

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav farmakologie

Mgr. Vladimíra Vojtová

**POTENCOVANÉ PENICILINY:
SPOTŘEBA, NÁKLADY A VZTAH K BAKTERIÁLNÍ REZISTENCI**

Dizertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2012

PALACKÝ UNIVERSITY IN OLOMOUC
FACULTY OF MEDICINE AND DENTISTRY

Department of Pharmacology

Mgr. Vladimíra Vojtová

**POTENTIATED PENICILLINS:
UTILIZATION, COSTS AND THEIR RELATION TO BACTERIAL RESISTANCE**

Thesis

Supervisor: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že předložená práce je původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, ze kterých jsem čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedné v seznamu literatury.

V Olomouci

.....

(podpis)

Beru na vědomí, že tato doktorská práce je majetkem Univerzity Palackého v Olomouci (autorský zákon č. 121/2000 Sb., § 60 odst. 1) a bez jejího souhlasu nesmí být z práce nic publikováno. Souhlasím se zpřístupněním této práce v Univerzitní knihovně Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci

.....

(podpis)

Ráda bych poděkovala Doc. MUDr. Karlu Urbánkovi, Ph.D. za všestrannou pomoc a cenné rady při mém postgraduálním studiu a při psaní této dizertační práce.

Poděkování rovněž patří Prof. MUDr. Milanu Kolářovi, Ph.D. za poskytnutí dat výskytu citlivosti bakterií ve FN Olomouc a za spolupráci a podporu v oblasti problematiky surveillance antibakteriální rezistence ve FN Olomouc.

Děkuji také všem spoluautorům svých publikací.

Tato práce byla podpořena granty GAČR 303/09/H048 a IGA UPOL, 2012_LF_004

OBSAH

1. ÚVOD	8
2. TEORETICKÁ ČÁST	10
2. 1. <i>Místo potencovaných penicilinů v historii antibiotik</i>	11
2. 2. <i>Obecná charakteristika potencovaných penicilinů</i>	13
2. 3. <i>Farmakodynamika</i>	18
2. 4. <i>Farmakokinetika</i>	20
2. 5. <i>Farmakokineticko/farmakodynamická charakteristika potencovaných penicilinů</i>	25
2. 6. <i>Bakteriální spektrum.....</i>	27
2. 7. <i>Rezistence</i>	29
2. 8. <i>Indikace a klinické použití</i>	33
2. 9. <i>Dávkování</i>	35
2. 10. <i>Nežádoucí účinky potencovaných penicilinů.....</i>	37
2. 11. <i>Význam potencovaných penicilinů.....</i>	38
2. 12. <i>Hodnocení spotřeby léčivých přípravků</i>	39
2. 13. <i>Projekty zabývající se hodnocením spotřeby antibiotik</i>	45
2. 14. <i>Korelace mezi spotřebou antibiotik a vývojem rezistence</i>	49
3. CÍL PRÁCE	55
3.1 <i>Cíl výzkumné práce</i>	56
4. PRAKTICKÁ ČÁST	57
4. 1. <i>Metodika.....</i>	58

5. VÝSLEDKY	60
5. 1. <i>Vývoj spotřeby a nákladů na potencionané peniciliny v ČR</i>	61
5. 2. <i>Vývoj absolutní spotřeby a nákladů na antibiotika celkově ve FN Olomouc.....</i>	67
5. 3. <i>Vývoj relativní spotřeby a nákladů na antibiotika celkově ve FN Olomouc</i>	72
5. 4. <i>Vývoj spotřeby a nákladů na potencionané peniciliny ve FN Olomouc.....</i>	73
5. 5. <i>Vztah rezistence vybraných bakteriál. patogenů ke spotřebě potencionovaných penicilinů ve FNOL....</i>	83
6. DISKUSE.....	96
6. 1. <i>Spotřeba a náklady na potencionané peniciliny v ČR.....</i>	97
6. 2. <i>Spotřeba a náklady na potencionané peniciliny ve FN Olomouc</i>	100
6. 3. <i>Vztah mezi spotřebou potencionovaných penicilinů a nárůstem rezistence bakterií ve FNOL</i>	103
7. ZÁVĚR.....	108
8. SEZNAM VZORCŮ, OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ.....	111
9. LITERATURA.....	115
10. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ	126
10.1 <i>Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF</i>	127
10.2 <i>Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF.....</i>	127
10.3 <i>Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF</i>	127
10.4. <i>Publikovaná abstrakta</i>	128
10. 5. <i>Přednášky přednesené na veřejném odborném fóru</i>	129

1. ÚVOD

Potencované peniciliny představují významnou skupinu antibakteriálních látek z hlediska farmakoterapeutického využití u jednotlivých infekcí i z hlediska vývoje bakteriální rezistence. Objev inhibitorů β -laktamáz a klinické potvrzení možnosti jejich kombinace s peniciliny znamenaly zásadní význam pro antibakteriální terapii infekcí ve 20. století. Jedná se o širokospektrá antibiotika, která mají jen minimální množství nežádoucích účinků, vykazují minimální toxicitu a jejich použití je bezpečné i díky jejich širokému terapeutickému indexu. Jejich bezpečnost je prověřena také dlouhodobým klinickým používáním a předpokládá se minimální vliv potencovaných penicilinů na vývoj rezistence bakteriálních patogenů. Všechny tyto atributy potencovaných penicilinů měly a mají vliv na nárůstu jejich spotřeby. K usnadnění jejich aplikace a udržování dostatečných tkáňových a sérových koncentrací přispěly úpravy lékových forem, které umožnily podávání v delších časových intervalech a výrazně tak zlepšily compliance pacientů.

Na katedře farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci se věnuje sledování spotřeby a nákladů na léčivé přípravky dlouhodobě velká pozornost. Pro monitoring spotřeby a nákladů zde byl vyvinut speciální program, který umožňuje vytvářet analýzy spotřeby jednotlivých farmakologických skupin léčivých přípravků i jednotlivých účinných látek na jednotlivých klinikách a odděleních. Výsledky monitoringu spotřeby a nákladů na léčivé přípravky významně přispívají ve FN Olomouc k objektivnímu posouzení farmakoekonomických analýz, k potvrzení správnosti nebo k úpravě nastavených léčebných postupů. V neposlední řadě je analýza spotřeby a nákladů léčivých přípravků významným objektivním parametrem pro posuzování ekonomických nákladů celé nemocnice i jednotlivých oddělení.

Přestože potencované peniciliny tvoří významnou skupinu antibiotik z hlediska klinických indikací i z hlediska podílu na celkové spotřebě antibiotik, studiu jejich spotřeby a nákladů byla doposud věnována jen malá pozornost. V posledních 20 letech bylo publikováno mnoho prací, které se věnují vztahu mezi spotřebou a vývojem bakteriální rezistence, jen minimum se jich však věnuje konkrétně potencovaným penicilinům. Proto jsem se ve své práci zaměřila na analýzu spotřeby a nákladů potencovaných penicilinů a jejich vztahu k vývoji rezistence vybraných bakteriálních patogenů.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2. 1. Místo potencionovaných penicilinů v historii antibiotik

Přijetí teorie o infekčním původu nemocí koncem 19. století odstartovalo éru hledání léků, které zabíjejí původce infekčních onemocnění, antibiotik. První antibiotikum pyocyanáza bylo objeveno roku 1888 a vykazovalo slibné antibakteriální účinky *in vitro*. Po zahájení klinických zkoušek u prvních pacientů bylo zjištěno, že je pyocyanáza značně toxická a také nestabilní. Proto se ve své době používala pouze ve formě masti.

Objevení salvarsanu v roce 1910 znamenalo významný pokrok na poli boje s infekčními onemocněními. Salvarsan dnes zařazujeme mezi antibakteriální chemoterapeutika, chemickou strukturu tvoří barvivo navázané na molekulu arzenu. Právě arzen byl příčinou vedlejších toxických účinků, které limitovaly jeho klinické využití.

Prvním antibiotikem v pravém slova smyslu, u kterého se podařilo připravit vhodné formy i pro systémové podávání a zavést jej tak do klinické praxe, byl penicilin. Od objevu penicilinu Alexandrem Flemingem v roce 1928 trvalo celých 12 let až do roku 1940, než byl penicilin klinicky použit u prvních pacientů. Bylo to dáno zejména složitostí přípravy vhodných lékových forem, ale částečně i ztrátou iniciativy v hledání antibiotik a zájmu o antibiotika všeobecně v důsledku neúspěchu využití pyocyanázy a toxicity salvarsanu (Levy SB, 2002).

Objevení respektive syntéza prontosilu, barviva s antibakteriálními účinky, a následně dalších sulfonamidů znamenalo oživení zájmu o antibiotika.

V roce 1943 Selman Waksman objevil v půdě streptomycin. Waksman je také autorem termínu „antibiotikum“, který navrhl do odborného časopisu *Biologic Abstracts*.

Postupně byla objevena a zavedena do klinické praxe další antibiotika. V roce 1947 byl objeven chloramfenikol, v roce 1948 tetracykliny, v roce 1964 pak cefalosporiny, i když původní objev cefalosporinů učinil již v roce 1945 italský mikrobiolog Giuseppe Brotzu.

Téměř současně s objevy nových antibiotik se začal objevovat problém vzniku a šíření bakteriální rezistence. Reakcí bylo zavedení podávání penicilinu pouze na lékařský předpis ve většině zemí od roku 1955.

Nárůst rezistence nebyl způsoben jen objevem nových antibiotik, ale zejména kvantitativním nárůstem jejich výroby a spotřeby. O nárůstu výroby svědčí data z USA, kde se v roce 1949 vyrobilo 78 tun penicilinu a streptomycinu, zatímco v roce 1954 to bylo již 200 až 400 tun antibiotik a dnes je to kolem 25 000 tun antibiotik (Levy SB, 2007).

Po zavedení penicilinu do klinického používání začal výzkum celé řady jeho derivátů a dodnes patří skupina penicilinů k nejvíce používané skupině antibiotik všeobecně. V roce 1961 byl zaveden do klinické praxe ampicilin, penicilinové antibiotikum s delším biologickým poločasem.

První kombinací penicilinového antibiotika s inhibítoem β -laktamáz, patřící do skupiny potencovaných penicilinů, byla kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou, která byla zavedena do klinické praxe v roce 1984 (Klein JO, 2003). Následně byla do klinického použití zavedena další kombinovaná antibiotika, jejich podrobný přehled je uveden v dalších částech této práce. Jako poslední byl do klinické praxe zaveden penicilin s rozšířeným antibakteriálním spektrem piperacilin v kombinaci s inhibítoem β -laktamáz tazobaktamem.

Zdá se, že touto antibiotickou kombinací je vývoj skupiny penicilinových antibiotik ukončen. V současné době není v procesu zavádění do klinické praxe žádné nové antibiotikum penicilinového typu ani inhibítoem β -laktamáz vhodný pro kombinované antibiotikum.

Experimentálně se zkouší kombinace stávajících inhibítoem β -laktamáz s antibiotiky z jiných skupin, například s ceftazidimem, sulbaktamu s cefepimem. Prozatím se nejeví pravděpodobné, že by některá kombinace mohla nalézt klinické uplatnění (Tong W, 2006). Ve vývoji je sice celá řada inhibítoem β -laktamáz druhé generace, např. penemy, 2 β -substituované penam sulfony, které by mohly inhibovat β -laktamázy třídy A, C a D. Větší obtíže představuje inhibítoem β -laktamáz třídy B. Jako slibný se pro tuto třídu jeví širokospektrý inhibítoem tvořený kombinací chelační skupiny (thioly, karboxyláty, atd.) a aromatické skupiny. U žádného z uvedených inhibítoem se neočekává v brzké době zahájení klinického zkoušení (Bush K, 2010; Bebrone C, 2010). Výjimku snad může představovat nový inhibítoem β -laktamáz avibactam, který neobsahuje ve své chemické struktuře betalaktámové jádro, ale má schopnost vázat se na β -laktamázy a tím je inhibovat (Ehmann DE, 2012).

Globální nárůst rezistence, výskyt multirezistentních i panrezistentních kmenů a překonávání významných mechanismů rezistence jsou dnes hlavními akcelerátory vývoje antibiotik. Vývoj nových antibiotik se děje především hledáním modifikací stávajících molekul, například tetracykliny - glycylycykliny - tigecyklin, modifikace karbapenemů - doripenem, nové glykopeptidy - televancin, dalbavancin, oritavancin, nová generace cefalosporinů – ceftarolin, ceftobiprol, a pouze v menší míře výzkumem zcela nových molekul, například oxazolidinon - linezolid, cyklický lipopeptid - daptomycin. Zcela nové molekuly antibiotik se dnes hledají i na základě nových objevů cílových struktur v bakteriální buňce. Jedná se o inhibitory proteáz, kationaktivní antimikrobní peptidy a cyklické peptidy způsobující změnu permeability cytoplazmatické membrány bakterií (Nýč O, 2007). Nárůst bakteriální rezistence je dnes bohužel většinou rychlejší než vývoj nových antibiotik a zejména než jejich uvádění do klinické praxe.

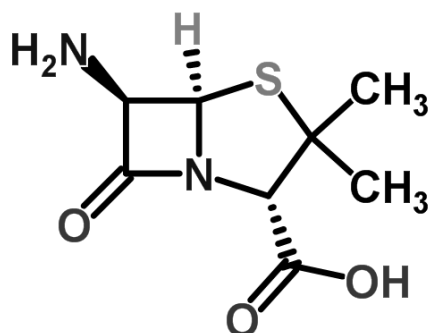
2. 2. Obecná charakteristika potencovaných penicilinů

2. 2. 1. Betalaktamová antibiotika

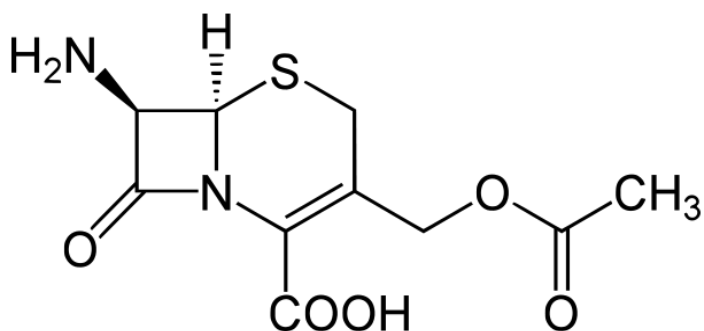
Betalaktamová antibiotika mají společný mechanismus účinku, kterým je inhibice syntézy buněčné stěny. Dále jsou jejich společnými znaky primárně baktericidní účinek, působení na mikroorganismy pouze v růstové fázi, všeobecně dobrá snášenlivost a nízká toxicita. Tyto obecné vlastnosti je řadí k nejčastěji předepisovaným antibiotikům. Betalaktamová antibiotika se liší intenzitou antibakteriálního působení, šíří antibakteriálního spektra a farmakokinetickými parametry (Příborský J, 2004).

Chemická struktura betalaktamů je vždy tvořena čtyřčlenným betalaktamovým kruhem, který je spojen buď s pětičlenným thiazolidinovým kruhem, čímž tvoří kyselinu 6-aminopenicilanovou (Vzorec č. 1), od které jsou odvozena všechna penicilinová antibiotika nebo s šestičlenným dihydrothiazinovým kruhem a pak tvoří kyselinu 7-aminocefalosporanovou (Vzorec č. 2), která je základní chemickou strukturou pro všechna cefalosporinová antibiotika. Dalšími podskupinami betalaktamových antibiotik jsou karbapenemy a monobaktamy.

Vzorec č. 1 Kyselina 6-aminopenicilanová



Vzorec č. 2 Kyselina 7-aminocefalosporanová



2. 2. 2. Penicilinová antibiotika

Navázáním různých radikálů na aminoskupinu v pozici 6 kyseliny 6-aminopenicilanové vznikají další odlišné penicilinové deriváty. Tyto navázané radikály určují vlastnosti daného antibiotika, zejména bakteriální spektrum a případnou acidorezistenci a tím možnost perorálního podávání. Různá penicilinová antibiotika mají stejný cyklický systém a liší se pouze povahou vedlejšího acylového řetězce. Celkový přehled penicilinových antibiotik je uveden v Tabulce č. 1. Peniciliny rozdělujeme nejčastěji do skupin dle bakteriálního spektra.

