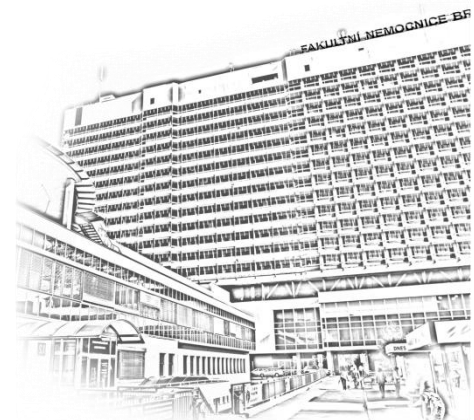


MUNI  
MED

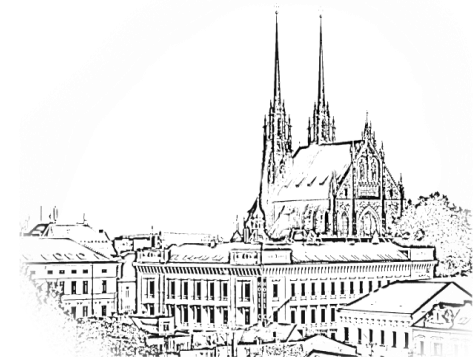
FAKULTNÍ  
NEMOCNICE  
BRNO



# Racionální farmakoterapie v infekčním lékařství.

MUDr. Matúš Mihalčín, Ph.D.

Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno  
Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno



# Zdroje informací v medicíně

- **běžná populace** - internet = sociální sítě = bulvár
- **profesionál s praxi** - studium v minulosti, kolegové, vlastní pozorování, reprezentanti farmafirem, v lepším případě sponzorované sympozium (nemluví se o negativních výsledcích), výběr z článků v periodiku (sponzorovaném)
- **nejlepší odborník** - čte abstrakty, v lepším případě celé články s metodikou a závěrem

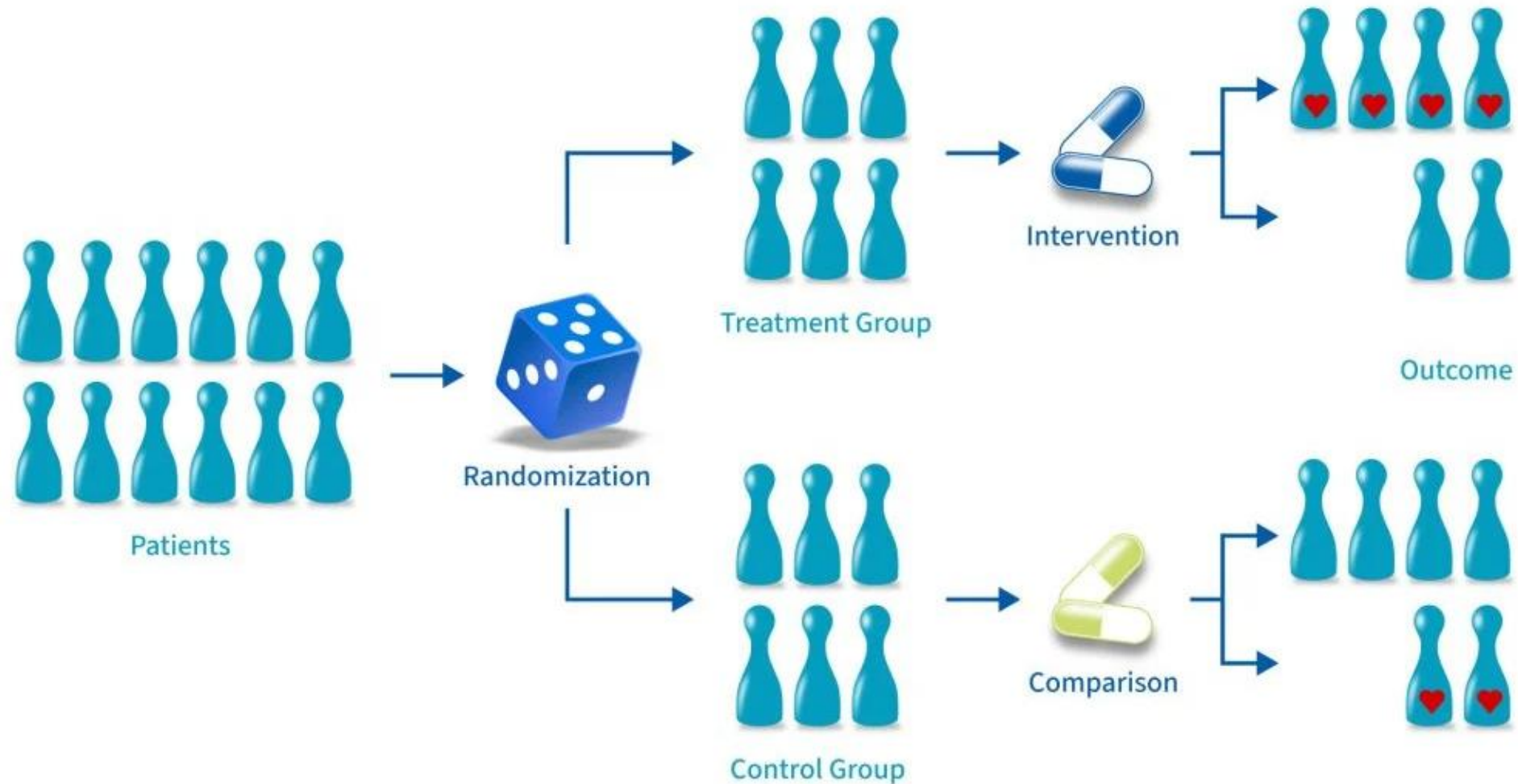
# Evidence-Based Medicine (EBM)

- **Zlepšení kvality péče:** Poskytování péče založené na nejnovějších a nejspolehlivějších důkazech.
  - **Snížení variability v léčbě:** Standardizace postupů na základě důkazů.
  - **Informovaná rozhodnutí:** Pomoc lékařům a pacientům při výběru nejvhodnější léčby.
  - **Racionální hospodaření se zdroji**
- U infekcí často problém – závažné akutně probíhající nemoci nebo malý počet infekcí v zemích s dostatečným rozpočtem a motivací

# Hodnocení kvality důkazů (level of evidence)

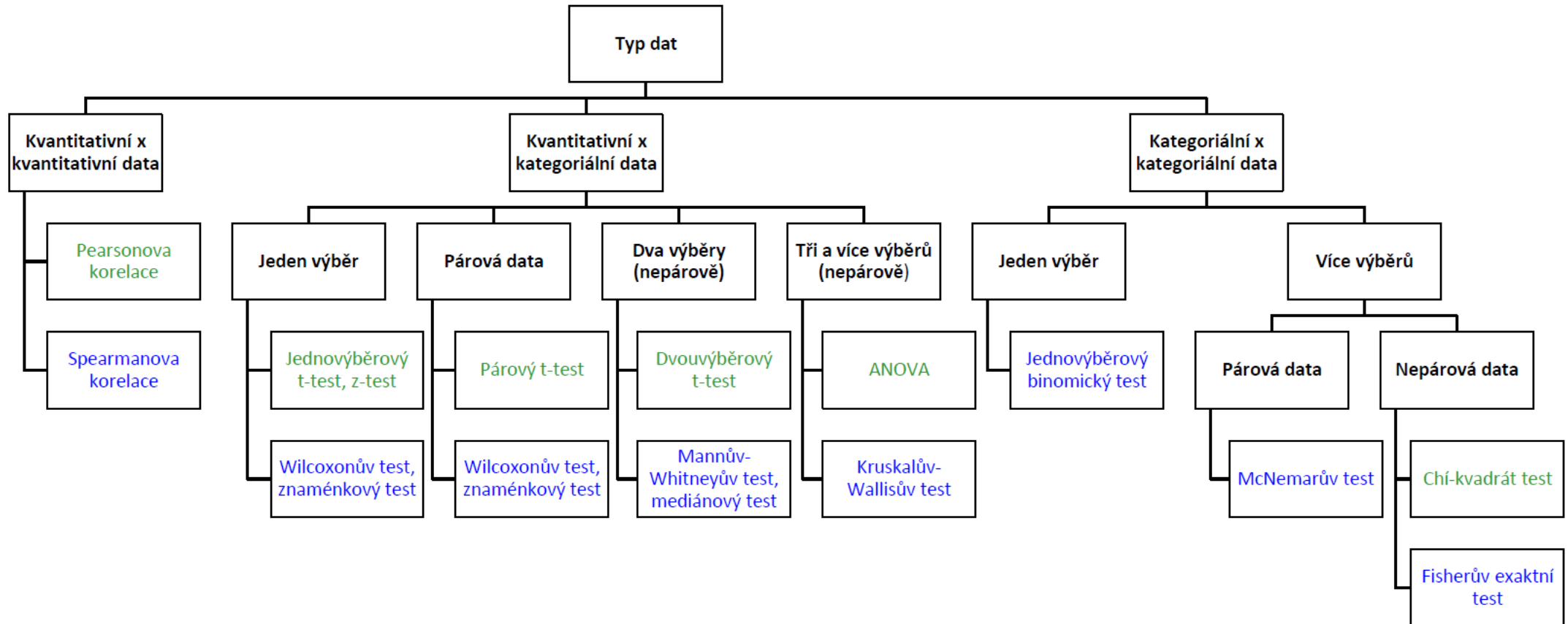
- **IA:** Důkazem jsou metanalýzy randomizovaných experimentálních studií.
- **IB:** Důkazem je nejméně jedna randomizovaná experimentální studie.
- **IIA:** Důkazem je nejméně jedna experimentální studie bez randomizace.
- **IIB:** Důkazem je nejméně jedna kvaziexperimentální studie jiného typu než studie uvedené výše.
- **III:** Důkazem jsou výsledky popisných studií bez provedení experimentu, tj. např. srovnávacích studií, korelačních studií nebo studií případů a kontrol.
- **IV:** Důkazem jsou názory nebo klinické zkušenosti expertů a autorit.
  
