citlivé mikroby a jejich vliv na mikroflóru člověka i prostředí se sčítá. V zájmu zachování jejich účinnosti je proto nezbytné striktní dodržování specifických indikací.

Objektivní indikace nejčastěji používaných makrolidů a azalidů podle Konsensu používání antibiotik ČLS JEP

(www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty)

Azithromycin

Indikace

Indikace volby: Není lékem volby.

Indikace alternativní: Alternativa erythromycinu u komunitních a atypických pneumonií, respiračních chlamydiových a mykoplazmatických infekcí, tonzilofaryngitidy způsobené *Arcanobacterium haemolyticum*, bacilární angiomatózy.

Alternativa erythromycinu u empirické léčby pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplazmových nebo chlamydiových infekcí, zejména u mladých dospělých, s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo imunokompromitovaných osob, kde použití monoterapie může být nedostatečné.

*Alternativa penicilinu (při přecitlivělosti k penicilinům) u streptokokové tonzilofaryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených *S. pyogenes*.*

Alternativa amoxicilinu (při přecitlivělosti k penicilinům) u infekcí dýchacích cest.

*Alternativa clarithromycinu u infekcí způsobených *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem.*



Alternativa tetracyklinu u chlamydiové nebo mykoplazmatické uretritidy nebo cervikovaginitidy a chlamydiových infekcí páneve.

Alternativa ceftriaxonu u chancroidu.

Alternativa rifabutinu pro prevenci diseminace infekce *Mycobacterium avium* komplex u pacientů s pokročilým AIDS.

Dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Obvyklá dávka: Dospělí a děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: První den 500 mg, dále 250 mg po dobu 5 dnů (v případě potřeby lze dávky zdvojnásobit), nebo 500 mg po dobu 3 dnů, nebo 1–2 g jednorázově. Děti s tělesnou hmotností do 45 kg první den 10 mg/kg, dále 5 mg/kg po dobu 5 dnů (v případě potřeby lze dávky zdvojnásobit), nebo 10 mg/kg po dobu 3 dnů, nebo 20 mg/kg jednorázově.

Způsob podání: Perorálně.

Interval: 24 hodin.

Délka podání: 3–5 (7) dnů.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby:

- **Atypická pneumonie způsobená *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta způsobená *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Bacilární angiomatóza:** 500 mg první den, 250 mg každé 24 hodiny po další 4 dny, děti starší 2 let 12 mg/kg každé 24 hodiny po dobu 5 dnů.
- **Infekce u pacientů s AIDS (*Mycobacterium avium* komplex, toxoplasmóza):** 500 mg každé 24 hodiny po dobu 21 dnů.
- **Prevence infekce *Mycobacterium avium* komplex u pacientů s pokročilým AIDS jako monoterapie:** 500 mg třikrát týdně, nebo 1200 mg jednou týdně v kombinaci s 300 mg rifabutinu denně.
- **Infekce *Helicobacter pylori*:** 500 mg každé 24 hodiny po 4 dny v kombinaci s amoxicilinem 1000 mg každých 12 hodin po dobu 7–14 dnů (nebo s metronidazolem 500 mg každých 12 hodin po dobu 7–14 dnů) a omeprazolem 20–40 mg každé 24 hodiny po dobu 7–14 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta, infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při přecitlivělosti k penicilinu):** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Sinusitis acuta (při přecitlivělosti k penicilinům):** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Otitis media acuta (při přecitlivělosti k penicilinům):** (pouze u dětí starších 6 měsíců) 10 mg/kg první den, 5 mg/kg po dobu dalších 2–5 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při přecitlivělosti k penicilinům):** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při přecitlivělosti k penicilinům):** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Chlamydiová nebo mykoplazmatická uretritida, cervikovaginitida, chlamydiové infekce páneve:** 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny.
- **Chancroid:** 1000 mg jednorázově, děti 12–15 mg/kg jednorázově.

Upozornění: Pro upřesnění pozice azithromycinu jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erythromycinu v dané lokalitě. Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby.



Clarithromycin

Indikace

Indikace volby:

- Infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem.
- *Diseminovaná mykobakterióza v kombinaci s dalšími nejméně dvěmi tuberkulostatiky (rifabutin/etambutol/clofazimin/amikacin).*

Indikace alternativní:

- Alternativa erythromycinu u komunitních a atypických pneumonií, respiračních chlamydiových a mykoplazmatických infekcí a tonzilofaryngitidy způsobené *Arcanobacterium haemolyticum*.
- *Alternativa erythromycinu u empirické léčby pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplazmových nebo chlamydiových infekcí, zejména u mladých dospělých, s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo imunokompromitovaných osob, kde použití monoterapie může být nedostatečné.*
- Alternativa penicilinu (při přecitlivělosti k penicilinům) u streptokokové tonzilofaryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených *S. pyogenes*, prevence revmatické horečky.
- Alternativa amoxicilinu (při přecitlivělosti k penicilinům) u infekcí dýchacích cest, prevence bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem.
- Alternativa tetracyklinu u časného stadia lymeské nemoci (ECM), chlamydiové nebo mykoplazmatické uretritidy nebo cervikovaginitidy a chlamydiových infekcí pánve.
- Alternativa rifabutinu u primární prevence atypických mykobakterióz u HIV/AIDS pacientů s hlubokým poklesem CD4 lymfocytů.

Dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Obvyklá dávka:

- Perorálně: Dospělí a děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: 250–500 mg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností do 45 kg a starší 6 měsíců 7,5 mg/kg každých 12 hodin.
- Nitrožilní infuzí: Dospělí a děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg 500 mg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností do 45 kg a starší 6 měsíců 7,5–15 mg každých 12 hodin.

Způsob podání: Perorálně nebo nitrožilní infuzí.

Interval: 12 hodin.

Délka podání: Není-li uvedeno jinak, pak 48–72 hodin po ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby

- **Infekce způsobené *Helicobacter pylori*:** 500 mg každých 12 hodin po 7 dnů v kombinaci s amoxicilinem 1000 mg každých 12 hodin po dobu 7–14 dnů (nebo s metronidazolem 500 mg každých 12 hodin po dobu 7–14 dnů) a s omeprazolem 20–40 mg každé 24 hodiny po dobu 7–14 dnů.
- **Diseminovaná infekce *M. avium* komplex u pacientů s AIDS:** 750–1000 mg každých 12 hodin po 12 i více týdnů v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními léky (etambutolem, clofaziminem, rifabutinem nebo ciprofloxacinem).
- **Tonsillopharyngitis acuta způsobená *Arcanobacterium haemolyticum*:** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Atypická pneumonie způsobená *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 10–14 dnů.
- **Pneumonie způsobená *Legionella pneumophila*:** Parenterálně 500–1000 mg každých 12 hodin po dobu 14 dnů (event. v kombinaci s 600 mg rifampicinu každých 24 hodin, nebo



500 mg ciprofloxacinu každých 12 hodin orálně nebo 200–400 mg každých 12 hodin nitrožilně, nebo 200–400 mg ofloxacinu každých 12 hodin nebo 500 mg levofloxacinu každých 24 hodin).

- **Tracheobronchitis acuta způsobená *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 7–10 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta, infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při přecitlivělosti k penicilinu):** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 10 dnů.
- **Sinusitis acuta (při přecitlivělosti k penicilinům):** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 10 dnů.
- **Otitis media acuta (při přecitlivělosti k penicilinům):** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 5–10 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při přecitlivělosti k penicilinům):** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při přecitlivělosti k penicilinům):** 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 5–7 dnů.
- **Komunitní pneumonie (při přecitlivělosti k penicilinům, není-li způsobena legionellami nebo *Haemophilus influenzae*):** 500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 10–14 dnů.
- **Časně stadium lymeské nemoci (při přecitlivělosti k penicilinům):** 250–500 mg každých 12 hodin po 10 dnů, děti 5–10 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách po dobu 10 dnů.
- **Chlamydiová nebo mykoplazmatická uretritida, cervikovaginitida, chlamydiové infekce pánve:** 500 mg každých 12 hodin po dobu 10–14 dnů.
- **Prevence revmatické horečky:** 500 mg každých 24 hodin dlouhodobě.
- **Prevence bakteriální endokarditidy:** 500 mg 1 hodinu před zákrokem jednorázově.
- **Prevence atypických mykobakterií u pacientů s pokročilým AIDS:** 500 mg každých 12–24 hodin po délku života.

Upozornění. Pro upřesnění pozice clarithromycinu jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erythromycinu v dané lokalitě. Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby antibiotiky.

Fluorochinolony. Jedná se o epidemiologicky vysoce rizikovou skupinu antibiotik, jejich nadužívání vyvolává nejenom rezistenci k nim samotným, ale je prokazatelně spojeno s rizikem výskytu MRSA, multirezistentních enterobakterií, *Pseudomonas aeruginosa* a *Clostridium difficile*, zejména hypervirulentního ribotypu O27. V praxi jsou preferovány pro nízkou cenu, relativně široké spektrum, výbornou farmakokinetiku umožňující perorální podávání s biologickou dostupností srovnatelnou s nitrožilní aplikací.

Zcela neracionální je jejich použití u respiračních infekcí komunitního původu pro jejich omezenou účinnost na pneumokoky (riziko selhání terapie). V posledních letech se zvýšila spotřeba fluorochinolonů v ČR, mimo jiné také kvůli opakovaným výpadkům dodávek nitrofurantoinu na trh. Vedlo to k rychlému vzestupu rezistence u *E. coli*, která nyní dosahuje u invazivních kmenů kolem 25 %. U některých mikroorganismů (*Ps. aeruginosa*) není vzácností vznik rezistence *intra therapiam*. Pečlivě by mělo být



zvažováno použití norfloxacinu, který má pravděpodobně největší epidemiologická rizika.

Relativně nejvýhodnější je nejspíše ciprofloxacin, ale i jeho použití by mělo být omezováno pouze na nezbytné indikace.

Extrémní riziko vzniku rezistence je spojeno s chronickou dlouhodobou medikací nízkými dávkami fluorochinolonů u urologických pacientů. Pro

zavedení nových, širokospektrých fluorochinolonů do rutinní praxe (moxifloxacin) zatím není prakticky žádný prostor, protože citlivost relevantních agens je dosud velmi dobrá (zejména vynikající účinnost základních penicilinů na pneumokoky). Nelze v tomto smyslu přebírat preskripční doporučení ze zemí, kde je rezistence pneumokoků vysoká (40 a více procent) jako jsou USA, Francie a jiné.

Objektivní indikace fluorochinolonů podle Konsensu používání antibiotik ČLS JEP

(www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty)

Norfloxacin

Indikace

Není indikován pro léčbu systémových infekcí pro nízkou biologickou dostupnost (50–70 %) a nedostatečné hladiny v séru.

Indikace volby: Není lékem volby.

Indikace alternativní: Alternativa ko-trimoxazolu u nekomplikovaných infekcí močových cest.

Dlouhodobá profylaxe močových infekcí redukovanými dávkami norfoxacinu je vysoce riziková pro vznik rezistence, neboť bakteriální populace jsou vystaveny selektivnímu účinku subinhibičních koncentrací.

Dávkování

Obvyklá dávka: 400 mg každých 12 hodin.

Způsob podání: Perorálně.

Interval: 12 hodin

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby:

Nekomplikované močové infekce: 400 mg každých 12 hodin po dobu 7–10 dnů.

Nekomplikovaná cystitida u žen: 400 mg každých 12 hodin po dobu 3 dnů.

Ciprofloxacin

Indikace volby

- Infekce močových cest způsobené *Pseudomonas aeruginosa*.
- Maligní otitis externa a recidivující otitis media vyvolaná *Pseudomonas aeruginosa*.
- Diabetická noha s etiologickým podílem *Pseudomonas aeruginosa*.
- Průjmy cestovatelů.
- Cholera, břišní tyfus, těžké formy enterokolitid salmonelové a shigelové etiologie.
- Extraintestinální salmonelové infekce (v kombinaci s širokospektrými cefalosporiny). **

* U takto označených indikací lze použít jako lék volby buď ciprofloxacin, ofloxacin nebo pefloxacin; u ** pouze ciprofloxacin nebo ofloxacin



Indikace alternativní (při přecitlivělosti nebo rezistenci k lékům volby)

- Alternativa ko-trimoxazolu u infekcí močových cest, prostatitidy a epididymitidy Alternativa aminoglykosidu u ventilátorové pneumonie způsobené *Pseudomonas aeruginosa* (v kombinaci s dalším protipseudomonádovým antibiotikem)
- Alternativa aminoglykosidu u závažných gramnegativních infekcí (pneumonie, sepsis, septikémie apod.), většinou v kombinaci s β -laktamovým antibiotikem
- Alternativa aminoglykosidu u nitrobršňové infekce (v kombinaci s metronidazolem nebo klindamycinem).
- Alternativa doxycyklinu u extraintestinální yersiniové infekce.
- Alternativa erytromycinu u kampilobakterové enterokolitidy s rizikem vzniku rezistence v průběhu léčby a možným klinickým selháním
- Alternativa erytromycinu u legionelózy se systémovými projevy (v kombinaci s rifampicinem) nebo alternativa rifampicinu (v kombinaci s erytromycinem).
- Alternativa ceftriaxonu u jednorázové léčby nekomplikované gonokokové uretritidy, cervicitidy a proktitidy.
- Alternativa specifické terapie u tuberkulózy nebo mykobakterií vyvolané multirezistentními kmeny (v kombinaci s dalšími antituberkulotiky)
- Alternativa penicilinu v léčbě a postexpozici profylaxi antraxu.
- Alternativa penicilínů a cefalosporinů v jednorázové chirurgické profylaxi při transuretrální prostatektomii a dále břišní, zejména hepatobiliární chirurgii (v kombinaci s metronidazolem)

Indikace v dětském věku: Respirační infekce u pacientů s cystickou fibrózou. U ostatních výše uvedených infekcí jen neexistuje-li jiná alternativa pro děti do 18 let věku.

Dávkování

Obvyklá dávka: Perorálně 500–750 mg každých 12–24 hodin, nitrožilně 200–600 mg každých 12 hodin v infuzi trvající nejméně 60 minut.

Děti jen zcela výjimečně a v přísně vymezených indikacích: perorálně 20–30 mg/kg/den (maximální denní dávka 1500 mg), nitrožilně 10–15 mg/kg/den, u cystické fibrózy 30 mg/kg/den (maximální denní dávka 800 mg, respektive 1200 mg).

Způsob podání: Intravenózně nebo perorálně. Vysoká biologická dostupnost (až 80 %) umožňuje výlučnou perorální aplikaci. Nitrožilní podání má oprávnění pouze při poruše vstřebávání z GIT, nebo u pacienta v bezvědomí.