- Acidolabilní peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem: penicilin G, prokain penicilin, benzatin penicilin G
- Acidostabilní peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem: penicilin V, penamecilin
- Peniciliny rezistentní k penicilináze: oxacilin

- Širokospektré aminopeniciliny: ampicilin, amoxicilin
- Širokospektré peniciliny potencované inhibítozem β -laktamáz: ko-amoxicilin (amoxicilin/kyselina klavulanová), ko-ampicilin (ampicilin/sulbaktam), sultamicilin (ampicilin/sulbaktam)
- Širokospektré karboxypeniciliny: tikarcilin
- Širokospektré karboxypeniciliny potencované inhibítozem β -laktamáz: ko-tikarcilin (tikarcilin/kyselina klavulanová)
- Širokospektré ureidopeniciliny: piperacilin
- Širokospektré ureidopeniciliny potencované inhibítozem β -laktamáz: ko-piperacilin (piperacilin/tazobaktam).

Tabulka č. 1 Přehled penicilinových antibiotik dostupných v ČR

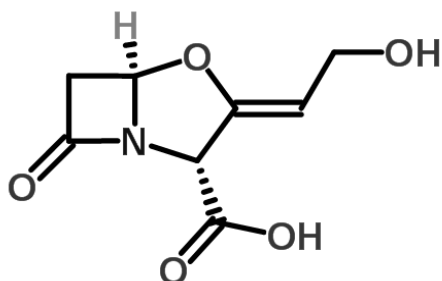
Penicilinová antibiotika	základní (úzkospektré) peniciliny	acidolabilní	prokain benzylpenicilin, benzyl penicilin, benzatin benzylpenicilin
		acidorezistentní	fenoxymethylpenicilin, benzatin fenoxymethylpenicilin, penamecilin
	peniciliny rezistentní k penicilináze		oxacilin
	širokospektré peniciliny	aminopeniciliny	ampicilin, amoxicilin
		aminopeniciliny s inhibitory	amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbaktam, sultamicilin
		karboxypeniciliny	tikarcilin
		karboxypeniciliny s inhibitory	tikarcilin/kyselina klavulanová
		ureidopeniciliny	piperacilin, azlocilin
		ureidopeniciliny s inhibitory	piperacilin/tazobaktam

2. 2. 3. Inhibitory β -laktamáz

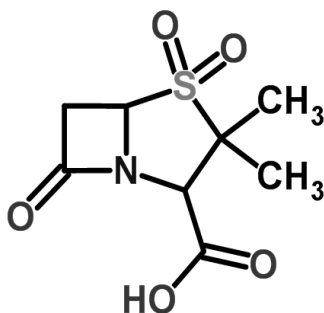
Objevení možnosti kombinovat peniciliny s inhibitory β -laktamáz znamenalo významný a účinný způsob, jak obejít enzymatický typ bakteriální rezistence.

Inhibitory β -laktamáz mají s betalaktamovými antibiotiky velmi podobnou chemickou strukturu, ve které základ tvoří také čtyřčlenný betalaktamový kruh. Na rozdíl od ostatních penicilinů inhibitory β -laktamáz nemají nebo mají jen malou vlastní antibakteriální aktivitu a vyznačují se větší afinitou k β -laktamázám. V současné době se v klinické praxi používají celkem tři inhibitory β -laktamáz: kyselina klavulanová, sulbaktam a tazobaktam (Vzorce č. 3, 4 a 5).

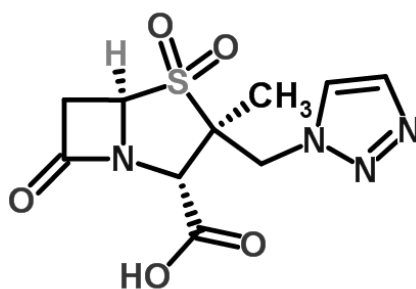
Vzorec č. 3 Kyselina klavulanová



Vzorec č. 4 Sulbaktam



Vzorec č. 5 Tazobaktam



Kyselina klavulanová je první inhibitor β -laktamáz, který byl zaveden do klinické praxe. Je produktem fermentace bakterie *Streptomyces clavuligerus*. Součástí její chemické struktury je i betalaktamový kruh, strukturálně je tedy kyselina klavulanová velmi podobná penicilinům a cefalosporinům, pouze místo thiazolidinového kruhu respektive dihydrothiazinového kruhu má oxazolidinový kruh, tzn. atom síry je nahrazen atomem kyslíku (Saudagar PS, 2008).

Sulbaktam je semisyntetický inhibitor β -laktamáz, chemicky jde o sulfon kyseliny 6-aminopenicilanové. Objeven byl roku 1978.

Tazobaktam je sulfon penicilanové kyseliny, který se chemickou strukturou velmi podobá sulbaktamu. Byl objeven v roce 1980. Jádro sulfon penicilanové kyseliny je substituováno v pozici 2 triazol-methylovou skupinou.

2. 2. 4. Potencované peniciliny

Potencované peniciliny jsou kombinovaná antibiotika, ve kterých složku, která je zodpovědná za antimikrobní působení tvoří penicilinové antibiotikum a druhou složku, která je zodpovědná za ochranu penicilinového antibiotika před hydrolyzou β -laktamázami, tvoří inhibitor β -laktamáz. Kombinace těchto dvou složek obnovuje a zajišťuje účinnost i vůči bakteriálním kmenům, které si vytvořily rezistenci k samostatně používaným penicilinovým antibiotikům pomocí produkce β -laktamáz. Inhibitor blokuje funkci citlivých β -laktamáz a tím umožňuje antibakteriální působení samotného penicilinového antibiotika (Lee N, 2003).

U jiných skupin antibiotik byla problematika vzniku enzymatického typu rezistence řešena vývojem nových derivátů (např. cefalosporinová antibiotika) nebo zavedením zcela nových molekul i celých nových skupin antibiotik schopných překonat vzniklé mechanismy rezistence (např. oxazolidinony nebo glycylycykliny).

Po objevení inhibitorů β -laktamáz se začaly zkoumat vhodné kombinace s antibiotiky. Postupně byly do klinické praxe uvedeny následující potencované peniciliny:

- **amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou** je možno aplikovat perorálně i parenterálně. Kombinace je v klinické praxi používána od roku 1981.
- **ticarcilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou** je určen pouze pro parenterální aplikaci a byl zaveden do klinické praxe v roce 1985.

- **ampicilin v kombinaci se sulbaktamem** je určen pro parenterální podání a do klinické praxe byl zaveden v roce 1987. Pro perorální aplikaci je určeno proléčivo sultamicilin, ze kterého se účinné látky uvolňují až v lidském organismu.
- **kombinace piperacilinu s tazobaktamem** je určena pouze k parenterální aplikaci. Jedná se o poslední potencionovaný penicilin zavedený do klinické praxe v roce 1993.

Kombinace tikarcilinu s kyselinou klavulanovou je určena pouze pro parenterální aplikaci. V době svého uvedení do klinické praxe v roce 1985 se jednalo o jediný dostupný potencionovaný penicilin pro parenterální aplikaci. Po zavedení kombinace piperacilinu s vývojově dokonalejším inhibítorem s tazobaktamem (Kuck NA, 1989), ztratilo používání kombinace s tikarcilinem své opodstatnění. Kyselina klavulanová je totiž zároveň slabým induktorem chromozomálních AmpC β -laktamáz a pokud je podána současně s tikarcilinem, snižuje protipseudomonádovou účinnost tikarcilinu (Drawz SM, 2010; Burstein AH, 1994). V současné době je její spotřeba v České republice minimální, a proto není ani v této práci detailně zpracována.

Dále je na místě v této části práce zmínit i kombinaci jediného cefalosporinového antibiotika sulfooperazonu s inhibítorem β -laktamáz se sulbaktamem určenou pro parenterální aplikaci. Tato kombinace má jen specifické a velmi limitované indikace a to zejména při terapii infekcí žlučových cest. Vyznačuje se protipseudomonádovou aktivitou. Pro ostatní indikace jsou výhodnější jiné potencionované peniciliny. Je proto také mimo předmět zájmu této práce.

2. 3. Farmakodynamika

2. 3. 1. Penicilinová antibiotika

Mechanismus účinku všech betalaktamových antibiotik spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií ve fázi růstu. Buněčná stěna bakterií je tvořena sítí peptidoglykanových vláken, která se musí zvětšovat spolu s růstem bakterie. To se děje inkorporací nových stavebních podjednotek peptidoglykanu do stávající struktury. Dochází k rozštěpení peptidoglykanu a po vložení nové stavební podjednotky proběhne resyntéza. Peniciliny, stejně jako všechna betalaktamová

antibiotika, inhibují syntézu nových stavebních podjednotek peptidoglykanu, aniž by měly vliv na proces štěpení. Následkem toho převládne proces štěpení peptidoglykanů a dochází k lýze bakteriální buňky a tím i ke smrti bakterie. To je důvod proč betalaktamová antibiotika působí pouze na bakterie ve fázi růstu. Peptidoglykanová vlákna mají trojrozměrnou strukturu, která vzniká působením enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy. Betalaktamová antibiotika inhibují právě tyto enzymy tím, že se váží na PBP (penicillin-binding protein). Schopnost vazby je dána podobností chemické struktury betalaktamového kruhu a D-alanyl-D-alanyl-dipeptidu mureinu. V buňce je několik takových proteinů podle druhu bakterie a označují se dle molekulové hmotnosti. Vazba penicillinů na PBP má ireverzibilní charakter a proto je účinek betalaktamových antibiotik baktericidní.

2. 3. 2. Inhibitory β -laktamáz

Inhibitory β -laktamáz mají vyšší afinitu a schopnost vytvářet vazby s β -laktamázami než samotné penicilinové antibiotikum, tím zamezují štěpení betalaktamového kruhu penicilinového antibiotika β -laktamázami. Vlastní antibakteriální aktivita inhibitorů je jen nízká a mají ji jen některé inhibitory.

2. 3. 2. 1. Kyselina klavulanová

Samotná kyselina klavulanová má zanedbatelnou antibakteriální aktivitu a proto se samostatně nepoužívá.

Protože je kyselina klavulanová strukturálně velmi podobná penicilinům, zpočátku se kompetitivně reverzibilně váže na β -laktamázy, poté se vytváří ireverzibilní kovalentní vazba, acetyléster, který v konečné fázi podléhá hydrolýze a výsledkem je zničení dané β -laktamázy. Současně je i kyselina klavulanová rozložena na degradační produkty. Pro tento svůj mechanismus účinku bývá někdy kyselina klavulanová označována, jako „sebevražedný“ inhibitor β -laktamáz (Rolinson GN, 1984; De la Pena A, 1999; Bush K, 2010; Todd PA, 1990; Geddes AM, 2007).

2. 3. 2. 2. Sulbaktam

Sulbaktam se váže na β -laktamázy s daleko větší afinitou než samotné betalaktamové antibiotikum a působí podobným mechanismem jako kyselina klavulanová, tedy jako sebevražedný inhibitor.

Mimo schopnost inhibovat některé β -laktamázy má sulbaktam i schopnost vázat se na některé subtypy PBP. Tato schopnost vázat se na PBP, na kterých obvykle vytváří vazby jen betalaktamová antibiotika, vysvětluje vlastní, byť malou, antibakteriální aktivitu, kterou sulbaktam vykazuje zejména vůči *Acinetobacter baumannii* (Higgins PG, 2004; De la Pena A, 1999; Bush K, 1988; Campoli-Richards DM, 1987; Betrosian AP, 2009).

2. 3. 2. 3. Tazobaktam

Samotný tazobaktam má minimální vlastní antibakteriální aktivitu. Protože vykazuje velmi vysokou afinitu k β -laktamázám, všeobecně vyšší než mají betalaktamová antibiotika, působí v kombinaci s nimi baktericidně v synergii a rozšiřuje jejich antibakteriální spektrum účinku o bakterie produkující β -laktamázy, na které by samotné antibiotikum bylo rezistentní (De la Pena A, 1999; Bush K, 2010; Gin A, 2007).

2. 4. Farmakokinetika

2. 4. 1. Penicilinová antibiotika

Přehled farmakokinetických parametrů penicilinových antibiotik používaných v kombinaci s inhibitory β -laktamáz je uveden v Tabulce č. 2.

Tabulka č. 2 Farmakokinetické parametry vybraných penicilinů

penicilin	Clearance (l/h)	T _{1/2} (h)	V _D (l/kg)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)
amoxicilin	25,0	1,2	0,4	18
ampicilin	13,0	1,0	0,4	18
tikarcilin	9	0,9	0,2	21
piperacilin	14,5	1,2	0,2	50

2. 4. 2. Inhibitory β-laktamáz

Farmakokinetika jednotlivých inhibitorů β-laktamáz je velmi důležitá z hlediska možnosti kombinace s antibiotiky. Farmakokinetika inhibitoru musí být co nejvíce podobná farmakokinetice antibiotika, se kterým se kombinuje.

Přehled farmakokinetických parametrů inhibitorů β-laktamáz je v Tabulce č. 3.

Tabulka č. 3 Farmakokinetické parametry inhibitorů β-laktamáz

Inhibitor β-laktamáz	Bioavailability (%)	Clearance (ml/min)	T _{1/2} (h)	V _D (l/kg)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)
kyselina klavulanová	60	108 ± 20	1	0,32 - 0,34	22 - 30
sulbaktam	-	173 ± 20	1	0,24 - 0,40	38
tazobaktam	-	223 - 297	0,35 - 0,63	0,18 - 0,22	20 - 23

2. 4. 3. Ampicilin a sulbaktam

Ampicilin je semisyntetický aminopenicilin, který lze aplikovat parenterálně i perorálně.

Po perorálním podání má nízkou biologickou dostupnost kolem 58 %, proto se samostatně obvykle používají jen parenterální léčivé formy. Vazba na plazmatické

bílkoviny je minimální. V těle se jen z malé části metabolizuje, a sice na antimikrobiálně neaktivní metabolity.

Po parenterální aplikaci dobře proniká do tkání. Dosahuje vysokých koncentrací ve žluči, protože podléhá enterohepatálnímu oběhu.

Eliminace probíhá částečně glomerulární filtrací i tubulární sekrecí, eliminace se prodlužuje současným podáním probenecidu.

2. 4. 3. 1. Absorpce

Sulbaktam se velmi špatně vstřebává po perorálním podání. Pro perorální aplikaci se proto používá prodrug (proléčivo) sultamicilin tosylát. Jedná se o dvojitý ester sulbaktamu a ampicilinu, který se velmi dobře vstřebává a v organismu podléhá hydrolyze a rozpadá se na obě účinné složky sulbaktam a ampicilin (De la Pena A, 1999; Campoli-Richards DM, 1987).

Biologická dostupnost po i.m. aplikaci je 99 % (Ripa S, 1990). Maximální sérové koncentrace jsou dosaženy do 30 - 52 minut (De la Pena A, 1999).

2. 4. 3. 2. Distribuce

Po parenterální aplikaci sodné soli sulbaktamu se sulbaktam velmi dobře distribuuje do tělesných tekutin a tkání, tato distribuce je závislá na stupni lokální infekce (Foulds G, 1986; Brown RM, 1982; Davies BI, 1984; Dørflinger T, 1985; Gill MA, 1984; Foulds G, 1986; Kager L, 1982; Wise R, 1983). Velmi dobře též přechází přes placentární bariéru (Foulds G, 1986). Přejít přes hematoencefalickou bariéru do cerebrospinálního moku je za fyziologických podmínek velmi nízký, při bakteriální meningitidě se zvyšuje (Foulds G, 1986). Distribuční objem sulbaktamu je malý, pohybuje se mezi 0,24 a 0,40 l/kg. Je prokázáno, že se sulbaktam váže na sérové proteiny z 38% (Foulds G, 1986).

2. 4. 3. 3. Eliminace

Sulbaktam se eliminuje v nezměněné formě ledvinami a to jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí. Pouze malé množství je vylučováno do žluče a stolicí. Koncentrace sulbaktamu ve žluči jsou nižší než koncentrace v séru. Při normální funkci ledvin je 75 až 92 % vyloučeno v nezměněné formě do moči do 8 hodin po i.m.

nebo i.v. aplikaci. Biologický poločas je přibližně 1 hodina (Brown RM, 1982; Foulds G, 1986; Reitberg DP, 1988; Rogers HJ, 1983; Campoli-Richards DM, 1987).