- Hodnocení síly **doporučení A** (silné) → **D** (slabé)

# Randomizovaná dvojitě zaslepená studie



# Statistické hodnocení

frekvenční vs. bayesovská statistika



## Poznámka:

zeleně označeny parametrické testy, u nichž je nutno ověřovat předpoklady

modře označeny neparametrické testy

# P-hodnota = iluze důvěryhodného výzkumu

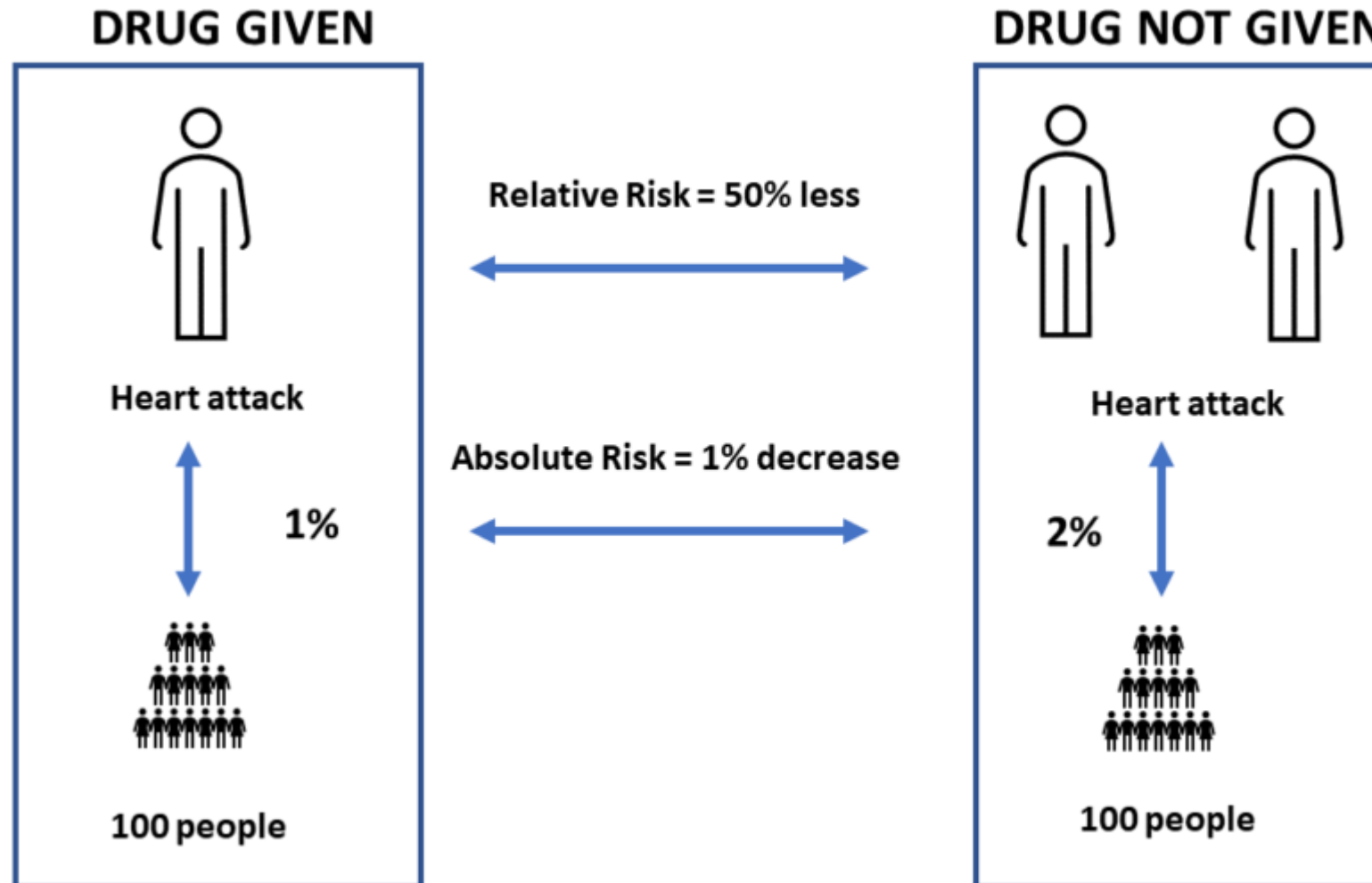
- Srovnání léků A a B → lék A o 10 % účinnější, je to náhoda?
- **P-hodnota odhaduje, jak je pravděpodobné, že by data mohla vyjít tak, jak vyšla, kdyby byla pravdivá „nulová hypotéza“** – v tomto případě, že mezi účinky léků A a B není žádný rozdíl.
- Jinými slovy, za předpokladu, že léky mají stejný účinek, p-hodnota odhaduje, jak je pravděpodobné, že dosáhne výsledku naznačujícího, že A je alespoň o 10 procent lepší.
- Takže např. pokud jsou léky A a B stejně účinné a provedete studii, která je porovnává, p-hodnota 0,05 znamená, že lék A se bude zdát být alespoň o 10 procent účinnější než lék B asi 5 procent času.
- P-hodnota vám neřekne, zda je něco pravda. Pokud získáte p-hodnotu 0,01, neznamena to, že máte jednocentní šanci, že něco nebude pravda.
- P-hodnota 0,01 by mohla znamenat, že výsledek bude pravdivý s 20% pravděpodobností, s 80% pravděpodobností i 0,1% pravděpodobností - vše se stejnou p-hodnotou.

# Rizika zneužití statistiky v klinických studiích

- **Selektivní vykazování:** Farmaceutické společnosti mohou vybírat pouze ty výsledky, které podporují jejich hypotézu, a ignorovat nebo nezveřejňovat nepříznivé/neutrální výsledky.
- **P-hacking:** Opakované testování různých hypotéz na stejných datech, dokud se nenajde statisticky významný výsledek, který může být náhodný.
- **Nevhodná volba kontrolní skupiny:** Porovnávání nového léku s placebem místo se současným standardem léčby může vést k nadhodnocení účinnosti.
- **Malé vzorky:** Studie s malým počtem účastníků mohou vést k nepřesným nebo nereprezentativním výsledkům.
- **Confounding variables:** Nezohlednění dalších faktorů, které mohou ovlivnit výsledky studie.
- **Špatná interpretace statistické významnosti:** P-hodnota  $< 0,05$  neznamená automaticky klinicky významný efekt.



# Relativní riziko vs. absolutní riziko



# Riziko zneužití statistiky (*proč číst celé studie*)

- Studie ASCOT-LLA sponzorovaná výrobcem (Sever et al., Lancet. 2003.)
  - ← přínos atorvastatinu 10 mg u pacientů s hypertenzí bez předchozího kardiovaskulárního onemocnění během 3,3 roku
- **Relativní riziko sníženo o 36 %** (relative risk reduction, RRR)
- **Absolutní snížení rizika (ARR)** však bylo mnohem menší, protože sledovaná skupina neměla během sledovaného období příliš vysokou míru kardiovaskulárních příhod:
- Užívání atorvastatinu po dobu 3,3 roku by tedy vedlo k ARR **pouze 1,02 %**
- Počet „léčených pacientů“ (**NNT**) k prevenci jedné kardiovaskulární příhody během 3,3 roku by pak byl **98,04**.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{míra úspěchu léčby} - \text{míra úspěchu placebo}}$$

# Number Needed to Treat (NNT)

- **NNT** je statistický ukazatel, který vyjadřuje počet pacientů, kteří musí být léčeni určitou terapií, aby se dosáhlo jednoho pozitivního výsledku (např. vyléčení, prevence komplikace).
- Pokud má lék  $\text{NNT} = 10$ , znamená to, že 10 pacientů musí být léčeni, aby jeden z nich měl prospěch z léčby.
- **Nevýhody**: závisí na AR, tedy na incidenci a nebere v potaz klinickou a nákladovou efektivitu
- **NNV** (Number Needed to Vaccinate): stejný koncept pro očkování.

# Number Needed to Treat (NNT)

Pozor na:

Selektivní reportování NNT nebo NNV pouze pro podskupiny, kde je efekt nejvýraznější.

Použití relativního rizika místo absolutního rizika pro zdůraznění efektu (např. "50% snížení rizika" může znamenat pokles z 2% na 1%).

