

# Antimikrobiální terapie 10

## MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 13.5. 2009

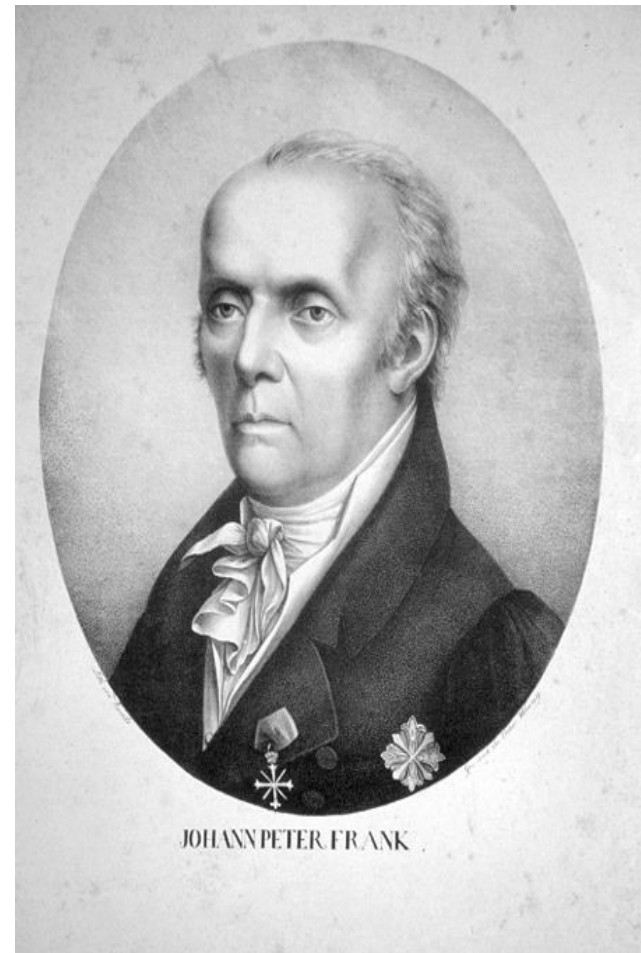


Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně

# Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgických oborech

**„Může existovat větší protiklad než nemoc získaná v nemocnici? Je to zlo, které člověk získá tam, kde chtěl být svých neuhů z b a v e n . “**

**J . P . Frank**



**!!! ATB profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnici, antibiotika představují veliký selekční tlak**

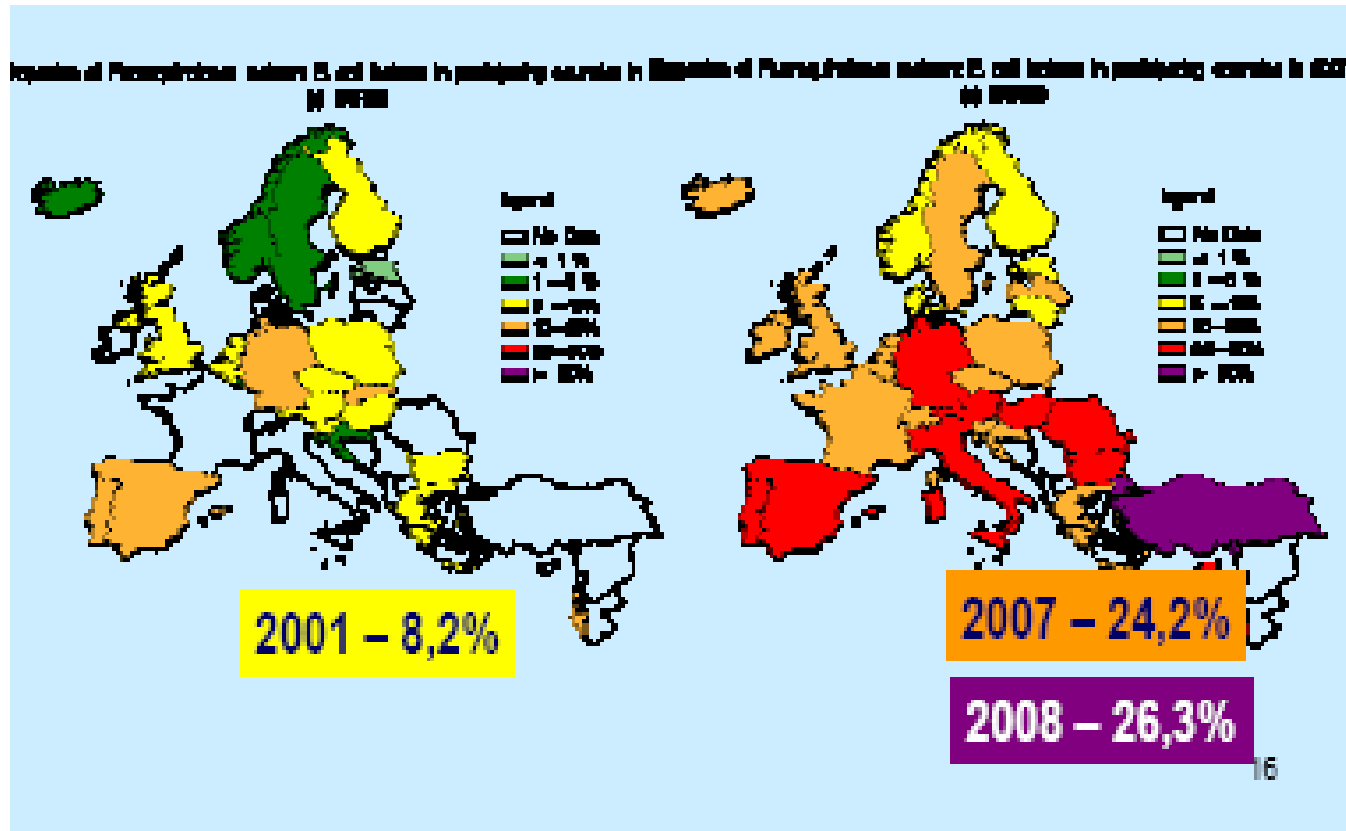
**Narůstající bakteriální rezistence závažný celosvětový problém - aktivity **ECDC** (European Centre for Disease Prevention and Control) a **WHO**. Doporučení pro členské země Evropské unie zavedení **Národních programů** s cílem zabránit dalšímu vzestupu ATB rezistence **omezením nadužívání ATB** a opatřeními **zabraňujícími šíření multirezistentních kmenů****