2. 4. 4. Amoxicilin a kyselina klavulanová

Amoxicilin je 4-hydroxyanalog ampicilinu. Proto má i velmi podobný farmakokinetický profil. Amoxicilin se na rozdíl od ampicilinu rychle a téměř kompletně vstřebává po perorální podání a potrava nemá vliv na absorpci. Stejně jako ampicilin má i amoxicilin velmi podobný farmakokinetický profil s inhibítorem β -laktamáz kyselinou klavulanovou a proto se mohou s výhodou používat v kombinaci (Sánchez Navarro A, 2005; Salvo F, 2009).

2. 4. 4. 1. Absorpce

Kyselina klavulanová se používá ve formě draselné soli, která je acidorezistentní a proto se velmi dobře vstřebává a po perorální aplikaci dosahuje biologická dostupnost u zdravých dobrovolníků 60 %. Absorpce není ovlivněna současným podáním jídla nebo mléka. Při současném podání s cimetidinem dochází signifikantnímu navýšení C_{max} a AUC u perorálního podání, zřejmě vlivem zvýšení pH a tím i rozpustnosti kyseliny klavulanové. Současné podávání ranitidinu nebo pirenzepinu nemá na absorpci vliv. Maximální koncentrace je dosažena mezi 1 - 3 hodinou po perorálním podání (De la Pena A, 1999; Bolton GC, 1986; Todd PA 1990). U zdravých dobrovolníků se neobjevily známky kumulace (Wise R, 1984).

2. 4. 4. 2. Distribuce

Kyselina klavulanová má malý distribuční objem kolem 0,32 - 0,34 l/kg. Distribuuje se do intersticiální tekutiny, lymfatických tkání, žlučníku, plic, pleurální tekutiny a peritonea. Váže se na proteiny plazmy z 22 až 30 % (Todd PA, 1990; Hunter PA, 1980; De la Pena A, 1999). Dobře prochází přes placentu a vytváří nízké koncentrace v mateřském mléce.

2. 4. 4. 3. Metabolity

Kyselina klavulanová se v těle rychle metabolizuje na 2 hlavní metabolity, z 15 % na 2,5-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1H-pyrol-3-karboxylovou kyselinu a z 8,8 % na 1-amino-4-hydroxybutan-2-on (Bolton GC, 1986).

2. 4. 4. 4. Eliminace

Kyselina klavulanová se z těla vylučuje převážně ledvinami do moči - 73 %, dalšími eliminačními cestami jsou vydechovaný vzduch - 17 %) a stolice - 8 % (Bolton GC, 1986). Biologický poločas je přibližně 1 hodina po perorálním i parenterálním podání. Současné podání probenecidu nemá významný vliv na eliminaci kyseliny klavulanové, protože ta se eliminuje z větší části glomerulární filtrací.

2. 4. 5. Piperacilin a tazobaktam

Piperacilin je ureidopenicilin nestabilní v prostředí gastrointestinálního traktu, proto se podává pouze parenterálně. Velmi dobře proniká do tkání a tělních tekutin. Eliminace probíhá renální cestou z 60 až 80 % v nezměněné formě. Vysoké koncentrace dosahuje piperacilin i ve žluči a částečně se i žlučí vylučuje.

Farmakokinetiku piperacilinu neovlivňuje současné podání s tazobaktamem, ale piperacilin redukuje renální clearance tazobaktamu.

Tazobaktam v kombinaci s piperacilinem nebo cefalosporiny má synergický efekt a rozšiřuje antibakteriální spektrum těchto antibiotik (Sörgel F, 1993). V klinické praxi se používá kombinace s piperacilinem, další kombinace jsou předmětem výzkumu.

2. 4. 5. 1. Absorpce

Tazobaktam se používá pouze intravenózně nebo intramuskulárně. Biologická dostupnost po intramuskulárním podání je 84 % (Sörgel F, 1993). Data o perorální absorpci tazobaktamu nejsou dostupná.

2. 4. 5. 2. Distribuce

Tazobaktam se z 20 až 23 % váže na proteiny plazmy. Velmi rychle se distribuuje v intersticiálního prostoru. Jedná o hydrofilní molekulu, která velmi dobře proniká do všech tkání s výjimkou tukových tkání. Distribuční objem je dle různých zdrojů v rozmezí 12,8 až 15,8 l (Bryson HM, 1994; Dudley MN, 1995; Hardin TC, 1994; Sörgel F, 1993; Gin A, 2007) respektive 10,5 až 35,3 l (Wise R, 1991).

2. 4. 5. 3. Metabolismus

Tazobaktam se z 25,9 % metabolizuje na neúčinný metabolit M1 (Bryson HM, 1994; Halstenson CE, 1994; Sörgel F, 1993).

2. 4. 5. 4. Eliminace

60,3 % až 77 % tazobaktamu se vylučuje v nezměněné formě ledvinami, glomerulární filtrací i tubulární sekrecí. Eliminace žlučí je minimální, asi z 0,64 %. Koncentrace v epitelu střeva je dvakrát vyšší než sérové koncentrace.

Biologický poločas tazobaktamu se zvyšuje s dávkou a je v rozmezí 0,35 až 0,63 hodiny při dávce 0,1 g respektive 1,0 g (Sörgel F, 1993). Renální eliminace tazobaktamu není závislá na dávce, ale extrarenální eliminace tazobaktamu se snižuje při zvyšování dávky tazobaktamu (De la Pena A, 1999; Gin A, 2007).

2. 5. Farmakokineticko/farmakodynamická charakteristika potencovaných penicilinů

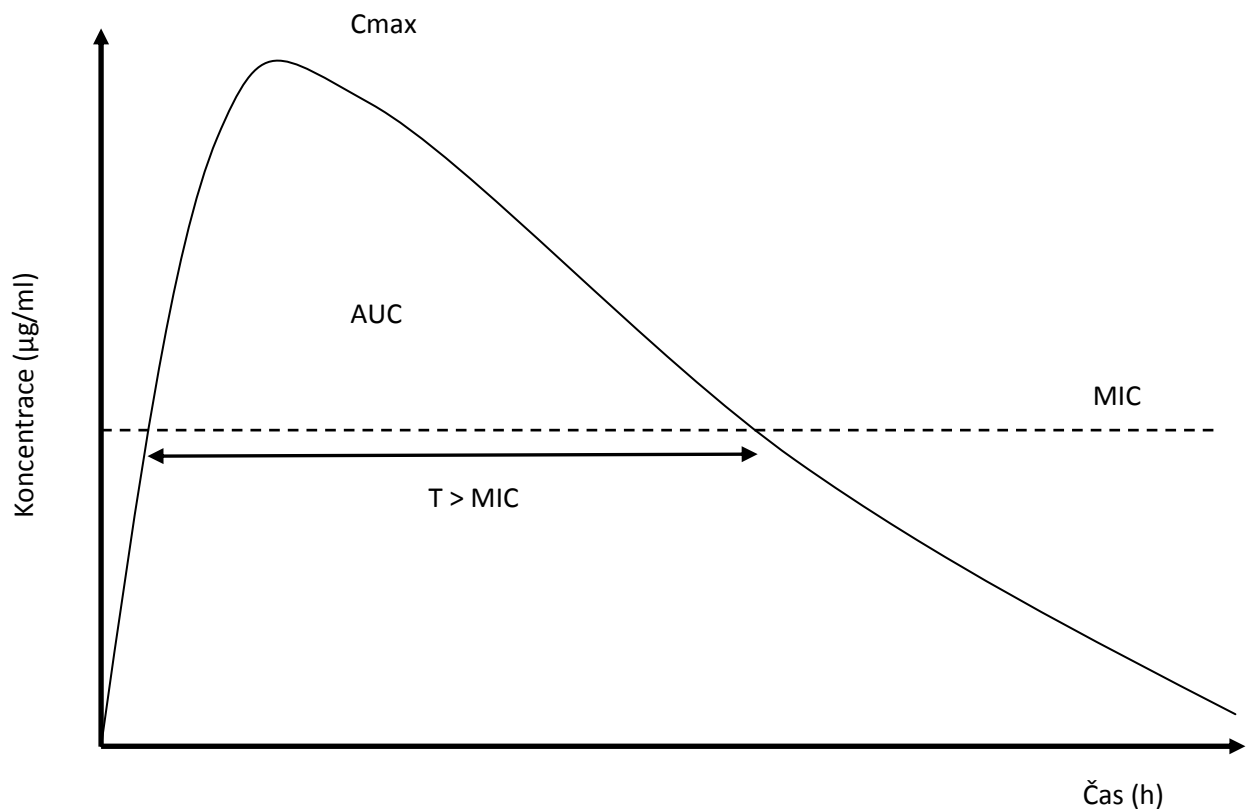
Potencované peniciliny stejně jako všechna betalaktamová antibiotika patří do skupiny antibiotik, které mají účinek závislý na čase (Obrázek č. 1). Účinnost je závislá na době, po kterou plasmatické koncentrace volného antibiotika převyšují hodnotu MIC příslušného bakteriálního agens (Derendorf H, 1989; Jacobs MR, 2001). Cílem je tedy maximalizace expozice antibiotika. Optimální účinek antibiotika je dosažen, pokud je expozice nad MIC delší než 50 % dávkovacího intervalu u lehčích infekcí, 80 % u těžkých infekcí a imunokompromitovaných pacientů. U těžkých infekcí a kriticky nemocných pacientů by měla být expozice nad MIC₉₀ až 100 % dávkovacího intervalu, tato expozice zmenšuje také riziko vývoje rezistentních

bakteriálních kmenů (Craig WA, 1998; Craig WA, 2003; Kim MK, 2002; Scaglione, 2006; Scaglione, 2008; Mueller M, 2004).

Dosáhnout maximální expozice dávky antibiotika nad MIC je možné úpravou dávkovacího schématu a způsobem aplikace (Kuti JL, 2002). Použití kontinuální infúze je limitováno časově omezenou stabilitou antibiotika, rizikem inkompatibilit se současně podávanými léčivy a častěji vznikajícími tromboflebitidami. Druhou, praktičtější možností je prodloužená infúze, která prodlužuje expozici antibiotika nad MIC a minimalizuje rizika spojená s kontinuální aplikací (Lodise TP Jr, 2007).

Snaha upravovat dávkovací schéma dle PK/PD může vést k dosažení lepších léčebných výsledků, k minimalizaci rizika vzniku rezistence a k optimalizaci ekonomických nákladů (Mouton JW, 2011).

Obrázek č. 1 PK/PD parametry



2. 6. Bakteriální spektrum

2. 6. 1. Obecné poznatky

Všeobecně bakteriální spektrum jednotlivých potencovaných penicilinů odpovídá bakteriálnímu spektru kombinovaného penicilinového antibiotika rozšířené o některé kmeny produkující β -laktamázy. Někdy se uvádí, že kombinace s inhibítorem β -laktamáz pouze obnovuje bakteriální spektrum, které původně mělo dané penicilinové antibiotikum v době svého uvedení do klinické praxe a jen minimálně toto spektrum rozšiřuje.

Post-antibiotický efekt (PAE) je relativně krátký u všech betalaktamových antibiotik včetně inhibitorů β -laktamáz a tedy i u potencovaných penicilinů.

U inhibitorů β -laktamáz je možné sledovat mimo PAE i tzv. Post- β -lactamase Inhibitor Effect (PLIE). PLIE znamená čas, po který přetrvává účinek inhibitoru i přes jeho subinhibiční koncentrace. U inhibitoru může být prokázán určitý PLIE pouze tehdy, pokud byl předem daný bakteriální kmen vystaven působení obou složek kombinovaného antibiotika. Pro kyselinu klavulanovou v kombinaci s amoxicilinem byl prokázán PLIE u *Staphylococcus spp.* kolem 4 hodin. Poprvé byl také určen in vitro PLIE pro sulbaktam v experimentální kombinaci s ceftazidimem (Lavigne JP, 2004; Thorburn CE, 1996). Další poznatky vztahující se k PLIE mohou do budoucna ovlivnit dávkování potencovaných penicilinů a obecně kombinací s inhibitory β -laktamáz (Thorburn CE, 1996).

2. 6. 2. Hodnocení účinnosti in vitro

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) představuje minimální hodnotu koncentrace daného antibiotika, které zastavuje růst daného bakteriálního druhu. Někdy se také v rámci mikrobiologického hodnocení citlivosti mikroorganismů stanovuje minimální baktericidní koncentrace (MBC), tzn. minimální hodnota koncentrace daného antibiotika, která usmrcuje daný bakteriální kmen.

V mikrobiologické praxi se provádí stanovení MIC kombinace ampicilinu se sulbaktamem a piperacilinu s tazobaktamem. Stanovování MIC kombinací s kyselinou klavulanovou je vzhledem k nízké chemické stabilitě kyseliny klavulanové velmi obtížné a neposkytuje validní výsledky, a proto se běžně neprovádí.

2. 6. 3. Amoxicilin/kyselina klavulanová

Bakteriální spektrum této kombinace je stejné jako bakteriální spektrum amoxicilinu, rozšířené o kmeny produkující β -laktamázy, které lze inhibovat pomocí kyseliny klavulanové. Patří mezi ně stafylokoky, např. *Staphylococcus aureus*, dále *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, citlivé jsou *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* a z anaerobů např. *Bacteroides fragilis*.

Naopak mezi rezistentní kmeny patří stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky rezistentní k penicilinu. Taktéž jsou rezistentní původci hlavně nozokomiálních infekcí *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus* a některé kmeny *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* (Hoza J, 2009; Lee NL, 2001; Payne DJ, 1994; Bush K, 2010; Sader HS, 2000).

2. 6. 4. Ampicilin/sulbaktam

Bakteriální spektrum odpovídá bakteriálnímu spektru ampicilinu, rozšířené o kmeny produkující některé β -laktamázy, jako je *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis*. Obdobně jako u kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou jsou rezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky rezistentní k penicilinu (Hoza J, 2009; Lee NL, 2001; Payne DJ, 1994; Bush K, 1988; Sader HS, 2000).

2. 6. 5. Piperacilin/tazobaktam

Bakteriální spektrum má stejné jako piperacilin. Citlivé jsou kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, některé enterobakterie a z anaerobních bakterií většina kmenů *Bacteroides fragilis* včetně kmenů produkujících β -laktamázy.

Z grampozitivních aerobních bakterií jsou velmi dobře citlivé *Staphylococcus aureus* citlivý k methicilinu (MSSA). Naopak klinicky neúčinná je tato kombinace na kmeny rezistentní k methicilinu (MRSA), což platí pro všechna betalaktamová antibiotika s výjimkou cefalosporinů poslední generace - ceftarolinu a ceftobiprolu.

Dále je dobře citlivý *Enterococcus faecalis*, ale necitlivý je *Enterococcus faecium*. Piperacilin/tazobaktam není účinný u pneumokoků rezistentních k penicilinu.

Z gramnegativních aerobních bakterií je velmi dobře citlivý *Haemophilus influenzae*. Celou řadou studií byla prokázána přetrvávající dobrá účinnost proti *Pseudomonas aeruginosa*, i když některé nemocniční kmeny mohou *in vitro* vykazovat rezistenci. Některé další nemocniční kmeny, např. *Acinetobacter spp.* nebo *Stenotrophomonas maltophilia*, mohou být také rezistentní. Rezistentní jsou bakterie produkující β -laktamázy ze skupiny 1, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* a *Citrobacter spp.*

Kombinace vykazuje velmi dobrou a stabilní citlivost k anaerobním bakteriím, jak z rodu *Bacteroides*, tak z rodu *Peptostreptococcus* (Hoza J, 2009; Lee NL, 2001; Payne DJ 1994; Bush K, 1988; Sader HS, 2000).

2. 7. Rezistence

2. 7. 1. Přírozená (primární) rezistence

Jedná se o vrozenou necitlivost bakteriálního druhu k určitým antibiotikům z důvodů, že bakterie nemá místo pro působení antibiotika nebo je antibiotikum inaktivováno.

K potencionálním penicilinům stejně jako k samotným penicilinovým antibiotikům jsou přirozeně rezistentní všechny bakterie, které nemají buněčnou stěnu nebo nejsou v růstové fázi.