Interval: 12 hodin

Délka podávání: Po dobu 5–7 dnů, není-li uvedeno jinak.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby:

- *Většina výše uvedených infekcí se léčí obvyklou perorální aplikací ciprofloxacinu v dávkách 500–750 mg každých 12 hodin po dobu 5–7 dnů. Výjimkou jsou tyto infekce:*
- *Nekomplikované infekce močových cest:* 250–500 mg každých 12 hodin po dobu 3 dnů
- *Průjem cestovatelů:* 500 mg každých 12 hodin po dobu 3 dnů
- *Těžké formy salmonelových, shigelových nebo kampilobakterových enterokolitid:* 500 mg každých 12 hodin po dobu 3–5 dnů
- *Akutní pyelonefritida, epididymitida, prostatitida, extraintestinální salmonelové infekce:* 500–750 mg každých 12 hodin po dobu 10–14 dnů
- *Břišní tyfus:* 500–750 mg každých 12 hodin po dobu 14 dnů
- *Nemocniční pneumonie, infekce u cystické fibrózy:* 500–750 mg každých 12 hodin po dobu 14 a více dnů
- *Chronická epididymitida a prostatitida:* 500 mg každých 12 hodin po dobu 4–6 týdnů
- *Nekomplikovaná gonokoková uretritida, cervicitida a proktitida:* 500 mg jednorázově
- *Profylaxe a léčba antraxu:* 500 mg každých 12 hodin po 60 dnů
- *V chirurgické profylaxi:* 400 mg jednorázově 30 minut před incízi



7. Doporučené postupy pro používání ATB garantované ČLS JEP a jak s nimi pracovat v běžné praxi

Úloha doporučených postupů pro používání antibiotik je velmi specifická. Vzhledem k velkým regionálním rozdílům v rezistenci nemohou z principu existovat universální směrnice. Z toho důvodu je velmi zřádné a obvykle chybné paušální přejímání *guidelines* z jiných zemí. Směrnice pro používání antibiotik v primární a ambulantní péči (pro komunitní infekce) by měly v našich podmínkách vždy vycházet z národních doporučených postupů, které je možné formulovat poměrně přesně při využití výsledků národní surveillace antibiotické rezistence. Tyto národní postupy mohou být v detailech lokálně upravovány podle některých objektivně zjištěných, regionálních epidemiologických zvláštností.

Doporučené postupy musí být mezioborové, pečlivě oponované a pravidelně aktualizované, musí zohledňovat recentní odborné poznatky. Pokud je to možné, měly být vytvářeny podle principů medicíny založené na důkazech, nebo by z nich měly alespoň vycházet. Objektivní doporučené postupy musí být nezávislé na farmaceutickém průmyslu a musí být vyloučen střet zájmů u jednotlivých expertů. Optimální je jejich vytváření mezioborovými pracovními skupinami, do nichž jsou delegováni specialisté příslušných odborných společností na půdě ČLS JEP. V případě antibiotik má v posledních letech tuto úlohu Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP, která pracuje systematicky na nesponzorovaných a nezávislých postupech.

Z historického hlediska bylo vytváření doporučených postupů v České

republice poměrně neuspořádané a pro praktického lékaře bylo a stále je velmi obtížné, aby se rozumně orientoval v mnoha různorodých doporučeních připravovaných s různým zázemím i motivací.

V devadesátých letech vyklidily odborné společnosti do značné míry pole pro individuální aktivity některých jednotlivců nebo zájmových skupin. Tyto individuální materiály vznikaly buďto pod sponzorstvím farmaceutického průmyslu, nebo některé firmy jejich přípravu přímo organizovaly. Jejich kvalita byla různá, hlavně však šlo o materiály s různorodými doporučeními pro stejné situace. Posléze vstoupila do tohoto neutěšeného stavu ČLK svým vlastním, anonymním a nekvalitním materiálem, který měl závazně řešit antibiotickou léčbu v primární péči. Jeho vydání a vynuovení závaznosti ze strany vedení ČLK však mělo nakonec pozitivní význam, protože podnítilo několik odborných společností v rámci ČLS JEP k přípravě doporučení pro používání antibiotik v primární péči pro všeobecné a praktické dětské lékaře. Vznikl mezioborový, neanonymní tým specialistů několika odborností, jejichž kvalitu garantují příslušné odborné společnosti. Díky tomu je dnes k dispozici doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí a infekcí močových cest a ledvin. Materiály lze nalézt na oficiálních internetových stránkách ČLS JEP – www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty.

Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP dlouhodobě pracuje na



tzv. „Konsensu používání antibiotik“, což jsou kriticky připravené popisy jednotlivých antibiotik, které vymezují jejich pozici v terapii z hlediska indikací volby a indikací alternativních s přesným popisem alternativní situace, a přesně formulují správné dávkování u jednotlivých indikací. Oficiální dokumentace výrobce (SPC – *summary product characteristics* – souhrnná informace o přípravku, která je součástí registrace) popisuje indikace daného přípravku co nejširším způsobem a neformuluje jeho objektivní indikační priority v kontextu epidemiologické situace České republiky. Cílem tohoto „Konsensu“ je také sjednocení různorodých údajů uváděných v SPC

(summary product characteristics), které se týkají stejných účinných látek od různých výrobců. Diskrepantní údaje se posléze dostávají z SPC do přívalových letáků a v praxi způsobují to, že stejný lék od různých výrobců může mít různé indikace a různé dávkování. Vydána byla penicilinová antibiotika, makrolidy a chinolony, v roce 2010 vyjdou aminoglykosidy a cefalosporiny. Materiály lze nalézt na oficiálních internetových stránkách ČLS JEP – www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty.

Každý z popisovaných doporučených postupů obsahuje informativní část, kde je vysvětleno, jaká je struktura postupu a jak s ním pracovat v běžné praxi.

8. Jak správně používat ATB pro léčbu komunitních respiračních infekcí



Ākutní respirační infekce jsou dosud nejčastějším důvodem pro preskripce antibiotik v ambulantní péči. Většinu respiračních infekcí však vyvolávají viry, na které antibiotika nepůsobí. V primární péči rozhoduje o indikaci terapie především klinický obraz. Antibiotika jsou v převážné většině indikována empiricky. Respirační onemocnění mají v našich podmínkách sezonní charakter, s vyšším výskytem v zimních měsících. Představují v tomto období jednu z hlavních a nejzávažnějších příčin nemoci. Je v zájmu všech cíleně snižovat spotřebu antibiotik omezením preskripce tam, kde je z hlediska etiologie považována za neúčelnou.

Etiologie respiračních onemocnění je velice pestrá. Na prvním místě jsou viry, především z těchto rodů: paramyxoviry, ortomyxoviry, pikornaviry, koronaviry, adenoviry a herpesviry. Viry chřipky a parachřipky a RSV (respirační syncytiální virus) vyvolávají často epidemie, zejména v zimě a časně z jara, parainfluenza se vyskytuje více na podzim. Z bakterií se na onemocnění v komunitě podílí nejvíce *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, v době plošného očkování neopouzdřené kmeny, jen zcela vzácně opouzdřené. Z atypických mikroorganismů přicházejí v úvahu *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia sp.*, stafylokoky,



gramnegativní bakterie, *Moraxella catarrhalis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, anaerobní bakterie jsou etiologickým agens v komunitě v méně než 10 %. U některých klinických jednotek je bakteriální infekce vysoce nepravděpodobná.

A. Akutní respirační infekce horních cest dýchacích

Patří k nejčastějším infektům, jenom nízké procento nemocných potřebuje léčbu antibiotiky.

Akutní rýma a zánět nosohltanu jsou virového původu. Syndrom infekční rýmy má afebrilní, či subfebrilní průběh, s hlenohnisavou sekrecí a s rinolalií a rozhodně není indikací ke specifické antiinfekční léčbě. Nové zobrazovací metody ukázaly, že většina katarů HCD virové etiologie postihuje paranasální sinu, projevující se zánětlivým zbytněním sliznice (až v 98 %). Tyto změny však nejsou indikací k ATB léčbě. Bakteriální komplikace rýmy ve smyslu sinusitidy je uváděna pouze v 0,5–2 %. O komplikaci ve smyslu bakteriální sinusitidy lze uvažovat po 7–10 dnech. Svědčí pro ni výrazné bolesti hlavy, horečka, bolesti zubů, někdy až charakteru neuralgie. Pro bakteriální komplikaci mimo klinických příznaků svědčí zvýšení zánětlivých parametrů: CRP, počtu leukocytů případně verifikace zobrazovacími metodami.

Subglotická laryngitida je také virového původu, nejčastějším agens je virus parainfluenzy a influenzy, méně ostatní viry. Onemocnění obvykle předchází katar HCD, projevuje se často v nočních hodinách. Hlučný inspirační stridor, štěkavý, suchý kašel, chrapot až afonie patří k typickému klinickému obrazu. Horečka nebývá vysoká. U dospělých zjišťujeme laryn-

gitidu častěji u kuřáků nebo u osob s větší hlasovou zátěží. Antibiotická léčba není prospěšná a nezabrání bakteriální superinfekci. Při opakovaných laryngitidách je nutno uvažovat o alergické, nikoli bakteriální etiologii.

Tonzilofaryngitida bývá považována za bakteriální infekci. Velké studie prokázaly, že virová etiologie je mnohem častější a je odpovědná za 60–80 % onemocnění. *S. pyogenes* vyvolává akutní tonzilofaryngitidu jen asi v 15–20 %. K upřesnění diagnózy se ve světě používají rychlé diagnostické testy, někde se využívají skórovací systémy dle příznaků, či jejich chybění (horečka >38 °C, absence kašle, povlak na tonzilách, zvětšené a bolestivé krční uzliny, případně další patognomonické známky. Po zvážení epidemiologické anamnézy (epidemie spály, kdy podíl streptokokové etiologie může dosáhnout u dětí zejména v kolektivních zařízeních až na 40 %) je postup následující:

1. Zohlednění věku a klinického obrazu: adenovirovou etiologii provází obvykle postižení i dalších částí dýchacích cest (rýma, kašel, konjunktivitida), je častá u kojenců a batolat, u EBV starší děti a adolescenti, povšechná adenopatie, často hepatosplenomegalie – pouze symptomatická terapie, **ATB terapie je zbytečná**.
2. Streptokoková angina s typickým klinickým obrazem, s nejvyšší incidencí u předškolních a školních dětí – lék volby **penicilin**, při přecitlivělosti makrolidy, při komplikacích peritonzilární flegmóny oxacilin, při abscesu klindamycin.
3. Odběr mikrobiologického materiálu při diagnostických rozpacích a při dobrém klinickém stavu; léčba se zahajuje, je-li prokázán *S. pyogenes*.



K závažným chybám při léčbě tonzilofaryngitid virového původu patří obecně podávání antibiotik, zejména aminopenicilinů. U infekce způsobené EBV může mít jejich podání závažné klinické důsledky – výrazný toxoalergický exantém. Preskripce aminopenicilinů v této indikaci je pořád dosti častá. V tab. 1 je uveden přehled terapeutických problémů.

Záněty středouší a vedlejších dutin nosních mají shodnou etiologii. Katarální zánět je vyvolán viry: rinoviry, coronaviry, adenoviry, viry chřipky a parainfluenza viry. Provází jej povšechné zduření sliznic a nevyžaduje ATB léčbu. Původci bakteriální sinusitidy i otitidy jsou *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (neopouzdřené kmeny), které se podílejí na 80–90 % bakteriálních zánětů. Významně méně jsou

původci další agens, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, které dohromady tvoří jen 10–20 % bakteriálních zánětů. Problémem zůstává objektivní stanovení diagnózy, většina sinusitid není ověřena zobrazovacími metodami a ani u otitid v primární praxi není zatím všeobecně běžně prováděna otoskopie.

V indikaci ATB u sinusitidy bývá zcela nesprávně hodnocen kultivační nález z výtěrů z nosu či krku, které je pro etiologickou diagnózu zcela zbytečné. Naopak, po provedení paracentézy by měl být vždy vzorek odeslán na kultivační vyšetření. Odběr až po selhání terapie otitidy již nemá správnou výpovědní hodnotu. Iniciální terapii je u obou diagnóz **amoxicilin** v dávce 60–90 mg/kg a den ve třech dávkách, u dospělých 1–1,5 g každých 8 hodin.

Tab. 1 Terapie tonzilofaryngitidy dle etiologie

Původce	Léčba 1. volby	Léčba 2. volby*	Chyby či problémy
Adenoviry	symptomatická ATB 0	symptomatická ATB 0	podání ATB
EBV	symptomatická ATB 0	symptomatická ATB 0	podání ATB, cave aminopeniciliny
<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin V	erytromycin, clarithromycin	makrolidy bez alergické anamnézy k penicilinům, kultivační vyšetření po nasazení ATB
<i>S. pyogenes</i> (peritonzilární absces)	oxacilin	klindamycin	perorální terapie v akutní fázi, opomenutí vyšetření ORL
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	erytromycin		indikace bez mikrobiologického vyšetření
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	antitoxin + penicilin G	erytromycin	opomenutí mikrobiologického vyšetření, nutná izolace na infekci, povinné hlášení
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ceftriaxon (jednorázově)	ciprofloxacin (jednorázově)	opomenutí mikrobiologického vyšetření, nutná izolace na infekci, povinné hlášení

*při precitlivělosti k β -laktamovým antibiotikům



Alternativou v regionech s vyšším výskytem hemofilů produkujícími β -laktamázu jsou chráněné aminopeniciliny. V současné době méně než 5 % kmenů *H. influenzae* produkuje β -laktamázu, proto není důvod zahajovat léčbu chráněným aminopenicilinem či cefalosporinem 2. generace.

Dávka co-amoxicilinu musí být vztažována na množství amoxicilinu. Jen v případě přecitlivělosti k penicilinům lze použít cefalosporiny 2. generace odolné vůči β -laktamázám. Indikace makrolidů v této indikaci je sporná, nejsou dostatečně účinné na hemofily a navíc v některých oblastech jsou pneumokoky k makrolidům rezistentní. U obou diagnóz je nezbytná lokální terapie.

K etiologické diagnóze sinusitidy slouží pouze *lege artis* odebraný biologický materiál – výplach dutin provedený otorhinolaryngologem. Výtěr z nosu je zbytečným vyšetřením, kulti-vační výsledek nelze vztahovat k etiologii sinusitidy. U řady uvážených diagnóz jsou dodnes zbytečně používaná širokospektrá antibiotika. Tam, kde se prokáže etiologické agens, by měla být samozřejmostí úprava léčby z iniciální na specifickou, s co nejúžším spektrem. V tab. 2 je uveden souhrn nejčastějších chyb.

Akutní epiglottitida je závažným bakteriálním onemocněním dětského věku, u něhož je včasná antibiotická léčba nezbytná. Po zavedení plošného očkování v r. 2001 proti *H. influenzae* typu b je toto onemocnění vzácností. Dobře diagnostikovaná epiglottitida nečiní problémy se správným výběrem antibiotika, bývá však směřována se subglotickou laryngitidou nebo dokonce s angínou. Onemocnění vyžaduje u většiny dětí intubaci. Lékem volby jsou chráněné aminopeniciliny, či cefalosporiny 2. nebo 3. generace, při přecitlivělosti na β -laktamová ATB chloramfenikol parenterálně a včasně odeslání na JIP s možností intubace.

B. Infekce dolních cest dýchacích (DCD)

V této části dýchacích cest znemožňuje za fyziologických podmínek přítomnost bakterií řasinkový epitel, hlen dýchacích cest a makrofágy. Průkaz etiologických agens je možný pouze ze sputa, u pertuse lze provést nazofaryngeální výtěr drátěnou kličkou. U méně obvyklých agens je nutné upozornit mikrobiologa před odběrem materiálu, pro kultivaci je třeba připravit specifickou půdu. U pneumonií by měl být zlatým standardem odběr hemokultury před

Tab. 2 Nejčastější chyby u sinusitidy a otitidy

DIAGNÓZA				
Sinusitis	Aplikace ATB při katarálním zánětu	Nesprávný odběr materiálu (T+N)	Neověřená dg zobrazovací metodami	Nevyšetřené zánětlivé parametry (CRP, Leu, FW)
Otitis	Aplikace ATB při katarálním zánětu	Neprovedený odběr při paracentéze	Chybějící otoskopické vyšetření	Nevyšetřené zánětlivé parametry (CRP, Leu, FW)



nasazením antibiotik, v ambulatní praxi vyšetření sputa, při podezření na pneumokokovou etiologii je možná detekce pneumokokového antigenu v moči. V případě podezření na atypickou pneumonii se provádí sérologické vyšetření. Klinické diagnózy infekcí

DCD a jejich nejčastější původci jsou uvedeny v tab. 3 a 4.