**Situace na počátku **21.století** je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“**

# *Escherichia coli* a fluoroquinolony

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

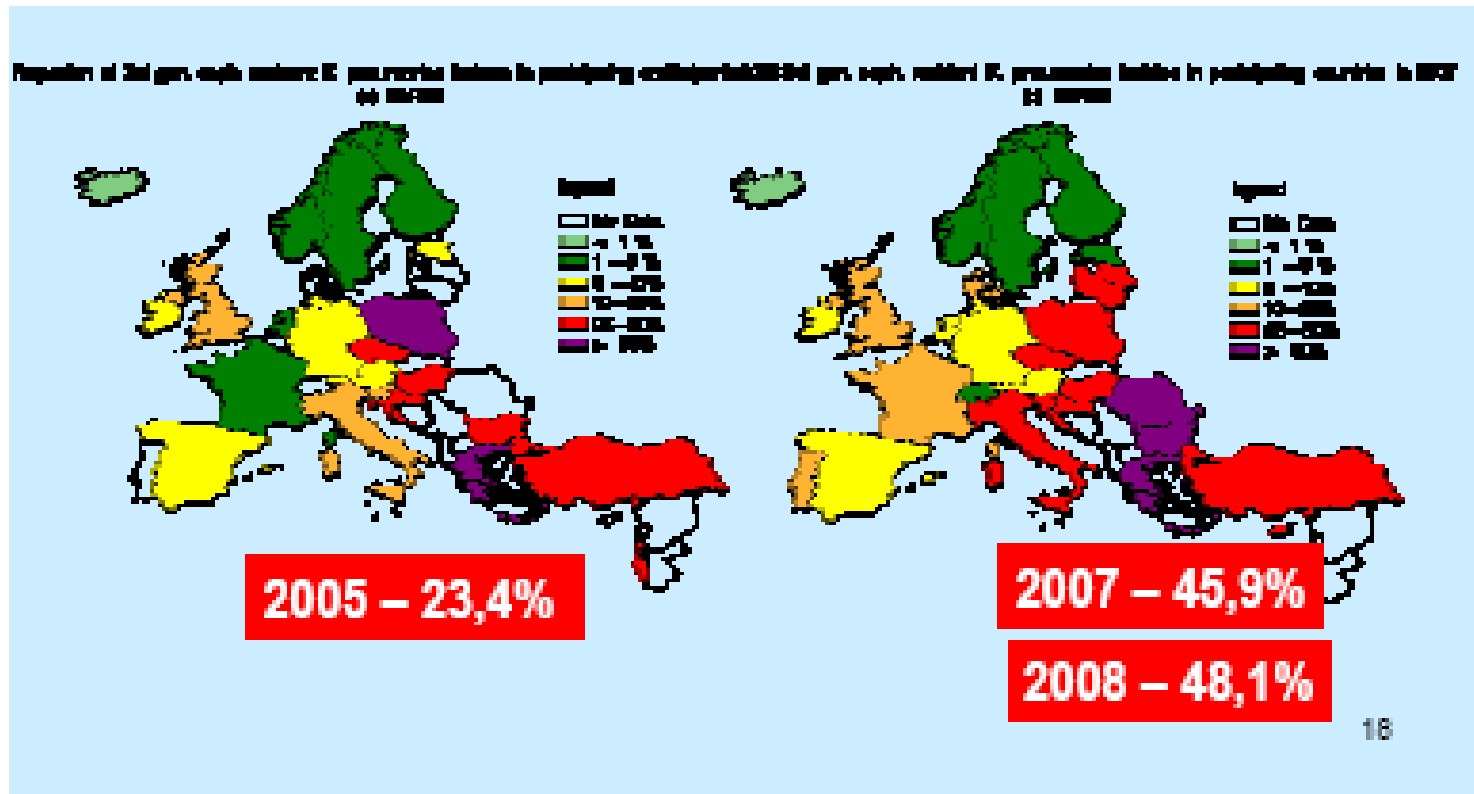
[www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)



# *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporiny

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

[www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)



# Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

$$\text{Riziko ICHV} = \frac{\text{dávka bakteriální kontaminace x virulence}}{\text{odolnost pacienta}}$$

**Pronikavý nárůst rizika vzniku IChV je při kontaminaci  $10^5$  a více buněk v 1g tkáně, při implantaci cizorodého materiálu klesá infekční dávka na  $10^2$ /g.**

**Pozor na přítomnost umělého materiálu (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)**

**Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky**

# Cíl a princip předoperační profylaxe (PAP)

- Cíl PAP: **snížení rizika vzniku infekce** v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole
- Princip PAP: zajištění **účinné baktericidní koncentrace** ATB s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání chirurgického výkonu
- Podmínky účinné PAP: **Intravenosní** podání dostatečné dávky vhodného ATB s **baktericidním účinkem před počátkem chirurgického výkonu**

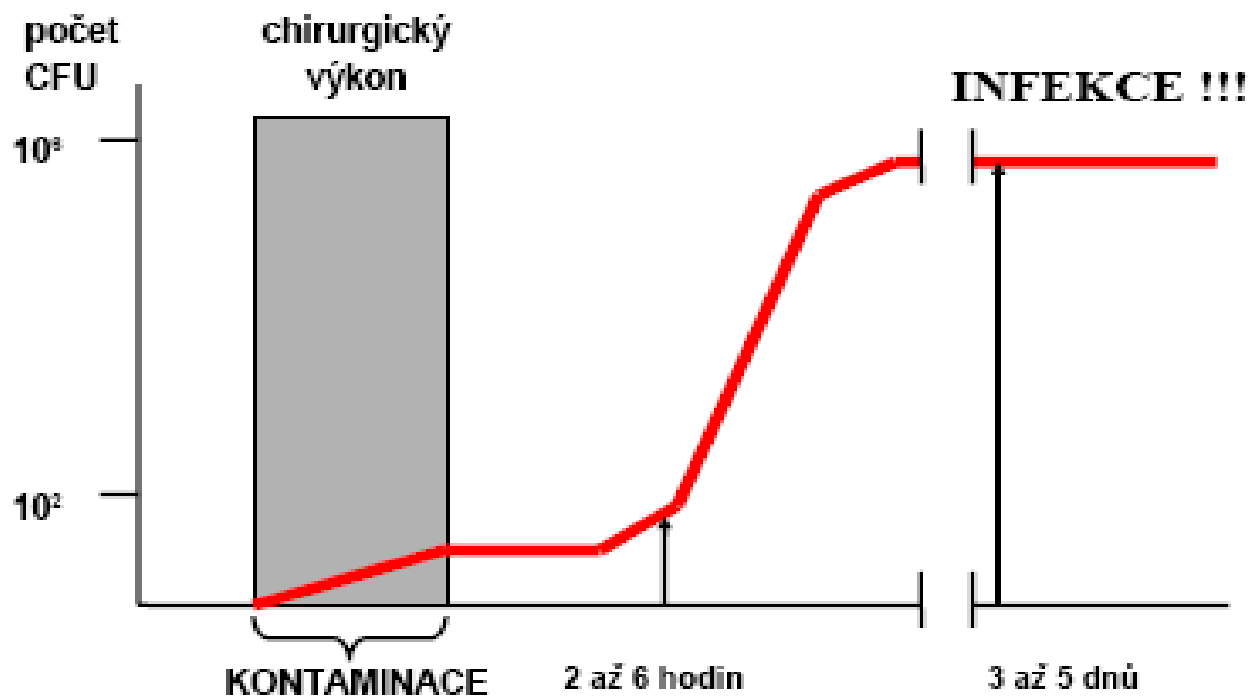
# Obecné zásady ATB profylaxe

- Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod.**
- ATB nutno aplikovat i.v. **asi 20- 30 min. před výkonem (před incizí)** , většinou v úvodu do anestezie s premedikací
- Při operačním výkonu **delším než 2 hodiny a při ztrátě krve větší než 1,5 litru krve**, je třeba na sále aplikovat **další dávku ATB (biologický poločas ATB =doba, za kterou klesne množství farmaka v těle =koncentrace v krvi na polovinu počáteční hodnoty)**
- **V ostatních případech** antibiotická profylaxe zahrnuje **pouze jednu dávku** antibiotika, (případně je ukončena nejpozději 24 hodin po operaci)
- Není prokázáno zvýšení incidence SSI- Surgical Site Infection s opakováním dávky antibiotika (mimo některých výkonů ortopedie a kardiochirurgie).
- ATB **baktericidní, netoxická** s vhodnou farmakokinetikou
- Aplikace ATB po operačním výkonu je z hlediska profylaxe neúčinná





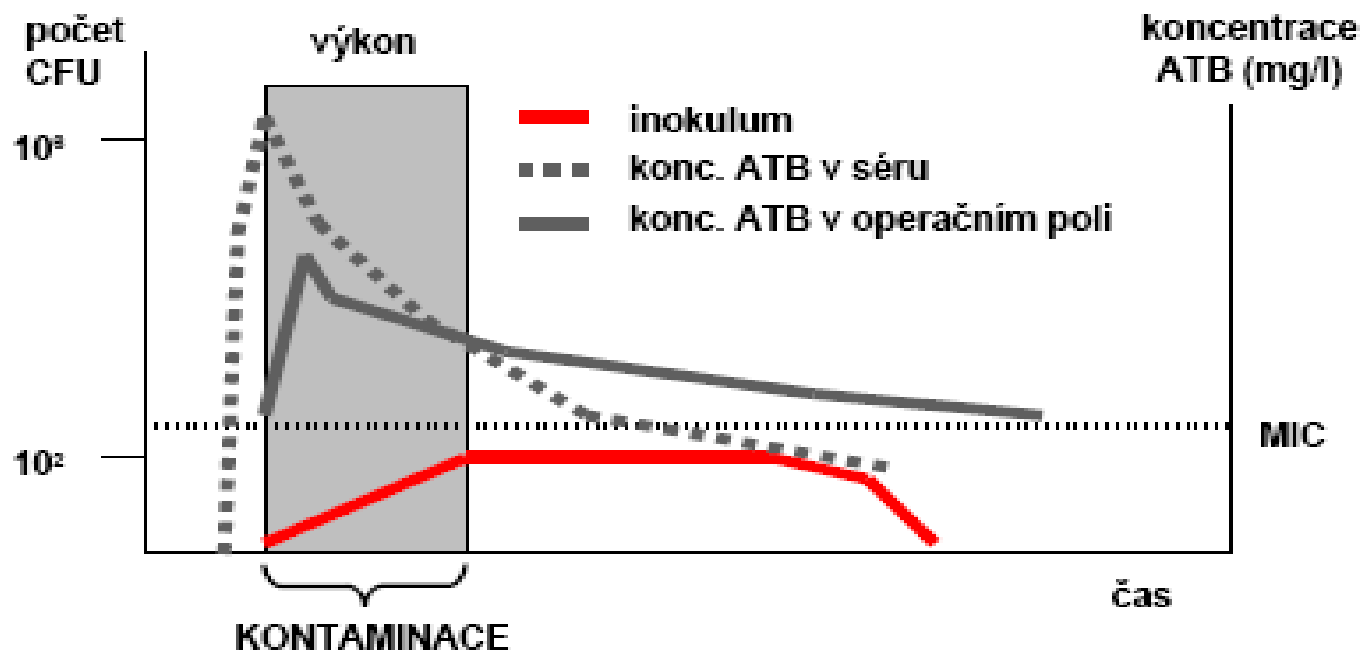
# Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika





## ANTIBIOTIC STRATEGIES

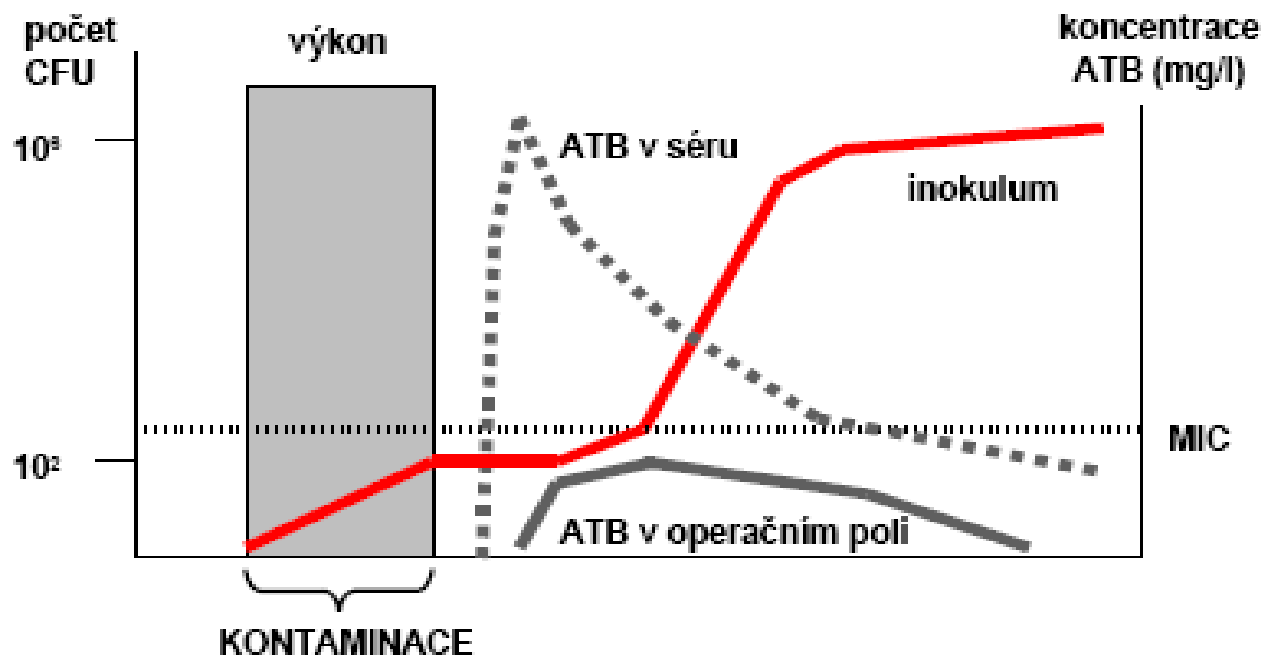
# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





ANTIBIOTIC STRATEGIES

# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



## VÝVOJ PROFYLAXE

### DÁVKA

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 1 - 2 dny po výkonu

1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

### PROFYLAXE



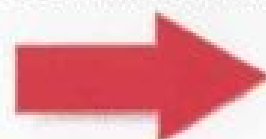
DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den



# Třídění ran a profylaxe

	INFEKČNÍ KOMPLIKACE	PROFYLAXE
A	ČISTÉ Uzavřené, nedrénované, bez přítomnosti zánětu v operačním poli	cca. 1 % NE ?
B	ČÁSTEČNĚ KONTAMINOVANÉ Urgentní zákrok, kontaminované otevření bez signifikantní kontaminace	3 - 5 % ANO / NE
C	<b>KONTAMINOVANÉ</b> Akutní obsah - bez přítomnosti hnisu Chronické otevřené rány nebo přerušení operace technického rázu	<b>10 - 20 %</b> <b>ANO</b>
D	<b>ZNEČIŠTĚNÉ</b> Hnisání, absces, preoperační perforace s kontaminací obsahem, penetrující trauma, devitalizované tkáně	<b>20 - 30 % (50)</b> <b>ANO</b>

**Přítomnost 2 a více rizikových faktorů u pacienta – zvážit PROFYLAXI**

# Doporučený způsob profylaxe

• Traumatologie	klostridia, stafylokoky	PEN, OXA, CEF I,
• Neurochirurgie	staf., strept., hemofily	OXA, CEF I.
		AMC/AMS, CEF II
• Ortopedie	stafylokoky	OXA, CEF I.
• Cévní CH	stafylokoky	OXA, CEF I.
• Kardiochirurgie	dtto, viko	AMC/AMS, CEF II.
• Hrudní CH		
jícen	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
plíce, mediastinum	dtto	dtto
• Abdominální CH		
gastroduod.	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
hepatobil.	dtto	dtto, Avrazor, FQ
apendektomie	dtto	dtto,
kolorektální	převážně anaerobní flora	dtto
• Gynekologie	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
• Urologie	enterobakterie, enterokoky	AMC/AMS, CEF II.

# Profylaxe-dávkování vzhledem k váze pacienta

<b>Cefazolin</b>	<b>1g i.v. do 70 kg</b>	<b>Unasyn</b>	<b>1,5g i.v. do 70 kg</b>
	<b>2g i.v. nad 70kg</b>	<b>Unasyn</b>	<b>3g i.v. nad 70kg</b>
	<b>3g i.v. nad 90kg</b>		<b>nebo</b>
<b>Cefuroxim</b>	<b>1,5g i.v. do 70 kg</b>	<b>Unasyn</b>	<b>1,5g i.v. do 70 kg</b>
<b>Cefuroxim</b>	<b>3g i.v. nad 70 kg</b>	<b>Unasyn</b>	<b>1,5g+AMP 1g nad 70 kg</b>
		<b>Unasyn</b>	<b>1,5g+AMP 2g nad 90 kg</b>
			<b>nebo</b>
		<b>Augmentin</b>	<b>1,2g i.v. do 70 kg</b>
		<b>Augmentin</b>	<b>1,2g+AMP 1g nad 70 kg</b>
		<b>Augmentin</b>	<b>1,2g+AMP 2g nad 90 kg</b>

# Rizikové skupiny pacientů

U chirurgických výkonů, kdy antibiotická profylaxe není doporučena je třeba zohlednit **rizikové skupiny pacientů**:

- věk nad 70 let
- špatné výživové podmínky nebo obezita
- diabetes mellitus
- pacienti s chopenní náhradou, kloubní náhradou, implantovanou cévní protézou, pacemakerem
- pacienti po transplantaci
- pacienti po chemoterapii, kortikodependentní, imunosuprimovaní a neutropeničtí



# Zásady správné profylaxe

- Profylaxe není terapie, jde o **chráněné koagulum**
- Nepřekračovat bez příčiny povolenou dobu podání profylaxe (**dnes jedna dávka**)
- Při delších chirurgických výkonech a větších ztrátách krve správné načasování dalších dávek (**biologický poločas**)
- Pozor na váhu pacienta - **adekvátní dávkování**
  
- Nejčastější chyby v profylaxi jsou poddávkování a překračování povolené doby profylaxe (selekce rezistentních kolonií)
  
- **Antibiotika představují obrovský selekční tlak**
- **Platí čím méně, tím lépe (v profylaxi dnes jedna dávka!!!)**

# **Postantibiotický průjem a kolitida**

# Použité zkratky

- **AAD** – antibiotic-associated diarrhea
- **AAC** - postantibiotická kolitida...
- **CD** – *Clostridiun difficile*
- **CDAD** - *Clostridiun difficile* antibiotic associated diarrhoea
- **PMC** – pseudomembranósní enterokolitida

## Definice - pseudomebranósní enterokolitida

průjem objevující se několik hodin po první aplikaci ATB nebo až 6- 8 týdnů po ukončení antibiotické léčby



Zdroj : residuální nebo exogenní

- CD s produkcí enterotoxinu
  - *Klebsilla oxytoca* (hemoragická kolitida), prokázán toxin
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Candida* spp.> 10<sup>5</sup> cfu/ml stolice
  - *Salmonella* spp.,
- ....ale vysoké procento (48 %) nadále bez signifikantního bakteriologického nálezu..