2. 7. 2. Získaná (sekundární) rezistence

Zahrnuje rezistence, které vznikají při používání penicilinů v populaci obecně nebo rezistence, které se objevují během léčby jednotlivého pacienta. Sekundární rezistence vzniká buď genotypickou adaptací, nebo genetickými změnami.

Mezi jednotlivými peniciliny může existovat vzájemná zkřížená rezistence.

2. 7. 3. Genetická podstata rezistence

Nositelem genetické podstaty rezistence k jednotlivým bakteriím jsou buď bakteriální chromozomy - chromozomální teorie nebo plasmidy a transpozony - extrachromozomální teorie.

2. 7. 4. Chromozomální (mutačně-selekční) teorie

Chromozomálně vzniklá rezistence vzniká spontánně mutací, ale frekvence těchto mutací je velmi nízká. Takto vzniklá rezistence není závislá na kontaktu bakteriální buňky s antibiotikem. Kmeny vzniklé touto mutací mají zpomalený růst a postrádají virulenci. Z klinického pohledu nemají velký význam (Kolář M, 2002).

2. 7. 5. Extrachromozomální (plasmidová) teorie

Plasmidy zprostředkovaná rezistence je variabilnější, dynamičtější a klinicky více významná a tím i více nebezpečná než rezistence přenášená chromozomálně.

Přenos plasmidu probíhá nejčastěji konjugací nebo také transdukcí a transformací. Extrachromozomální rezistence je významně ovlivněna selekčním tlakem antibiotik, umožňuje i mezidruhové (horizontální) šíření a vznik rezistence k více antibiotikům současně (Kolář M, 2002).

2. 7. 6. Rezistence betalaktamových antibiotik

Enzymatický typ rezistence, snížení permeability bakteriální stěny a modifikace PBP (vazebného místa) jsou hlavní mechanismy vzniku rezistence na všechna betalaktamová antibiotika.

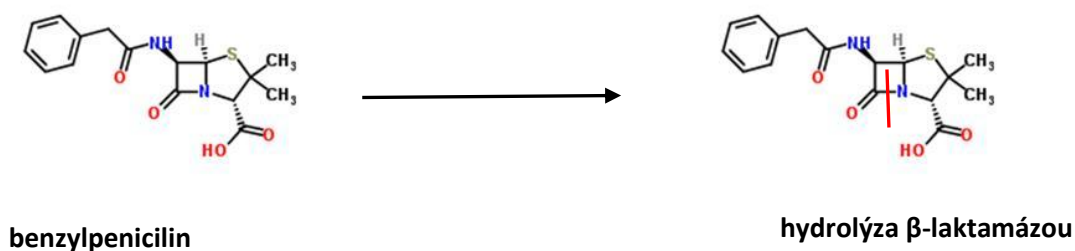
Enzymatický typ rezistence u penicilinových antibiotik vzniká na základě AmpC genu u rezistentních *Enterobacteriaceae*, blaZ genu u rezistentních *Staphylococcus aureus* nebo TEM-1 bla genu u rezistentních gramnegativních bakterií.

2. 7. 6. 1. Enzymatický typ rezistence

Tento typ rezistence je nejčastějším typem rezistence na všechna betalaktamová antibiotika včetně potencovaných penicilinů. Při tomto typu rezistence bakterie produkuje inaktivační enzymy, tzv. β -laktamázy, které rozkládají betalaktamová antibiotika dříve, než se stihnou navázat na PBP (Obrázek č. 2).

Produkce β -laktamáz je příčinou bakteriální rezistence k β -laktamovým antibiotikům zhruba v 80 %.

Obrázek č. 2 Hydrolýza benzylpenicilinu β -laktamázou



β -laktamázy jsou enzymy, které hydrolyzují amidy, amidiny a jiné C-N vazby. Bakteriální β -laktamázy lze klasifikovat dle hydrolytického spektra, citlivosti k inhibitorům nebo dle toho, zda jsou kódovány chromozomem či plazmidem. V praxi se nejčastěji používá klasifikace podle Amblera, který rozdělil β -laktamázy do 4 tříd označovaných jako A až D podle sekvencí aminokyselin (Tabulka č. 4).

Enzymy třídy A jsou určeny převážně k rychlé hydrolyze. Nejčastějšími β -laktamázami třídy A u čeledi *Enterobacteriaceae* jsou enzymy TEM 1 a SHV 1. Mutací těchto enzymů došlo k rozšíření širokospektrých β -laktamáz neboli Extended Spektrum β -Lactamases (ESBL).

β -laktamázy typu B jsou především odpovědné za rezistenci na karbapenemy např. enzym IMP 1.

Do skupiny C patří zejména β -laktamázy typu AmpC, které způsobují rezistenci cefalosporinům I., II. i III. generace.

Skupina D je reprezentována plazmidem kódovanými OXA enzymy (Kolář M, 2007; www.b-laktamázy.cz).

2. 7. 6. 2. Neenzymatické typy rezistence

Druhou nejčastější příčinou rezistence k betalaktamovým antibiotikům je snížení permeability bakteriální stěny, která se vyskytuje asi ve 12 %. Modifikace cílové struktury pro betalaktamová antibiotika, penicilin vážících proteinů (PBP), je

dalším a nejméně častým typem rezistence, představuje asi 8 % (Kolář M, 2001; Kolář M, 2007).

Tabulka č. 4 Přehled klasifikace β -laktamáz

Klasifikace dle Bush-Jacoby-Medeirose		Podskupina	Inhibice kys.klavulanovou	Klasifikace dle Amblerova systému		Hlavní charakteristiky
1	Cefalosporinázy		-	C	Cefalosporinázy	Chromozomální, rezistentní ke všem betalaktamům mimo karbapenemů, neinhibované kys. klavulanovou
2	Penicilinázy	2a	+	A	Serinové betalaktamázy	Stafylokokové penicilinázy
		2b	+			Rozšířené spektrum TEM-1,2;SHV-1
		2be	+			Širokospektré β-laktamázy TEM-3..;SHV-2..
		2br	-			Inhibitor-rezistentní (IRT)
		2c	+			Hydrolyzující karbencilin
		2e	+			Cefalosporinázy inhibované kys. klavulanovou
		2f	\pm			Karbapenemázy inhibované kys. klavulanovou
		2d	\pm	D	Hydrolyzující oxacilin	Hydrolyza kloxacilinu (OXA)
3	Metalobetalaktamázy	3a	-	B	Metaloenzymy	Enzymy závislé na iontu kovu, obvykle Zn²⁺
		3b 3c	-			
4					Neklasifikované	Různé enzymy

2. 8. Indikace a klinické použití

Široké antibakteriální spektrum potencovaných penicilinů je častou příčinou jejich nadužívání. Mělo by být snahou antibiotické politiky doporučovat používání potencovaných penicilinů pouze dle stanovení antibakteriální citlivosti nebo u infekcí, kde lze s vysokou pravděpodobností předpokládat citlivé bakteriální agens, které nelze léčit antibiotikem s užším spektrem.

2. 8. 1. Amoxicilin/kyselina klavulanová

Tato kombinace je v perorální formě v komunitě lékem volby u lokalizovaných infekcí popřípadě profylaxe po kousnutí člověkem nebo zvířetem.

Dalšími indikacemi perorální léčby jsou infekce dýchacích cest, například otitis media, sinusitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy způsobené kmeny *Haemophilus influenzae* a kmeny produkujícími β -laktamázu. Dále infekce močového traktu, způsobené patogeny z bakteriálního spektra kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou včetně kmenů produkující β -laktamázy.

Injekční formy se používají především v terapii středně těžkých komunitních infekcí a k profylaxi v chirurgických oborech (Hoza J, 2009).

2. 8. 2. Ampicilin/sulbaktam a sultamicilin

Ampicilin se sulbaktamem ani prodrug sultamicilin nejsou léky první volby u komunitních infekcí.

Tyto kombinované přípravky lze použít v terapii středně těžkých komunitních infekcí; může se například jednat o infekce vzniklé po kousnutí člověkem nebo zvířetem, gynekologické infekce, nitrobřišní infekce, infekce kůže a měkkých tkání. Z infekcí respiračního systému jsou kombinace indikovány u otitis media nebo akutní exacerbace chronické bronchitidy, jsou-li tyto infekce způsobené kmeny bakteriálního spektra kombinace.

Perorální formy jsou vhodné pouze pro nekomplikované a méně závažné infekce dýchacích cest a močového traktu.

Injekční forma se používá v terapii infekcí způsobených citlivými kmeny *Acinetobacter baumannii* a je možné je zařadit do schémat profylaxe v chirurgických oborech (Hoza J, 2009; Campoli-Richards DM, 1987).

2. 8. 3. Piperacilin/tazobaktam

Indikacemi volby pro monoterapii jsou všeobecně těžké smíšené infekce, jako jsou gynekologické infekce nebo nitrobřišní infekce, u kterých mnoho studií prokázalo velmi dobrou klinickou účinnost. Dále se používá v terapii infekcí kostí, kůže a měkkých tkání, klinicky je prokázána i účinnost u diabetické nohy a aspirační pneumonie.

Dalšími indikacemi mohou být nemocniční pneumonie zejména pozdního typu včetně ventilátorové pneumonie. S výhodou se používá u sepsí, u septických epizod i neutropenických pacientů a tam, kde není zjevný zdroj infekce. Použití v terapii febrilních neutropenií jak v monoterapii tak v kombinaci je potvrzeno celou řadou studií a piperacilin s tazobaktamem je možno zařadit do antibiotických doporučení pro febrilní neutropenie. Možné je i použití u močových infekcí.

Ze speciálnějších indikací se používá piperacilin s tazobaktem u infekčních komplikací cystické fibrózy.

Velmi často je diskutována i vhodnost a zejména účinnost použití kombinace piperacilinu s tazobaktamem u pacientů v sepsi případně s multiorgánovým selháváním.

Kombinaci piperacilinu s tazobaktamem lze vzhledem k jeho vysokým sérovým koncentracím a antibakteriálnímu spektru použít při infekcích krevního řečiště, případně i u pacientů v sepsi nebo v septickém šoku. U těchto pacientů zůstává antimikrobní terapie základem léčby, ale zároveň je třeba rozlišit, o jakou příčinu infekce krevního řečiště se jedná a snažit se tyto zdroje odstranit. Velmi často jsou infekce krevního řečiště spojovány s přítomností intravaskulárních umělých materiálů, na kterých se vytvářejí kolonie multirezistentních bakterií nebo dokonce tyto bakterie vytvářejí na povrchu umělých materiálů biofilm. Téměř žádné antibiotikum nemá schopnost dobře pronikat do biofilmu.

2. 9. Dávkování

2. 9. 1. Standardní dávkování

Kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou se standardně podává u perorálních forem 3 x denně po 8 hodinách. Perorální léková forma SR (slow release) s pomalým uvolňováním kyseliny klavulanové při vyšším obsahu amoxicilinu než je u standardní formy se může užívat jen 2 x denně po 12 hodinách (Koeth LM, 2004; Kaye CM, 2001).

Parenterální formy této kombinace se podávají terapeuticky 2 x denně po 12 hodinách, profylakticky je vhodné aplikovat dávku nejlépe 0,5 hodiny před úvodem do celkové anestézie.

Dávka sultamicilinu stanovená dle závažnosti infekce a dle hmotnosti pacienta se podává vždy po 12 hodinách.

Kombinace ampicilinu se sulbaktamem se aplikuje denně intravenózně nebo intramuskulárně nejčastěji ve 3 až 4 dílčích dávkách. Pouze u málo závažných infekcí je možno prodloužit interval na 12 hodin. Profylakticky se podává v úvodu do anestezie a při delším výkonu se přidává další dávka po 6 až 8 hodinách.

Piperacilin s tazobaktamem se podává intravenózně nejčastěji po 8 hodinách u závažných stavů po 6 hodinách.

2. 9. 2. Dávkování u dětí

Potencované peniciliny se s výhodou používají i v pediatrii. Kombinace amoxicilin s kyselinou klavulanovou, ampicilinu se sulbaktamem i tikarcilinu s kyselinou klavulanovou se mohou používat i v pediatrii bez věkových limitů. Kombinace tikarcilin/kyselina klavulanová se používá i v neonatologii (Burstein AH, 1994). Pouze piperacilin s tazobaktamem se doporučuje podávat jen u dětí starších 2 let z důvodů nedostatečného množství klinických studií (Goldin AB, 2007).

2. 9. 3. Použití v graviditě a při laktaci

Potencované peniciliny patří dle klasifikace FDA (The Food and Drug Administration) do kategorie B, což znamená, že chybí validní klinické studie u těhotných a studie na zvířatech nepotvrdily riziko.

2. 9. 4. Optimalizace dávkování

Stále častěji se mluví o nutnosti optimalizace dávkování antibiotik. Motivem pro úpravy dávkovacích režimů je snaha o dosažení optimální účinnosti daného antibiotika a zároveň oddálení vzniku rezistence, u perorálních forem jde zejména o zvýšení compliance pacientů. Neméně významný je i farmakoekonomický důvod a v neposlední řadě i z důvodů farmakoekonomických. Optimalizací dávkování se rozumí definování optimálního dávkovacího schématu a délky léčby. Optimalizace dávkování umožňuje léčbu infekcí se zdánlivě rezistentním bakteriálním agens staršími antibiotiky.

2. 9. 5. Optimalizace dávkování u perorálních forem

Jednou z možností, jak optimalizovat dávkovací schéma u perorálních forem antibiotik je úprava lékové formy. U kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou byly vytvořeny tablety s řízeným uvolňováním pod označením SR (slow release). Přípravek obsahuje dvě formy amoxicilinu, rychle rozpustný amoxicilin trihydrát a pomalu rozpustný krystalický amoxicilin sodný.

2. 9. 6. Optimalizace dávkování u parenterálních forem

Význam optimalizace dávkování ještě stoupá při léčbě kriticky nemocných pacientů, pacientů s multiorgánovým selháváním nebo pacientů se sepsí. Je prokázáno, že u těchto pacientů se nejvíce mění dva farmakokinetické parametry distribuční objem (V_d) a celková clearance (Jacobs MR, 2001). Je nezbytně nutné věnovat velkou pozornost úvodní dávce antibiotika tzv. nasycovací a poté upravovat dávku tak, aby plazmatické koncentrace volného antibiotika byly nad MIC po celou dobu antibiotické léčby (Taccone FS, 2010; Ulldemolins M, 2011). V některých případech se již dnes doporučuje monitorování hladin antibiotik u kriticky nemocných. Celá řada studií uvádí metodiku TDM pro kombinaci piperacilinu s tazobaktamem, která se používá u této skupiny pacientů (Roberts JA, 2010; Roberts JA, 2010).

2. 9. 7. Úprava lékové formy – rozšíření kompatibility

Kombinace piperacilinu s tazobaktamem byla upravena přidáním kyseliny citrónové pro úpravu pH a kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA) jako chelačního činidla, které vychytává volné částice dvojmocných kovů a tím omezuje degradaci

piperacilinu. Vznikla nová léková forma pod označením EF (enhanced formulation), která splňuje nejpřísnější kritéria čistoty pro parenterální lékové formy dle amerického, evropského i japonského lékopisu. Takto upravená léková forma je kompatibilní s větší skupinou léčiv a umožňuje podávat kombinaci piperacilin/tazobaktam současně s aminoglykosidy - amikacinem a gentamicinem a možnost ředit i pomocí Ringer-laktátu.

2. 10. Nežádoucí účinky potencovaných penicilinů

Nejčastějšími nežádoucími účinky inhibitorů β -laktamáz jsou gastrointestinální potíže, zejména průjem, zvracení, nevolnost a nechutenství. Hypersenzitivní reakce jsou méně časté, ale mohou se objevit rash, kopřivka i anafylaktický šok. Vzácně se vyskytuje kandidová vaginitida a stomatitida. Elevace jaterních enzymů se může objevit při terapii všemi inhibitory a jejich kombinacemi s antibiotiky. Všeobecně se jedná se o nežádoucí účinky většinou mírné a přechodné.

Gastrointestinální obtíže jsou více spojovány s aplikací přípravků s kyselinou klavulanovou a častěji se objevují u dětí. Podáním perorálních forem společně s jídlem se snižuje incidence a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Kyselina klavulanová v kombinaci s amoxicilinem může způsobit reverzibilní cholestatickou hepatitidu a vzácně mírnou elevaci sérových transamináz. Na FDA (Food and Drug Administration) je nahlášeno několik případů jaterních dysfunkcí ve spojitosti s podáváním kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou, u části těchto pacientů byl v anamnéze cholestatický syndrom (Herrero-Herrero JI, 2010). Podávání této kombinace také ovlivňuje fyziologické složení střevní mikroflóry, může vést k superinfekci a ovlivňuje vývoj rezistence.