Akutní bronchitida a tracheo-bronchitida je nejčastěji vyvolána viry a u jinak zdravého dítěte, adolescenta a dospělého není indikací pro

Tab. 3 Rozdělení infekcí DCD

	Virová	Bakteriální	Neinfekční
Tracheitis acuta / /Tracheobronchitis acuta	viry influenzy a další respirační viry	<i>Bordetella pertussis</i> a <i>B. parapertussis</i> u vnímavých jedinců	
Bronchitis acuta	viry influenzy a para-influenzy, adenoviry, RSV (>80 % všech akutních bronchitid je vyvoláno viry)	<i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia species</i> , u starých osob <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	alergie
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	respirační viry	<i>Haemophilus species</i> , <i>S. pneumoniae</i> , méně často <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	zevní prostředí, kouření, alergie
Bronchiolitis acuta	onemocnění kojenců, vzácně seniorů a imunodeficitních		
Pneumonia / /bronchopneumonia / /atypická pneumonie			

Tab. 4 Etiologie infekcí DCD podle věku

Novorozenci	<i>C. trachomatis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , další G ⁻ bakterie, streptokoky ze skupiny A i B respirační viry, u nedonošenců vzácně i <i>Pneumocystis carinii</i>
Kojenci, batolata, předškolní věk	do 6 měsíců věku respirační viry, <i>C. trachomatis</i> , <i>S. aureus</i> , G ⁻ bakterie, <i>H. influenzae</i> (opouzdřené i neopouzdřené kmeny), <i>S. pneumoniae</i>
Školní věk a adolescenti	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> a <i>C. psittaci</i> , u i. v. narkomanů <i>S. aureus</i>
Dospělí	<ul style="list-style-type: none"> • Lobární pneumonie: <i>S. pneumoniae</i>, <i>Haemophilus spp.</i>, <i>K. pneumoniae</i> (senioři) • Bronchopneumonia: <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i> sk. A, <i>S. aureus</i> (pochřipková a u i. v. narkomanů) • Atypická pneumonie: viry influenzy, HVZ, <i>M. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophilla</i>



preskripci antibiotika. **Chřipka** je typickým vyvolatelem zánětu v oblasti bronchů. Antibiotika jsou neúčinná a podáváme je pouze u bakteriálních komplikací. Nová virostatika – inhibitory neuraminidázy: zanamivir a oseltamivir – mohou průběh onemocnění příznivě ovlivnit, je-li léčba zahájena do 48 hodin od začátku onemocnění.

Z bakteriálních agens připadají v úvahu *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* a *B. pertussis*. Antibiotická terapie bronchitidy u onemocnění vyvolaná „atypickými“ mikroorganismy by měla být uvážlivě indikována pouze u těžších infekcí, podíl *C. pneumoniae* na etiologii bronchitidy, včetně akutní exacerpace je udáván mezi 5–10 %. *M. pneumoniae* je patogenem u širokého spektra respiračních infekcí, uplatňuje se v menších epidemiích v 5- až 7letých cyklech. Nejvyšší výskyt bývá pak ve starším dětském věku či u adolescentů. Může být příčinou pertusoidního syndromu. Z bakteriálních agens bývá opomíjena zejména u dospělých *B. pertussis*.

Další bakteriální agens *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* a *M. catarrhalis* se uplatňují až u **akutní exacerpace chronické bronchitidy**. Klinicky se projevuje kašlem se zvýšenou produkcí sputa s případnou změnou jeho barvy a zhoršením dyspnoe, s větším či menším poslechoвым nálezem, horečkou nebo subfebriliemi. Antibakteriální léčba je zaměřena zejména proti nejčastějším vyvolavatelům *S. pneumoniae* a *H. influenzae*.

Standardní léčbou jsou **amoxicilin**, **doxycyklin**, při přecitlivělosti vůči β-laktamům případně **makrolidy**. Protože role bakterií v exacerpci chronické bronchitidy není zcela jasná, většina odborníků doporučuje podávat antibiotickou léčbu jen u závažných exacerbací, sdružených s horečkou.

Podstatnou složkou léčby je léčba podpůrná, dispenzární sledování s funkčním vyšetřením plic, eradikace zevních příčin, zhoršujících průběh onemocnění (např. kouření). Podobně jako u předchozích diagnóz je důležitá znalost epidemiologické situace, incidence agens dle věku a samozřejmě závažnost onemocnění.

V diferenciální diagnostice zvažujeme zejména u prolongovaného kašle pneumonii, pertusi. Často je příčina neinfekční: GE reflux, astma bronchiale, eosinofilní bronchitis, zatékání do faryngu, chronická bronchitis, terapie ACE inhibitory, maligní procesy.

Pro určení diagnózy bakteriálního původu je vhodné vyšetření sputa, což se dosud v praxi téměř nepoužívá. Při podezření na pertusi je nutná spolupráce klinika s mikrobiologem, je možné vyšetřit rinofaryngeální aspirát jak kultivačně, tak průkazem metodou PCR. Sérologická diagnostika určuje diagnózu retrospektivně, má význam epidemiologický, ne však pro terapii. Lékem volby pertuse je erytromycin, podobně jako u mykoplazmových a chlamydiových infekcí, v případě nesnášenlivosti jiný makrolid. Alternativním lékem u pertuse je amoxicilin, chloramfenikol a cotrimoxazol.

Bronchiolitis acuta je onemocnění kojenců a batolat se závažným průběhem, zejména u kojenců nezralých. Vyvolavatelem je respirační syncytiální virus (RSV). Klinicky se onemocnění projeví jako tachypnoe, dyspnoe, syndrom respirační tísně, s nevýrazným poslechoвым nálezem. Onemocnění u kojenců vyžaduje hospitalizaci. Antibiotická léčba je neúčinná, nezabrání bakteriálním komplikacím. Kromě kojenců mohou onemocnět imunosuprimovaní jedinci a osoby vyššího věku. V profylaxi lze u nedonošenců



Tab. 5 Léčba akutní bronchitidy

Původce	Lék první volby	Lék druhé volby
Respirační viry	ATB 0	
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia spp</i>	erytromycin	doxycyklin
<i>B. pertussis</i> , <i>parapertussis</i>	erytromycin	aminopeniciliny

použit monoklonální humanizovanou protilátku – palivizumab.

Záněty plic lze rozdělit jednak dle kliniky, či vyvolavatelů. Nejdůležitější je rozpoznat, že se o tuto klinickou jednotku jedná, a odlišit, zda se jedná o typickou bakteriální pneumonii (bronchopneumonie a lobární pneumonie), či tzv. atypickou pneumonii charakterizovanou diskrepancí fyzikálního a rtg nálezu. V ambulantní péči diagnóza nebývá vždy objektivizována rentgenologicky a zánět plic bývá zaměňován s bronchitidou. V ambulantní, ale i v nemocniční péči je iniciální léčba empirická. Terapeutická rozvaha vychází z klinického obrazu. Nekomplikované pneumonie u imuno-kompetentních jedinců je možno léčit ambulantně. Bakteriální pneumonie má výraznou systémovou symptomatologii. Antibiotická léčba u starších dětí, adolescentů a dospělých je zaměřena proti *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. U kojenců a batolat a také u seniorů se mohou uplatnit i *E. coli* a *K. pneumoniae*.

Atypické pneumonie se liší od již uvedených klinickou symptomatologií a neměly by dělat diagnostické problémy. Odlišení virové a bakteriální etiologie je klinicky nemožné, mimo zvláštních situací (jako je varicella, kde je indikován acyklovir) je volba antibiotika

cílena proti *M. pneumoniae* a *Chlamydia spp*. Ve věkové kategorii starších dětí, adolescentů a mladých dospělých může být v době epidemie *M. pneumoniae* příčinou 30–40 % komunitních pneumonií. Lékem volby u dětí jsou **makrolidy**, u dospělých také **doxycyklin**. Některé studie o významu antibiotické léčby pochybují a je jisté, že mnoho infekcí vyvolaných mykoplazmaty a chlamydiemi se vyhojí spontánně. Rozhodujícím pro indikaci antibiotické léčby musí být klinický obraz, ne náhodně zjištěna sérologická pozitivita. Problémem zůstává dostupnost a rychlost mikrobiologického ověření právě u atypických pneumonií.

Závěr: Onemocnění dýchacích cest si ještě po dlouhou dobu zachová vysoký podíl na nemocnosti naší populace i celosvětově. Uvážlivý přístup k indikaci antibiotické léčby znamená pro nás všechny udržení příznivého stavu bakteriální rezistence komunitních infekcí. Restriktivní opatření řízené státem, či organizací mají jen částečný efekt. Pro úspěšnost restrikce spotřeby je nutná spolupráce praktika, klinika a mikrobiologa, znalost regionální situace, správná interpretace výsledků na základě správně provedených odběrů, trvalá edukace jak lékařů tak laické veřejnosti. Doporučené postupy mohou být orientací v problému, bez znalosti lokální situace mohou být zavádějící.



9. Jak lze podporovat racionální preskripci antibiotik v primární péči?

Nástroje a metody pro ovlivňování kvality používání antibiotik

Kvalita používání antibiotik

Řízení kvality zdravotní péče má dnes dobře vypracované metody pro měření a hodnocení indikátorů kvality a průběžné zlepšování. Systém řízení kvality lze dobře přirovnat k postupům moderní nemocniční epidemiologie. Ty jsou založeny na dvou jednoduchých principech. Systém musí být schopen průběžně sledovat „co se děje“. K tomu slouží různorodé programy *surveillance* (dohledu). Na základě analýzy výsledků *surveillance* vznikají podklady pro rozhodování „co dělat“, jak účinně řešit a kontrolovat zjištěný problém. Takto vzniklé informace umožňují formulovat cílené intervenční programy a vytvářejí účinné zpětné vazby, které motivují ke zlepšování kvality. Současně musí být do tohoto systému zahrnuty principy nákladové efektivity, hodnocení rizika, hodnocení výsledku péče a různých atributivních ukazatelů vztahených k danému problému (mortalita, náklady, délka hospitalizace atd.). *Zjištěné údaje nesmějí být využívány pro represivní intervence, které jsou kontraproduktivní a vedou k rychlé ztrátě objektivních informací o stavu sledovaného systému.*

Tyto obecné principy lze dobře využít i pro používání antibiotik. Pro měření specifických indikátorů kvality jsou využívány dva základní programy *surveillance*. Je to *surveillance používání antibiotik* a *surveillance antibiotické rezistence*. Jejich cílem je sledování skutečných přístupů k používání antibiotik

při řešení specifických klinických situací a hodnocení shody s doporučenými postupy či směrnici. Současně jsou sledovány trendy v antibiotické rezistenci. Ovlivňování kvality používání antibiotik je hlavním předmětem činnosti antibiotických středisek, která mohou pro tuto aktivitu využívat různé nástroje, od selektivního sdělování výsledků mikrobiologických vyšetření, přes rutinní konzultační činnost, kontinuální vzdělávání až po metodu opakovaného preskripčního auditu.

Metoda preskripčního auditu

Příprava doporučených postupů má zásadní význam pro definování správné praxe ve všech oblastech medicíny, problematiku používání antibiotik nevyjímaje. Přestože jsou antibiotika jednou z mála skupin kauzálních léků, jejich terapeutické a profylaktické používání je v praxi provázeno překvapivou iracionalitou. Většina relevantních studií uvádí podíl nevhodné preskripce v průměru mezi 50 a 80 %, což má nepochybně negativní důsledky pro vzestup antibiotické rezistence.

Motivy předepisujících lékařů k indikaci antibiotické léčby jsou různorodé a mnohdy se pohybují mimo medicínu. Jsou spíše ovlivněny kulturní tradicí té které země, socioekonomickými a administrativními faktory, psychologii vztahu mezi lékařem a pacientem. Uveřejnění doporučených postupů vycházejících z principů medicíny založené na důkazech rozhodně nestačí



k tomu, aby došlo k pozitivní změně přístupu k předepisování antibiotik a omezilo se jejich zneužívání. Je to jen první krok, definice optimální praxe, ke které je třeba směřovat. K tomu, aby se realita co nejvíce přiblížila optimu a bylo dosaženo maximální shody (compliance) se směrnicemi, je třeba použít sofistikované metody, které mají tzv. intervenční charakter. Jednou z velmi účinných metod je preskripční audit.

Princip preskripčního auditu

Audit předepisování antibiotik je metoda, která umožňuje zhodnocení preskripčního chování auditovaného lékaře v konkrétních klinických situacích, tj. podle přístupu k řešení dané klinické diagnózy nebo situace. Smyslem metody je vytvoření účinné informační zpětné vazby pro auditovaného lékaře tak, aby byl schopen porovnat své vlastní přístupy k řešení sledovaného problému se správnou praxí definovanou doporučenými postupy, eventuálně také s obvyklou (průměrnou) praxí. Informační zpětná vazba založená na věrohodné identifikaci excesivních situací je hlavním nástrojem pro zlepšení praxe. Audit nelze zaměřovat s klinickou studií, od které se liší zejména tím, že hodnotí primárně chování lékaře a jeho přístupy k řešení určitých situací, nikoliv objektivní výsledky příslušného léčebného postupu.

Cíle a možnosti auditu

Metoda auditu umožňuje zejména objektivní popis a analýzu skutečné praxe v hodnocené oblasti (preintervenční audit) ve vztahu ke správné praxi. Na základě toho je možné nalézt prioritní problémy, na něž je třeba

zaměřit cílená intervenční opatření. Metoda opakovaného auditu umožňuje zhodnocení účinnosti intervencí (post-intervenční audit). Opakované absolvování auditu příslušným lékařem má samo o sobě intervenční charakter, pokud jsou jeho výsledky kvalifikovaně analyzovány a poskytují auditovanému lékaři srozumitelné, důvěryhodné a individuálně formulované návody na změnu chování. Metoda auditu má zejména následující cíle a možnosti:

- Zhodnocení míry shody mezi správným postupem a praxí;
- identifikace chyb a zhodnocení jejich významu;
- identifikace priorit pro cílené intervence;
- vytvoření optimálních metod pro cílené intervence;
- zhodnocení účinnosti intervenčních opatření;
- ovlivnění nesprávné praxe opakovaným auditem.

Audit Project Odense – kvalita předepisování antibiotik v primární péči ve Skandinávii

Projekt auditu předepisování antibiotik v primární péči vznikl v Dánsku na začátku devadesátých let minulého století a postupně se rozšířil do Švédska a Norska. Všechny tři země mají tradičně velmi nízkou spotřebu antibiotik a používají převážně základní léky (peniciliny). Audit se zaměřil na hlavní indikační oblast, kterou jsou komunitní respirační infekce. Ovlivnění preskripce v primární a ambulantní péči se ukazuje jako klíčové pro prevenci antibiotické rezistence v komunitě. Ambulantní spotřeba antibiotik totiž představuje kolem 90 % spotřeby celkové. V jednoduchém protokolu byly formou standardizovaného dotazníku sledovány preskripční



zvyklosti auditovaných praktických lékařů, kteří byli posléze vystaveni vzdělávací intervenci (individuální a kolektivní analýza preskripce s návodem na zlepšení praxe, semináře organizované v jednotlivých regionech). Opakovaný audit provedený po intervenci prokázal významné zlepšení preskripční praxe u většiny účastníků projektu.