# **Pseudomembranosní enterokolitida vyvolaná CD**

- **popsána již v roce 1883**
- **1948 poprvé prokázán vliv antibiotické léčby (streptomycin p.o.)**
- **klinické projevy (horečka, bolesti břicha, průjem..) většinou 4-9 dní po zahájení atb léčby, ale i 2,4 až 6 týdnů po jejím skončení**
- **incidence 10 – 25 % (v závislosti na typu antibiotika, základním onemocnění, věku...)**
- **charakteristický proktoskopický nález: 1- 5 mm běložlutavé „plaky“ – pseudomembrány...absence ulcerací a ulcerací typických pro ulcerativní kolitidu...**

# Zdroje a přenos CD

- **Rezervoár : endo- i exogenní, (spory i vegetativní formy), asymptomatictí jedinci a pacienti s průjmem, ruce oš. personálu...**
- **Kolonizace cca 3 % zdravé populace (novorozenci do 1 roku až 70%)**
- **Vyšší % kolonizace u hospitalizovaných pacientů**
- **Zdroje i mimo nemocnici : plovárny, umývárny, půda, zvířata...**
- **Přenos ingescí (infikované potraviny nebo voda) nebo přímou inokulací střeva kontaminovanými pomůckami. Přímý kontakt mezi pacienty nebo přenos personálem (ruce)**

# Klinická symptomatologie CDAD

**Široké spektrum příznaků:**

**nejčastěji 5.-10. den ATB léčby**

**Průjem 50 – 60 %, leukocytosa 30 – 50 %, febrílie 20- 30 %, bolesti břicha, nausea, anorexie, okultní krvácení, hypolbuminémie, dehydratce, peritoneální dráždění, toxické magakolon, perforace...**

**Extraintestinální formy CD infekce:**

**abscesy (břicho, slezina), osteomyelitis, reaktivní artritida**

**Tenosynovitida**



**Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:**

**Rozdílné faktory virulence, rizikové faktory nemocného(komorbidity), hladina cirkulujících IgG a lokálních IgA proti toxinům...**

# Jaká antibiotika nejvíce predisponují k infekci *C.difficile* ?

- **Cefalosporiny, klindamycin, širokospektré peniciliny...**
- Pozor na **chinolony**, rozvracejí přirozenou mikroflóru a je dnes řada kmenů CD rezistentní k FQ
- Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny, karbapenemy- nejnižší riziko
- Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy...)



# Prevence CDAD v nemocnici

**1) Omezení spotřeby antibiotik**

**2) Striktní stanovení pravidel a dodržování opatření v případě výskytu průjmových onemocnění (maximální pozornost přenosu rukama personálu, odpovídající hygienická údržba prostředí, nutnost užití sporicidních přípravků, desinfekční látky s obsahem hypochloridu nebo aldehydů) ...**

# *Clostridium difficile* – toxigenní kmeny

**enterotoxin (toxin A)** – kumulace vody, dysfunkce buněk střevního epitelu, výrazná chemotaxe k PMN – zánětlivá reakce, toxicita pro bunky imunitního systému

**cytotoxin (toxin B)** – 100 –1000 x toxičtější než A, ulcerace a pseudomembrány na střevní sliznici

# Mikrobiologická diagnostika střevních infekcí vyvolaných CD

Doporučení *National CD Standards Group* – *Journal of Hospital Infection* 2004

## 1) **Zásadní je průkaz toxinů**

- průkaz cytotoxinu neutralizací na tkáňových kulturách - „zlatý standard“, náročná metoda pro rutinní stanovení, obtížná standardizace (90 % senzitivita a specifická)
- enzymová imunoesej (EIA) – rychlost, vysoká specifická, variabilní senzitivita (63 – 94 %)
- **imunochromatografický test (mikrodestička) vyšší citlivost a specifická, detekce toxinu A i B**
- latexová aglutinace – stanovení glutamát dehydrogenázy, neodliší netoxické kmene

## 2) PCR – průkaz buněčných genů a genů pro produkci toxinů

- ## 3) Kultivace + ověření toxicity izolovaného kmene (je nezbytná pro rutinní laboratorní diagnostiku ?)

# Podmínky kultivace a průkazu toxinu CD

- Čerstvá stolice 5g (nebo 5 ml)
- Zpracování na kultivaci do 2 hodin (spory přežívají podstatně déle)
- Aktivita toxinů přetrvává do 3 dnů při 5 C<sup>0</sup> (lednička), pak třeba uchovávat při – 70 C<sup>0</sup>

# Obecné zásady léčby AAD

- Pokud možno přerušeni antibiotické léčby
- Náhrada tekutin a elektrolytů
- Neléčit kolonizaci
- Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku

# Možnosti antibiotické léčby

- Metronidazol 250-500 mg 4x denně
- Vankomycin 125 – 500 mg 4 x denně
- Bacitracin
- Teikoplanin 100-400 mg 4 x denně
- Fusidová kyselina
- Normix (Rifaximin) ??
- Délka léčby : 10 dní

# Léčba CDAD - závěr

- **Lékem volby metronidazol (vysoká koncentrace ve stolici zejména při slizničních zánětech)**
- **Klinický efekt 2 – 4. den po zahájení léčby**
- **Pokud není léčba účinná 5 – 6 den -změna (VAN) + revize diagnózy**
- **Pozitivní kultivační nález nebo opakovaný průkaz toxinů může být prediktorem relapsu, ale není indikací k léčbě u asymptomatického pacienta !**
- **Délka léčby je 10 dnů i při přetrvávající laborat. pozitivitě (při ústupu klinických obtíží ale není další mikrobiol. vyšetření indikováno)**

# Nový hypervirulentní kmen CD **ribotyp 0 27**

Od r. 2003 hlášen v Evropě, Kanadě a USA výskyt epidemií CD, roste morbidita i mortalita a roste počet léčebných selhání (ribotyp 0 27 poprvé izolován v r.1988 ve Francii)

kmen je: a) **hypertoxigenní**, tj. došlo k mutaci, která způsobuje až 20x vyšší produkci klostridiových toxinů

b) má **schopnost se šířit epidemicky**

c) **je vysoce rezistentní k ATB**

(snížená citlivost k metronidazolu) a spóry jsou odolné k desinf. prostředkům

(zejména alkoholovým)

d) v nemocnicích se **šíří jako typická NI**

Doporučení ECDC: zavést molekulární typizaci kultivačně zachycených toxigenních kmenů ( NRL pro CD 0 27ve FN Motol)



# Opakování

# Antibiotikum-definice

- **Substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí.**

**Desinficiencia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuty.**

**Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení-  
jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus, ale  
celou populaci**

# Základní rozdělení podle mechanismu účinku:

- **poškození buněčné stěny** ( $\beta$ -laktamy, glykopeptidy bacitracin, fosfomycin, D-cykloserin, polypeptidy)
- **postižení nukleových kyselin** (ansamyciny = rifamyciny), sulfonamidy, trimetoprim, nitroimidazoly, nitrofurany, chinolony
- **zásah do funkce ribozómů** (tetracykliny, makrolidy, linkosamidy, chloramfenikol, streptograminy, oxazolidinony, kyselina fusidová, Mupirocin, aminoglykosidy)

## **ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta**

Účinek na makroorganismus – je neutrální nebo nežádoucí (ničení běžné mikroflóry, alergie, toxické účinky)