Kombinace ampicilinu se sulbaktamem je všeobecně velmi dobře tolerována. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem, dále to bývá flebitida, která je nejčastěji spojena s intramuskulární aplikací a kožní vyrážka.

Ovlivnění laboratorních hodnot jaterních funkcí se týká nejvíce laktát dehydrogenázy 11,3 %, AST (aspartát aminotransferázy) 9,3 % a ALT (alanin aminotransferázy) 8,9 % (Campoli-Richards DM, 1987).

V experimentu u potkanů a psů, kterým byly dlouhodobě aplikovány vysoké dávky sulbaktamu, bylo zaznamenáno oddělení proteinů, kterými se glykogen váže

v hepatocytech (Campoli-Richards DM, 1987). Pokud byly pro dlouhodobou léčbu použity dávky převyšující terapeutické hodnoty, docházelo k indukci a k elevaci transamináz a alkalických fosfatáz, zvyšovala se relativní hmotnost jater a ledvin, došlo k prodloužení céka a zvyšovala se hladina glykogenu v hepatocytech, která však nebyla provázena rozvojem morfologických změn (Berezhinskaia VV, 1992). Ve studiích však nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v kontrole diabetu u pacientů léčených sulbaktamem. Je tedy nepravděpodobné, aby v klinické praxi při standardním dávkování došlo k ovlivnění kompenzace diabetu (Campoli-Richards DM, 1987).

Stejně jako u jiných antibiotik může během a po užívání kombinace ampicilinu se sulbaktamem vzniknout kvasinková či bakteriální superinfekce.

Aplikace piperacilinu s tazobaktamem může být spojována s výskytem gastrointestinálních obtíží a kožními reakcemi. U gastrointestinálních obtíží se jedná zejména zácpu, nevolnost a zvracení. Kožní vyrážka je nejčastějším kožním nežádoucím účinkem, následovaná flebitidou, bolestí v místě vpichu a erytémem, které souvisí s parenterální aplikací. Přechodně mírně až středně zvyšuje koncentraci transamináz a pozitivní Coombsův test. Z neurologických nežádoucích účinků byla nahlášena nespavost a bolesti hlavy. Mezi vzácné nežádoucí účinky patří kazuistika těžké hypokalémie po aplikaci piperacilinu s tazobaktamem u pacienta s fyziologickými renálními funkcemi (Hussain S, 2010).

Všechna antibiotika mají jisté, byť různě vysoké riziko vzniku pseudomembranózní enterokolitidy. Studie s piperacilin/tazobaktamem prokázaly snížení rizika prevalence průjmu způsobeného *Clostridium difficile* oproti samotnému piperacilinu. Proč je tomu tak nebylo dosud přesně objasněno.

2. 11. Význam potencovaných penicilinů

Potencované peniciliny umožňují používání penicilinů, které by samostatně již nebylo možno klinicky používat, neboť řada významných patogenů je vůči nim rezistentní.

Existuje celá řada intervenčních studií, které potvrzují u skupiny potencovaných penicilinů menší selekční tlak a jejich výhodnější používání z epidemiologických důvodů proti jiným antibiotikům s obdobným antibakteriálním

spektrům, jako jsou cefalosporiny III. generace, fluorochinolony a karbapenemy (Bantar C., 2004; Peňa C., 1998).

Potencované peniciliny vykazují nízkou toxicitu. Mají široký terapeutický index i z tohoto hlediska je jejich podávání bezpečné. Existuje možnost je s výhodou kombinovat s jinými antibiotiky za využití synergického účinku, například s aminoglykosidy.

2. 12. Hodnocení spotřeby léčivých přípravků

Spotřeba léčiv je významným parametrem úrovně zdravotnických systémů. Vypovídá především o úrovni léčby a také o její ekonomické náročnosti. U antibiotik k tomu ještě přistupuje faktor populačních nežádoucích účinků, tedy zejména bakteriální rezistence, která s jejich spotřebou úzce souvisí.

Epidemiologická data dotýkající se výskytu rezistence a zejména dynamika nárůstu rezistence měla vliv na vznik projektů sledujících spotřebu i náklady na antibiotika. Monitorování spotřeby antibiotik je nutné rozdělit na monitorování spotřeby v nemocnicích a v primární péči. V ČR se v primární péči používají antibiotika perorální a jen minimálně parenterální na rozdíl od jiných států, kde je více rozšířena domácí péče („home care“), ve které se více používají i parenterální antibiotika. Ve spotřebě nemocnic je samozřejmě zahrnuta spotřeba antibiotik parenterálních i perorálních.

2. 12. 1. Metodika monitorování spotřeby léčivých přípravků

2. 12. 1. 1. Historie

Základy moderního přístupu ke studiu spotřeby léčivých přípravků byly položeny na sympoziu The Consumption of Drugs v Oslo, které pořádala pobočka WHO pro Evropu v roce 1969. Zformovaná skupina odborníků, zabývající se touto problematikou přijala název DURG (Drug Utilization Research Group) na svém zasedání v Praze v roce 1979. Formální ustanovení skupiny se uskutečnilo roku 1993 v Oxfordu a od roku 1996 funguje pod názvem EURO-DURG. Hlavním cílem této organizace je výzkum spotřeby léčiv v populaci a výzkum kvality a nákladnosti farmakoterapie a podpora spolupráce s odborníky v oblasti farmakoepidemiologie. V

České republice působí národní DURG v rámci Sekce klinické farmakologie České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP od roku 1994.

2. 12. 1. 2. Typy studií spotřeb léků

Studie spotřeb léčiv dělíme na kvantitativní a kvalitativní a z hlediska časového na retrospektivní a prospektivní (Bergmann U, 1989).

Kvantitativní studie hodnotí kvantitu používaných léčiv vztaženou na časové období a predikují vývoj spotřeby léčiv v budoucnosti. Monitorují spotřebu u jednotlivých skupin pacientů, charakterizovaných určitým typem onemocněním, věkem nebo jinými společnými rysy. Porovnáním skupin lze vyhodnotit nedostatečné užívání či naopak nadužívání určitých skupin léčiv a následně studovat a zjistit příčiny daného jevu. Výsledky těchto studií slouží jako denominátor při kvantifikaci rizik výskytu vzácných nežádoucích účinků léčiv. Dále se kvantitativní studie využívají pro monitorování preskripce návykových látek nebo léčiv s rizikem zneužívání či k ověřování metod řízení ve zdravotnictví.

Kvalitativní studie hodnotí především správnost využívání léčiv ve zdravotnických systémech. Může se jednat o hodnocení kvality preskripce jednotlivých lékařů nebo oddělení, patientské compliance, hodnocení negativních klinických, ekonomických nebo ekologických dopadů používání léčiv, příčin a následků používání léčiv s neprokázanou terapeutickou účinností a podobně.

Z hlediska časového bývají využívány jak retrospektivní, tak prospektivní studie. Retrospektivní hodnocení je využíváno nejčastěji, protože je méně náročné než hodnocení prospektivní. Prospektivní studie jsou preferovány především tehdy, jsou-li jejich součástí kromě samotného popisu spotřeby i intervence.

2. 12. 1. 3. Klasifikace ATC/DDD

Pro zpracování údajů o spotřebách léčiv i s využitím výpočetní techniky, a jejich vzájemné srovnání je nezbytně nutné používat jednotný klasifikační systém léčivých přípravků. Takovým systémem je mezinárodní Anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace. Mezinárodní ATC klasifikace byla doporučena pro potřeby studia spotřeby léčiv Regionální úřadovnou WHO v roce 1981, v roce 1982 bylo ustanoveno Spolupracující centrum WHO pro metodologii studia spotřeb léčiv

(WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology), které je odpovědné za třídění léčiv dle ATC i za přidělování ATC kódů novým léčivým přípravkům, stanovování definovaných denních dávek (DDD) a průběžné kontroly a případné úpravy celého systému ATC/DDD (WHO, 2000a; WHO, 2000b; WHO, 1997; WHO, 1996).

ATC klasifikace rozděluje léčiva do skupin v pěti úrovních, z nichž pátá úroveň přesně specifikuje účinnou látku nebo kombinaci více látek (Tabulka č. 5). Celkem je 15 hlavních skupin léčiv (Tabulka č. 6), následuje rozdělení dle dvou úrovní terapeutických, léčivo je dále specifikováno dle úrovně terapeuticko/chemické a následně úrovně chemické látky. K označení konkrétní účinné látky je používán nechráněný název International Nonproprietary Name (INN). Výjimečně může být některé léčivo zařazeno do více ATC skupin, když se liší dávkou u rozdílných indikací nebo způsobem podání.

Tabulka č. 5 Jednotlivé úrovně ATC klasifikace

Úroveň ATC klasifikace	První úroveň	Druhá úroveň	Třetí úroveň	Čtvrtá úroveň	Pátá úroveň
Označení úrovně	Hlavní	Terapeutická	Terapeuticko /farmakologická	Chemicko/terapeuticko/farmakologická	Chemická
	Jedno písmeno	Dvě číslice	Jedno písmeno	Jedno písmeno	Dvě číslice
<i>Příklad INN</i>					
amoxicilin	J	01	C	R	02

Tabulka č. 6 Přehled hlavních skupin ATC klasifikace

Skupiny první úrovně ATC klasifikace	
A	Trávicí ústrojí a metabolismus
B	Krev a krvevorné orgány
C	Kardiovaskulární systém
D	Dermatologika
G	Urogenitální systém a pohlavní hormony
H	Systémové hormonální přípravky kromě pohlavních hormonů a inzulínu
J	Protiinfekční léčiva pro systémové použití
L	Antineoplastika a imunomodulující léčiva
M	Muskuloskeletální systém
N	Nervová soustava
P	Antiparazitika, insekticidy, repelenty
R	Dýchací ústrojí
S	Smyslové orgány
V	Různé

Česká republika plně implementovala používání ATC klasifikace, která je používána pro potřeby identifikace a kategorizace každého hromadně vyráběného léčivého přípravku (HVLP) v ČR. Její používání je zakotveno v zákoně (Zák. č. 48/97 Sb. v platném znění a příslušné vyhlášky) a jsou podle ní řazeny i Číselníky HVLP Všeobecné zdravotní pojišťovny. Při registraci a kategorizaci je každý léčivý přípravek zařazen do příslušné ATC skupiny s uvedením definované denní dávky a počtu definovaných denních dávek v příslušném balení (DDP). ATC klasifikace antibakteriálních látek pro systémové užití včetně detailního rozdělení skupiny betalaktámových antibiotik, penicilinů čili skupiny J01C je uvedeno v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7 ATC klasifikace antibakteriálních látek pro systémové užití a dělení skupiny J01C

ATC	Název skupiny	ATC	Název skupiny
J01A	Tetracykliny		
J01B	Amfenikoly		
J01C	Betalaktamová antibiotika, peniciliny	J01CA	Peniciliny se širokým spektrem
		J01CE	Peniciliny citlivé k působení β -laktamáz
		J01CF	Peniciliny rezistentní k působení β -laktamáz
		J01CR	Kombinace penicilinů, včetně inhibitorů β -laktamáz
J01D	Jiná betalaktamová antibiotika		
J01E	Sulfonamidy a trimetoprim		
J01F	Makrolidy, linkosamidy a streptograminy		
J01G	Aminoglykosidová antibiotika		
J01M	Chinolonová antibakteriální léčiva		
J01X	Jiná antibakteriální léčiva		

Klíčovou hodnotou pro studium spotřeby léčiv je definovaná denní dávka (DDD). Jedná se o statistickou technickou jednotku stanovovanou pro jednotlivé účinné látky komisí WHO v rámci Systému ATC/DDD.

DDD je fixní jednotka nezávislá na lékové formě a ceně. Tuto statistickou jednotku nelze použít k volbě dávkování konkrétních pacientů ani k jiným ryze terapeutickým účelům, DDD je stanovena a určena pouze pro potřeby studia spotřeby léčiv. Stanovuje se jako průměrná udržovací dávka pro dospělého pacienta v hlavní indikaci a je vyjádřena v hmotnostních jednotkách (například pro kombinaci piperacilinu s tazobaktamem DDD = 14,5 g), v mezinárodních jednotkách, ale i v jednotkových dávkách – v počtech čípků, náplastí u TTS atp. Při stanovování DDD je uplatňován princip ekvipotence, tzn., že efekt jedné DDD by měl být stejný v rámci příslušné ATC skupiny do 4. nebo 3. hladiny třídění.

Pro některé léčivé přípravky nebo skupiny léčiv není DDD stanovena. Jedná se o přípravky pro topické použití, séra, vakcíny, antineoplastika, apod. V těchto případech se používají alternativní způsoby zpracování dat a spotřeba se vyjadřuje v běžných fyzikálních jednotkách (gram, kilogram, mililitr) celkového přípravku nikoliv účinné látky. Je nutno přiznat, že tento způsob skýtá určité riziko deformace výsledků. Někdy se využívá k vyjádření spotřeb léčiv počet preskripcí nebo počet pacientů léčených lékem. Jedná se o postup administrativně náročný, který umožňuje více hodnocení klinického použití léčiva (dávkování, diagnóza) než z hlediska celkové spotřeby léčiva.

Od absolutní hodnoty DDD se odvíjejí relativní jednotky používané pro srovnávací studie spotřeb léčiv. Jedná se o počty DDD na 1000 obyvatel a den (DID), zkratka DID vychází z anglické definice DDD per 1000 inhabitants per day (Bergmann U, 1989; Kořístková B, 2006).

Relativní hodnoty DID lze využívat pro srovnávací studia spotřeb mezi jednotlivými regiony či pro mezinárodní srovnání.

V lůžkových zařízeních se spotřeba většinou vykazuje v DDD na 100 lůžkodnů (DDD/100 ld) nebo se používá zkratka vycházející z anglické definice DDD per 100 beddays (DBD) (Bergmann U, 1980; Kořístková B, 2006). Tato relativní hodnota odstraňuje vliv odlišného počtu lůžek a lůžkodnů a různé délky pobytu pacientů a je možné ji použít při porovnávání lůžkových zařízení o různém celkovém počtu lůžek nebo při meziročním srovnávání spotřeb léčiv.

Relativní hodnoty mají univerzálnější využití pro porovnávání spotřeb jednotlivých léčiv vzájemně mezi sebou a pro porovnávání spotřeb dle regionů, oddělení, nemocnic či jiných celků.

2. 12. 1. 4. Finanční vyjádření nákladů na léčiva

Finanční vyjádření spotřeby je obvyklé v komerční sféře a ve zdravotnickém managementu, pro potřeby finanční evidence a účetnictví. Důležitou roli hraje ve farmakoekonomice. Správná interpretace farmakoekonomických analýz slouží k objektivizaci hodnocení kvality zdravotnické péče a přispívá k optimalizaci léčby.

2. 12. 1. 5. Další možnosti vyjádření spotřeby

V komerčních analýzách se používá i hodnocení počtu spotřebovaných balení, tento údaj má však velmi omezenou a nízkou vypovídající hodnotu a pro odborné medicínské hodnocení se nepoužívá.