## Glucocorticoid Steroids for Bacterial Meningitis

21 for hearing loss

### Benefits in Percent

	100% saw no benefit (life saved)
21	4.8% were helped by preventing hearing loss
27	3.7% were helped by preventing short-term neurologic sequelae
	0% were helped by preventing long-term neurologic sequelae

### Harms in Percent

16	6.1% were harmed by developing a recurrent fever
	0% were harmed by medication side effects

#### Source

[Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for Acute Bacterial Meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9.](#)

[Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2010;9:254-63.](#)

## Corticosteroids for Treating Pneumonia

Improves patient-centered outcomes

### Benefits in Percent

17	6% lower risk of death in 30 days in patients with severe pneumonia
33	3% lower risk of new respiratory failure
5	21% lower risk of shock
	Note: all risks are absolute risk differences

### Harms in Percent

11	9% higher absolute risk of elevated blood sugar (hyperglycemia)
----	---

#### Source

[Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 2017;\(12\):CD007720.](#)

**Study Population:** 2,264 adults and children admitted to the hospital with community-acquired pneumonia from 17 trials

#### Efficacy Endpoints

All-cause 30-day mortality, risk of new respiratory failure, risk of shock, length of hospital and intensive care unit

## Antibiotics for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Reduces outpatient treatment failure

### Benefits in Percent

12	8.3% prevented outpatient treatment failure
	No lives were saved
	No difference in length of hospital stay

### Harms in Percent

	No difference in adverse effects
--	----------------------------------

#### Source

[Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(10\):CD010257.](#)

**Study Population:** Patients older than 40 years with mild to very severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

#### Efficacy Endpoints

Treatment failure measured between seven days and one month, length of hospital stay, and mortality

\* číselné hodnoty představují NNT

## Antibiotics for Acute Sinusitis in Adults

Risk of adverse medication effects exceeds potential benefit



### Benefits in Percent

17 6% were helped (cure at 7-14 days)



### Harms in Percent

8 12.5% were harmed (adverse medication effects)

#### Source

[Lemienre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AIM. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.](#)

**Study Population:** 3057 participants suspected of acute rhinosinusitis (symptoms for 30 days or less) from 15 trials in ambulatory care settings

#### Efficacy Endpoints

Clinical cure (resolution or improvement of major symptoms)

## Antiviral Medications for the Prevention of Postherpetic Neuralgia After Herpes Zoster Infection

No benefit over placebo



### Benefits in Percent

None were helped (0%)



### Harms in Percent

None were harmed (0%)

#### Source

[Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2014;\(2\):CD006866.](#)

**Study Population:** 1,211 patients with herpes zoster (shingles) infection randomized to treatment with antiviral medication or placebo in six trials

#### Efficacy Endpoints

Incidence of postherpetic neuralgia at 6 months after a first attack of shingles

## Antibiotics for Acute Bronchitis

Small benefits in cough and activity level; clinical significance is unclear



### Benefits in Percent

No patients had clinical improvement in acute bronchitis during follow-up at 2 to 14 days

6 16.7% had resolution of cough



### Harms in Percent

24 4.2% developed gastrointestinal symptoms, headache, rash, or vaginitis

#### Source

[Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2017;6\(6\):CD000245.](#)

**Study Population:** 5099 patients with acute bronchitis or acute productive cough with persistent cold or flu-like illness

#### Efficacy Endpoints

Overall clinical improvement, patient-reported cough symptoms, feelings of illness, and limitations on activity, as assessed during follow-up at 2 to 14 days

\* číselné hodnoty představují NNT

# Vakcinace

## Nízké hodnoty NNV (vysoká účinnost vakcíny)

### 1. Vakcína proti spalničkám

- NNV: přibližně 7-14
- Důvod nízké hodnoty: Vysoká účinnost vakcíny a vysoká nakažlivost spalniček.

### 2. Vakcína proti žluté zimnici

- NNV: okolo 5-10 v endemických oblastech
- Důvod nízké hodnoty: Vysoká účinnost vakcíny a závažnost onemocnění v rizikových oblastech.

### 3. Vakcína proti rotavirům u kojenců v rozvojových zemích

- NNV: přibližně 20-40 pro prevenci těžkého průjmu
- Důvod relativně nízké hodnoty: Vysoká incidence rotavirových infekcí u malých dětí v těchto zemích.

## Vysoké hodnoty NNV (nižší účinnost vakcíny nebo nízká incidence nemoci)

### 1. Vakcína proti chřipce / COVID

- NNV: může být 20-100 nebo vyšší
- Důvod vyšší hodnoty: Variabilní účinnost vakcíny v závislosti na sezóně a kmenu viru.

### 2. Vakcína proti meningokokové meningitidě v běžné populaci

- NNV: může být 10,000 nebo vyšší
- Důvod vysoké hodnoty: Velmi nízká incidence onemocnění v běžné populaci.

### 3. Vakcína proti klíšťové encefalitidě v oblastech s nízkým výskytem

- NNV: může přesáhnout 100,000
- Důvod velmi vysoké hodnoty: Extrémně nízká incidence onemocnění v některých oblastech.

## Vaccines for Preventing Influenza in Healthy Individuals

Reduces the risk of influenza and influenza-like illness



### Benefits in Percent

71	1.4% had lower risk of influenza
29, 5	3.4% and 19% lower risk of influenza in elderly and children
29	3.4% had lower risk of influenza-like illness
42, 12	2.5% and 8% lower risk of influenza-like illness in elderly and children



### Harms in Percent

125	0.8% more adults experienced fever after vaccination (compared to placebo)
-----	--

#### Source

[Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonio C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269](#)

**Study Population:** More than 80,000 healthy adults from 52 clinical trials aged 16 to 65 years, including pregnant women, over a single influenza season in North America, South America, and Europe who received vaccination

## HPV vaccines for prevention of cervical pre-cancer in adolescent girls and women

Significantly reduces the risk of cervical pre-cancer in women 15 to 25 years old



### Benefits in Percent

60	1.7% lower risk of cervical pre-cancer
----	--



### Harms in Percent

	Not applicable: No significant difference between the vaccinated and unvaccinated individuals
--	---

#### Source

[Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papilloma viruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069](#)

**Population:** 73,428 mostly between 15 to 25 years of age from 26 trials

#### Efficacy Endpoints

Pre-cancer cervical lesions, cervical cancer

\* číselné hodnoty představují NNT



# Další příklady ignorování medicíny založené na důkazech.

# Jak se léčí(I) COVID...

- azitromycin – antibiotikum – nejčastější léčba COVID u PL
- ivermectin – antiparazitikum, ...FN USA...
- isoprinosine - jen několik (rozvojových) zemí světa, a, 1 centrum v Praze
  
- podání kortikoidů v nevhodné fázi
- podání antivirotik v nevhodné fázi

# Jak se léčí lymeská borrelióza

- Psychogenní indikace – panika po přisátí klíštěte
- Léčba nemocného klíštěte
- Léčba na základě necertifikovaného POCT testu
- Léčba protilátek (nepochopení imunologie lékařem)
- Přetrvávající příznaky po léčbě
- Nesprávná diagnóza (revmatologické nemoci, roztroušená skleróza, psychiatrické nemoci)

Jak by se měla léčit: Doporučený postup diagnostiky a léčby lymeské borreliózy

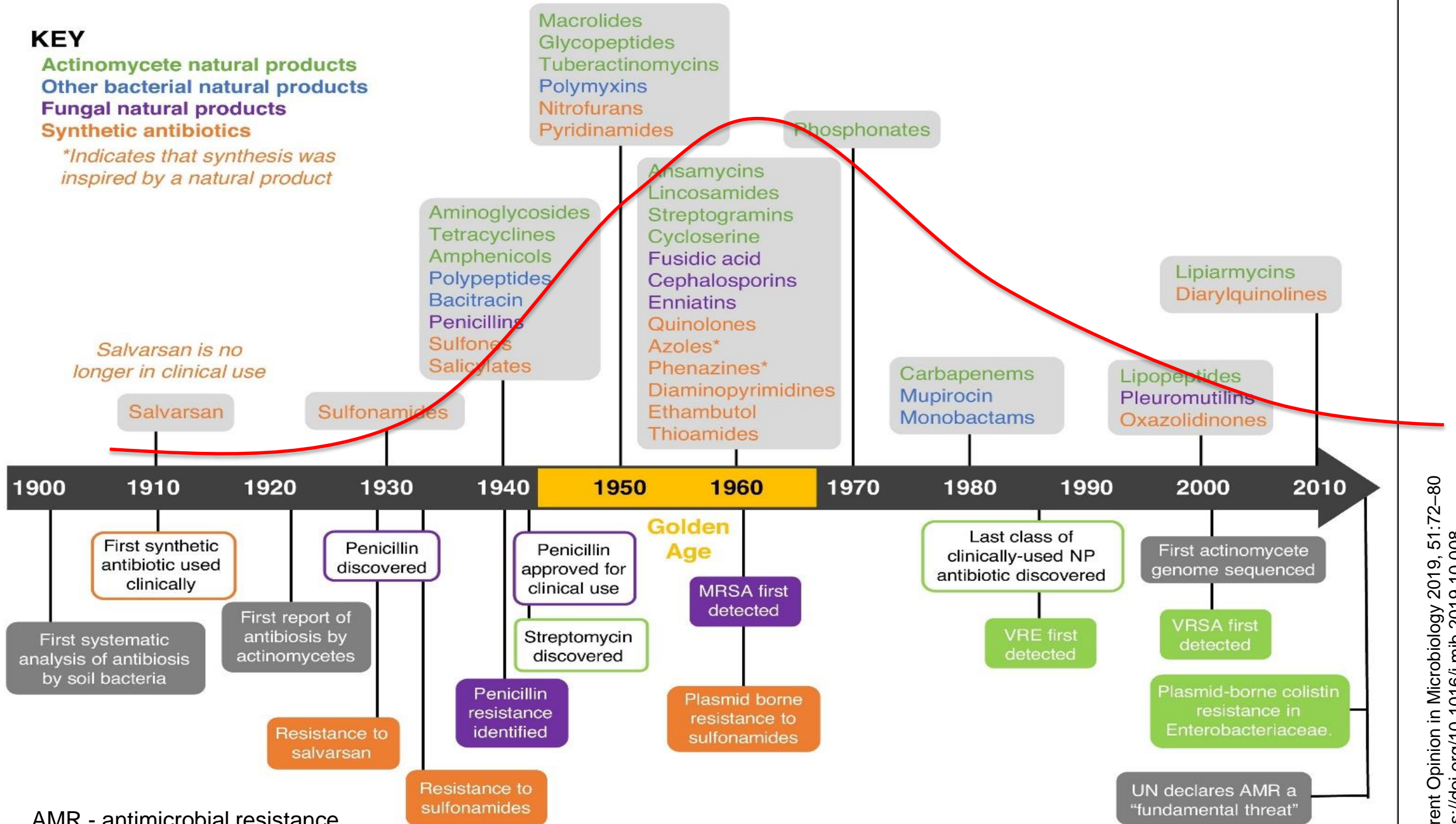
[www.infektologie.cz/DPLB18.htm](http://www.infektologie.cz/DPLB18.htm)