# Antibiotika závislá

- **Na čase:** většina betalaktamů, některé makrolidy
- **Na koncentraci :**fluorochinolony, aminoglykosidy, metronidazol, azithromycin, clarithromycin

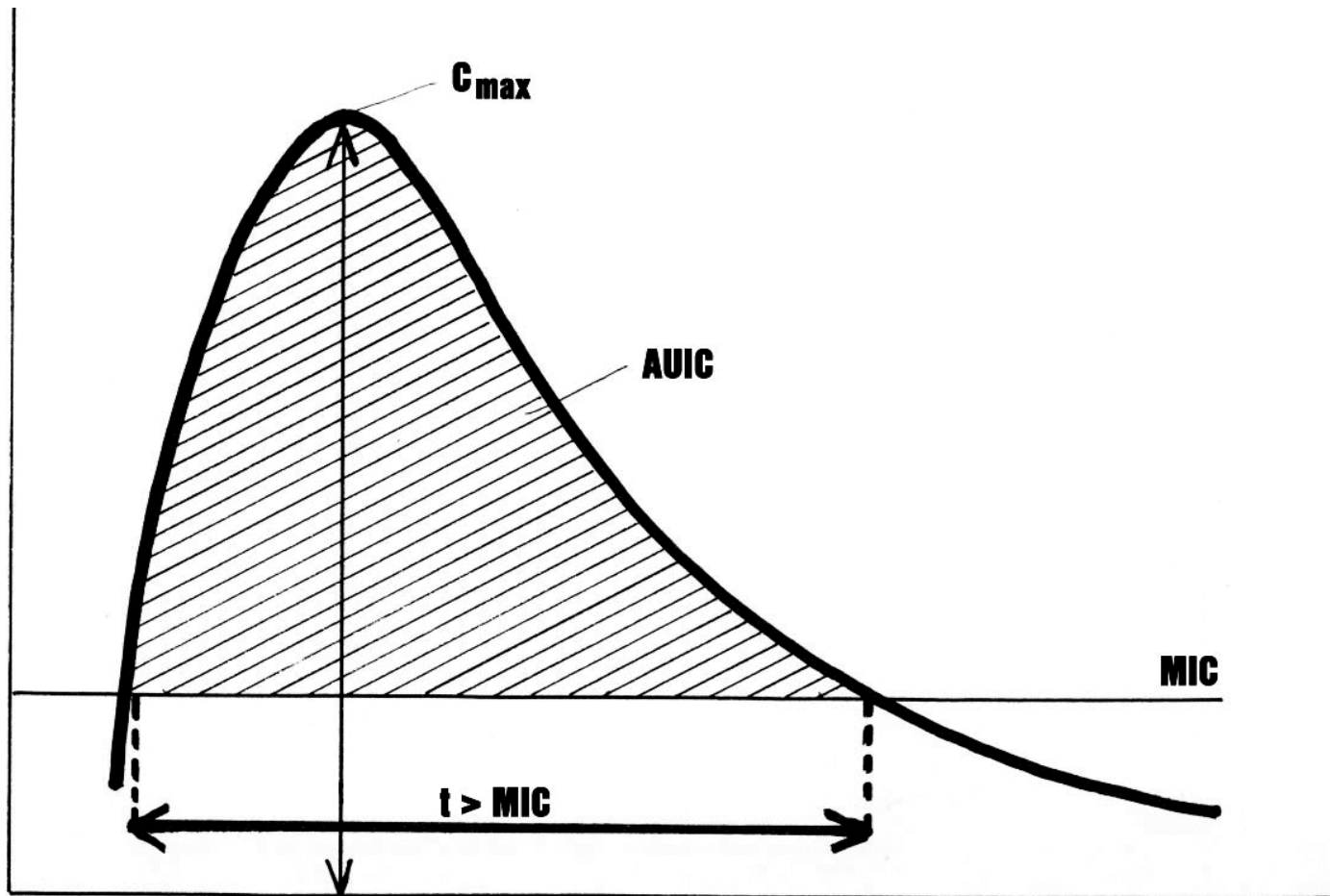
# **Závislost na čase : Betalaktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny)**

**baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký  
postantibiotický efekt, netoxická**

mechanismus účinku – **inhibice tvorby buněčné stěny** - vazba na **PBP (penicilin binding protein)**, což jsou nosiči enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy, které jsou **zodpovědné za syntézu peptidoglykanu** (součást bakteriální stěny), **vazba na PBP irreverzibilní**, účinek baktericidní nejpoužívanější antibiotika

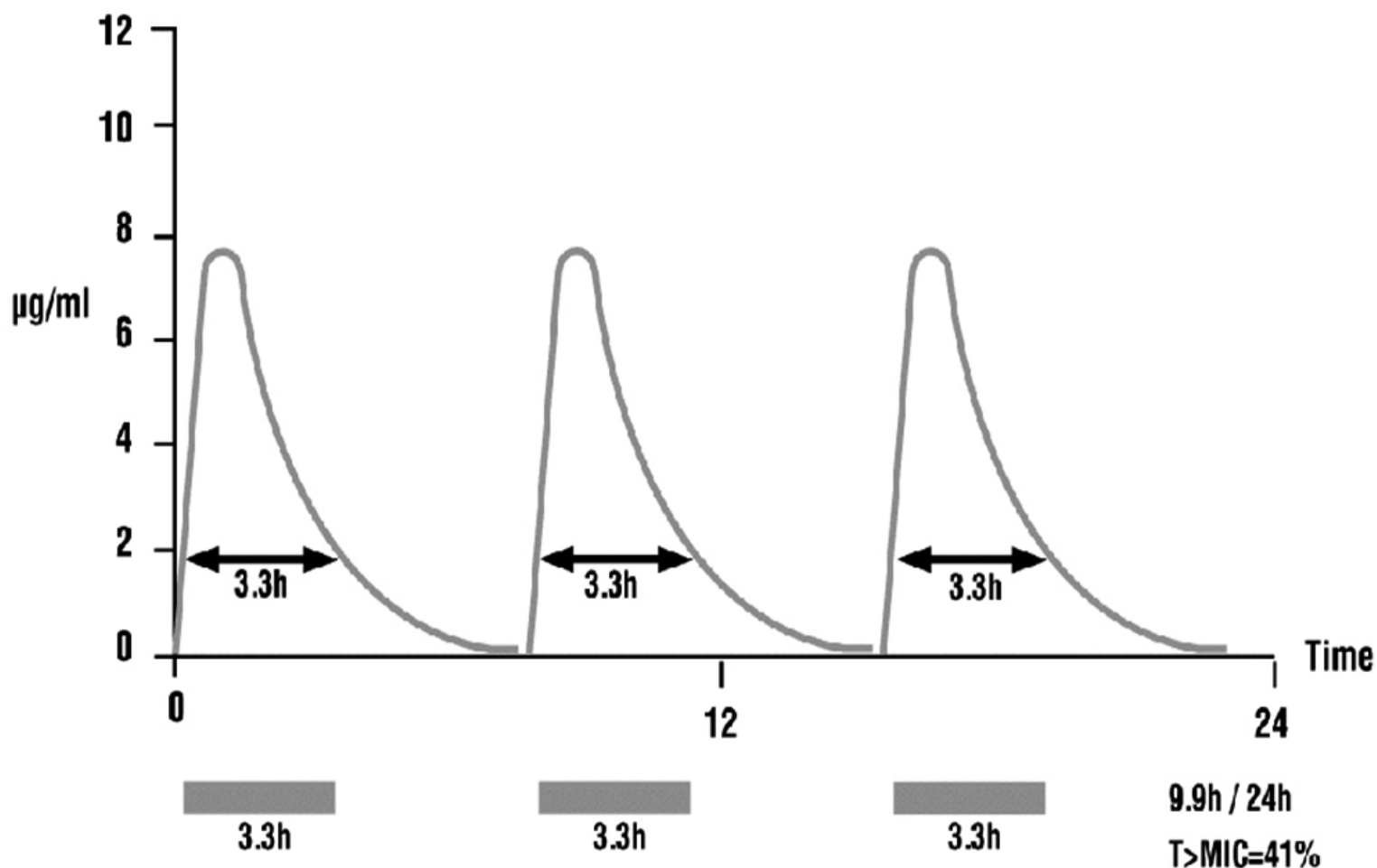
## Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“. Ostatní veličiny znázorněné na obrázku ( $C_{max}$ , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