Audit antibiotické léčby akutních respiračních infekcí v primární pediatričké péči v ČR

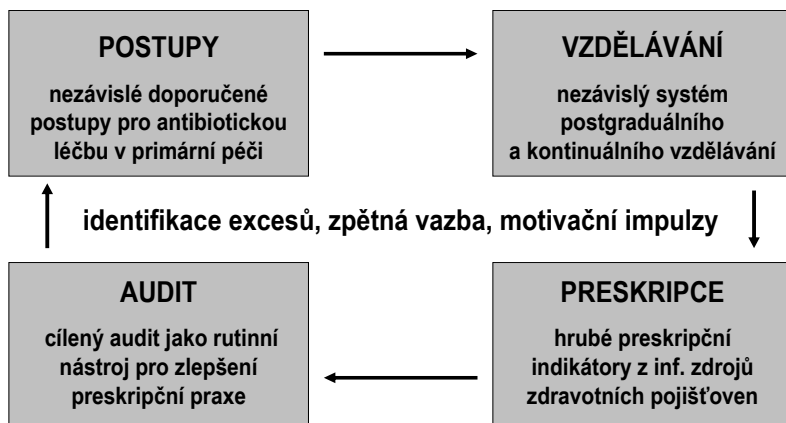
První audity používání antibiotik v primární pediatričké péči byly organizovány

Antibiotickým střediskem Nemocnice na Homolce od roku 1998 v regionu Praha 5 a Praha 13 (13 auditovaných pediatričků v roce 1998, 23 pediatričků v roce 1999 a 28 pediatričků v roce 2000). Hlavním důvodem bylo zhodnocení jejich preskripčního chování v souvislosti s narůstající rezistencí *Streptococcus pyogenes* k makrolidovým antibiotikům. Byl použit standardizovaný dotazník zaměřený na klinickou diagnózu akutní respirační infekce, indikace mikrobiologických a dalších komplementárních vyšetření, indikaci antibiotické léčby, volbu antibiotika, jeho dávkování a délku podávání

Tab. 1 Historie auditů předepisování antibiotik v primární pediatričké péči

Rok	Počet zúčastněných regionů	Počet zúčastněných pediatričků	Počet vyhodnocených návštěv v ordinaci	Počet vyhodnocených případů akutní respirační infekce
1998	1	13	–	–
1999	1	23	3 707	3 006
2000	1	28	4 230	3 273
2001	13	114	31 077	19 013
2002	13	57	14 801	9 373

Obr. 1 Obecné schéma podpory racionální preskripce antibiotik v primární péči



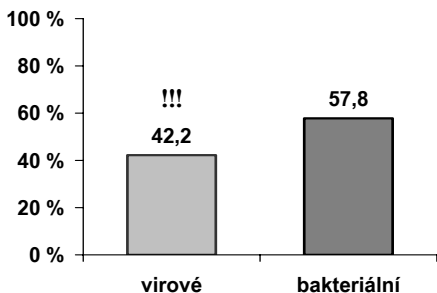


a důvody, které k indikaci léčby vedly. Audit probíhal vždy čtyři týdny v listopadu, případně prosinci, s dosledováním zařazených případů v pátém navazujícím týdnu. Provedení opakovaných auditů prokázalo nejenom vysoký potenciál metody pro objektivní zjištění aktuálního stavu preskripčních přístupů, ale také překvapivé možnosti jejich pozitivního ovlivnění. V letech 2001 a 2002 proběhly multicentrické audity organizované ve spolupráci s Odbornou společností praktických dětských lékařů (tab. 1).

Z obr. 2 vyplývá, že bezmála polovina všech indikací antibiotické léčby se v roce 2001 týkala klinických jednotek s převládající virovou etiologií, zejména akutní bronchitidy, laryngotracheitidy, eventuelně v menší míře běžného nachlazení. To znamená, že tato část antibiotik byla použita nevhodně.

Obr. 2 Indikace ATB léčby u akutních respiračních infekcí u dětí – srovnání preskripčního podílu u infekcí virové a bakteriální etiologie

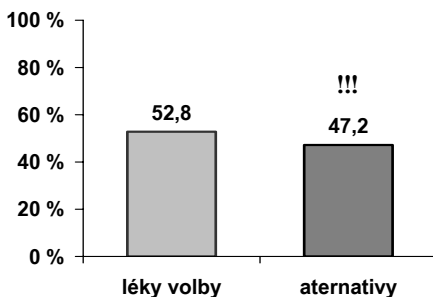
(výsledky multicentrického auditu 2001)



Na obr. 3 je zřejmé, že antibiotická léčba respirační infekce byla zahájována v bezmála polovině případů antibiotiky, považovanými podle schválené směrnice za alternativní léky (při

alergii nebo při prokázané rezistenci původce). Tato antibiotika jsou zejména ze skupiny makrolidů, potencovaných aminopenicilinů a cefalosporinů. Jedná se o léky se širším spektrem, s relativně velkým nebezpečím selekce rezistence, a vysokou cenou. Tento postup je výrazně nákladově neefektivní.

Obr. 3 Indikace léků volby a léků alternativních při zahájení ATB léčby akutní respirační infekce – hodnocení compliance s doporučeným postupem



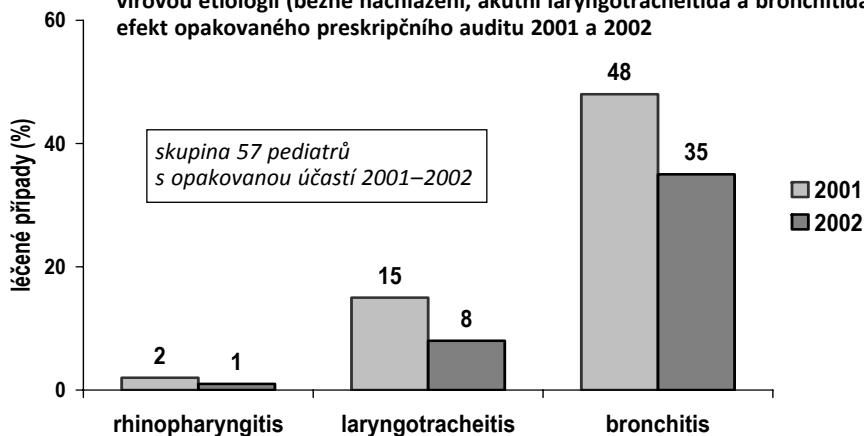
Graf na obr. 4 ukazuje příznivý efekt opakovaného auditu po provedení vzdělávací intervence, kdy došlo k výraznému omezení preskripce u virových infekcí. V případě běžného nachlazení a akutních laryngotracheitid o polovinu, u akutních bronchitid poklesla preskripce asi o čtvrtinu.

Graf na obr. 5 ukazuje změnu preskripčního chování jednoho z pediatrů, který redukoval indikaci antibiotické léčby u akutní bronchitidy z přibližně 60 % na bezmála 10 % léčených případů. Významný efekt na změnu preskripce mělo zavedení diagnostiky C-reaktivního proteinu v ordinaci.

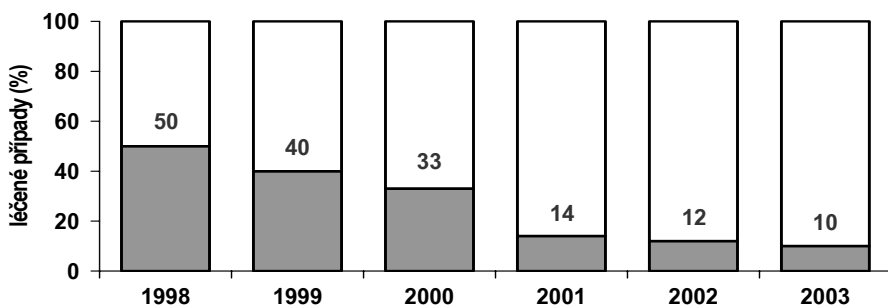
Na obr. 6 je vidět rychlý efekt opakovaného auditu na zlepšení volby optimálního antibiotika pro léčbu akutní tonsilofaryngitidy. 10 pediatrů



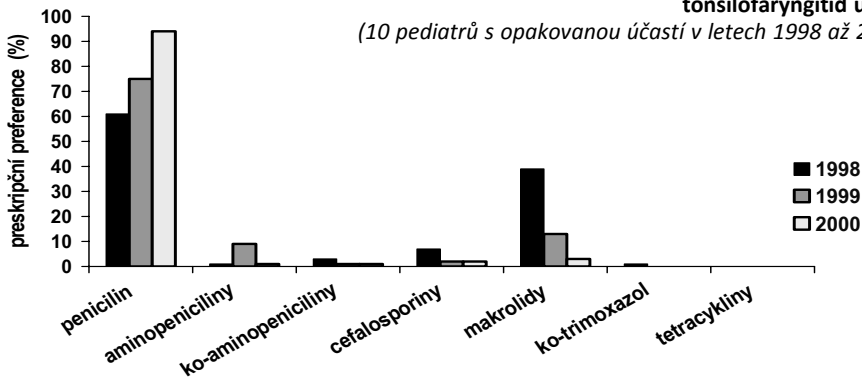
Obr. 4 Omezení indikací antibiotické léčby u akutních respiračních infekcí s převládající virovou etiologií (běžné nachlazení, akutní laryngotracheitida a bronchitida) – efekt opakovaného preskripčního auditu 2001 a 2002



Obr. 5 Omezení preskripce u akutních bronchitid u praktického dětského lékaře po zavedení diagnostiky CRP v ordinaci



Obr. 6 Zvýšení shody s doporučeným postupem při volbě antibiotika pro léčbu akutních tonsilofaryngitid u dětí (10 pediatriů s opakovanou účastí v letech 1998 až 2000)





v prvním roce léčilo asi 40 % všech případů makrolidy, v rozporu s doporučeným postupem. Po dvou letech auditů a edukace se shoda s doporučeným postupem zvýšila z 60 % na více než 95 %.

Pilotní audit předepisování antibiotik u praktických lékařů pro dospělé

Tento audit proběhl ve skupině deseti praktických lékařů pro dospělé v roce 2004 v rámci projektu hodnocení primární péče HOPP 2. Jeho cílem bylo zjištění struktury indikací antibiotické léčby praktických lékařů jako podklad pro vytvoření protokolu pro rutinní audit předepisování antibiotik v oblasti primární péče o dospělé pacienty, získání informací o hlavních prioritách antibiotické preskripce podle diagnostických skupin a základní informací o preskripčních preferencích auditované skupiny včetně individuálních rozdílů v preskripčním chování (tab. 2).

Respirační infekce byly jednoznačně dominujícím důvodem pro indikaci antibiotické léčby, přestože audit probíhal mimo typickou respirační sezonu. *Močové infekce* byly druhou nejčastější příčinou indikace antibiotické léčby. Převážná většina onemocnění byla akutní cystitidy. *Průjmová*

onemocnění byla vzácným důvodem pro indikaci antibiotické léčby. *Infekce kůže a měkkých tkání* byly zaznamenány jako indikace pro předepsání antibiotik u 80 % auditovaných lékařů, ve všech případech však byl její podíl na všech indikacích malý (průměrně 7 %), převážně se jednalo o erysipel. *Lymeská borelióza* nebyla jako důvod pro předepsání antibiotik zaznamenána, přestože byl audit prováděn převážně v květnu, kdy lze předpokládat zejména výskyt prvního stadia onemocnění. Antibiotika nebyla indikována ani pro *infekci Helicobacter pylori*.

Ve skupině respiračních infekcí bylo *běžné nachlazení* vzácným důvodem pro indikaci antibiotik s výjimkou jednoho lékaře, kde naopak většina léčebných případů spadala do této skupiny. Výsledek naznačuje možné extrémní individuální rozdíly v preskripčních přístupech, kdy by běžné nachlazení nemělo být důvodem pro předepsání antibiotik. *Akutní tonsilofaryngitida* tvořila u většiny lékařů významný podíl indikací antibiotické léčby.

Akutní bronchitida byla důvodem pro indikaci antibiotik u všech auditovaných lékařů, v jednom případě byla dokonce hlavní příčinou. Jedná se o situaci, kdy jsou antibiotika indikována

Tab. 2 Frekvence indikací antibiotické léčby podle diagnostických skupin

	Počet případů	Podíl v %	počet PL *	podíl PL v %
celkem	322	100	10	100
respirační infekce	245	76	10	100
močové infekce	41	13	9	90
infekce GIT	7	2	2	20
infekce kůže a měkkých tkání	22	7	8	80
Lymeská borelióza	4	1	1	10
infekce <i>Helicobacter pylori</i>	0	0	0	0

* Počet PL – počet praktických lékařů s indikací antibiotik v dané diagnostické skupině



nevhodně, a zdá se, že akutní bronchitida bude jednou z priorit pro budoucí intervenci, podobně jako u praktických dětských lékařů. *Akutní exacerbace chronické bronchitidy* byla relativně vzácným důvodem pro indikaci antibiotik, ačkoliv se všeobecně předpokládá významný podíl této diagnózy na celkové preskripci praktiků pro dospělé. Vysvětlení může souviset s ročním obdobím, kdy audit probíhal. *Sinusitida*, *otitida* a *pneumonie* byly vzácným důvodem pro indikaci antibiotik.

Z hlediska preskripčních preferencí byla akutní tonsilofaryngitida v převážné většině případů léčena penicilinem, což je velmi pozitivní zjištění. Alternativní antibiotika (makrolidy, cefalosporiny) byla indikována přiměřeně. Nevhodná antibiotika (aminopeniciliny, tetracykliny, kotrimoxazol) se objevila vzácně. Akutní bronchitida, která nemá být ve většině případů vůbec léčena antibiotiky, byla nejčastěji důvodem pro předepsání aminopenicilinů, makrolidů, případně tetracyklinů. Močové infekce byly velmi často léčeny fluorochinolony, což lze považovat za závažnou chybu. Výsledky signalizují značný prostor zneužívání fluorochinolonů v primární péči a ukazují na jednu z priorit pro budoucí intervence.

Audit antibiotické léčby respiračních infekcí v primární pediatrické péči na Slovensku

Na Slovensku probíhají audity předepisování antibiotik v primární péči, organizované týmem MUDr. Heleny Hupkové, od roku 1998. V letech 2000 až 2003 proběhly tři multicentrické audity v primární pediatrické péči v několika slovenských regionech. Byl použit protokol a metodika shodná s českou, takže bylo možné provést porovnání preskripčních přístupů mezi oběma zeměmi se společnou historií.

Je známo, že rezistence komunitních respiračních patogenů je na Slovensku nesrovnatelně vyšší než v ČR, kde je situace zatím relativně příznivá.

Porovnáním výsledků auditu bylo zjištěno, že existují podobně velké rozdíly v přístupech k předepisování antibiotik. Zatímco v České republice dostane antibiotika průměrně každé čtvrté dítě přicházející v tzv. „respirační sezoně“ s diagnózou akutní infekce dýchacích cest do ordinace praktického dětského lékaře, na Slovensku je to každé druhé dítě. Byly také zjištěny značné rozdíly ve struktuře preskripce, kdy se na Slovensku předepisují mnohem častěji alternativní léky, zejména makrolidy, cefalosporiny a potencované aminopeniciliny (asi 2× až 3× častěji než v ČR). Tyto rozdíly byly paradoxně zjištěny přes dlouhou společnou historii a těsné kulturní, společenské a ekonomické vazby obou států i podobnou epidemiologickou a zdravotně sociální situaci. Zajímavé však je, že zdravotnictví bylo v bývalém Československu dlouhou dobu řízeno odděleně, samostatnými národními ministerstvy. Na rozdíl od Čech a Moravy nebyla na Slovensku nikdy vytvořena funkční síť antibiotických středisek. To jistě nemusí být jediný důvod zjištěných rozdílných přístupů.

Podrobná analýza objektivních příčin, které vedly v unikátních historických a společenských souvislostech k současnému stavu, může přinést necenitelné informace pro vytváření účinných nástrojů pro zlepšování kvality používání antibiotik a pro prevenci vzestupu antibiotické rezistence.