# Racionální indikace ATB

# KEY

- Actinomycete natural products
- Other bacterial natural products
- Fungal natural products
- Synthetic antibiotics

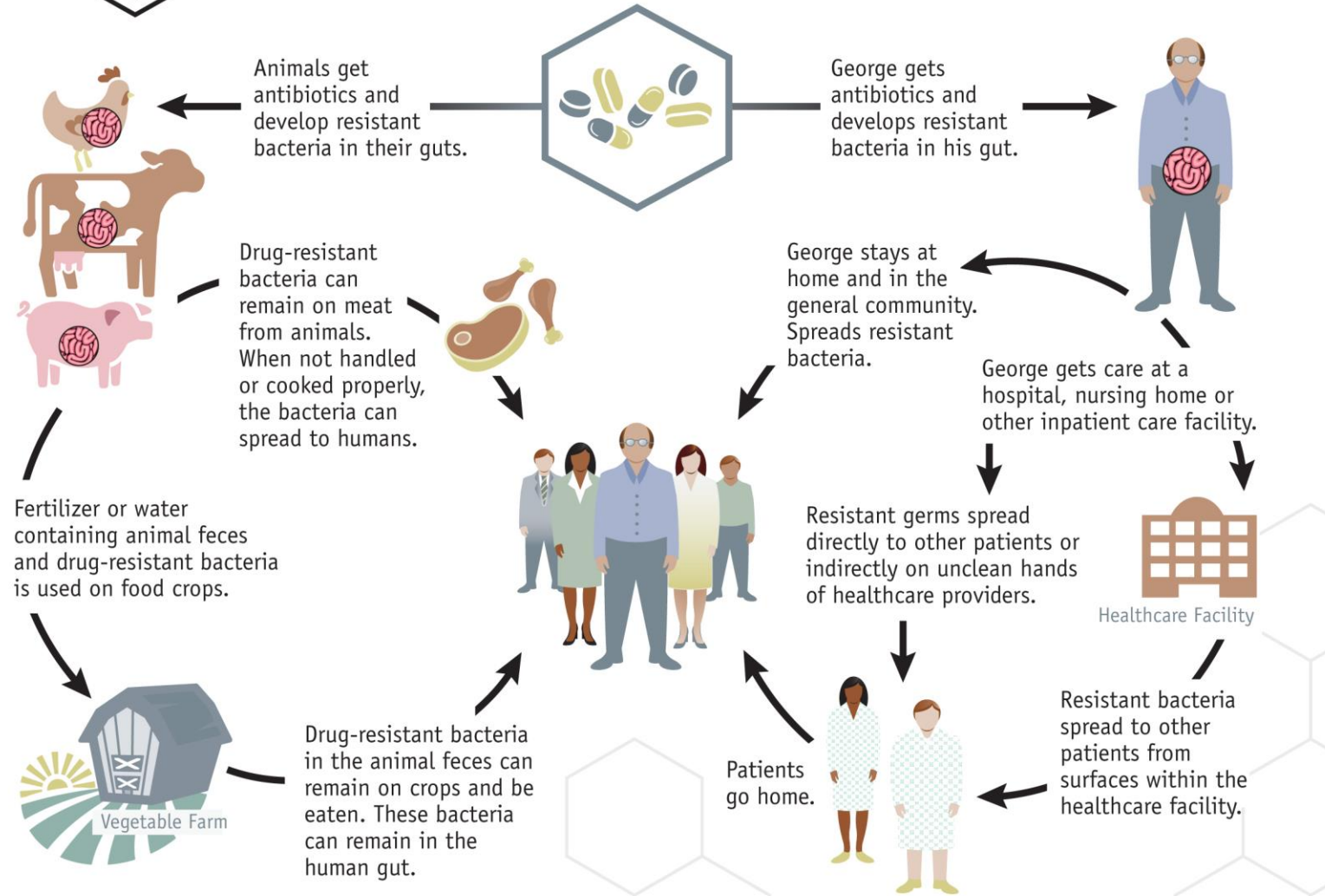
*\*Indicates that synthesis was inspired by a natural product*