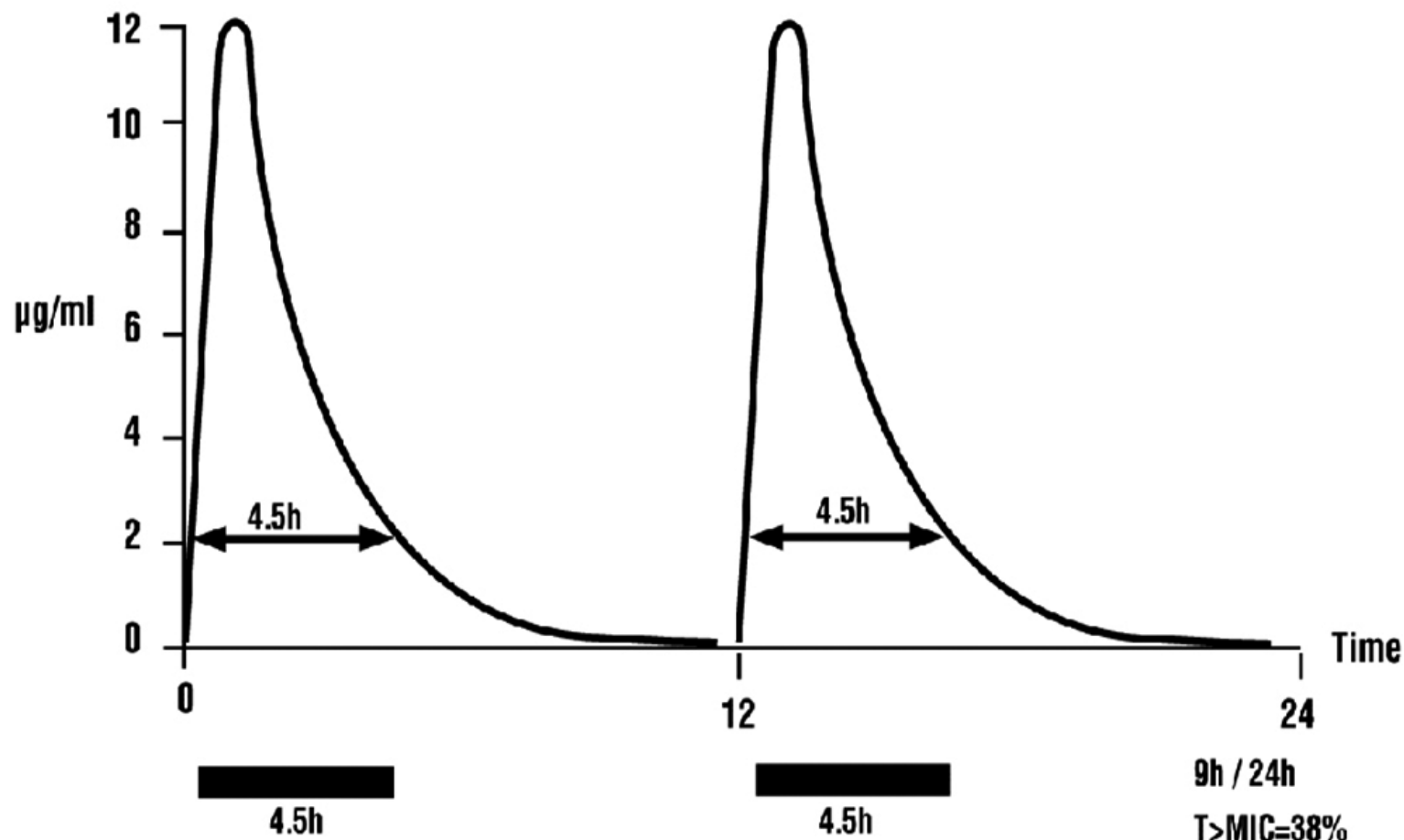
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 3,3 hodiny z osmihodinového intervalu, čili pokrývá jen **41 % denní doby**.(20) Takto vedená léčba se pohybuje na hranici účinnosti, není spolehlivá. Lze ji použít jen u lehkých infekcí a má úlohu spíše podpůrné než kauzální terapie.



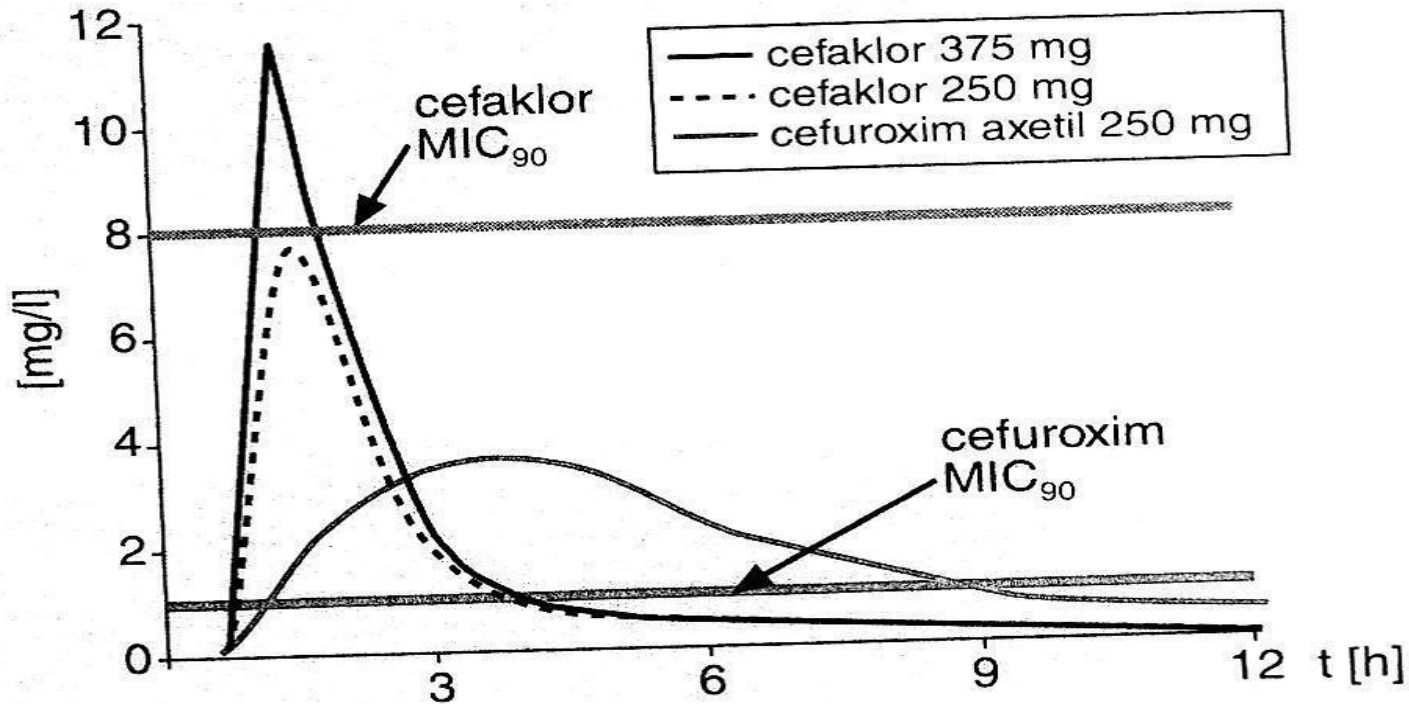
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **2x 1 g p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 4,5 hodiny z dvanáctihodinového intervalu, čili pokrývá jen **38 % denní doby**.(20) Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost léčby léčby je menší





# Cefalosporiny časově závislý účinek



**Obr. 11** Vliv farmakokinetiky na účinnost cefalosporinových antibiotik in vivo. Jako příklad jsou zvoleny MIC<sub>90</sub> pro *H. influenzae*

# Amoxicilin + kys. klavulanová

1981 – Augmentin (Beecham → GSK)

**Poměr AMO/CLA není fixní:**

i.v. inf.	á 1,2 g	5:1
p.o. tbl	á 375 mg	2:1
	á 625 mg	4:1
	á 1 g	7:1

**CLA stačí v malém množství, NÚ**

**maxDD: AMP 24 g, CLA 1,5 g; t.j. 16:1**

**V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampí**

# Doporučení k dávkování - **orální léčba**

**Denní terapeutická dávka orálních aminopenicilinů by měla být 2-3g/den u dospělých, 50-90mg/den u dětí**

## **AMO/CLA**

3x 625 mg

jen lehké infekce

4x 625 mg

compliance? (dodržení léčebného

režimu)