Možnosti podpory racionální preskripce ATB s využitím analýzy dat shromažďovaných zdravotními pojišťovnami

Data o preskripci antibiotik rutinně vykazovaná pro účely vyúčtování zdravotní péče ve zdravotních pojišťovnách



představují mimořádný potenciál pro poměrně sofistikované hodnocení preskripčního chování individuálních lékařů i profesních skupin. Přes nevýhodu chybění informací o diagnóze, v jejímž kontextu byla preskripce realizována i některých dalších údajů, jsou data pojišťoven mnohem snadněji získávána i analyzována ve srovnání s preskripčním auditem, který představuje spíše výběrovou nebo časově omezenou metodu. Výhodou je nesporně kontinuální a plošný charakter dat, která jsou přesná a věrohodná. Informační zdroje umožňují definici a rutinní používání některých hrubých preskripčních indikátorů. Pro hodnocení preskripčních ukazatelů se používá tzv. *ATC klasifikace*; pro hodnocení indikací antibiotické léčby na tři platná místa (preskripce J01), pro hodnocení struktury preskripce na pět platných míst. Dostupné jsou následující ukazatele:

Počty vystavených receptů – tento ukazatel se ukázal jako nejvhodnější, protože přesně koreluje s indikací antibiotické léčby daným lékařem pro daného pacienta. Byl použit pro rutinní hodnocení preskripčního chování.

Počty balení – tento ukazatel se blíží svojí validitou výše uvedenému s malým zkreslením.

Definované denní dávky – tento ukazatel je optimální pro analýzu spotřeby antibiotik, pro hodnocení preskripčního chování však není vhodný, protože nekoreluje přesně s indikací antibiotické léčby a může být využit pouze pro hodnocení struktury preskripce.

Cena – náklady na preskripci nelze využít jako primární ukazatel preskripčního chování. Tento ukazatel je nezbytný pro doplňkovou analýzu farmakoekonomických parametrů. Data

o nákladech byla k dispozici, nebyla však v této fázi hodnocena.

Denominátory – jako jediný dostupný a použitelný denominátor pro segment primární péče se ukázal počet přepočtených pojištěnců, který zohledňuje intenzitu čerpání zdravotní péče a částečně eliminuje zkreslení strukturou registrovaných pacientů při srovnávání výsledků jednotlivých lékařů. Jako limitující faktor se ukázala nedostupnost diagnózy, pro kterou byla antibiotika předepsána, stejně jako chybění informace o návštěvnosti v ordinaci (signální kód). Chybění diagnózy (důvodu indikace antibiotické léčby) omezuje použití všech indikátorů pouze na relativní porovnávání preskripční praxe ve skupině nebo v trendu, nikoliv však v konfrontaci se správnou praxí definovanou směrnice (klinickými standardy).

Preskripční indikátory

Hodnocení frekvence indikací antibiotické léčby; jde o kvantitativní ukazatel hodnotící frekvenci preskripce (počet receptů s ATC skupinou J01) na 100 přepočtených pojištěnců.

Hodnocení struktury preskripce – celkový indikátor; tento ukazatel hodnotí strukturu preskripce určenou procentním podílem jednotlivých ATC skupin J01 na 5 platných míst.

Hodnocení struktury preskripce – podílové indikátory; byly navrženy některé podílové indikátory, hodnotící procento preskripčního podílu mezi dvěma skupinami antibiotik, z nichž jedna představuje typicky lék volby a druhá lék alternativní. Příkladem je preskripční poměr mezi penicilinem a makrolidy (vysoký podíl makrolidů indikuje nesprávnou praxi), případně poměr mezi aminopeniciliny bez inhibitoru a s inhibitorem β -laktamázy



(vysoký podíl kombinovaných forem indikuje nesprávnou praxi).

Metodika byla vypracována ve spolupráci se Zaměstnaneckou zdravotní pojišťovnou Škoda a analýza preskripce antibiotik byla pilotně provedena u smluvních lékařů této pojišťovny působících na Mladoboleslavsku v letech 2001 až 2003. Některá zjištění uvádí následující text.

Rozhodující podíl na celkové preskripci antibiotik mají zřetelně praktičtí lékaři pro dospělé, následovaní praktickými dětskými lékaři. Ovlivňování preskripčního chování těchto dvou profesních skupin má rozhodující význam pro celkovou racionální používání antibiotik. Podíl ambulantních specialistů na celkové preskripci je mnohem menší. Byla zjištěna poměrně častá indikace antibiotické léčby ambulantními gynekology.

Hodnocení frekvence předepisování antibiotik na 100 přepočtených pojiš-

těnců vykazovalo v letech 2001 až 2003 významný pokles, který nebyl patrný u praktických lékařů pro dospělé. Při hodnocení struktury preskripce antibiotik praktických dětských lékařů jsou patrné některé trendy. Byl zjištěn pozitivní trend v narůstajícím podílu preskripce penicilinu, negativní trend v poklesu preskripce aminopenicilinů nechráněných inhibitorem β -laktamázy.

Při podrobné analýze struktury individuální preskripce makrolidů byly zjištěny zásadně rozdílné přístupy v preferenci jednotlivých léků této skupiny mezi jednotlivými předepisujícími lékaři. Preskripce ORL specialistů vykazovala výrazně negativní trend při rychle stoupající preferenci cefalosporinů a makrolidů na úkor základních antibiotik doporučených v národních postupech. Dalším negativním příkladem byl vzestup preskripce chinolonů a ko-trimoxazolu u ambulantních urologů.

Nachlazení?

Chřipka?

Dopřejte si odpočinek.

NE ANTIBIOTIKA!



Evropská iniciativa v oblasti zdraví





10. Jak lze zlepšit informovanost pacientů a laické veřejnosti o zásadách zodpovědného používání ATB?

Příklady úspěšných kampaní v zemích EU jako inspirace pro ČR

V některých evropských zemích se podařilo zorganizovat státem podporované programy na národní úrovni, které mají překvapivě příznivé výsledky. Od poloviny devadesátých let existuje program STRAMA (odkaz na www.strama.se) ve Švédsku, kde se díky systematické podpoře vlády daří dlouhodobě kontrolovat nadužívání antibiotik a udržovat rezistenci většiny původců komunitních i nozokomiálních infekcí na nízké úrovni. Vysokou kvalitu mají komplexní aktivity zaměřené na kontrolu rezistence v Nizozemsku (odkaz např. www.swab.nl). V obou těchto zemích je však situace dlouhodobě příznivá, v evropském srovnání jde o státy s tradičně nízkou spotřebou antibiotik i rezistencí, které prozíravě usilují o zachování příznivého stavu. Tento přístup je rozhodně nejrozumnější a také ekonomicky nejúspěšnější. Investice do prevence má z hlediska podpory veřejného zdraví vždy největší přínos.

Překvapivě pozitivní výsledky se daří dosáhnout také v zemích, kde byla situace na konci devadesátých let hroznivá. Vynikajícím příkladem je Francie, kde byla na počátku tohoto desetiletí nejvyšší spotřeba antibiotik v Evropě a situace v rezistenci vážně ohrožovala účinnost antibiotické léčby. Řada studií prokázala extrémní podíl nadužívání antibiotik, která byla velmi často předepisována běžným respiračním

virózám. Pacienti očekávali předepsání antibiotik při běžném nachlazení a jiných banálních onemocněních virové etiologie. S podporou vlády a zdravotních pojišťoven byla zorganizována celonárodní kampaň zaměřená na veřejnost i předepisující lékaře, uvozená sloganem „*Antibiotic no automatic*“. K oslovení veřejnosti byly široce využity sdělovací prostředky, zdravotní pojišťovny poskytovaly předepisujícím lékařům podklady pro analýzu jejich preskripce a systematicky podporovaly vzdělávací aktivity cílené na zlepšení preskripčního chování. Mezi roky 2000–2005 bylo do tohoto programu investováno kolem 20 mil. €, ambulantní spotřeba antibiotik za toto období poklesla o více než 20 % a 1 vložené euro přineslo 14 € úspor.

V současnosti je dokonce ve Francii dokumentován pokles rezistence u některých klíčových patogenů, například pneumokoků k penicilinu. Podle aktuálních dat bylo v posledních letech dosaženo poklesu ambulantní spotřeby mezi 25 a 30 % ve srovnání se stavem na počátku desetiletí. Hlavním sloganem francouzských kampaní je nyní apel na zachování dlouhodobé účinnosti antibiotik.

Velmi efektivní program existuje v Belgii, která tradičně patřila mezi země s vysokou ambulantní spotřebou antibiotik. Vláda této země financuje několik let komplexní aktivity zaměřené



na eliminaci nadužívání antibiotik a kontrolu antibiotické rezistence v primární a ambulantní péči i v nemocnicích. Výsledky jsou pozoruhodné. Dlouhodobě klesá ambulantní spotřeba antibiotik a byl zaznamenán i podstatný pokles rezistence u klíčových bakterií (pneumokoky, pyogenní streptokoky). Součástí tohoto programu je každoročně organizovaná mediální kampaň oslovující širokou veřejnost a motivující pacienty k zodpovědnému používání antibiotik, zejména v případě virových respiračních infekcí včetně chřipky. Jsou používány televizní spoty připravené specialisty na komunikaci a psychology, které jsou pozitivně zaměřené, srozumitelné a veřejností dobře vnímané.

Podobné kampaně se rozbíhají ve Španělsku a v Británii. Dobré výsledky dosahuje Rakousko, Slovinsko i Slovensko. V jiných zemích problémy naopak narůstají. Například v Portugalsku a Řecku stále spotřeba antibiotik roste a situace v rezistenci je velmi znepokojivá. Ve většině členských zemí EU postupně vznikají antibiotické programy, jejichž reálná podpora ze strany národních vlád je však dosud nedostatečná, případně žádná. Dosavadní zkušenosti ukazují, že bez podpory státu včetně finančního zajištění nelze

dosáhnout trvale udržitelného zlepšení. To je i naše zkušenost v České republice.

Studie provedené v České republice u praktických dětských lékařů (preskripční audity) sledovaly, do jaké míry je ovlivněno rozhodnutí lékaře předepsat antibiotika nátlakem rodičů. Ukázalo se, že z celkové preskripce bylo takto motivováno jen asi 4 % případů, jakkoliv byl v rozhovorech s praktickými lékaři tento faktor zmiňován poměrně často. Pro státem financovanou mediální kampaň zaměřenou na zdůraznění společné zodpovědnosti lékaře a pacienta za správné používání antibiotik dosud nebyly k dispozici žádné finanční prostředky a ani zdravotní pojišťovny nejevily o podobnou činnost velký zájem, i přes značné úsilí odborníků. Do budoucna se plánuje projekt zaměřený na ovlivnění preskripčního chování praktických lékařů se současným oslovením laické veřejnosti a pacientů, jeho realizace je ovšem závislá na možnostech financování. Při realizaci projektu je nezbytná spolupráce s profesními organizacemi praktických lékařů a důsledné uplatňování motivačních, pozitivně zaměřených přístupů ve smyslu promyšlené podpory racionální preskripce bez jakékoliv represe.



Tématu informačních kampaní zaměřených na ovlivnění chování pacientů a laické veřejnosti ve vztahu k používání antibiotik byl věnován speciální workshop, zorganizovaný francouzským předsednictvím v Radě EU v listopadu 2008. Jeho výstupy můžete nalézt ve francouzské a anglické verzi na adrese

www.sante-sports.gouv.fr/img/pdf/Livre_blanc_Ministere.pdf



11. Evropský antibiotický den

Oslovení předepisujících lékařů i široké veřejnosti k zachování účinnosti ATB

První Evropský antibiotický den se uskutečnil 18. listopadu 2008, tedy deset let po zásadní konferenci „Microbial threat“ (Mikrobiální hrozba) v Kodani, která poprvé otevřela toto téma na politické úrovni. Tato aktivita Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) byla během roku 2008 pečlivě připravována, expertní skupina oslovila zástupce Evropského parlamentu i Evropské komise se žádostí o podporu. Cílem EAAD je upozornit na existující problém antibiotické rezistence na úrovni EU i členských zemí.

Cílem EAAD v roce 2008 bylo především oslovení široké veřejnosti a srozumitelné vysvětlení zodpovědnosti zdravotníků, laiků, ale i organizátorů zdravotnictví, plátců zdravotní péče a politiků v této oblasti. Specifickým tématem prvního EAAD bylo ovlivnění veřejného mínění z hlediska nevhod-

ného používání antibiotik při běžném nachlazení nebo jiných respiračních virózách. V letošním roce je snaha oslovit tímto tématem zejména předepisující praktické lékaře a ovlivnit tak nadužívání antibiotik v primární péči.

Autorita EU by měla přispět většímu dopadu odborných argumentů v členských zemích a zdůraznění zodpovědnosti národních vlád za tuto oblast. Každá země individuálně plánuje své aktivity v rámci EAAD, podle svých priorit a konkrétní situace. I letos se budou konat tiskové konference, různorodé odborné akce a předpokládá se co nejširší spolupráce se sdělovacími prostředky při organizování informační kampaně. ECDC připravilo pro účely EAAD webovou stránku a propagační materiály, které jsou k dispozici i v češtině. Podrobnosti a aktuality lze nalézt na adrese <http://antibiotic.ecdc.europa.eu>.

12. Národní antibiotický program v ČR

Principy a cíle

Doporučení Rady EU pro rozumné používání antibiotik v humánní medicíně (*Council Recommendation on Prudent Use of Antimicrobials in Human Medicine*) z roku 2001

Tento klíčový dokument EU byl připraven a schválen v reakci na výstupy

několika odborných konferencí (zejména konference „Microbial Threat“, Kodaň 1998) a stanovisko formulované Ekonomickým a sociálním výborem EU (materiál *Antimicrobial Resistance as Threat to Public Health*). Popisuje základní principy a mechanismy účinné prevence a kontroly antibiotické





rezistence, které mají být realizovány členskými zeměmi EU.¹⁾ Základní struktura národních antibiotických programů má zahrnovat surveillance rezistence a spotřeby antibiotik, intervence cílené na zlepšování preskripce antibiotik a optimalizaci jejich používání, oblast kontroly infekcí včetně vakcinace, oblast vzdělávání zdravotnických profesionálů i laické veřejnosti a v neposlední řadě také agendu bezpečného používání antibiotik v zemědělství a veterinární medicíně.

Předpokládá se vytvoření tzv. mezi-sektorového koordinačního mechanismu podpořeného definovanou organizační strukturou (centrální a regionální koordinační skupiny) a realizace akčních plánů formulovaných na základě specifických priorit dané země. Doporučení bylo přijato v roce 2001 a jakkoliv se jedná o tzv. měkkou legislativu („soft law“), vlády členských zemí se podpisem zavázaly k jeho implementaci.

Úroveň implementace Doporučení byla poprvé hodnocena dotazníkem zoslaným Evropskou komisí jednotlivým členským zemím v roce 2003. Z výsledků vyplynula různá úroveň aktivit zaměřených na prevenci a kontrolu antibiotické rezistence, mnohdy velmi nedostatečná. Druhé hodnocení nově formulovaným dotazníkem proběhlo v roce 2008, na jeho výsledky zatím čekáme.

Ustanovení Národního antibiotického programu (NAP) v České republice

Ministerstvo zdravotnictví na základě Usnesení vlády ČR ze dne 4. května 2009 č. 595 o ustanovení Národního

antibiotického programu a v souladu s obsahem a cíli Doporučení Rady EU (2002/77/ES) o omezeném používání antimikrobiálních látek v lékařství a Doporučení Rady EU ze dne 9. června 2009 o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01) ustanovilo *Národní antibiotický program (NAP)*.