AMR - antimicrobial resistance  
NP - natural products



## Examples of How Antibiotic Resistance Spreads

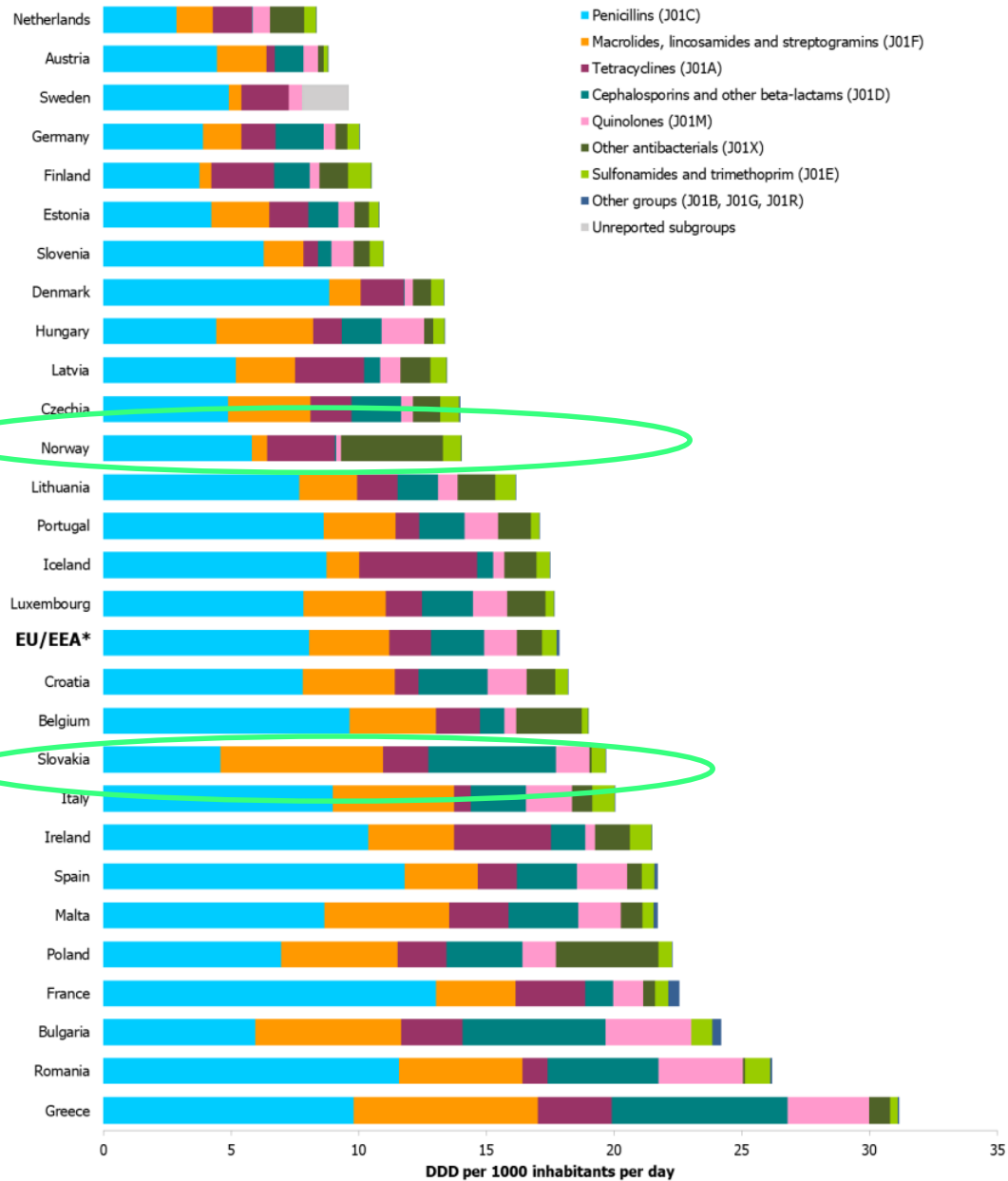


**Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.**

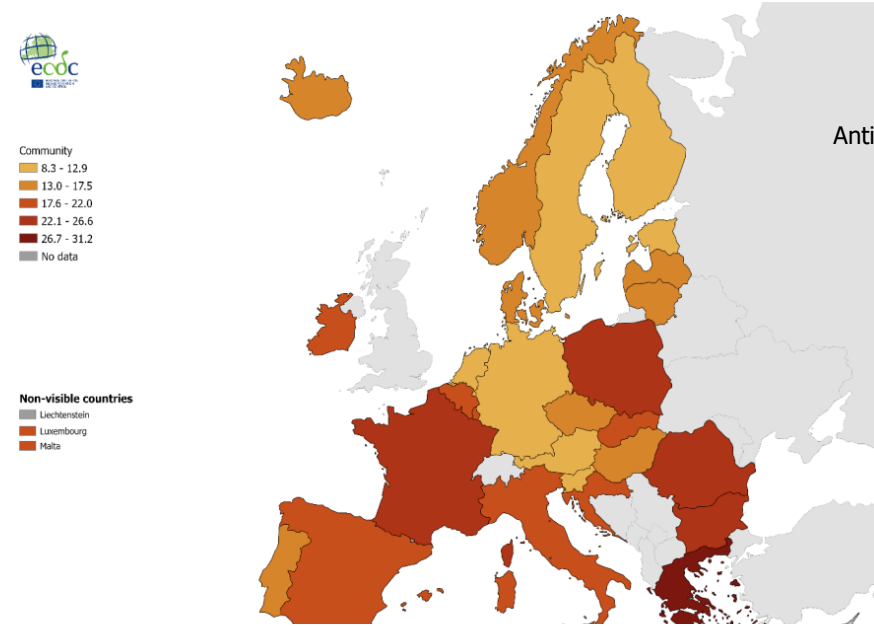
# ATB rezistence

- ~~– Peniciliny~~ (různé, ale hlavně MRSA)
- ~~– Makrolidy~~ (již běžně u G+ bakterií i STD)
- ~~– Cefalosporiny !!~~ (ESBL enterobaktérie)
- ~~– Karbapenemy !!!!!~~ (MBL a KPC enterobaktérií)
- ~~– Flourochinolony~~ (Pseudomonas aeruginosa)
- ~~– Aminoglykosidy~~ (Pseudomonas aeruginosa)
- ~~– Glykopeptidy~~ (VRE, VRSA)

**Figure 3. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC level 3 subgroup, EU/EEA countries, 2022 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**

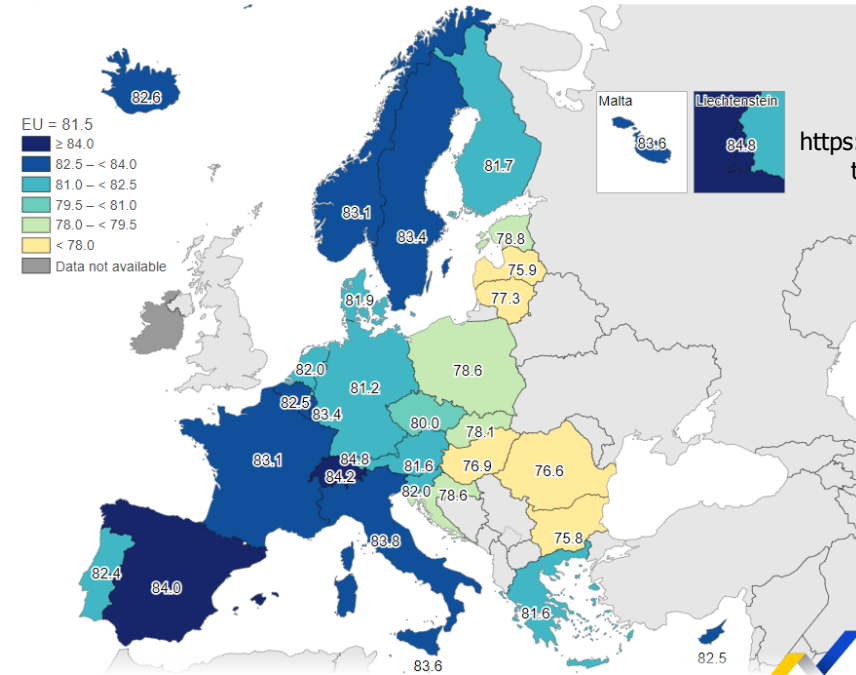


**Figure 2. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01), EU/EEA countries, 2022 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**



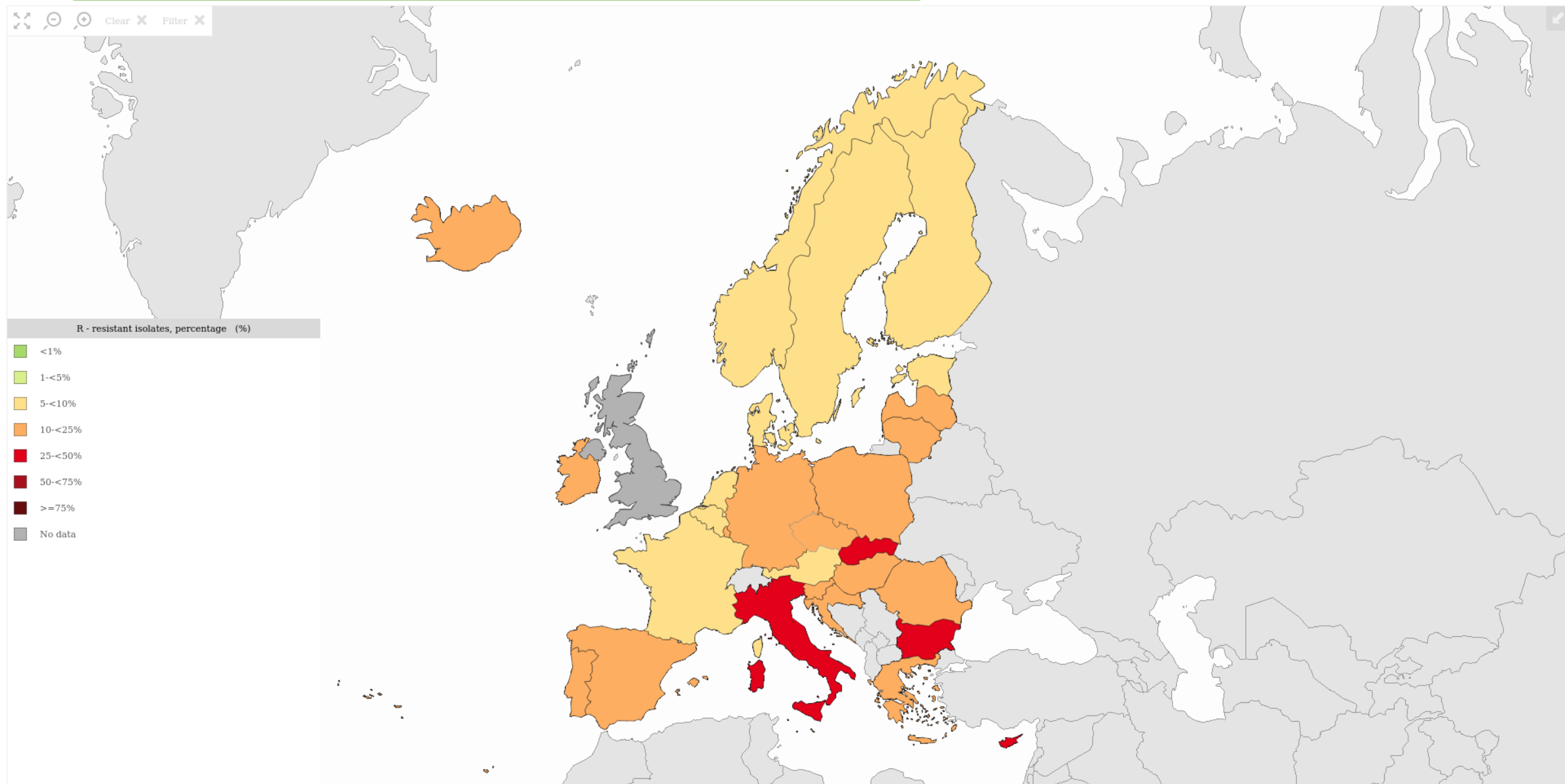
Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022 (17 Nov 2023).