K hodnocení kvality farmakoterapie se používá předepisovaná denní dávka (PDD), která je průměrem skutečných dávek, použitých v léčbě u konkrétní skupiny pacientů. (Perlík F, 1999)

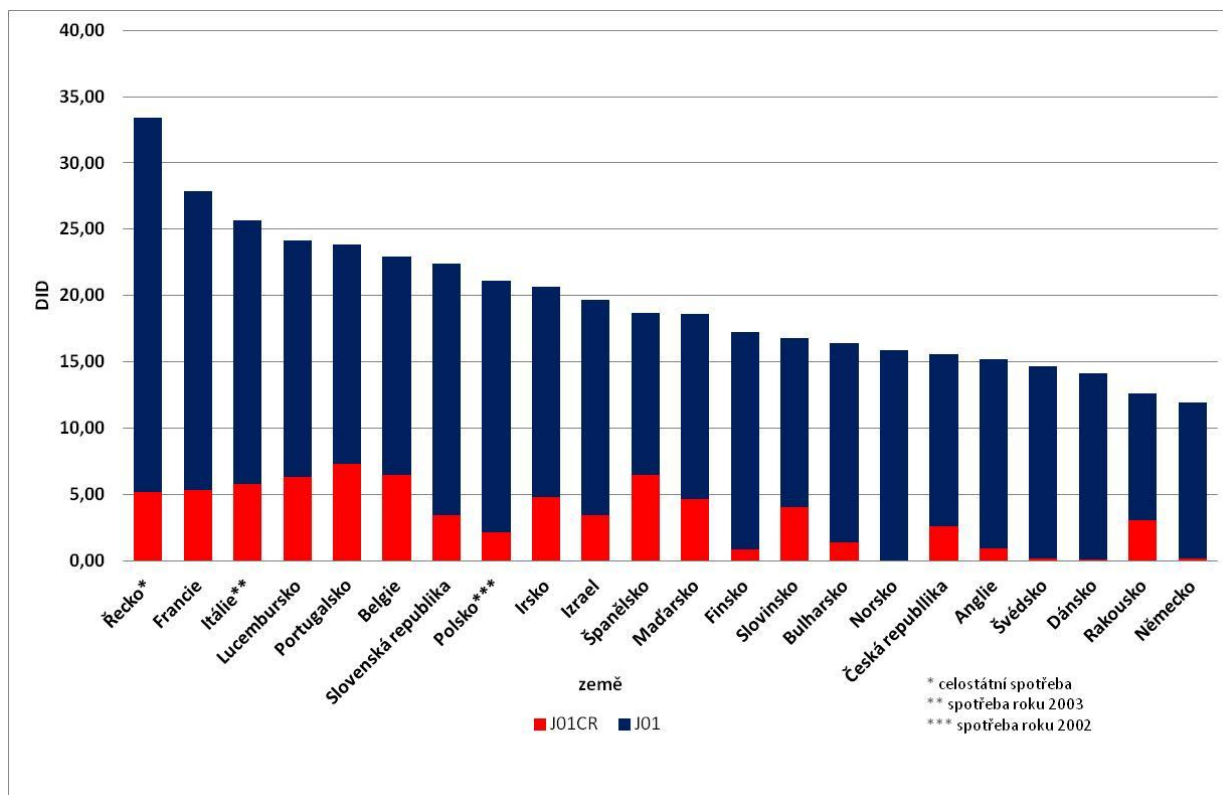
2. 13. Projekty zabývající se hodnocením spotřeby antibiotik

2. 13. 1. ESAC

ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) je evropský projekt zabývající se sběrem dat spotřeby antibiotik, antivirotik a antimykotik. Projekt je koordinován univerzitou v Antverpách v Belgii a zahrnuje celkem 34 respondentů - zemí včetně všech zemí Evropské Unie. Česká republika je samozřejmě také členem. Projekt začal nejdříve shromažďovat data o spotřebě léčivých přípravků mimo nemocnice, teprve v posledních letech se začaly sbírat i data o spotřebě lůžkových zařízeních jednotlivých států. Metodika studia spotřeby antibiotik v nemocnicích je složitější a často je nejednotná v jednotlivých státech, proto je zde situace složitější.

Při hodnocení celkové spotřeby antibiotik mimo nemocnice v Evropě je zřejmé, že vyšší spotřebu mají obecně země jižní Evropy. Nejvyšší spotřebu vykazuje Řecko, následuje spotřeba antibiotik v Itálii, ve Francii a v Lotyšské republice. Spotřeba v ČR, Polsku, Slovenské republice, Finsku, Španělsku je poloviční oproti spotřebě v Řecku. Nejnižší spotřebu v rámci Evropy vykazují Německo, Rakousko a Velká Británie (Elseviers MM, 2007; Ferech M, 2006). Data jsou uvedena v Grafu č. 1.

Graf č. 1 Mimonemocniční celková spotřeba antibakteriálních látek pro systémové užití a antibiotik z ATC skupiny J01CR v roce 2004 ve vybraných zemích v DID (počet DDD na 1000 obyvatel a den)



Údaje o spotřebě antibiotik ze skupiny J01CR v nemocnicích jsou k dispozici pouze v některých státech zapojených do projektu ESAC. V těchto zemích se spotřeba skupiny J01CR během sledovaného období od roku 1998 do roku 2008 výrazně nemění. Nejnižší spotřebu vykazují severské státy Norsko, Finsko a Dánsko. Malta, Francie a Belgie jsou státy, které vykazují vyšší spotřebu potencovaných penicilinů v nemocnicích (Vander Stichele RH, 2006).

Více dat je k dispozici pro studium spotřeby potencovaných penicilinů mimo nemocnice. Nižší spotřebu potencovaných penicilinů v ambulantní praxi vykazují opět severské státy Norsko, Finsko, Dánsko, Švédsko, ale také Německo, Holandsko a Anglie. Spotřeba potencovaných penicilinů v těchto zemích je konstantní mimo Holandska, kde pozorujeme nárůst spotřeby.

Průměrná spotřeba potencionovaných penicilinů mimo nemocnice je v České republice a okolních státech v Rakousku, Slovensku, Polsku, Slovinsku, Maďarsku, ale také v Bulharsku a na Islandu. Vývoj spotřeby v těchto státech má lehce rostoucí charakter.

Nejvyšší spotřebu potencionovaných penicilinů navíc s rostoucím trendem vykazují státy jižní Evropy Španělsko, Portugalsko, Řecko, Itálie, Chorvatsko, ale také Francie, Belgie, Irsko a Lucembursko.

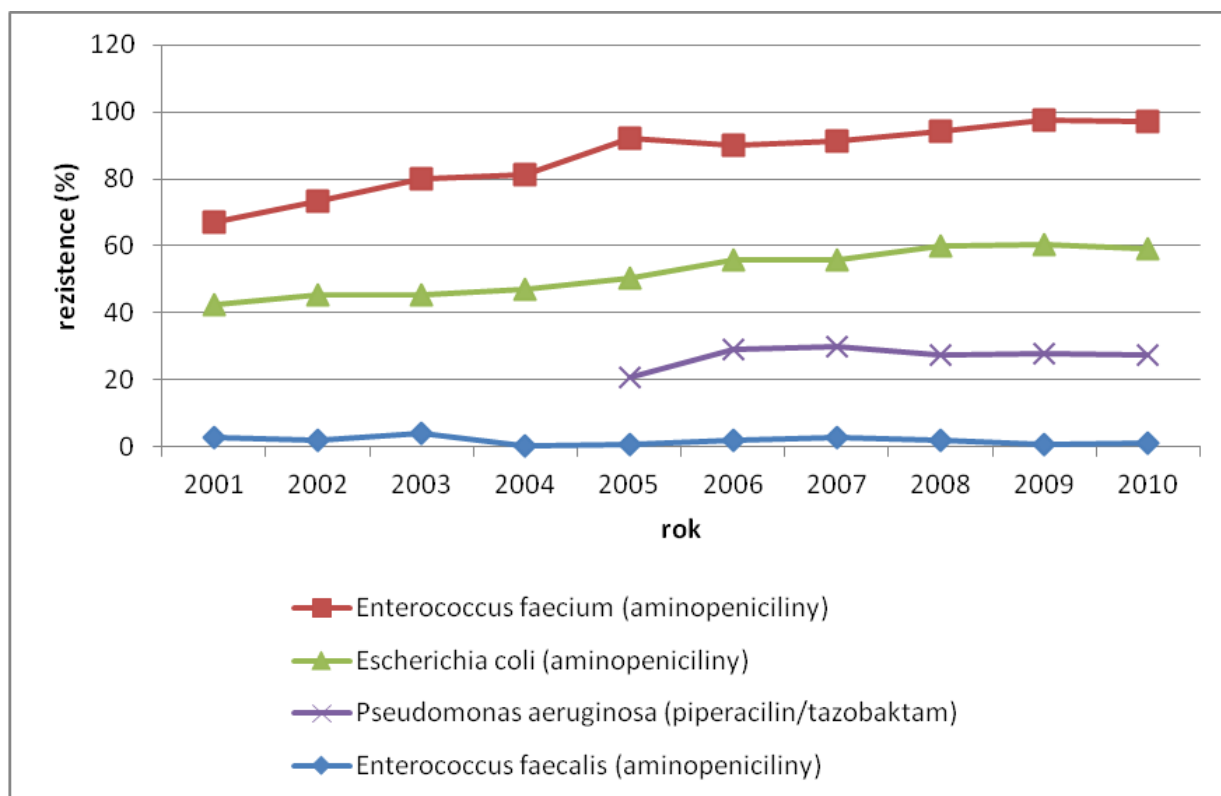
2. 13. 2. EARS-Net

EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) je systém, který poskytuje mimo jiné i data o antimikrobiální rezistenci vybraných bakteriálních kmenů v rámci Evropy. Na systému se podílí 33 zemí. Systém EARS-Net poskytuje data pro analýzu korelace mezi spotřebou antimikrobních látek a úrovní rezistence. V rámci systému EARS-Net se testují jen vybrané bakteriální kmeny a antibiotika.

Jedním z kritických faktorů vzniku rezistence je celková spotřeba antibiotik. Patří sem vliv antibiotik používaných nejen v humánní medicíně, ale i veterinární medicíně či krmivářské průmyslu a svůj nezanedbatelný vliv mají i antibiotika obsažená v potravinách.

Pro skupinu antibiotik, která je předmětem této práce, se v rámci projektu EARS-Net testují kmeny *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* k ampicilinu. Teprve v nedávné době bylo zavedeno testování *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacilinu s tazobaktamem. U všech bakteriálních kmenů je zřetelný nárůst rezistence. Vývoj rezistence vybraných bakteriálních kmenů je znázorněn v Grafu č. 2.

Graf č. 2 Vývoj rezistence kmenů *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* k ampicilinu a *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacilinu s tazobaktamem v uvedeném období dle EARS-net databáze v České republice v procentech



Je obtížné prokázat korelaci mezi spotřebou daného antibiotika a nárůstem nebo vznikem rezistence. Jedná se o složitý vzájemný vztah, který většinou ovlivňuje i časový posun mezi používáním antibiotika a vznikem nebo nárůstem rezistence.

2. 13. 3. ABS International

Projekt ABS international (AntiBiotik Strategies) se zabývá implementací antibiotické strategie v nemocnicích. Projekt vznikl v září 2006, je podporován Evropskou Unií a má prozatím 9 členů (www.abs-international.eu).

2. 14. Korelace mezi spotřebou antibiotik a vývojem rezistence

Je prokázáno, že používání antibiotik ovlivňuje vznik, vývoj a nárůst rezistence, ale přímou souvislost mezi spotřebou konkrétních antibiotik a vývojem rezistence není jednoduché prokázat. Na jedné straně je nedostatek dat o spotřebě antibiotik nebo jsou data nejednotná a na druhé straně na vývoj rezistence má vliv i celá řada dalších faktorů (Obrázek č. 3) a je obtížné tyto faktory a jejich vliv od sebe exaktně oddělit a prokázat příčinné souvislosti. Na vývoji bakteriální rezistence se podílejí i další faktory, které souvisí s lidskou činností: socioekonomické faktory, celkový pohyb lidí a potravin, transport pacientů mezi zdravotnickými zařízeními a v rámci jednoho zařízení mezi jednotlivými odděleními, compliance pacientů, nesprávné používání antibiotik např. na virové infekce, antibiotická politika, hygienická opatření atd. (Pittet D, 2004; Hawkey PM, 2009). Svoji roli mají i vlivy, které s lidskou činností nesouvisí a jsou dané specifickými vlastnostmi bakteriálních kmenů a vlastnostmi antibiotik (dávkování a délka antibiotické léčby, klonální šíření bakteriální rezistence, zkřížený selekční tlak antibiotik, rezidua antibiotik v okolí). Navíc vztah mezi spotřebou antibiotika a objevením se rezistence k bakteriálnímu kmenu může mít časové zpoždění (Erdeljić V, 2011). Cílem této práce není zhodnotit všechny vlivy na vývoj rezistence, ale zaměřit se pouze na vliv antibiotik ze skupiny potencovaných penicilinů.

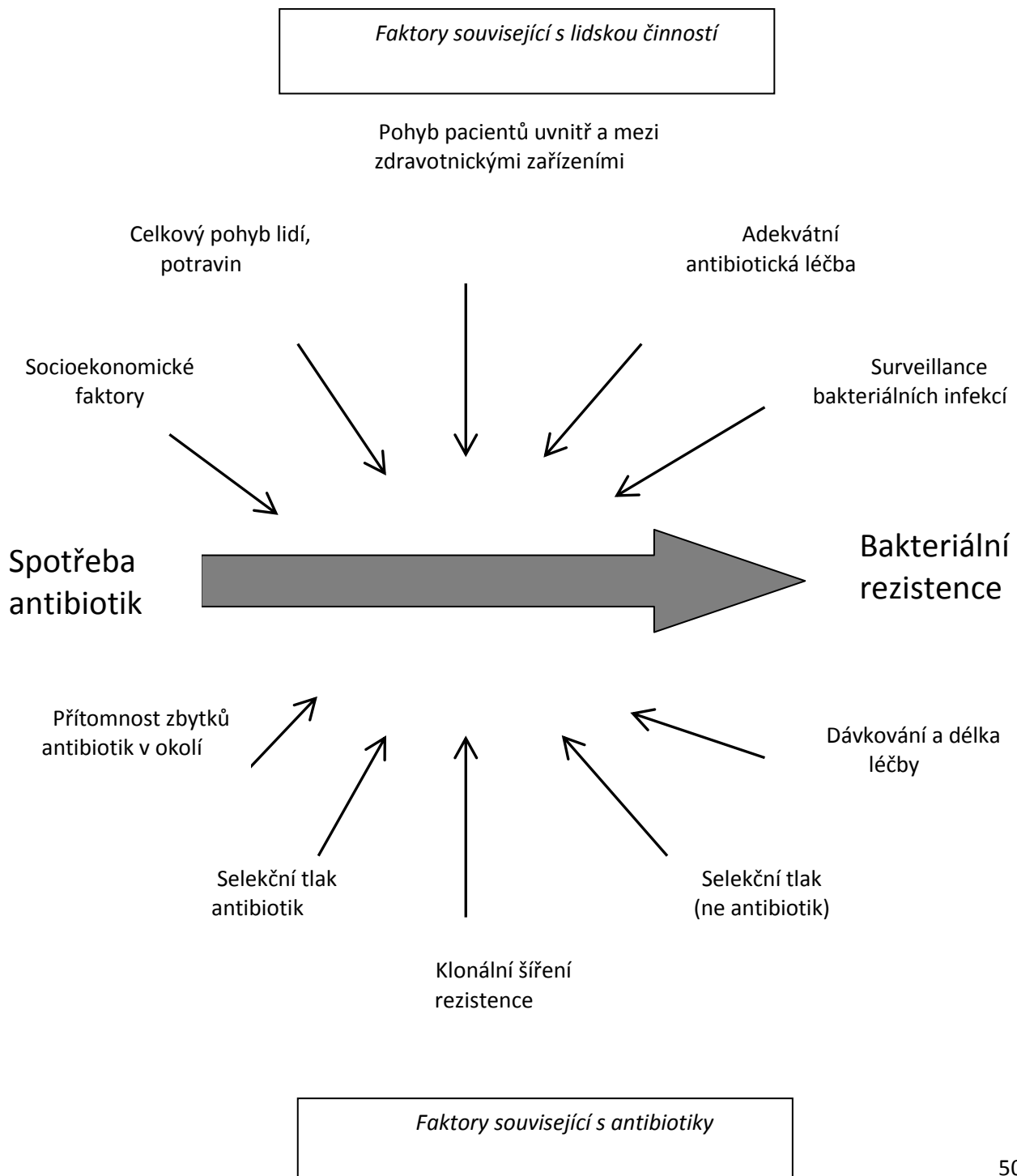
Obecně lze konstatovat, že větší riziko vzniku a vývoje rezistence sebou nese podávání širokospektrých antibiotik než antibiotik s úzkým spektrem. Při podávání širokospektrých antibiotik je riziko kolonizace bakteriemi rezistentními k empirické terapii 18x vyšší než při podávání úzkospektrých látek (de Man P, 2000).