2 x 1g

intermitentní režim

**3 x 1g**

**O.K. (2,5 g AMO)**

**AMP/SLB:** dávky 1,5 g ampicilinu/den je dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.

**Řešení:**

**tbl. s řízeným uvolňováním(Augmentin SR), nebo režim 1g 3x denně**

# Doporučení k dávkování - **parenterální terapie**

---

Denní terapeutická dávka AMP souvisí se závažností infekce, 12-16-24g/den

**AMP/SLB:** lag. 1,5g; **AMO/CLA:** lag. 1,2g

minim. á 8 hod, lépe á 6 hod.

max. dávka: **AMP/SLB: 4x 3g (8g AMP/d)**

max. dávka: **AMO/CLA: 4x 1,2 (4g AMO/d)**

**Řešení:**

**přidat AMP: 4x (AM/INH + 2-3 g AMP)**

# Závěr: PK/PD parametry betalaktamů

**Betalaktamy** vykazují **časově závislý účinek** usmrcování mikrobů, tj. účinnost je nezávislá na plasmatické koncentraci za předpokladu, že je dosaženo koncentrace nad hodnotou MIC daného mikroba, neboli, velmi vysoké koncentrace mají stejný účinek jako ty těsně nad hodnotou MIC. Takže **pro maximální antimikrobní efekt musí být dávkovací režim takový, aby sérové koncentrace převyšovaly hodnotu MIC co možná nejdelší dobu**- tato hodnota je měřena jako procento z dávkového intervalu a je vyjádřena jako **čas nad MIC**

Bakteriologický a klinický **účinek betalaktamů** nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC pro daný patogen po asi 40% -50% dávkového intervalu (čas nad MIC  $\geq 40\%$  u penicilinů a  $\geq 50\%$  u cefalosporinů)**

**Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

# Závislost na koncentraci

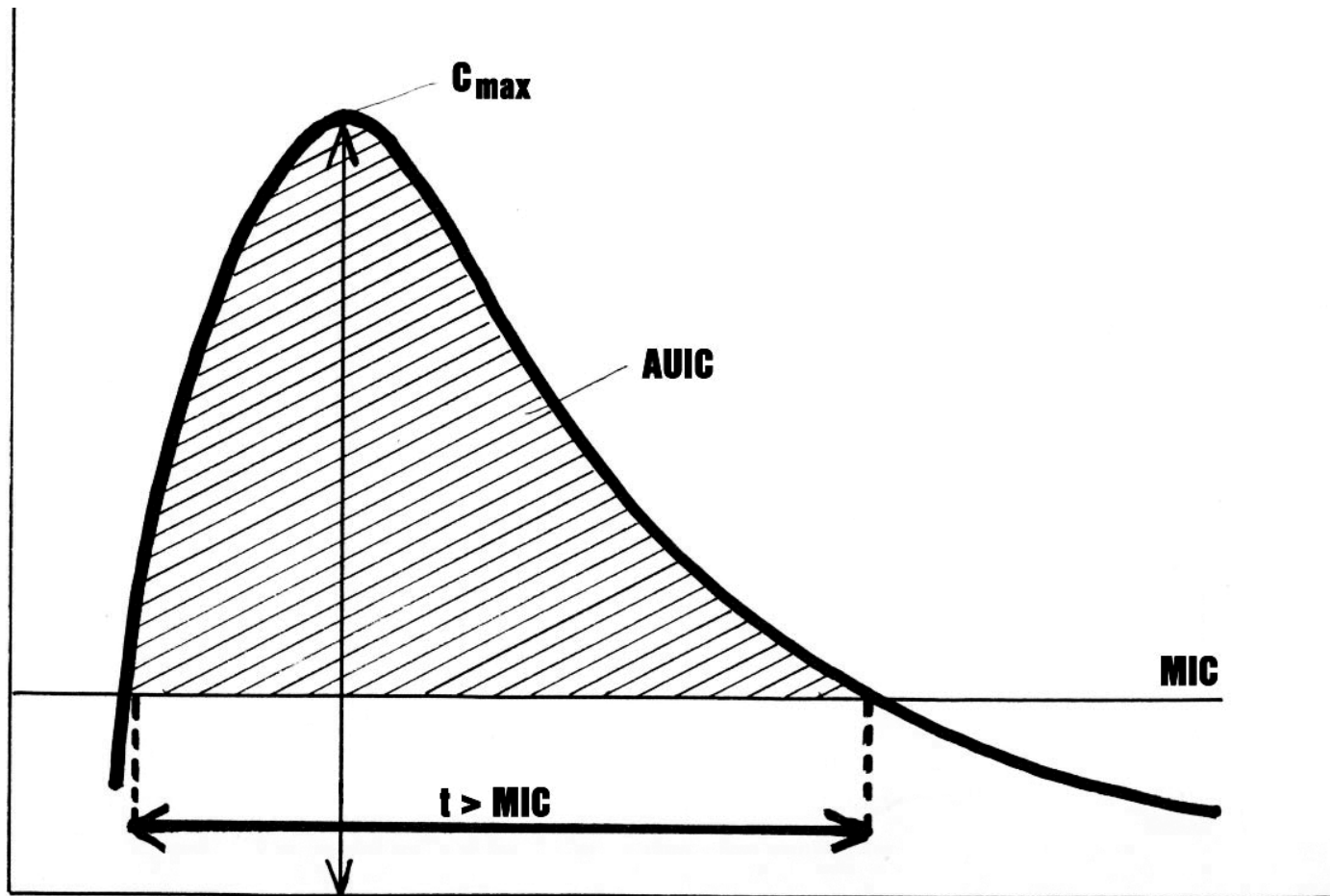
- fluorochinolony
- aminoglykosidy
- Metronidazol
- azithromycin
- clarithromycin

## Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

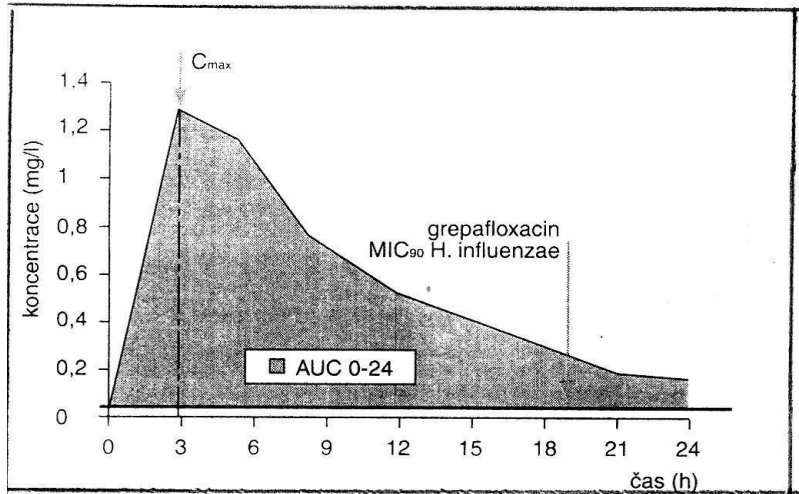
$C_{max}$ - maximální koncentrace po určité dávce dosažená v plasmě