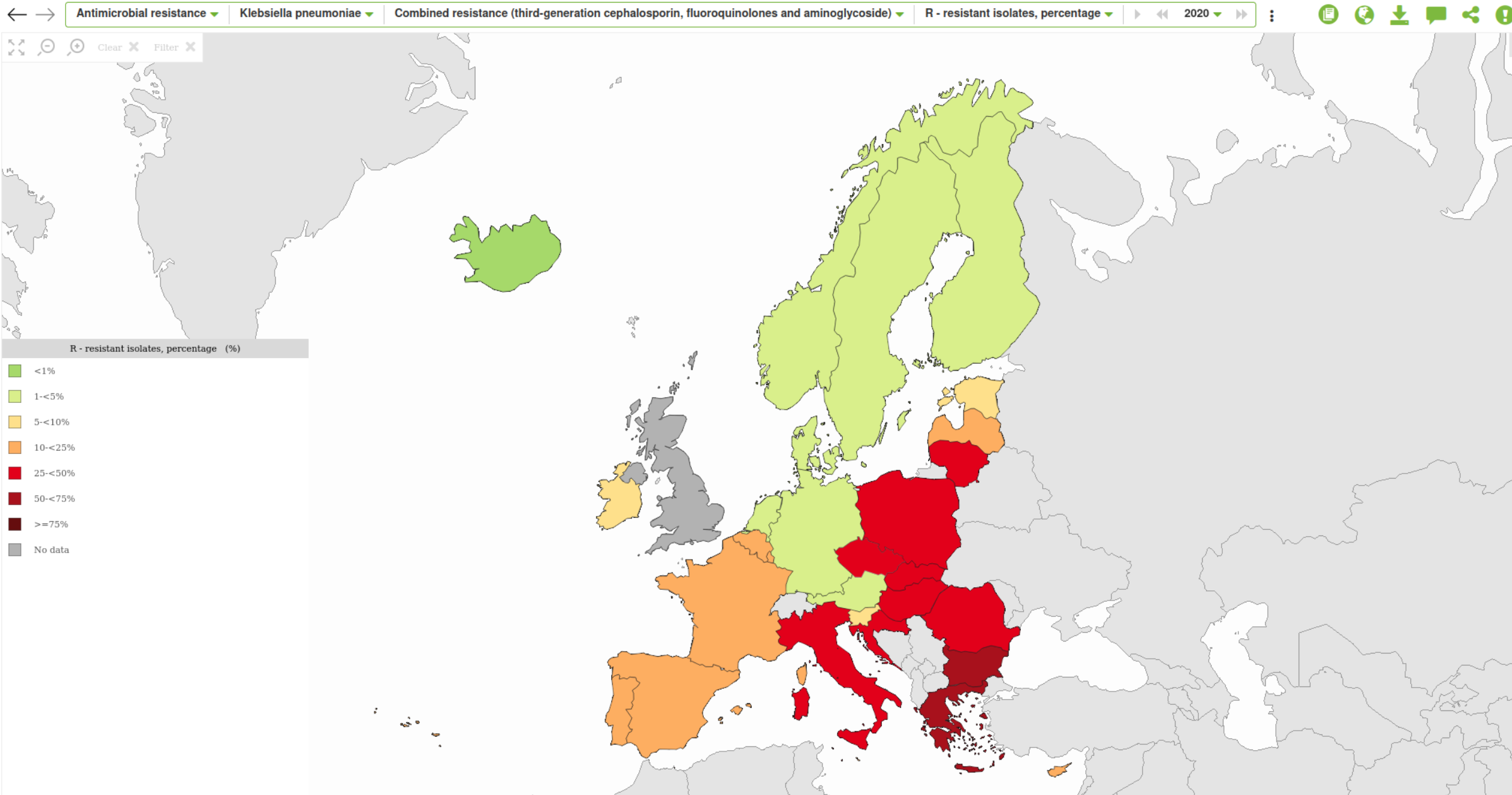
**Life expectancy at birth, 2023 (years)**



Eurostat estimate. Source dataset: demo\_mlexpec. (Sep 2024) <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/DDN-20240503-2>

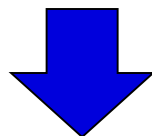






# Co zohlednit při výběru ATB

- **Místo infekce a předpokládané agens**
- **Faktory bakterie** – rezistence nedostupný kompartment? produkce toxinu? cizí materiál v těle?
- **Faktory pacienta** – stav imunity, mechanismus distribuce a eliminace ATB, distribuční objem, předchozí CDI, předchozí ATB, údaj o alergii v anamnéze, souběžná medikace
- **Cena ATB**
- **Ekologický aspekt**



Preference úzkospektrých antibiotik, co nejkratší dobu, co nejméně i.v.

**EMPIRICKE VYUŽITÍ ANTIKBIOTIK V KLINICKE PRAXI V PODMÍNKÁCH ČR\***

	G+ koky					G+ tyčinky	G- tyčinky			spirochéty	anaeroby	atypické agens	místo působení
	streptokoky	enterokoky (cizí materiál)	VRE (nosokomiální infekce)	S.aureus	MRSA (nosokomiální infekce)	Listeria (nad 60 let, imunodeficity)	enterobakterie	P.aeruginosa (cizí materiál)	ESBL (nosokomiální infekce)	(zejména leptospiróza)	(ischemická tkáň, střevo)	bartonella, francisella, chlamydia, legionella ...	
penicilin													
oxacilin, flukloxacilin													
ampicilin, amoxicilin		jen E. faecalis											
ampicilin-sulbaktam, amoxicilin-klavulanát		jen E. faecalis											
cefazolin (I.g)							nespolehlivě						
cefuroxim (II.g)													
cefotaxim, ceftriaxon (III.g)													
cefoperazon, cefoperazon-sulbaktam (III.g)													v žluči ↑↑
ceftazidim-avibaktam (III.g)									i některé MBL				
ceftolozan-tazobaktam (III.g)													
cefepim (IV.g)													
ceftarolin fosamil (V.g)							nespolehlivě						
piperacilin-tazobaktam		jen E. faecalis											
meropenem													
pivmecillinam													moč
makrolidy													v krvi ↓
vankomycin													
daptomycin													
klindamicin													
linezolid													
cotrimoxazol	nespolehlivě												
doxycyklin		nespolehlivě			nespolehlivě				nespolehlivě				
tigecyklin													
chloramphenikol									nespolehlivě				v moči ↓
levofloxacin, moxifloxacin		nespolehlivě							nespolehlivě				
ciprofloxacin		nespolehlivě		nespolehlivě					nespolehlivě				
kolistin									vč. MBL				i inhalace
amikacin													krev a moč
nitrofurantoin													jen moč
fosfomycin													p.o. jen moč
rifampicin													
metronidazol													

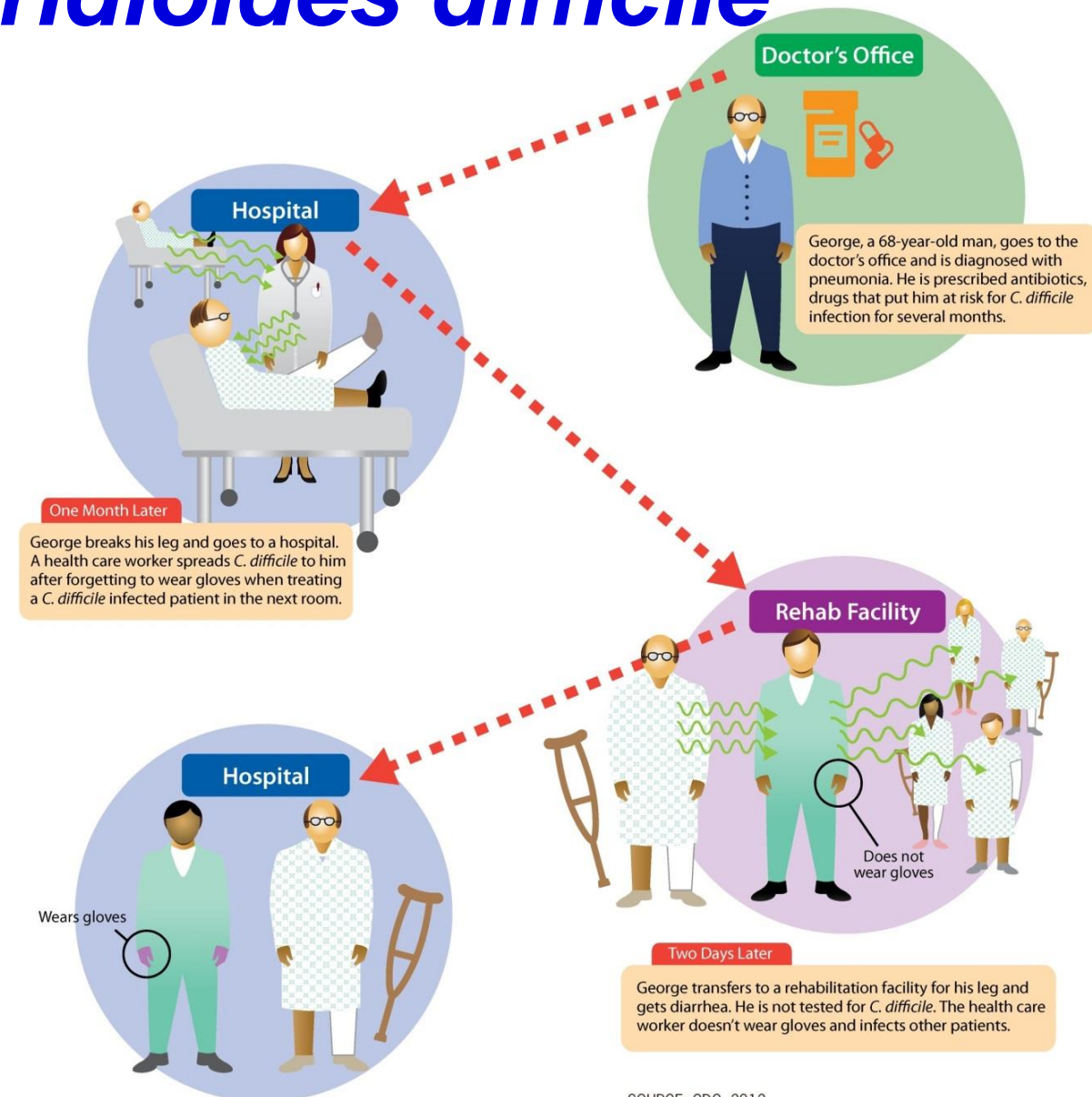
\* Barevné pole znamená předpokládanou účinnost. Konkrétní kmen přesto může mít rezistenci na dané ATB. U označení "nespolehlivě" je rezistence ještě častější.