Také je prokázán vliv nesprávného dávkování a délky antibiotické léčby na vývoj rezistence. Podávání perorálních betalaktamových antibiotik v nižší denní dávce, než je doporučeno a po delší než nezbytně nutnou dobu je provázeno zvýšeným rizikem výskytu kmenů penicilin rezistentních *Streptococcus pneumoniae* v porovnání s podáváním stejných antibiotik ve správné denní dávce a po kratší dobu (Barbosa TM, 2000; Baquero F, 2002).

Vliv jednotlivých skupin nebo dokonce přímo jednotlivých molekul antibiotik je naproti tomu dostupnými metodami již obtížné prokázat.

Problematické multirezistentní kmeny se dříve objevovaly pouze v nemocničním prostředí, dnes je to problém i v komunitě. Přehled problematických bakteriálních kmenů v komunitě i v nemocnici je uveden v Tabulce č. 8. Celá tato práce je více věnována situaci v nemocnicích.

Obrázek č. 3 Faktory ovlivňující vznik a vývoj bakteriální rezistence (Zdroj: Barbosa TM, 2000)



Tabulka č. 8 Přehled nejčastějších rezistentních kmenů v nemocnicích i v komunitě.

Nemocniční prostředí	Komunitní prostředí
Gramnegativní bakterie	
<i>Acinetobacter</i> sp.	<i>Escherichia coli</i>
<i>Citrobacter</i> sp.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Serratia marcescens</i>	
Grampozitivní bakterie	
VRE vancomycin rezistentní <i>Enterococcus</i> sp.	VRE (vancomycin rezistentní <i>Enterococcus</i> sp.)
Koaguláza negativní <i>Staphylococcus</i>	MRSA (methicilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>)
MRSA	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
VISA (vancomycin intermediate sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
VRSA (vancomycin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>)	<i>Streptococcus pyogenes</i>

2. 14. 1. Publikované studie spotřeby potencovaných penicilinů a jejich korelace s vývojem rezistence

Celková spotřeba potencovaných penicilinů tvoří významnou část antibiotické preskripce jak na lůžkových zařízeních, kde se jedná zejména o parenterální formy, také i v komunitě. Přesto je málo prací, které se věnují problematice spotřeby potencovaných penicilinů a korelace jejich spotřeby s nárůstem bakteriální rezistence.

Pro studium spotřeby antibiotik v nemocnicích je nesmírně důležité používat jednotnou metodiku (Kuster SP, 2008). Jedině jednotná metodika umožňuje porovnávat jednotlivé studie a srovnávat různé nemocnice mezi sebou - jedná se o tzv. benchmarking. Na základě tohoto benchmarkingu je možné vyhodnocovat úspěšnost antibiotické politiky nebo režimových hygienicko-epidemiologických opatření. V těchto studiích je vždy nutné detailně uvádět strukturu nemocnice, protože některá oddělení spotřebu antibiotik velmi výrazně zvyšují např. hematologická oddělení a jednotky intenzivní péče zejména chirurgických oborů a jiná naopak vykazují standardně nízkou spotřebu antibiotik. Důležité je vždy uvádět

přesnou definici lůžkodne (LD), aby se zabránilo duplicitám. Jako jeden LD se počítá den přijetí i den propuštění dohromady. Vysokou pozornost je třeba věnovat i jednotlivým DDD, které se mohou v průběhu času měnit. Specifická pozornost je věnována spotřebě antibiotik na dětských odděleních, někdy je zde výhodnější používat místo DDD den antibiotické léčby DOT (day of treatment) (Liem TB, 2010; Kuster SP, 2008).

2. 14. 1. 1. Zahraniční studie

Zahraniční studie se většinou věnují celkové spotřebě antibiotik v nemocnici a od roku 2000 jich byla publikována celá řada. V rámci této práce uvádím jen některé studie, které souvisí se sledováním spotřeby potencovaných penicilinů a korelací mezi spotřebou antibiotik a vznikem a vývojem bakteriální rezistence.

Spotřeba potencovaných penicilinů ATC skupiny J01CR ve všech prezentovaných studiích narůstá, rozdílné jsou absolutní hodnoty spotřeby této skupiny. Například ve všech veřejných nemocnicích v Dánsku celková spotřeba J01CR narostla mezi roky 2001 a 2007 téměř z nulové hodnoty na hodnotu blízkou se 3 DBD (Jensen US, 2009).

Naproti tomu spotřeba antibiotik z ATC skupiny J01CR ve sledovaném regionu v Itálii vzrostla od roku 2002 na 23,19 DBD v roce 2004, což představuje 40% nárůst a absolutní navýšení o 6,57 DBD. Přičemž nárůst celkové spotřeby antibiotik v daném období byl o 18%. Trend je tedy velmi podobný jako v Dánsku, ale absolutní hodnoty spotřeby v Itálii jsou významně vyšší (Vaccheri A, 2008).

Objevení se a rozšíření kmenů *Klebsiella pneumoniae* s produkcí ESBL je přisuzováno častému používání respektive nadužívání cefalosporinů 3. generace zejména ceftazidimu (Patterson JE, 2001). V této prospektivní intervenční studii byl použit místo 3. generace cefalosporinů potencovaný penicilin piperacilin a tazobaktamem, jehož používání bylo provázeno snížením výskytu *Klebsiella pneumoniae* s produkcí ESBL (Patterson JE, 2001).

Velkým problémem je kmenů *Pseudomonas aeruginosa* rezistentních vůči karbapenemům. Některé studie prokázaly přímou souvislost mezi spotřebou fluorochinolonů a karbapenemů a výskytem karbapenem rezistentních *Pseudomonas aeruginosa* (Székely E, 2010).

Rozsáhlá práce se věnuje sledování spotřeby jednotlivých skupin antibiotik a korelaci s bakteriální rezistencí na 53 jednotkách intenzivní péče v Německu. V rámci tohoto programu SARI (Surveillance of Antibiotic use and Bacterial Resistance in Intensive Care Units) je sledována celková spotřeba penicilinů, které tvoří majoritu spotřeby antibiotik na JIP. Vývoj celkové spotřeby těchto antibiotik má stabilní charakter až na spotřebu karbapenemů, která se ve sledovaném období zdvojnásobila. Nárůst spotřeby karbapenemů byl pravděpodobně způsoben dramatickým nárůstem výskytu bakterií *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* rezistentních k 3. generaci cefalosporinů na JIP v období 2001 až 2008. Zvýšení spotřeby karbapenemů bylo spojeno s nárůstem výskytu *Klebsiella pneumoniae* s produkcí karbapenemázy a imipenem rezistentní kmenů *Acinetobacter baumannii*. Snížení spotřeby cefalosporinů 3. generace nevedlo ke snížení výskytu kmenů *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* s rezistencí k cefalosporinům 3. generace. Cefalosporiny 3. generace byly intervencí nahrazeny používáním zejména kombinace piperacilinu s tazobaktamem (Meyer E, 2009; Meyer E, 2010).

2. 14. 1. 2. České studie

Z českých prací, které se zabývají korelací mezi spotřebou antibiotik a vývojem rezistence v lůžkových zařízeních, je jich nejvíce věnováno vlivu spotřeby fluorochinolonů, cefalosporinů 3. generace a glykopeptidů. Vlivu potencovaných penicilinů na vývoj rezistentních bakteriálních kmenů se monotematicky nevěnuje žádná práce. Vliv potencovaných penicilinů je zmíněn vždy pouze okrajově. Od roku 1989 bylo publikováno celkem 8 prací, které se věnují dané problematice.

Byla prokázána přímá závislost mezi spotřebou fluorochinolonů a vývojem rezistence *Escherichia coli* k fluorochinolonům v komunitě i v nemocnici; v nemocnici se dokonce jedná o závislost statisticky významnou (Urbánek K, 2005).

Významný nárůst spotřeby fluorochinolonů byl zaznamenán ve FN Hradec Králové v letech 1989 až 1995. Spotřeba ciprofloxacinu a ofloxacinu zde narostla významně z 2,82 DDD v roce 1992 na 52,16 DDD v roce 1995. Ve stejném období narostla značně i rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k ofloxacinu z 3 % na 38 % a *Serratia marcescens* z 13 % na 30 % (Vlček J, 1997).

Dále byla prokázána statisticky i klinicky významná korelace mezi spotřebou 3. generace cefalosporinů a výskytem *Klebsiella pneumoniae* ESBL pozitivní ve FN Olomouc (Urbánek K, 2007).

Ve FN Olomouc na hematologickém oddělení byla prokázána přímá statisticky významná závislost dle Pearsonovy korelace mezi spotřebou glykopeptidů, cefalosporinů 3. generace a výskytem vankomycin rezistentních enterokoků (Kolář M, 2006).

Rozsáhlá práce věnovaná selekčnímu tlaku antibiotik a vývoji bakteriální rezistence ve FN Olomouc v letech 1994 a 1998 prokázala významný selekční tlak cefalosporinů 3. generace a jeho vliv na výskyt ESBL pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae*. Byla prokázána i přímá závislost mezi spotřebou fluorochinolonů a vývojem rezistence bakterií k nim. Naopak nebyl prokázán vliv spotřeby potencionovaných penicilinů (amoxicilinu v kombinaci s kyselinou klavulanovou a ampicilinu v kombinaci se sulbaktamem) a aminoglykosidů (amikacinu) na vývoj bakteriální rezistence vůči těmto antibiotikům (Kolář M, 2001).

Dvouleté sledování spotřeby cefalosporinů 3. generace, aminoglykosidů a ciprofloxacinu na jednotkách intenzivní péče FN Hradec Králové prokázalo přímou a statisticky významnou korelaci mezi spotřebou ciprofloxacinu a rezistencí *Enterobacter spp.* (Šleszarová P, 2000).

Prokázala se přímá souvislost mezi spotřebou amikacinu a ceftazidimu ve FN Hradec Králové v období od roku 1992 do roku 1997 a vývojem rezistence *Pseudomonas aeruginosa* (Viček J, 2000).

Významnou roli při sledování spotřeby antibiotik a vývoje rezistence mohou mít i nemocniční informační systémy (NIS), které lze využít pro studium spotřeby, nákladů na antibiotika a bakteriální rezistence. Retrospektivní sledování spotřeby antibiotik v letech 2000 až 2004 v nemocnici III. typu právě pomocí NIS po zavedení restriktivní antibiotické politiky prokázalo celkové snížení nákladů o 31 % (Mach R, 2007).

3. CÍL PRÁCE

3.1 Cíl výzkumné práce

Cílem mé práce bylo:

1. Vyhodnotit spotřebu potencovaných penicilinů v České republice v letech 1997 – 2011 a vývoj nákladů na tato antibiotika. Zhodnotit význam těchto látek v celkové spotřebě antibiotik v ČR.
2. Vyhodnotit spotřebu potencovaných penicilinů ve Fakultní nemocnici Olomouc (FN OL) v letech 1997 – 2011 a vývoj nákladů na tato antibiotika. Zhodnotit význam těchto látek v celkové spotřebě antibiotik v této typické nemocnici fakultního typu.
3. Zhodnotit vztah rezistence vybraných bakteriálních patogenů ke spotřebě potencovaných penicilinů ve Fakultní nemocnici Olomouc.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4. 1. Metodika

4. 1. 1. Hodnocení spotřeby antibiotik

Pro hodnocení spotřeby antibiotik byla použita standardní metodika pro studie spotřeby léčiv typu DUR - Drug Utilization Review (Hennessy S, 2005; Kořístková B, 2006). Údaje o spotřebě antibiotik (skupina J01 – antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci) v letech 1997 - 2008 byly získány z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a v letech 2009 – 2011 ze systému AISLP. Spotřeba byla vyjádřena v definovaných denních dávkách (DDD) dle ATC/DDD systému doporučeného Světovou zdravotnickou organizací platného v roce 2009 (WHO, 2009). K vytvoření časových řad byly použity údaje v DDD přepočtené na 1000 obyvatel a den (DID).

Data o spotřebě antibiotik ve FN Olomouc v období 1997 – 2011 byla získána ze systému Databáze spotřeb a nákladů na léčivé přípravky Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Definované denní dávky pro jednotlivá antibiotika byly vyjádřeny v absolutní roční spotřebě (DDD) a v relativní roční spotřebě antibiotik určené počtem definovaných denních dávek na 100 lůžkodnů (DDD/100ld).

4. 1. 2. Hodnocení nákladů na antibiotika

Absolutní náklady na léčivé přípravky byly vyjádřeny v českých korunách (Kč) v průměrných propočtových cenách (ORC). Relativní hodnota nákladů byla určena náklady na 100 lůžkodnů (Kč/100ld). Do skupiny potencovaných penicilinů jsme zařadili skutečně spotřebovávané léčivé přípravky z ATC skupiny J01CR – amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbaktam, sultamicilin, piperacillin/tazobaktam a tikarcilin/kyselina klavulanová (Tabulka č. 9).

4. 1. 3. Stanovování citlivosti bakteriálních patogenů k antibiotikům

Údaje o bakteriální rezistenci byly získány z Ústavu mikrobiologie FN Olomouc. Bakteriální kmeny byly izolovány z klinických materiálů pacientů hospitalizovaných během období let 1997 – 2011 ve FN Olomouc. Identifikace byla

Tabulka č. 9 Přehled používaných účinných látek ve skupině J01CR a jejich definované denní dávky (DDD)

<i>ATC kód</i>	<i>generický název</i>	<i>aplikační cesta</i>	<i>DDD</i>
<i>J01CR01</i>	<i>ampicilin/sulbaktam</i>	<i>parenterálně</i>	<i>1,5 g</i>
<i>J01CR02</i>	<i>amoxilin/kyselina klavulanová</i>	<i>per os</i>	<i>1 g</i>
		<i>parenterálně</i>	<i>3 g</i>
<i>J01CR04</i>	<i>sultamicilin</i>	<i>per os</i>	<i>2 g</i>
<i>J01CR05</i>	<i>piperacilin/tazobaktam</i>	<i>parenterálně</i>	<i>14 g</i>
<i>J01CR03</i>	<i>tikarcilin/kyselina klavulanová</i>	<i>parenterálně</i>	<i>15 g</i>

provedena pomocí standardních mikrobiologických postupů a za pomoci automatizovaného identifikačního systému Phoenix (Becton Dickinson, USA).

Citlivost k antibiotikům byla stanovena standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST (EUCAST 1997, 2011). K protokolované kontrole kvality byly použity referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

K fenotypové detekci širokospektrých beta-laktamáz byly použity příslušné fenotypové testy a výsledky byly v případě potřeby potvrzovány průkazem genů kódujících uvedené enzymy (Htoutou-Sedlakova M., 2011; Chroma M., 2010).

4. 1. 4. Statistické hodnocení

Vztah mezi četností kmenů rezistentních k danému antibiotiku a spotřebou antibiotik potenciálně vykazujících selekční tlak byl analyzován lineární regresní analýzou pomocí Spearmanovy korelace. Statistická významnost byla stanovena pro $p < 0,05$.