AUC- (area under the curve)-plocha pod křivkou

poměr AUIC-  $AUC/MIC$



# ATB závislá na koncentraci



Antimikrobní účinnost koreluje

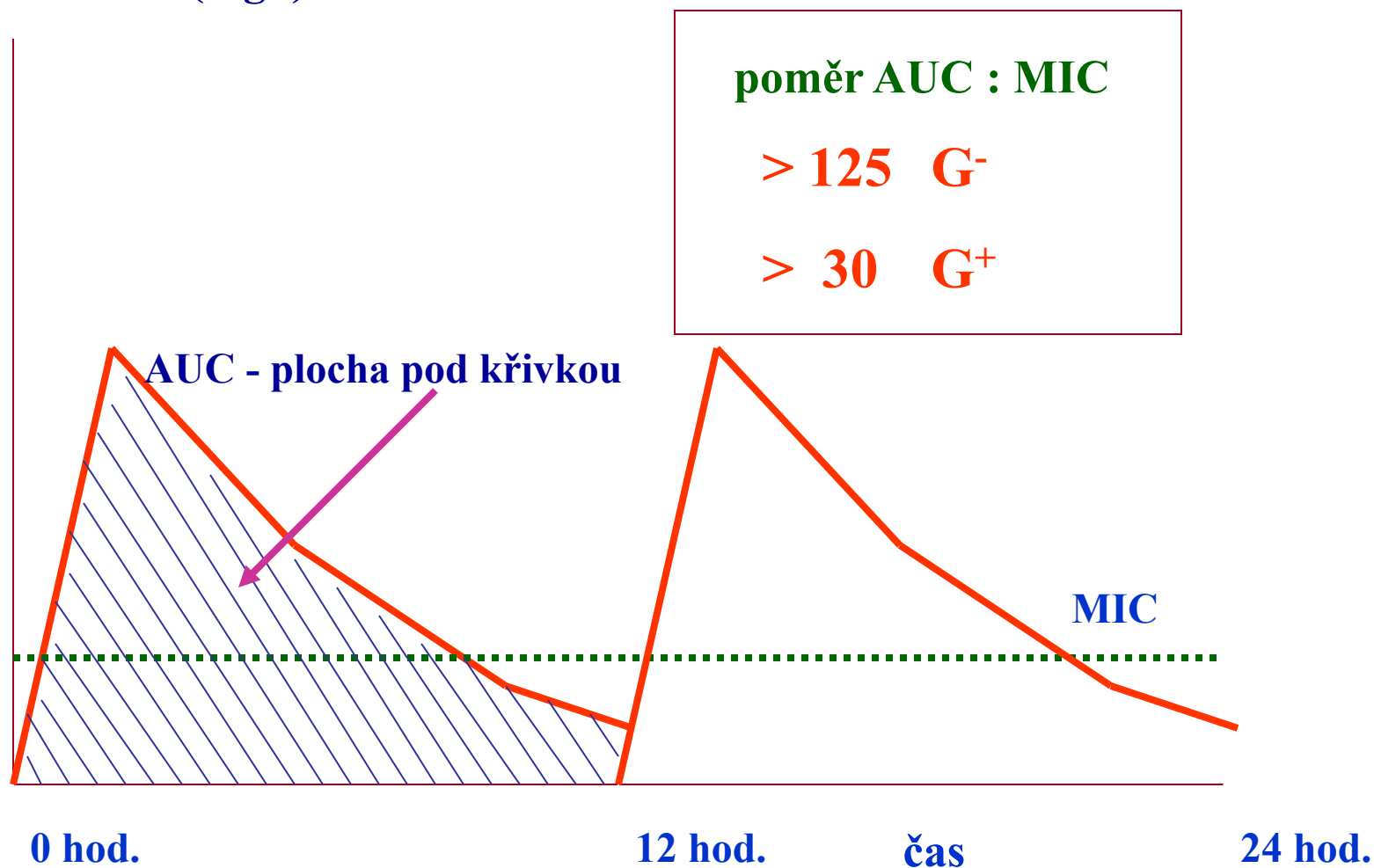
- 1) s hodnotou **poměru plochy pod křivkou** v časovém období 0-24 hod (AUC) a **minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr  $AUC/MIC = AUIC$**  (area under the inhibitory curve). Optimální antibakteriální aktivita je **AUIC 125** a více, nižší hodnoty mohou selektovat rezistentní kmeny
- 2) toto odpovídá hodnotě poměru  **$C_{max} : MIC$** , který je **optimální 8-10**

Cílem dávkovacího režimu u klarithromycinu a azithromycinu je dosažení maximální koncentrace účinné látky, neboli **koncentrace makrolidu by měla převyšovat MIC zhruba 10x**



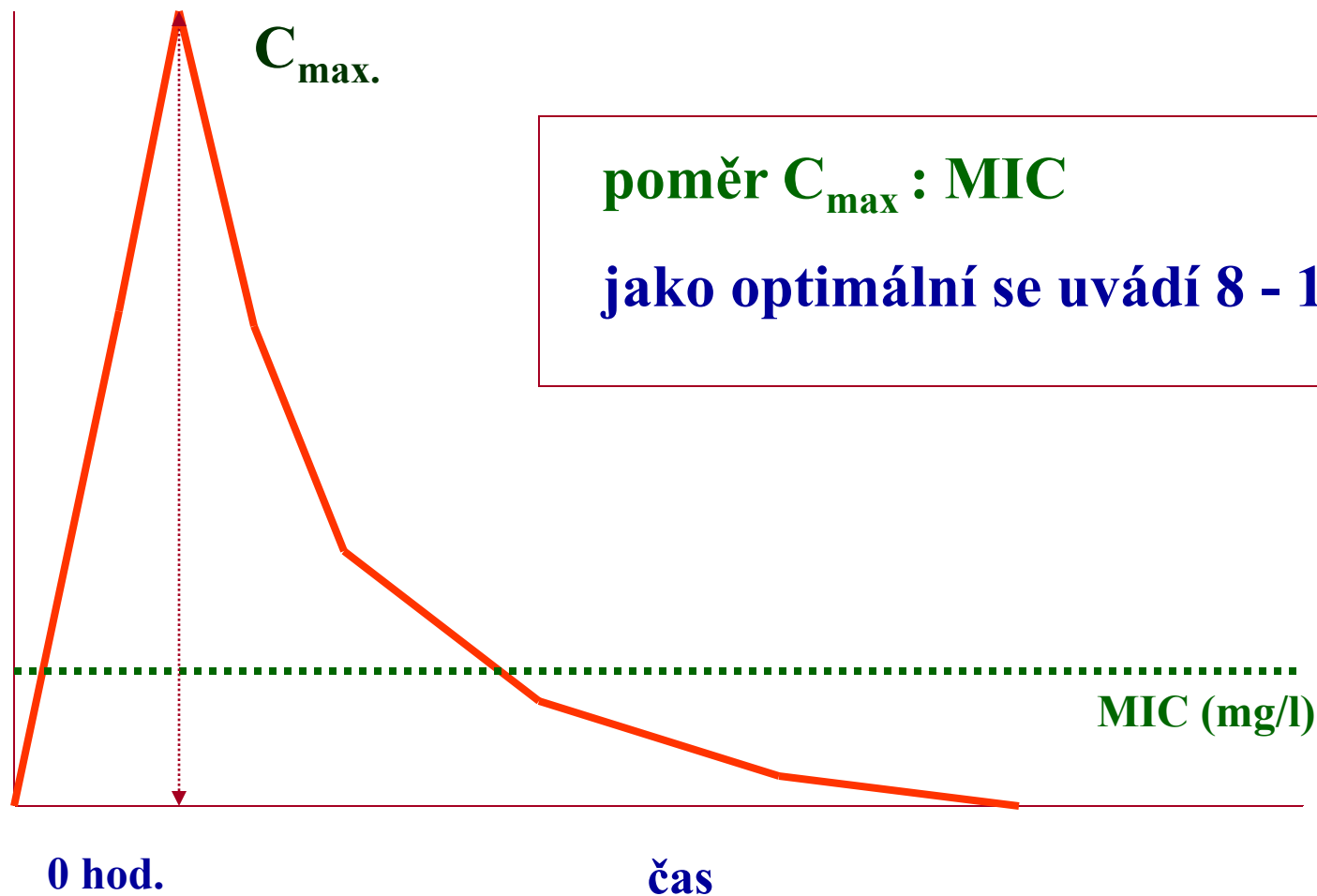
# Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



# Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



poměr  $C_{max}$  : MIC

jako optimální se uvádí 8 - 10

# Faktory ovlivňující úspěšnost léčby *in vitro* účinným lékem

- Základní onemocnění, stav imunity
- Farmakologické vlastnosti
- Místo infekce – absces, CNS, bronchiální sliznice
- Extra x intracelulární bakterie
- Přítomnost biofilmu...

# Zásady správné ATB terapie

- Pouze k léčbě bakteriálních infekcí
- Až po odběru vzorků k mikrobiol. vyšetření
- Dodržovat dávkovací intervaly
- Dostatečné dávky
- Zbytečně neprodlužovat dobu podávání
- Ohled na individualitu pacienta (imunologický profil, ledvinné a jaterní funkce)
- Alergická anamnéza