Východiska

Účinnost antibiotik je vážně ohrožena narůstající a rychle se šířící rezistencí mikrobů. *Za krátké období od roku 2000 došlo ke vzestupu rezistence některých významných původců infekcí až o desítky procent.* Nebezpečný trend se týká většiny evropských zemí včetně ČR, kde je situace u některých mikrobů jedna z nejhorších v Evropě. Antibiotická rezistence prokazatelně způsobuje významné zvýšení mortality, morbidity i nákladů na zdravotní péči, a ohrožuje tak bezpečí pacientů i finanční udržitelnost zdravotního systému.

Príčinou vzestupu antibiotické rezistence je časté **nadužívání a nesprávné používání antibiotik** v humánní a veterinární medicíně a také nedostatky v oblasti prevence a kontroly infekcí usnadňující šíření rezistentních mikrobů ve zdravotnických zařízeních i v běžné populaci.

Studie zaměřené na *hodnocení kvality preskripce antibiotik*, provedené v ČR v uplynulých 10 letech, prokázaly vysoký podíl neadekvátního používání antibiotik v primární, ambulantní i nemocniční péči. Tato skutečnost představuje významnou hrozbu pro zachování

¹⁾ celý dokument je k dispozici na http://antibiotic.ecdc.europa.eu/PDFs/1_03420020205en00130016.pdf



účinnosti antibiotik v ČR. Nadbytečné náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění jsou odhadovány nejméně na 1 miliardu Kč za rok.

Tento stav vyžaduje **neodkladnou implementaci systémových, odborně kompetentních a nákladově efektivních opatření** na národní, regionální i lokální úrovni. Ve shodě s principy deklarovanými ve výše zmíněných Doporučeních Rady EU je třeba ustanovit komplexní, mezisektorový a mezioborový program, zahrnující humánní i veterinární oblast – Národní antibiotický program.

Prevence a kontrola antibiotické rezistence je nákladově efektivní. Uvážené používání antibiotik a účinná kontrola infekcí vedou ke zlepšení kvality zdravotní péče a zvýšení bezpečnosti pacientů při současné úspoře nákladů. Ustanovení NAP proto naplňuje požadavek hledání významných úspor uvnitř zdravotního systému, zejména v situaci, kdy jsou zdroje veřejného zdravotního pojištění omezené.

Cíle a principy

Cílem NAP je zajištění dlouhodobě dostupné, účinné, bezpečné a nákladově efektivní antibiotické léčby pacientů s infekčními onemocněními. Toho lze dosáhnout zejména podporou správné praxe v používání antibiotik omezující jejich nadužívání, účinnou prevencí a kontrolou infekcí zabráňující šíření rezistentních mikrobu ve zdravotnických zařízeních i v běžné populaci, vzděláváním a zvyšováním povědomí odborné i laické veřejnosti o této problematice.

Základním principem NAP je tzv. mezisektorový koordinační mechanismus, jehož smyslem je zejména zajištění

efektivní koordinace činnosti mezi humánním a veterinárním zdravotnictvím a všemi zainteresovanými subjekty, které mohou mít vliv na určování priorit a uskutečňování cílů NAP. Tyto subjekty mohou mít různé role (řídící, koordinační a výkonné, konzultační nebo poradní, mediální, a pod.). Těmito subjekty jsou zejména:

- **Státní správa:** Ministerstvo zdravotnictví; Ministerstvo zemědělství; regionální orgány státní správy a jejich zástupci (zdravotní radové); Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy; Ministerstvo životního prostředí
- **Státní zdravotnické instituce:** Státní zdravotní ústav; Státní ústav pro kontrolu léčiv; regionální orgány ochrany a podpory veřejného zdraví; zainteresované referenční laboratoře
- **Státní veterinární instituce:** Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv; Státní veterinární správa a její regionální orgány; zainteresované referenční laboratoře
- **Profesní organizace:** Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP) a její Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP), odborné společnosti, odborné pracovní skupiny, profesní sdružení; Česká lékařská komora; Česká farmaceutická komora; Česká stomatologická komora; Česká asociace sester; Komora veterinárních lékařů apod.
- **Plátců zdravotní péče:** Zdravotní pojišťovny a jejich společné orgány (např. Svaz zdravotních pojišťoven ČR, Léková komise zdravotních pojišťoven, Národní referenční centrum apod.), eventuelně další subjekty, které se podílejí na financování zdravotní péče



- **Zdravotnická zařízení:** Sektor nemocniční, ambulantní, primární a následné péče; Asociace nemocnic apod.
- **Vzdělávací instituce:** Lékařské fakulty a zainteresované vysoké školy; Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně; Institut pro postgraduální vzdělávání ve zdravotnictví; Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů apod.
- **Vědecké instituce:** Akademie věd ČR a její vybraná pracoviště; grantové agentury; zainteresovaná pracoviště univerzit a jiných vysokých škol
- **Ostatní subjekty:** Pacientské organizace; sdělovací prostředky; mediální agentury; zainteresované neziskové organizace apod.

Veškeré aktivity NAP musí být **nezávislé na farmaceutickém průmyslu** a musí odpovídat etickým principům s vyloučením střetu zájmů.

Činnosti a funkce NAP

Principy a priority NAP jsou definovány v jeho **dlouhodobé strategii**, kterou formuluje Centrální koordinační skupina NAP (viz čl. IV odst. 2) a schvaluje ji Ministerstvo zdravotnictví (MZ) ve spolupráci s Ministerstvem zemědělství (MZe).

Činnost NAP je na všech úrovních uskutečňována na základě **akčních plánů**, které definují jeho priority pro období 2–4 let, včetně zabezpečení jejich realizace z legislativního, finančního, personálního a technického hlediska. Tyto akční plány formuluje Centrální koordinační skupina (CKS) NAP, která navrhuje nezbytné zdroje

a podmínky jejich realizace. Na základě návrhu CKS NAP schvaluje akční plán MZ ve spolupráci s MZe.

Implementace akčního plánu je uskutečňována ve spolupráci CKS NAP s regionálními koordinačními skupinami a antibiotickými středisky (viz níže).

Hlavní činnosti a funkce NAP:

Formulace a průběžná aktualizace **zásad národní antibiotické politiky** pro: zajišťování správné praxe při léčebném i profylaktickém používání antimikrobních léčiv, vypracování a aktualizaci závazného seznamu esenciálních antimikrobních léčiv (pro MZ) a přípravu odborných podkladů pro preskripční omezení v rámci kategorizace antibiotik.

Sledování a analýza antibiotické rezistence na lokální, regionální a národní úrovni s cílem systematického získávání podkladů pro její účinnou prevenci a kontrolu včetně hodnocení účinnosti zavedených opatření (metodika surveillance antibiotické rezistence je definována zvláštním metodickým pokynem *Surveillance antibiotické rezistence bakterií* vytvořeným ve spolupráci Národní referenční laboratoře (NRL) pro antibiotika a SKAP.

Sledování a analýza strukturované spotřeby a používání antibiotik na lokální, regionální a národní úrovni s cílem systematického získávání podkladů pro eliminaci jejich nadužívání a nesprávného používání a pro ověřování účinnosti zavedených opatření (metodika surveillance spotřeby antibiotik je definována zvláštním metodickým pokynem *Surveillance spotřeby antibiotik* vytvořeným ve spolupráci koordinačního pracoviště



pro Evropskou surveillance spotřeby antibiotik – ESAC a SKAP).

Realizace účinných systémových opatření zaměřených na **trvalé zlepšování kvality používání antibiotik** v humánní i veterinární oblasti.

Realizace účinných systémových opatření zaměřených na **prevenci a kontrolu infekcí** v běžné populaci a v nemocnicích, cílenou zejména na omezování přenosu a šíření multirezistentních mikrobů.

Vzdělávání a informování laické veřejnosti zaměřené na zvýšení její spolupodpovědnosti za správné používání antibiotik a prevenci antibiotické rezistence.

Vzdělávání odborné veřejnosti ve správném používání antibiotik a principech prevence a kontroly antibiotické rezistence, garantované relevantními odbornými autoritami a nezávislé na průmyslu.

Podpora vědy a výzkumu v oblasti antibiotické rezistence v podobě základního a aplikovaného výzkumu i projektů zaměřených na oblast ochrany veřejného zdraví a kvality zdravotní péče.

Koordinace mezinárodní spolupráce ČR v oblasti uvážlivého používání antibiotik, prevence a kontroly antibiotické rezistence. Jedná se zejména o součinnost s Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC), Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a spolupráci ČR na relevantních mezinárodních projektech jako například Evropský systém surveillance antibiotické rezistence (EARSS) a Evropská surveillance spotřeby antibiotik (ESAC). Do agendy mezinárodní spolupráce spadá i organizace Evropského antibiotického dne (EAAD).

Organizační uspořádání NAP

Struktura NAP zahrnuje složky s řídicí, koordinační a výkonnou funkcí, a to na národní, regionální a lokální úrovni. Hlavní organizační složky NAP jsou následující:

Centrální koordinační skupina NAP (CKS NAP). Pro řízení NAP je zřízena mezioborová a mezisektorová centrální koordinační skupina, která je poradním orgánem ministra zdravotnictví. Formuluje dlouhodobou strategii NAP a jeho akční plány, navrhuje nezbytné zdroje a podmínky jejich realizace, dohlíží na tuto realizaci včetně projektů řešených v rámci jednotlivých bodů akčního plánu a hodnotí jejich výsledky. Podílí se na přípravě legislativního a metodického zajištění činnosti NAP. Ve spolupráci se SKAP, formuluje zásady národní antibiotické politiky včetně doporučených postupů a podporuje jejich implementaci. Koordinuje spolupráci institucí, organizací a dalších subjektů zainteresovaných v oblasti používání antibiotik, prevence a kontroly antibiotické rezistence. Koordinuje informování a vzdělávání odborné i laické veřejnosti v oblasti uvážlivého používání antibiotik a antibiotické rezistence nezávisle na farmaceutickém průmyslu. Zajišťuje distribuci informací o činnosti a prioritách NAP. Vydává výroční zprávu o činnosti NAP, kterou předává ministru zdravotnictví, ministru zemědělství a zveřejňuje ji na internetových stránkách NAP. Výroční zpráva obsahuje detailní informace o plnění jednotlivých bodů akčního plánu a její součástí jsou rovněž výstupy surveillance antibiotické rezistence a spotřeby antibiotik v humánní i veterinární oblasti. CKS NAP je složena ze zástupců Ministerstva zdravotnictví, Státního zdravotního



ústavu, Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (zástupci delegovaní odbornými společnostmi), Státního ústavu pro kontrolu léčiv, zdravotních pojišťoven, Ministerstva zemědělství a Státní veterinární správy

Regionální koordinační skupiny. Koncepce NAP předpokládá vznik regionálních koordinačních skupin NAP, jejichž úkolem je koordinace aktivit NAP na úrovni krajů, a to ve spolupráci s Centrální koordinační skupinou NAP a antibiotickými středisky.

Antibiotická střediska (AS). Výkonnou strukturou NAP na lokální úrovni jsou antibiotická střediska, která zajišťují jednotlivé dílčí programy v terénní zdravotnické praxi:

- Aktivně ovlivňují a kontrolují dodržování zásad správné antibiotické praxe v zájmu uvážlivého používání antibiotik v lůžkové, ambulantní i primární péči.
- Zajišťují sledování a analýzu údajů o lokální a regionální epidemiologii antibiotické rezistence a ukazatelů spotřeby a používání antibiotik.
- Poskytují podklady pro národní a mezinárodní surveillance antibiotické rezistence.
- Koordinují vytváření a aktualizaci lokálních postupů pro používání antibiotik vycházejících z národních odborných doporučení garantovaných SKAP.
- Zajišťují vzdělávání a informování odborné i laické veřejnosti, podílejí se na prevenci a kontrole šíření multi-rezistentních mikrobů a infekcí spojených se zdravotní péčí v nemocnicích.
- AS musí mít pro výkon výše uvedených funkcí zajištěnou přímou dostupnost služeb pracoviště lékařské

mikrobiologie, které poskytuje klinicky relevantní podklady pro cílenou antibiotickou léčbu a surveillance antibiotické rezistence.

- Činnost AS upravuje zvláštní metodický pokyn (*Metodický pokyn pro činnost antibiotických středisek v ČR*). Registr AS vede SNAP.
- Ve veterinární oblasti jsou zřízena certifikovaná pracoviště veterinárních AS, která mají v náplni činnosti diagnostiku původců infekčních onemocnění zvířat a následné monitorování stavu jejich rezistence. Řízení činnosti veterinárních AS je v kompetenci Státní veterinární správy a Národní referenční laboratoře pro antimikrobiální rezistenci.

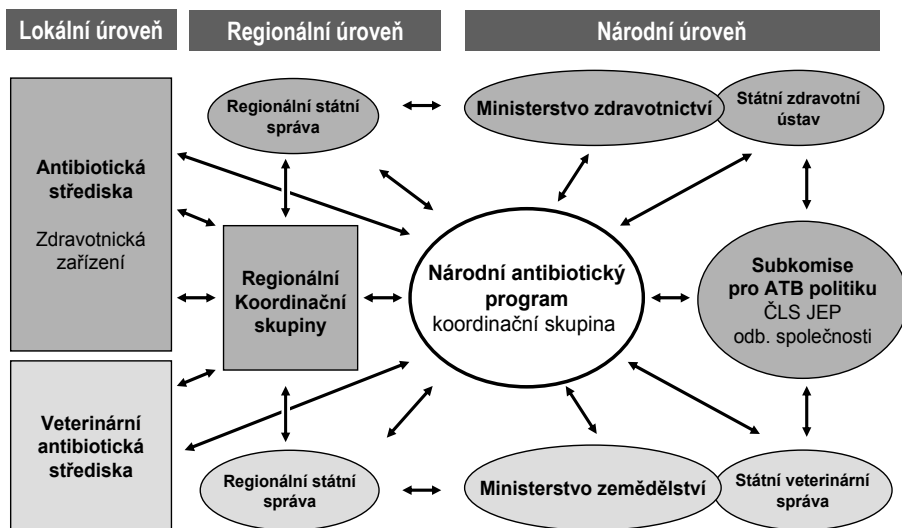
Národní referenční laboratoř (NRL) pro antibiotika. NRL pro antibiotika provádí *referenční a metodickou činnost* v oblasti laboratorních metod a surveillance antibiotické rezistence. Ve spolupráci se sítí lokálních mikrobiologických laboratoří sdružených v Pracovní skupině pro monitorování rezistence *organizuje národní surveillance antibiotické rezistence* včetně typizace kmenů metodami molekulární epidemiologie. *Poskytuje epidemiologické podklady pro formulaci zásad národní antibiotické politiky* a ve spolupráci s ECDC zajišťuje účast ČR v EARSS a souvisejících projektech. Ve veterinární oblasti zajišťuje analogickou činnost NRL pro antimikrobiální rezistenci, která spolupracuje zejména s NRL pro salmonely (při Státním veterinárním ústavu Praha) a NRL pro kampylobaktery (při Státním veterinárním ústavu Olomouc). Systém veterinárních NRL je napojen na Centrální referenční laboratoř pro antimikrobiální rezistenci v Kodani.



Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP). SKAP je součástí organizační struktury ČLS JEP. Pro činnost NAP reprezentuje *expertní zázemí v oblasti antimikrobiálních léčiv a antibiotické rezistence*, zejména v agendě doporučených postupů nezávislých na farmaceutickém průmyslu (konsensus používání antibiotik, léčba a profylaxe vybraných skupin infekcí, prevence a kontrola antibiotické rezistence), a také v oblasti odborných podkladů pro kategorizaci antimikrobiálních léčiv (volná a vázaná antibiotika). SKAP *formuluje zásady národní antibiotické politiky*, které

jsou oponovány odbornými společnostmi a konsensuálně garantovány ČLS JEP. Sdružuje experty delegované odbornými společnostmi v oborech lékařská mikrobiologie, epidemiologie, farmakologie, farmacie, infekční lékařství, pediatrie, primární péče pro děti, všeobecné lékařství. Členy SKAP jsou koordinátoři evropských projektů organizovaných ECDC a DG SANCO (EARSS, ESAC, IPSE, ABS International), zástupci veterinární medicíny a národní zástupce pro agendu antibiotické rezistence pro Evropské centrum pro prevenci a kontrolu infekcí (ECDC).