\* U některých antibiotik je možná účinnost na bakteriální agens bez uvedení v tabulce, efekt ale není spolehlivý nebo se v klinické praxi běžně neuplatňuje z jiných důvodů.

VRE (vancomycin-resistant enterococci), MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus), ESBL (extended-spectrum beta-lactamase), MBL (metallo-beta-lactamases)

# Kolitida vyvolána *Clostridioides difficile*

- ✗ potencované aminopeniciliny
- ✗ cefalosporiny
- ✗ klindamicin
- ✗ flurochinolony



# Některé lékové interakce

Amoxicillin + allopurinol → vyrážka

Ciprofloxacin + antiarytmika → komorové arytmie

Ciprofloxacin + warfarin → prodloužení INR

Ciprofloxacin + theofillin → akumulace theofillinu

Klarythromycin + BVK, statiny, ciclosporin, digoxin, theophyllin, warfarin, DOACs → akumulace léčiv

Metronidazol + warfarin → prodloužení INR

Doxycyklin + digoxin → toxicita digoxinu

Triazolová antimykotika

+ antiarytmika, BZD, GK, BVK, sulfonylurea, statiny, digoxin, warfarin, DOACs → akumulace léčiv

Cotrimoxazol + sulfonylurea → hypoglykémie

Cotrimoxazol + warfarin → prodloužení INR

Cotrimoxazol + ACEI, verospiron → hyperkalémie

# Metabolismus ATB přes izoenzymy CYP450

## inhibice CYP450\*

clarithromycin (CYP 3A4, Pgp, OAT)

ciprofloxacin (CYP 1A3, slabě CYP 3A4)

fluconazol, voriconazol (CYP 2C9, 2C19, 3A4)

itraconazol (CYP 3A4, Pgp)

metronidazol (CYP 2C9)

Riziko zvýšení koncentrací a NÚ jiných léků

\* The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 45th. ed.

# Hypoalbuminemie

Klinicky významná pod cca 25 g/l

ATB s vysokou vazbou na bílkovinu mají zvýšenou volnou frakci →

↑ eliminace z krevního řečiště a ↑ distribuci do tkání →

↑ farmakologický účinek a potencionální toxicita,

ale současně ↑ eliminace

↓ S- albumin = ↑ distribuční objem a ↑ clearance ATB



# Hypoalbuminemie

Vazba ATB na bílkoviny (% může záviset na konc.)

meropenem 2%  
ciprofloxacin 30%  
vancomycin 37%  
linezolid 31%  
cefotaxime 10-40%  
cefepim 19%  
ceftazidime 21%

ceftriaxon 93-95%  
cefoperazone 90%  
oxacillin 60-94%  
doxycyklin 90%  
ertapenem 95%  
klindamycin 85-95%

**Zvážit úvodní navýšení dávek**

**v prvních 24 hodinách léčby**

**(dosažení MIC, riziko toxicity nízké).**

Z vazby na bílkovinu navíc vytlačují:

- **urea**
- volné mastné kyseliny
- **bilirubin (99,9%)**
- jiné léky s vysokou vazbou na bílkovinu:
  - amiodarone 99%
  - ibuprofen 99%
  - furosemid 98%
  - omeprazol 95%
  - prednisolone 90-95%
  - valproát 93%
  - simvastatin 94%
  - midazolam 95%

# Význam distribučního objemu (Vd)

Vd = množství podaného ATB v 1. dávce / jeho plasmatická koncentrace na konci podání

Cílem ATB léčby je **co nejrychlejší dosažení steady state a MIC** → loading dose nebo loading regimen.

Bez loading dose je steady state za 4-5  $T_{1/2}$

**Lipofilní molekuly** snáz procházejí lipidovými dvojvrstvami a opouštějí krevní řečiště a distribuují se do oblastí s vysokou hustotou lipidů (tkáně), a proto mají vyšší Vd ( $> 0,7$  L/kg).

Clindamycin Vd= 1  
Ciprofloxacin Vd= 2,5  
Chloramphenicol Vd= 1  
Doxycycline Vd= 0,75  
Tigecycline Vd= 8  
Biseptol Vd= 1,8

U **hydrofilních molekul** je méně pravděpodobné, že projdou lipidovými dvojvrstvami, a proto s větší pravděpodobností zůstanou v krevním řečišti, a proto mají nižší Vd ( $\leq 0,7$  L/kg).

Amikacin Vd= 0,25  
Amoxicilin Vd= 0,26  
Cefotaxime Vd= 0,25  
Fluconazole Vd= 0,7  
Meropenem Vd= 0,35  
Pip/Taz Vd= 0,3  
Vancomycin Vd= 0,7

U sepse, ascitu, kardiální anasarcky, ...

dochází ke zvětšení Vd a potřebě vyšších dávek hydrofilních ATB.

\* u dehydratace, krvácení, ... je pokles Vd

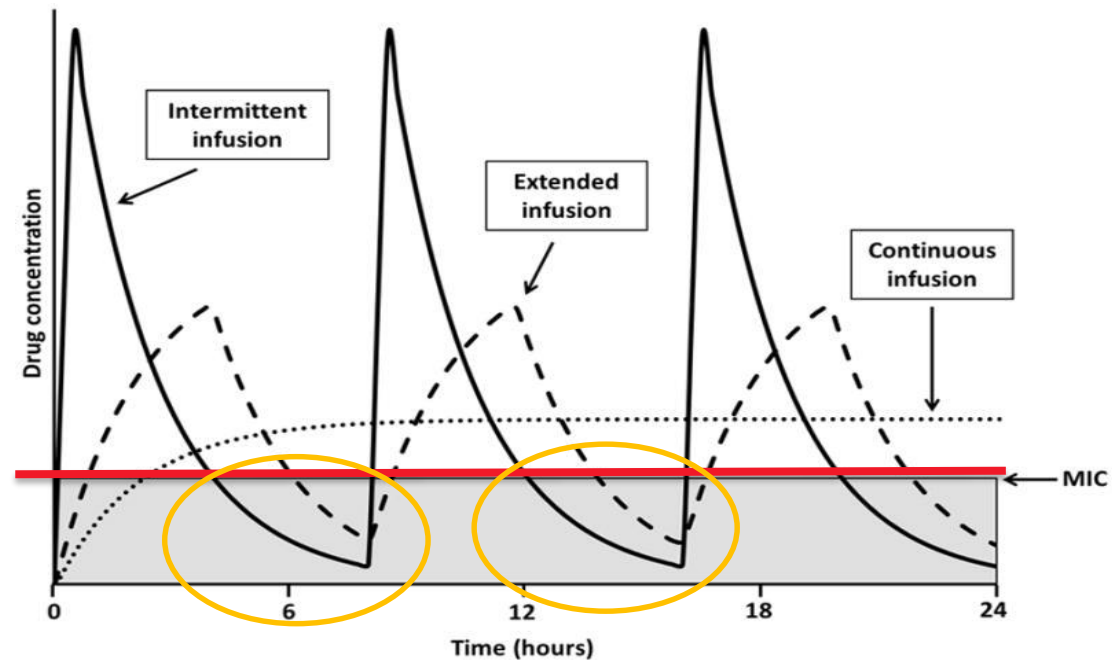
Zdroj hodnot Vd:  
Antibiotic essentials, 15th ed.

# Význam distribučního objemu (Vd)

- U ATB s velkým Vd, vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, s dlouhým  $T_{1/2}$  nebo v závažných stavech je rozumné **zvýšení 1.dávky o 50-100%** (tigecyklin, doxycyklin, klindamycin) **nebo podání 2-3 dávek v kratších časových intervalech** (betalaktamy).
- U léků s nízkým Vd nepomůže navyšování dávek dosažení vyšších tkáňových koncentrací.

# Prodloužené infuze ATB

- U ATB s efektem závislým na čase působení (především betalaktamy), lze využívat **kontinuální podávání nebo prodloužené infuze**.



Downes KJ et al. Int J of Antimicrobial Agents 2014; 43(3): 223-30.