Obr. 1 Struktura Národního antibiotického programu – mezisektorový koordinační mechanismus





13. Chřipka, její komplikace a riziko nadužívání antibiotik

Charakteristika: Chřipka je akutní, vysoce nakažlivé virové onemocnění s rychlým nástupem nemoci, horečkou, celkovou únavností a katarém dýchacích cest. Infekce vyvolané jinými respiračními viry mohou připomínat chřipku, ale tyto viry nevyvolávají epidemie postihující všechny věkové skupiny. Klinický obraz sezonní a pandemické chřipky se neliší.

Etiologie: Onemocnění je vyvoláno dvěma viry: *Myxovirus influenzae A* a *B*. Virus má dva povrchové antigeny (druhové a subtypově specifické): *hemagglutinin (H)* a *neuraminidázu (N)*. Chřipka A se vyskytuje jak u lidí, tak u zvířat a je příčinou celosvětových pandemií. Chřipka B vyvolává pouze lidská onemocnění a nevyvolává pandemii. Vzájemnou skladbou obou povrchových antigenů nebo jejich variant u chřipky A i B vznikají různé genetické mutanty, které mohou vyvolat epidemie ve vlnavé populaci (drift). Genetickou rekombinací mezi lidskými a živočišnými viry chřipky typu A dochází ke změně v jednom nebo obou antigenech a vzniká prakticky nový typ viru, odpovědný za rozsáhlé epidemie, postihující všechny věkové skupiny (shift).

Epidemiologie: Zdrojem nákazy je nemocný člověk, k přenosu dochází především kapénkovou infekcí (infekční aerosol), případně předměty kontaminovanými sekrety nemocného. Vstupní branou infekce je sliznice dýchacích cest. Virus je na vrcholu onemocnění ve velkém množství v sekretu dýchacích cest a vylučuje se mluvením, kašláním a kýčáním. *Inkubační doba* je krátká, 12 hodin až 2 dny (max. 5 dnů).

Klinický obraz: Onemocnění vzniká náhle, z plného zdraví, s celkovými příznaky: vysokou horečkou přes 39 °C, zimnicí, bolestmi hlavy, za očima, bolestmi svalů a kloubů. Horečka je kontinuální, resp. intermitentní při podávání antipyretik. Až poté se během několika hodin začínají objevovat příznaky postižení respiračního traktu, pálení v krku, někdy i polykací obtíže a suchý dráždivý kašel, může být pocit plného nosu; výrazná serózní rýma však k typickému klinickému obrazu chřipky nepatří. Méně často nemocný udává světloplachost, pálení v očích či bolestivý pohyb očních bulbů. Mohou být i gastrointestinální potíže, nechuť, nauzea a zácpa. Není vzácný ani meningeální syndrom.

Horečka 38–41 °C trvá u nekomplikované chřipky obvykle tři dny, pak postupně během 2–3 dnů klesá. Příznaky jsou ve všech věkových skupinách stejné, horečka však bývá vyšší u dětí a starých osob. Sliznice nosohltanu je hyperemická, mohou být mírně zduřelé a bolestivé krční uzliny, poslechově jsou asi u 20 % nemocných na plicích slyšitelné hrubé rachoty či chropy. I když celkové příznaky s poklesem teploty postupně mizí, *příznaky postižení respiračního traktu přetrvávají déle, pálení v krku, dráždivý suchý kašel, někdy i s retrosternální bolestí, či pálením, ustupují za 3–4 dny po normalizaci teploty. Nejdéle přetrvává kašel, který se zvlhčuje, expektorace je však malá. Ustupuje do 10 až 14 dnů.* Nápadná únavnost může přetrvávat až měsíc.

V současné době má zatím onemocnění pandemickou chřipkou H1N1



relativně příznivý průběh. Výjimkou mohou být osoby s chronickým onemocněním, především kardiopulmonálního systému a na rozdíl od sezónní chřipky, jsou ohroženi děti od šesti měsíců do šesti let a mladí dospělí. V průběhu onemocnění je určitá variabilita, kromě dosud příznivého průběhu se mohou vyskytnout i těžké stavy s příznaky celkové intoxikace a fatálním koncem.

Komplikace mohou být *primární*, vyvolané vlastním virem chřipky nebo *sekundární*, vyvolané bakteriální infekcí. Dále se komplikace rozdělují na respirační a mimorepirační (viz tab. 1). Mezi primární respirační komplikace patří *primární chřipková intersticiální pneumonie*, která se vyskytuje asi v 1 % případů. Rozvíjí se krátce po počátečních příznacích onemocnění chřipkou, kašel se zhoršuje, objevuje se dušnost a cyanóza a rozvíjí se akutní dechová nedostatečnost. Poslechový nález je minimální. Antibiotika průběh primární chřipkové pneumonie onemocnění neovlivní. I při včasné intenzivní terapii přežívá jen asi polovina pacientů.

Sekundární pneumonie (bakteriální) se rozvíjí o něco později, obvykle až při ústupu celkových příznaků

chřipky. Bývá častěji u dospělých a vyvolávají ji nejčastěji *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, vzácněji u kojenců a seniorů *Klebsiella pneumoniae*. Onemocnění se projeví novým vzestupem teploty nebo může na horečnaté období přímo navazovat. Klinicky se objevuje kašel s mohutnou expektorací sputa, které má hnisavý charakter. Je jasný poslechový nález – pneumonický – s typickým rentgenologickým nálezem. Tyto komplikace zhoršují prognózu onemocnění. Sekundární pneumonie je nejčastější komplikací chřipky, objevuje se asi u 10 % osob onemocnělých chřipkou. Stafylokové pochřipkové pneumonie se objevují asi v 1 %, mají perakutní průběh, s výrazným poslechovým nálezem, tachypnoe, rychle se objevující RDS, stav vyžaduje urgentní hospitalizaci na JIP. Ostatní komplikace jsou uvedeny v tab. 2. V průběhu chřipky byly popsány i akutní psychózy.

Diagnóza: Diagnóza se stanovuje na základě klinických příznaků. Proti ostatním respiračním virovým onemocněním u chřipky obvykle v začátku onemocnění chybí katarální příznaky. *Klinicky nelze odlišit pandemickou a sezónní chřipku.* Určení specifické diagnózy je možné průkazem virového antigenu ze sputa, resp. záchytem viru z faryngu, molekulárními technikami nebo sérologicky průkazem vzestupu titru protilátek reakcí KFR, HIT, IFT nebo metodou ELISA.

Terapie: Nekomplikovaná chřipka vyžaduje klid na lůžku a symptomatickou

Tab. 1 Komplikace chřipky

1. Primární (virové)	2. Sekundární (bakteriální)
Laryngitis ac.	Bronchopneumonia
Laryngotracheo-bronchitis ac.	Sinusitis
Pneumonia interstitialis	Otitis
Myositis	Bronchitis chron. exacerbatio acuta
Carditis	Syndrom toxického šoku
Postižení CNS: • encephalopathia • encephalitis • Reyův syndrom (chřipka B)	

Tab. 2 Syndrom respirační tísně (RDS)

Věk	Dechová frekvence
do 2 měsíců	DF ≥ 60/min
od 2 měsíců do 1 r.	DF ≥ 50/min
od 1 roku do 5 let	DF ≥ 40/min
> 5 let až dospělí	DF ≥ 30/min



Tab. 3 Terapie bakteriálních komplikací chřipky v komunitě

Diagnóza	Lék volby	Dávkování	Alternativa
lehká pneumonie otitis media acuta sinusitis acuta	amoxicilin	70–90 mg/kg/den dospělí: 1–1,5 g každých 8 hod.	cefalosporiny 2. gen.

terapii: analgetika při bolestech hlavy a svalů, vhodná jsou i nesteroidní anti-revmatika, při horečce antipyretika, u dětí paracetamol, antitusika při dráždivém kašli, dostatek tekutin a ovoce. Primární chřipková pneumonie vyžaduje často hospitalizaci na JIP, v kauzální léčbě lze u rizikových pacientů použít virostatika (inhibitory neuraminidázy: oseltamivir, zanamivir), musí být však nasazeny do 48 hodin od začátku onemocnění, jinak jsou neúčinná. *Průběh onemocnění neovlivní antibiotická léčba.*

Pouze u sekundární bakteriální pneumonie, případně otitidy, či sinusitidy je indikována antibiotická terapie. Ambulantní léčba lehké formy pneumonie se obvykle zahajuje amoxicilem v dostatečné dávce (indikace a dávkování je uvedeno v tab. 3).

Jde-li o závažnější formu pneumonie, vždy je nutná hospitalizace a adekvátně volená parenterální antibiotická léčba.

Převzato z Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC), www.ecdc.europa.eu

ZODPOVĚDNÉ POUŽÍVÁNÍ ATB – VYSOKÁ PRIORITA NAŠEHO ZDRAVOTNICTVÍ



Příloha 1: Otestujte sami sebe ve správném předepisování antibiotik

(správná odpověď může zahrnovat žádnou, jednu nebo více z uvedených možností)

1. *Optimální postup při léčbě komunitní pneumonie je u dospělého pacienta:*

- a) amoxicilin klavulanát v dávce 1 g každých 12 hodin
- b) amoxicilin v dávce 1 g každých 12 hodin
- c) amoxicilin v dávce 1 až 1,5 g každých 8 hodin
- d) žádná z těchto variant (vhodný je jiný postup)

2. *Jaké antibiotikum byste volili u mladého dospělého s progredujícím kašlem trvajícím nad 10 dnů, subfebriliemi,*

CRP 35, minimálním poslechovým nálezem a zánětlivými změnami na snímku plic?

- a) amoxicilin klavulanát
- b) amoxicilin
- c) doxycyklin
- d) cefuroxim
- e) klaritromycin
- f) azitromycin
- g) ko-trimoxazol

3. *Optimální dávkovací interval V-penicilinu při léčbě akutní streptokokové tonsilofaryngitidy je:*

- a) 4 hodiny
- b) 6 hodin
- c) 8 hodin



4. *Správná délka podávání penicilinu při léčbě akutní streptokokové tonsilofaryngitidy je:*

- a) 10 dnů při standardním dávkování
- b) 7 dnů při standardním dávkování a dávkovacím intervalu 6 hodin
- c) 7 dnů při zvýšené jednotlivé dávce a dávkovacím intervalu 6 hodin
- d) 5 dnů při zvýšené jednotlivé dávce a dávkovacím intervalu 6 hodin
- e) 5 dnů při zvýšené jednotlivé dávce a dávkovacím intervalu 4 hodiny

5. *Akutní cystitida u mladé ženy je nejčastěji vyvolána:*

- a) *Staphylococcus saprophyticus*
- b) *Enterococcus faecalis*
- c) *Escherichia coli*
- d) *Klebsiella pneumoniae*
- e) *Ureaplasma urealyticum*

6. *Nekomplikovaná akutní cystitida u mladé ženy má být správně léčena:*

- a) norfloxacinem
- b) ko-trimoxazolem
- c) cefuroximem
- d) nitrofurantoinem
- e) amoxicilinem s klavulanátem

7. *Do ordinace přichází mladý dospělý s klinickým obrazem akutní tonsilofaryngitidy a jeho stav vyžaduje zahájení úvodní antibiotické léčby. V anamnéze je uvedena informace o alergii k penicilinu v nezávažné formě kožního exantému. Jaké antibiotikum ze zde uvedených nezvolíte?*

- a) amoxicilin
- b) amoxicilin klavulanát
- c) makrolidy
- d) ko-trimoxazol
- e) doxycyklin
- f) cefuroxim

8. *Do ordinace přichází mladý dospělý s klinickým obrazem akutní tonsilofaryngitidy a jeho stav vyžaduje zahájení úvodní antibiotické léčby. Není alergický k penicilinu. Jaké antibiotikum ze zde uvedených nezvolíte?*

- a) amoxicilin
- b) amoxicilin klavulanát
- c) makrolidy
- d) ko-trimoxazol
- e) doxycyklin
- f) cefuroxim

9. *Do ordinace přichází mladý dospělý s klinickým obrazem akutní tonsilofaryngitidy a jeho stav vyžaduje zahájení úvodní antibiotické léčby a pacient je alergický k penicilinu. Jak budete postupovat v diagnostice?*

- a) Klinický obraz je natolik typický, že nevyžaduje průkaz *Streptococcus pyogenes* mikrobiologickým vyšetřením. Provedení výtěru z krku by nepřineslo pro léčbu pacienta žádnou podstatnou informaci a bylo by neekonomické.
- b) Indikujete kultivační vyšetření výtěru z krku a z nosu.
- c) Indikujete kultivační vyšetření výtěru z krku s požadavkem na vyšetření citlivosti, které je v této situaci nezbytné.
- d) Provedete rychlý průkaz *Streptococcus pyogenes* z výtěru z krku přímo v ordinaci.

10. *Původcem atypické pneumonie jsou nejčastěji*

- a) *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*
- b) *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a respirační viry
- c) pneumokoky a hemofily
- d) kvasinky

11. *Jaká mikrobiologická vyšetření provedete u pacienta s klinickým podezřením na akutní sinusitidu?*

- a) výtěr z krku
- b) výtěr z nosu
- c) výtěr z krku i z nosu

12. *U pacienta s klinickým obrazem akutní tonsilofaryngitidy byl ve výtěru z krku prokázán *Haemophilus influenzae*. Kmen produkoval β -laktamázu.*



Jaké antibiotikum zvolíte pro léčbu onemocnění?

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| a) amoxicilin | c) azitromycin |
| b) amoxicilin
klavulanát | d) klaritromycin |
| | e) roxitromycin |

13. Do ordinace přichází 30letý pacient s klinickým obrazem akutní bron-

chitidy, nemá významná přidružená onemocnění, ale je výrazně febrilní, schvácený, kašle. Jaká antibiotika zvolíte?

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| a) penicilin | d) azitromycin |
| b) amoxicilin | e) klaritromycin |
| c) amoxicilin
klavulanát | f) roxitromycin |

(Správné odpovědi zveřejníme v příštím čísle.)

ZODPOVĚDNÉ POUŽÍVÁNÍ ATB – VYSOKÁ PRIORITY NAŠEHO ZDRAVOTNICTVÍ



Příloha 2: ATB a pandemie chřipky

Informace pro pacienty

Riziko zneužívání antibiotik narůstá kvůli hrozbě, kterou představuje pandemie chřipky. Antibiotika nejsou řešením při infekcích, které jsou způsobeny viry, včetně pandemické chřipky. Antibiotika jsou účinná pouze proti bakteriálním infekcím. Diagnózu infekce vám může stanovit pouze lékař, který také rozhodne, zda je léčba antibiotiky nezbytná.

Pamatujte si: Neléčte se sami antibiotiky v případě pandemické chřipky A (H1N1)v!

Antibiotika nepůsobí na viry, kam patří také virus pandemické chřipky A (H1N1)v. Antibiotika nezabrání šíření pandemické chřipky A (H1N1)v ani jiných virů na další osoby.

Užívání antibiotik pro vás nemá žádný přínos, užíváte-li je ze špatných důvodů, například proti chřipce, mohou vám způsobit nežádoucí účinky, například průjem, a budou u bakterií podporovat vznik rezistence. Takže, když budete potřebovat antibiotika někdy v budoucnosti, nemusí již účinkovat.

Bakteriální zánět plic je možnou komplikací chřipky, včetně chřipky pandemické, A (H1N1)v. Pacienti s touto komplikací potřebují antibiotika, která jim může předepsat pouze lékař. Než začnete užívat antibiotika, poraďte se vždy s lékařem.

Obraťte se na lékaře, pokud:

Vy (nebo vaše dítě) dostanete chřipku a patříte do zvláštní rizikové skupiny, tj.:

- Máte **chronické základní onemocnění** (astma nebo chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), cukrovku, imunosupresi, chronické kardiovaskulární onemocnění (nejen pouze vysoký krevní tlak), chronické selhání ledvin, záchvatovitě nebo nádorové onemocnění).
- Jste **těhotná**.
- Vašemu dítěti je **méně než dva roky**.
- Vy (nebo vaše dítě) máte **závažné příznaky**.
- Vy (nebo vaše dítě) dostanete chřipku a příznaky se nelepší, nebo se dokonce zhoršují.



Karty života

PL získají zajímavý finanční bonus zapojením se do nového projektu Zdravotní pojišťovny MV ČR

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra ČR (dále jen „ZP MV ČR“) přichází se zajímavou nabídkou pro své pojištěnce a pro smluvní praktické lékaře.

Od září tohoto roku nabízí svým pojištěncům program elektronické **Karty života**. Jde o další fázi projektu Systém integrované zdravotní péče (dále jen „SIP“), který už mnozí praktičtí lékaři znají od loňského roku.

V současné fázi aktivně vstupuje do programu i pojištěnec ZP MV ČR, který o program projeví zájem. Při vyplňování Karty života spolupracuje pojištěnec se svým praktickým lékařem.

Na Kartě života jsou vyplněny údaje o zdravotním stavu pojištěnce, například užívané léky, chronická onemocnění, alergie, závažné prodělané operace.

Tento produkt nemá ambici ani schopnost nahradit zdravotní dokumentaci vedenou lékařem. Jde skutečně jen o souhrn základních, jakkoli v některých situacích velmi důležitých, informací o zdravotním stavu pacienta.

Pouze pro praktické lékaře bude nadále fungovat to, co dnes v SIP již funguje, totiž upozornění lékaře na možnou lékovou interakci.

Karta života ušetří náklady, přinese vyšší příjmy

„Jde o prvek, který směřuje ke zkvalitnění preventivní péče a současně šetří náklady. Navíc, z pasivních pacientů se stávají aktivní účastníci péče o své zdraví,“ zhodnotil projekt ZP MV ČR MUDr. Václav Šmatlák, předseda Sdružení praktických lékařů ČR.

Dodal, že praktičtí lékaři tak mohou nabídnout rozšíření kvality poskytované péče a za to budou honorováni.

Praktický lékař, který bude v projektu s pacientem spolupracovat, skutečně získá od ZP MV ČR finanční bonus: Za každou vyplněnou kartu (ve spolupráci pojištěnce a praktického lékaře) v období 1. 9. – 31. 12. 2009 obdrží praktický lékař měsíční bonus 15 Kč.

Za kartu vyplněnou v září získá celkem 60 Kč (4 měsíce po 15 Kč), za kartu vyplněnou v říjnu 45 Kč (3 měsíce po 15 Kč) atd. až do konce roku 2009. Toto bonifikační schéma má za cíl motivovat včasné vyplnění karet. Je zároveň předmětem zvláštního smluvního dodatku mezi ZP MV ČR a praktickými lékaři a praktickými lékaři pro děti a dorost, který je rozeslán od začátku září 2009.

*Mgr. Hana Kadečková
tisková mluvčí*

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra ČR

Očkování proti klíšové encefalitidě



Hana Tkadlecová

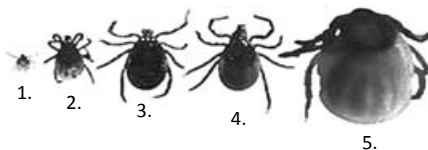
Středoevropská klíšová encefalitida (KE) je onemocnění vyvolané virem z rodu flavivirů. Důležitou úlohu v epidemiologii tohoto onemocnění hraje klíšě, *Ixodes ricinus*. Jde o onemocnění s přírodní ohniskovostí, tzn. vyskytuje se pouze za splnění všech nezbytných podmínek: vhodné klimatické podmínky, výskyt přenašeče – tedy klíšěte, a výskyt rezervoárových zvířat – hlodavců a malých savců. Za splnění těchto podmínek může klíšě dokončit svůj vývojový cyklus. Méně obvyklou, ale v našich podmínkách ne úplně vzácnou cestou přenosu, je alimentární akvirace nákazy, kdy k infekci dojde po požití nepasterizovaných mléčných výrobků, které pocházejí od koz, ovcí či krav, jež se nacházejí v akutní viremické fázi (ta může trvat několik dní).

Klišovou encefalitidou lze onemocnět nejen v České republice, ale také v Rakousku, na Slovensku, ve Slovinsku, Chorvatsku, Německu, Švýcarsku, Maďarsku, Pobaltí, Albánii a na východním pobřeží Švédska. To je třeba zohlednit při doporučování vhodného očkování při cestách do zahraničí, zvláště při dovolených trávených v přírodě v nižších nadmořských výškách (viz mapy v barevné příloze).

Vývojový cyklus klíšěte

Klišě během několika let (záleží na klimatu) prodělává složitý vývojový cyklus. Samička naklade do země tisíce vajíček, z nich se vylíhnou larvy. Larvy (téměř průhledná, okem sotva zjiřitelná klíšata) se po sání na drobných

Obr. 1 Vývojová stadia klíšěte



1. larva (cca 0,5 mm); 2. nymfa (cca 1,5 mm);
3. sameček (2,5–3,5 mm); 4. hladová samička (3,5–4,5 mm); 5. plně nasátá samička (cca 10 mm)

(podle Baxter Deutschland GmbH)

hlodavcích mění v bezpohlavní nymfy (drobná klíšata). Ty se pak diferencují v samičky a samečky. Každé vývojové stádium musí jedenkrát sát krev, aby mohl pokračovat jeho vývoj. Všechna vývojová stadia přežívají chladná období roku v detritu na zemi nebo těsně pod ní. Po oteplení klíšata hledají vhodný objekt pro sání. Člověk je slepým článkem v řetězci přenosu.

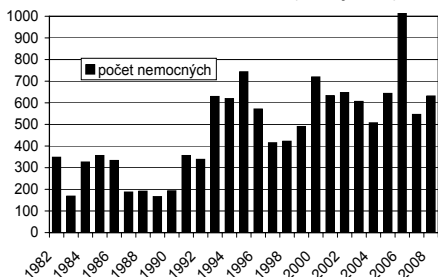
Čím nižší vývojové stádium, tím níže v travnatém či křovinatém porostu klíšě vyleze. Nejvýš – kolem 80 cm nad povrch země – vyleze samička, která je největší a má tmavě červený štítek. Sameček má štítek černý, menší než samička, a krev už nesaje. Z výše uvedeného plyne, že klíšata nepadají ze stromů, ale číhají v trávě a křovinách.

Epidemiologie

V České republice je ročně zaznamenáno 600–1000 onemocnění KE ročně, v závislosti na vývoji počasí v daném roce. Výskyt KE má typicky dva vrcholy – jeden na začátku léta, druhý na konci léta – vhodné počasí je vlhko a teplo. Příliš horké a suché počasí klíšatům nesvědčí, což se projevuje i

na letním poklesu ve výskytu tohoto onemocnění. **Vzestup počtu onemocnění v posledních dvou desetiletích jde na vrub nejen zlepšené diagnostiky, ale i na vrub změny životního stylu, volnočasových aktivit vyšších věkových skupin a na rozšiřování biotopu klíštěte do vyšších nadmořských výšek.**

Obr. 2 Počet onemocnění KENC v ČR v letech 1982–2008 (zdroj SZÚ)



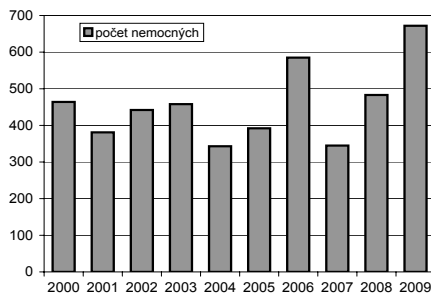
Z pohledu pohybu v přírodě jsou nejrizikovější louky, polní cesty a travnaté a křovinaté okraje lesů, kde je dostatečně vlhko. Rizikovou činností je i odstraňování přísátých klíšťat domácím mazlíčkům.

Při srovnávání dat za posledních deset let je zřetelné, že v letošním roce bylo zaznamenáno do konce měsíce září nejvíce případů klíšťové encefalitidy – celkem 672 (zdroj EPIDAT, SZÚ).

Klinika

Klasicky onemocnění probíhá dvoufázově: po inkubační době 1–2 týdny se objeví nespecifické chřipkové příznaky, po přechodném zlepšení se dostaví druhá fáze s příznaky po postižení CNS (bolesti hlavy, fotofobie, fonofobie, zvracení, poruchy vědomí). U části pacientů onemocnění proběhne jen jako nespecifické horečnaté onemocnění s bolestmi hlavy. **Zastoupení těžších klinických průběhů stoupá**

Obr. 3 Počet onemocnění KENC v ČR v letech 2000–2009 kumulativně leden–září (zdroj EPIDAT)

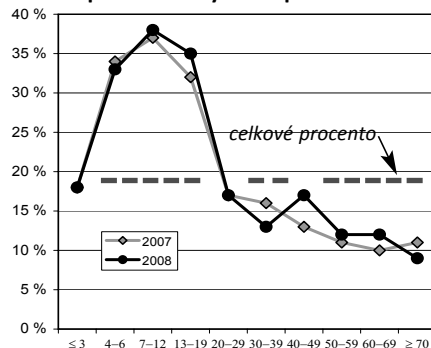


s věkem. Jak vyplývá z obr. 4, proočkovanost v ČR s věkem naopak klesá. Proočkovanost proti KE u dětí dosahuje až 38 %, u osob v nejvyšších věkových kategoriích, kde jsou těžké průběhy s encefalitidou včetně fatálních průběhů nejčastější, je paradoxně nejnižší a pohybuje se jen kolem 10 %.

Léčba

Protože jde o virové onemocnění, neexistuje léčba kauzální. Léčba je pouze symptomatická. V případě rozvoje meningoencefalitidy či encefalitidy je nutná dlouhodobá hospitalizace, v případě bulbární

Obr. 4 Proočkovanost proti KENC v ČR podle věkových skupin



formy i s podporou životních funkcí. Po proběhlém onemocnění je nutná dlouhodobá rekonvalescence, která může trvat i déle než rok v závislosti na závažnosti průběhu. Léčba a následná rekonvalescence jsou náročné i z ekonomického pohledu (náklady na léčbu vs. náklady na očkování), stejně tak jako socioekonomické dopady u osob v produktivním věku. Onemocnění může zanechat trvalé následky v podobě neurologických poruch (například hluchota) a vést tak ke zhoršení kvality života jedince.

Imunita po prodělaném, klinicky manifestním a laboratorně potvrzeném onemocnění je dlouhodobá, pravděpodobně doživotní.

Prevence

Proti napadení klíšťaty se lze chránit správným používáním repelentů, vhodným oděvem (světlý, upnutý, dlouhé rukávy a nohavice, plná obuv), prohlídkou těla po návratu z přírody. Zároveň je to ochrana i před ostatními vektory přenosnými infekcemi. Přísáté klíště je

třeba co nejrychleji odstranit za použití dezinfekce a kývavým pohybem. Čím déle klíště saje, tím větší je pravděpodobnost přenosu patogenních agens a infekce vnímavého jedince.

Neúčinnější formou prevence proti KE je očkování. Základní očkování sestává ze tří dávek aplikovaných v průběhu jednoho roku. Očkovat lze celý rok, i v teplém období roku, v tomto případě je však vhodné použít zrychlená schémata, která se ale u dvou u nás registrovaných vakcín liší (3, resp. 4 dávky). Přeočkování jednou dávkou se provádí po třech, resp. po 3–5 letech. Obě vakcíny existují ve variantě pro děti a pro dospělé. Je vhodné základní schéma očkování provést třemi dávkami vakcíny od jedné firmy a vzájemně vakcíny těchto dvou výrobců nekombinovat.

Poděkování patří MUDr. Čestmíru Benešovi za poskytnutí dat z informačního systému EPIDAT.

*MUDr. Hana Tkadlecová
vedoucí protiepidemického odboru
KHS ZK se sídlem ve Zlíně*

INZERCE NAŠICH ČLENŮ

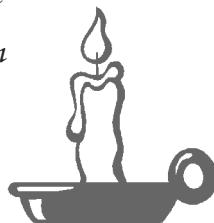
- Ⓓ Přijmu asistenta do ordinace praktického lékaře v Praze 10 – Vršovických na částečný úvazek cca 2–3 dny v týdnu nebo dohodu o pracovní činnosti. Podmínkou je atestace ze všeobecného nebo interního lékařství. Ideální příležitost pro kolegy, kteří uvažují o převzetí praxe (kolegyně – „dvojče“ plánuje odchod do důchodu) nebo pro kolegy v penzijním věku. Schopnost práce s PC vítána. Kontakt: MUDr. Václav Šmatlák, tel. 602 322 110, e-mail: smatlak@vol.cz, jako předmět uveďte: ASISTENT
- Ⓓ Předám ihned dobře zavedenou praxi praktického lékaře v okrese Jičín, event. pronajmu. MUDr. Marie Kafková, tel. 608 705 004
- Ⓓ Hledám zástup do ordinace praktického lékaře na pět týdnů od 22. 2. do 26. 3. 2010 v Kozlovicích u Frýdku-Místku. Budu vděčná i za zástup kratší, 1–3 týdny, ev. jen několik dnů v týdnu. kontakt: 737 762 106, janamachalova@email.cz
- Ⓓ Hledám zástup v ordinaci PL cca na tři měsíce v době březen–květen 2010 ve Staré Boleslavi z důvodu plánované operace. Možno i na 3–4 dny v týdnu, vhodné pro důchodce. Nadstandardní ohodnocení. Tel. 602 621 227, 326 911 628, e-mail: krupicka.pavel@worldonline.cz.



Vážení a milí kolegové,

dovoluji si Vám co nejsrdečněji popřát jménem svým i jménem celé redakční rady poklidné prožití času adventního, krásné Vánoce, pevné zdraví a hodně úspěchů v novém roce Vám i Vaším blízkým. Dále neskromně doufám, že i v příštím roce se stane Bulletin Vaším milým a užitečným společníkem v životě medicínském.

Marta Hotová



Bulletin Sdružení praktických lékařů České republiky

Vychází 6x ročně. Redakční rada:

vedoucí MUDr. Marta Hotová, Otradovická 726/1, 142 00 Praha 4 – Lhotka
tel.: 605 170 750 ● e-mail: hotova@vol.cz

zástupce MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.

členové MUDr. Kamil Běrský, MUDr. Přemysl Dvořák, MUDr. Toman Horáček,
MUDr. Hana Kurzová, Ing. Jiří Macek, Helena Slavíková

- Příspěvky do Bulletinu zasílejte přímo na adresu vedoucí redakční rady, nejlépe e-mailem.
- Inzerci přijímá výhradně sekretariát Sdružení na uvedené adrese.
- Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.
- Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy uveřejňovaných příspěvků.

Sekretariát SPL ČR: U Hranic 16/3221, 100 00 Praha 10, tel. 267 184 053, fax 267 184 052
e-mail: spl@zdravotnictvi.cz ● úřední dny: pondělí až čtvrtek
9.00 – 15.00

neprodejně – pro vnitřní potřebu členů SPL ČR ● uzávěrka dne 1. listopadu 2009
registrováno pod číslem MK ČR 8068 ● ISSN 1212–6152