**Běžná iniciální dávka na 30´/60´ = loading dose,  
hned navazuje protrahované podání na 3-4 hodiny nebo 24 hod  
(dle stability přípravku dle SPC)  
(další dávky redukované dle GFR).**

# Měření hladin antibiotik




## Biochemické vyšetření

Oddělení klinické biochemie  
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91, Brno, tel.: 543183179

### Krev

Srážlivá krev (S- Monovette bez centrifugačního gelu, bílá, kat. č. 04.1934)

Antiepileptika	Antiepileptika	Antihypertenziva, Antiarytmika	Psycholeptika
<input type="checkbox"/> Karbamazepin	<input type="checkbox"/> Eslicarbazepin	<input type="checkbox"/> Amlodipin	<input type="checkbox"/> Clozapin, Desmetylclozapin
<input type="checkbox"/> Kys. valproová	<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/> Diltiazem	<input type="checkbox"/> Olanzapin, N-Desmetyloanzapin
<input type="checkbox"/> Fenytoin	<input type="checkbox"/> Brivaracetam	<input type="checkbox"/> Verapamil, Norverapamil	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lamotrigin	<input type="checkbox"/> Retigabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Levetiracetam	<input type="checkbox"/> Perampanel	<input type="checkbox"/> Valsartan	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lacosamid	<input type="checkbox"/> Stiripentol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Clobazam, Norclobazam
<input type="checkbox"/> Vigabatrin	<input type="checkbox"/> Epoxycarbamazepin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Topiramát	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Felbamát	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Acebutolol	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Atenolol	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rufinamid	<b>Antibiotika</b>	<input type="checkbox"/> Bisoprolol	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sultiam	<input type="checkbox"/> Ampicillin	<input type="checkbox"/> Metoprolol	<b>Jiné</b>
<input type="checkbox"/> Tiagabin	<input type="checkbox"/> Cefepim	<input type="checkbox"/> Propranolol	<input type="checkbox"/> Adalimumab
<input type="checkbox"/> Zonisamid	<input type="checkbox"/> Ceftazidim	<input type="checkbox"/> Sotalol	<input type="checkbox"/> Adalimumab, Adalimumab -protilátky
<input type="checkbox"/> Primidon	<input type="checkbox"/> Linezolid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Infliximab
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Meropenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Infliximab, Infliximab-protilátky
<input type="checkbox"/> Pregabalin	<input type="checkbox"/> Piperacillin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ethosuximid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Amiodaron, Desetylamiodaron	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Propafenon	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO										
 Pracoviště nemocnice Bohunice a Porodnice Ústav laboratorní medicíny Oddělení klinické biochemie Laboratoř farmakologie a spektrometrických metod		JIHLAVSKÁ 20, 625 00 BRNO Tel.: 532 23 3072			<b>Konzultace/interpretace:</b> Úsek klinické farmacie Tel.: 532 22 3308					
<b>Oddělení klinické biochemie - Stanovení hladin antibiotik (HPLC)</b>										
NS:		Datum:			Razítka (IČP):					
Telefon:		Č.P.								
Jméno:										
Pojišťovna:		Dg. k indikaci ATB th.:			Podpis lékaře:					
Dg. resp. ATB th. podložena mikrobiologickým vyšetřením		ANO			NE					
Výběr ATB konzultován s OKMI		ANO			NE					
<b>NEZBYTNOU PODMÍNKOU VYŠETŘENÍ JE UVEDENÍ ČASOVÝCH ÚDAJŮ A DÁVKOVÁNÍ</b>										
Antibiotikum	název přípravku	datum odběru	čas odběru	odběr provedl/a	zahájení léčby (datum)	kontinuální podávání	denní dávka (mg)	čas posl. dávky	dávka (mg)	počet dávek/den
<input type="checkbox"/> Meropenem*						<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Piperacilin						<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Cefepim						<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Daptomycin**						<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Linezolid						<input type="checkbox"/>				
<b>Poznámky:</b>										
<b>Současně podávaná medikace - zaškrtněte:</b>										
1) nefrotoxická medikace - specifikujte:										
<input type="checkbox"/> vankomycin, aminoglykosidy, kolistin, furosemid, ACEI, NSAIDs, cyklosporin, methotrexát, cidofovir, foskarnet, acyclovir a deriváty										
<input type="checkbox"/> kontrastní látky:										
<input type="checkbox"/> cytostatika konkrétně:										
<input type="checkbox"/> jiné:										
2) medikace s významným interakčním potenciálem pro meropenem: valproát										
<input type="checkbox"/> ANO										
<input type="checkbox"/> NE										

Snížení rizika toxicity  
Optimalizace účinku  
Zamezení vzniku rezistence

bezprostředně po odběru  
etření, min. objem 2,7 ml): Li-Heparin-Gel (oranžový uzávěr)

čka ÚLM-OKB

# **Empirická ATB terapie a zkrácení délky ATB terapie.**

# Empirická ATB léčba kožních infekcí

## Erysipel, flegmóna

5-7 dnů

V-penicilin ev. klindamycin při alergii na PNC

## Absces

5-7 dnů

flucloxacillin, amoxicilin/klavulanová kyselina, klindamycin, doxycyklin

## Impetigo

5-7 dnů

flucloxacillin ev. klindamycin při alergii na PNC  
u lehkých jen lokálně: mupirocin, kyselina fusidová, neomycin+bacitracin

## Lehké formy diabetické nohy

7-14 dnů

flucloxacillin ev. klindamycin nebo cotrimoxazol při alergii na PNC

# Empirická ATB léčba močových infekcí

## Cystitida

ženy 3 dny  
muži 7 dnů

nitrofurantoin

nezlepší-li se symptomy do 48 h, nebo antibiotikum první volby nelze použít

pivmecilinam nebo trimetoprim

## Nekomplikované pyelonefritidy u žen

7-10 dnů

potencované aminopeniciliny

nezlepší-li se symptomy do 48 h, nebo antibiotikum první volby nelze použít

cotrimoxazol

## Pyelonefritidy u mužů

7-10 dnů

cotrimoxazol

nezlepší-li se symptomy do 48 h, nebo antibiotikum první volby nelze použít

potencované aminopeniciliny nebo ciprofloxacin



# Močová infekce v.s. asymptomatická bakteriurie

## Asymptomatická bakteriurie

- přítomnost bakterií (+/- leukocytů) v moči u pacientů bez klinických příznaků nebo známek infekce močových cest (teplota, dysurie, zánětlivé parametry)
  - leukocyturie je častým nálezem u pacientů s ABU a není indikací k léčbě
  - odpovídá fyziologické kolonizaci močových cest komenzálními bakteriemi
  - 15-50 % u seniorů v zařízeních následné péče
- ❖ v případě nespecifických symptomů, jako např. alterace stavu vědomí, delirium či anamnéza recentního pádu, je nezbytné především vyloučit jiné příčiny změny stavu a doporučuje se sledovat další vývoj zdravotního stavu před zahájením léčby antibiotiky

# Empirická ATB léčba respiračních infekcí

## Streptokoková tonsilo/faryngitida

5 dnů

V-penicilin, ev. makrolidy (spiramycin) při alergii na PNC

## Akutní otitis media

5 dnů

V-penicilin, ev. makrolidy (spiramycin) při alergii na PNC

nezlepší-li se symptomy do 48 h po V-PNC: amoxicillin

## Akutní bakteriální sinusitida

5-7 dnů

V-penicilin, ev. makrolidy (spiramycin) nebo doxycyklin při alergii na PNC

nezlepší-li se symptomy do 48 h po V-PNC: amoxicillin/klavulanát

Susp. odontogenní: V-PNC + metronidazol

## Komunitní pneumonie nad 65 let

5 dnů

amoxicilin/klavulanová kys., ev. doxycyklin při alergii na PNC

(+ doxycyklin v kombinaci, při suspekci na atypickou pneumonii)

U mladých, zdravých: amoxicillin, ev. doxycyklin

### Centorova kritéria (4+):

exsudát na mandlích  
submandibulární krční LA  
horečka > 38°C  
absence kašle  
věková kategorie 3-14 let

- 3 dny > 39 °C + purulentní (obvykle jednostranná) sekrece z nosu a/nebo výrazná jednostranná bolest tváře/zubů)
- nebo bifázický průběh
- nebo trvání > 10 dnů

# Empirická ATB léčba střevních infekcí

Většinou bez nutnosti ATB terapie, vč bakteriálních

Vyloučit CDI (kolitida vyvolána *Clostridioides difficile*)

- cotrimoxazol
- doxycyklin
- nifuroxazid (Ercefuryl)
  
- rifaximin (Normix) – nemá úhradu

# Shrnutí na závěr

- Při běžných dávkovacích režimech hrozí riziko poddávkování.
- Lze obhájit **dávkování** (a použití) **mimo doporučení v SPC**.
- U závažných infekcí a hypoalbuminémii, léčených ATB s vysokou vazbou na albumin **zvážit úvodní navýšení dávek ATB** (prvních 24-48 hod).
- U závažných infekcí zvážit **měření hladin antibiotik a kontinuální podávání** betalaktamů / vankomycinu.
- Pozor na **ATB s vysokým interakčním potenciálem** (azoly, fluorochinolony, klaritromycin).
- **U ambulantních pacientů** prakticky není rozdíl proti běžné populaci.

**Děkuji za pozornost.**

MUDr. Matúš Mihalčín, Ph.D.

Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno  
Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