5. VÝSLEDKY

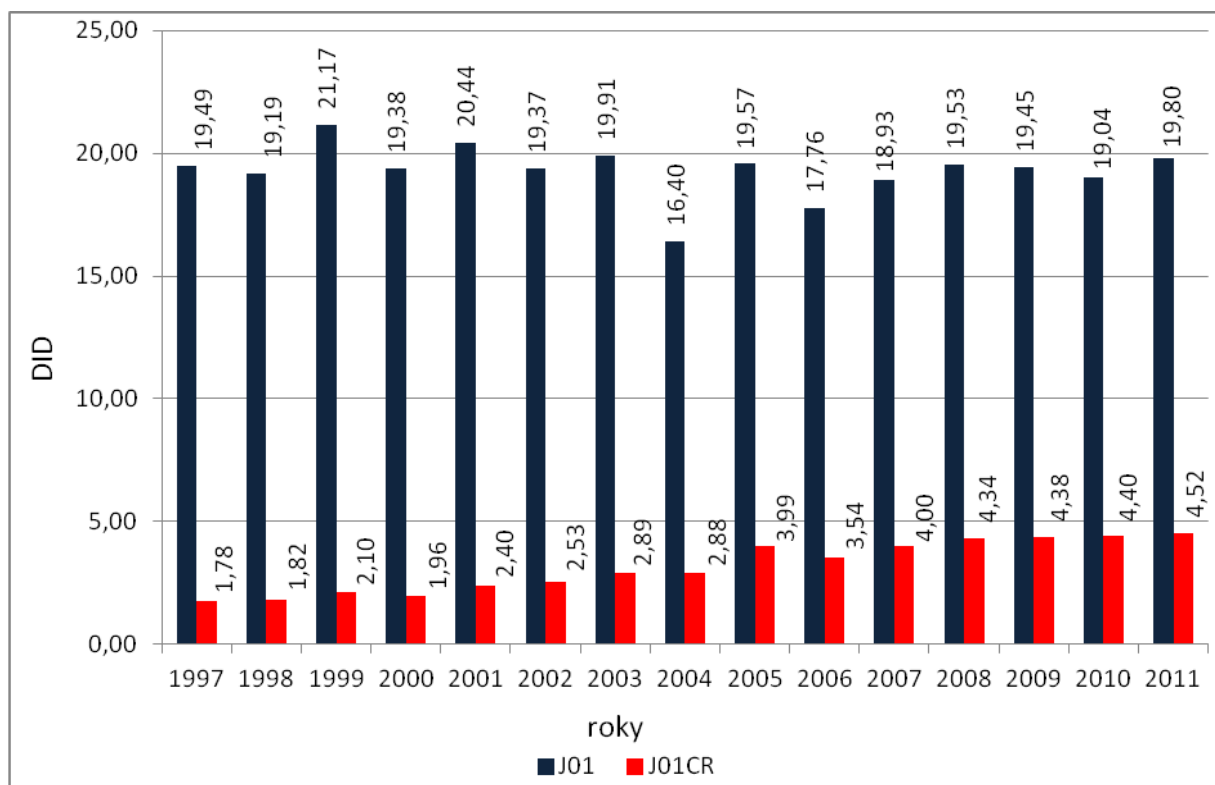
5. 1. Vývoj spotřeby a nákladů na potencované peniciliny v ČR

5. 1. 1. Spotřeba

V roce 1997 bylo v ČR spotřebováno 19,49 DID antibiotik, v roce 2011 to bylo 19,80 DID. Ve sledovaném období byla nejvyšší spotřeba 21,17 DID v roce 1999 a naopak nejnižší spotřeba byla v roce 2004 - 16,40 DID. Celková spotřeba antibiotik poklesla ve sledovaném 15 letém období celkem 6x: v roce 1998 představoval pokles -0,3 DID, v roce 2000 -1,79 DID, v roce 2002 -1,07 DID, největší pokles je v roce 2004 -3,51 DID, v roce 2006 pak -1,81 DID a v roce 2010 -0,41 DID. Celková spotřeba antibiotik v České republice je znázorněna v Grafu č. 3 a hodnoty spotřeby pro jednotlivé účinné látky ze skupiny potencovaných penicilinů jsou uvedeny v Tabulce č. 10.

Spotřeba potencovaných penicilinů byla v roce 1997 1,78 DID a stoupla na nejvyšší hodnotu, 4,52 DID, v roce 2011. Nejvyšší meziroční nárůst spotřeby potencovaných penicilinů byl v roce 2005, spotřeba vzrostla o 1,11 DID na 3,99 DID. Ve stejném roce vzrostla celková spotřeba antibiotik o 3,17 DID na 19,57 DID, jedná se také o nejvyšší meziroční nárůst celkové spotřeby antibiotik ve sledovaném období. Spotřeba potencovaných penicilinů ve sledovaném období narůstá, k minimálnímu poklesu spotřeby došlo jen v roce 2000 o -0,04 DID, v roce 2004 o -0,01 DID a v roce 2006 se jednalo o největší pokles o -0,45 DID. Nejmenší nárůst spotřeby potencovaných penicilinů byl zaznamenán v roce 2010, spotřeba vzrostla jen o 0,02 DID. Podíl spotřeby potencovaných penicilinů na celkové spotřebě antibiotik se stále zvyšuje, od roku 1997 do roku 2011 se zvýšil z 9,1 % na 23,3 %.

Graf č. 3 Vývoj spotřeby celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/1 000 obyvatel/den (DID)



5. 1. 2. Náklady

Celkové náklady na antibiotika v roce 1997 činily 2,5 miliardy Kč a stejné náklady jsou i v roce 2011. Nejvyšší celkové náklady na antibiotika byly v roce 2009 a činily téměř 2,9 miliardy Kč a nejnižší náklady, 2,3 miliardy Kč, byly v roce 2000.

Náklady na potencované peniciliny vzrostly ze 475 milionů Kč v roce 1997 na 706 milionů Kč v roce 2008, kdy byly náklady na antibiotika nejvyšší ve sledovaném období, poté poklesly na 669 milionů Kč v roce 2011. Nejvyšší meziroční nárůst; o 124 milionů Kč, byl zaznamenán v roce 2005. Vývoj nákladů celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice od roku 1997 do roku 2011 je znázorněn v Grafu č. 4.

Náklady na potencované peniciliny tvořily v roce 1997 18,8 % z celkových nákladů na antibiotika, do roku 2011 se podíl zvýšil na 26,4 %. Pozitivní statisticky významná korelace mezi náklady a spotřebou byla prokázána u skupiny potencovaných penicilinů $R = 0,9250$ na statisticky významné hladině významnosti (p

= 0,0005). U celkových nákladů a spotřeby nebyla statisticky významná závislost prokázána ($R = 0,3429$; $p = 0,1995$).

Vývoj nákladů na jednotlivé účinné látky ze skupiny potencovaných penicilinů je uveden v Tabulce č. 11. Největší podíl na spotřebě i nákladech má kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, jejíž spotřeba představovala v roce 1997 91,72 % celkové spotřeby skupiny potencovaných penicilinů a 97,17 % v roce 2011. Odpovídající podíly nákladů na přípravky s touto účinnou látkou tvořily 70,43 % v roce 1997 a 81,42 % v roce 2011.

Ve skupině J01CR je na druhém místě ve spotřebě kombinace ampicilin/sulbaktam a sultamicilin. V roce 1997 tvořila jejich spotřeba 7,85 % z celkové spotřeby skupiny J01CR a 2,46 % v roce 2011. Podíl spotřeby parenterální formy kombinace ampicilin/ sulbaktam k perorální formě sultamicilinu se ve sledovaném období změnil z 23,67 % v roce 1997 na 67,66 % v roce 2011.

V roce 1997 tvořily náklady na kombinaci ampicilin/sulbaktam a sultamicilin 17 % nákladů ve skupině potencovaných penicilinů a představovaly druhé místo v nákladech skupiny J01CR. Tento trend přetrvával až do roku 2003. V roce 2004 druhé místo v nákladech s 12,32 % začaly tvořit náklady na kombinaci piperacilin/tazobaktam a od této doby se situace nezměnila. Náklady na kombinaci piperacilin/tazobaktam tvořily 10,07 % a zaujímaly druhé místo i v roce 2011. Spotřeba kombinace piperacilin/tazobaktam je ve skupině potencovaných penicilinů nejnižší, v roce 1997 tvořila 0,42 % a v roce 2011 jen 0,37 %.

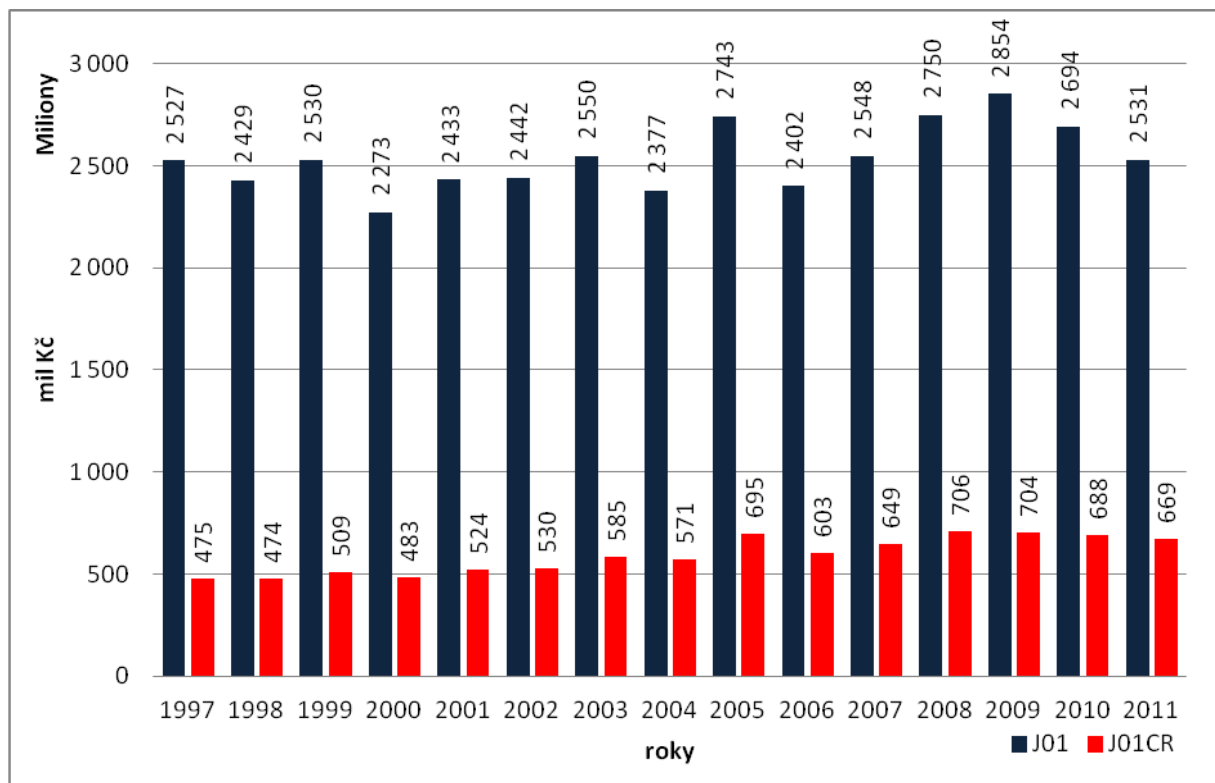
Tabulka č. 10 Spotřeba antibiotik ze skupiny J01CR v České republice

ATC kód	generický název	Spotřeba (DID - definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den)														
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
J01CR01	ampicilin/sulbaktam	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,05	0,05	0,06	0,07	0,08	0,04	0,09	0,08	0,08
J01CR02	amoxicilin/kys. klavulanová	1,63	1,68	1,96	1,82	2,24	2,37	2,74	2,76	3,84	3,41	3,86	4,19	4,24	4,27	4,39
J01CR03	tikarcilin/kys. klavulanová	0,00030	0,00048	0,00039	0,00031	0,00025	0,00109	0,00144	0,00057	0,00029	0,00024	0,00015	0,0001	0	0,0001	0
J01CR04	sultamicilin	0,106	0,090	0,084	0,077	0,098	0,083	0,073	0,054	0,066	0,049	0,044	0,041	0,039	0,037	0,036
J01CR05	piperacilin/tazobaktam	0,007	0,007	0,006	0,007	0,008	0,004	0,007	0,007	0,010	0,009	0,011	0,013	0,013	0,015	0,017
J01CR	potencované peniciliny	1,77	1,82	2,09	1,96	2,40	2,52	2,88	2,88	3,99	3,54	3,99	4,33	4,38	4,400	4,517
J01	celkem antibiotika	19,49	19,19	21,17	19,38	20,44	19,37	19,91	16,40	19,57	17,76	18,93	19,53	19,45	19,04	19,80

Tabulka č. 11 Náklady na antibiotika ze skupiny J01CR v České republice

ATC kód	Generický název	Náklady (mil. Kč)														
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
J01CR01	ampicilin/ sulbaktam	35,05	33,34	37,73	48,18	53,42	58,60	50,34	43,63	47,36	48,12	56,19	60,01	59,88	51,97	45,60
J01CR02	amoxicilin/ kyselina klavulanová	334,62	335,93	373,87	333,39	355,70	385,57	432,77	435,58	531,07	460,80	486,77	530,81	543,17	536,63	545,00
J01CR03	tikarcilin/ kyselina klavulanová	2,27	3,87	2,74	2,10	1,69	7,52	9,90	3,97	1,72	1,55	0,93	1,01	0	0,34	0
J01CR04	sultamicilin	45,70	38,34	35,14	31,47	39,72	33,20	26,77	17,29	19,35	14,65	14,03	12,91	12,33	10,83	11,41
J01CR05	piperacillin / tazobaktam	57,47	62,90	59,92	67,67	73,38	45,42	65,20	70,29	95,01	78,17	91,56	101,71	88,18	88,88	67,38
J01CR	potencované peniciliny	475,12	474,40	509,41	482,83	523,93	530,33	584,99	570,79	694,52	603,32	649,49	706,49	703,58	688,33	669,40
J01	celkem antibiotika	2 526,5 4	2 428,7 6	2 530,2 6	2 273,1 7	2 433,1 5	2 441,7 4	2 549,5 2	2 377,3 8	2 742,7 2	2 401,9 5	2 547,7 2	2 749,7 5	2 853,5 2	2 694,1 8	2 530,5 3

Graf č. 4 Vývoj nákladů celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice od roku 1997 do roku 2011 v milionech Kč

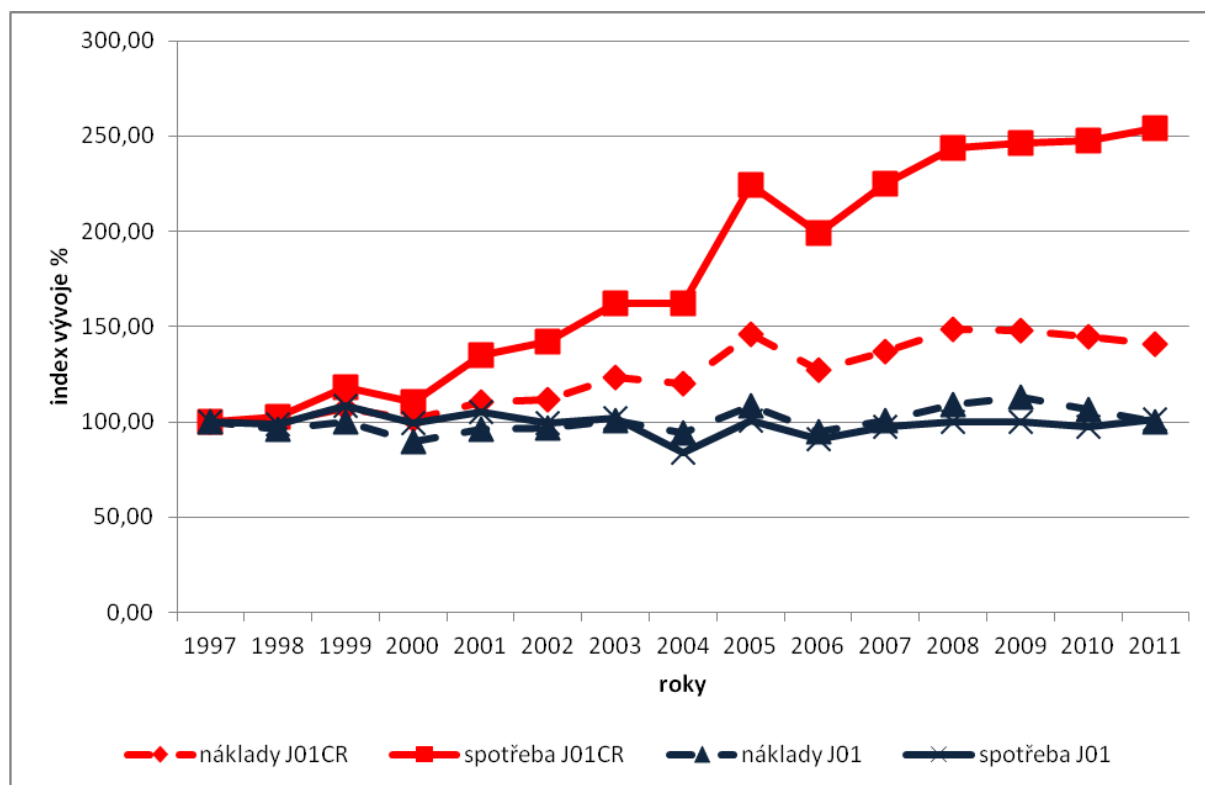


Trendy vývoje nákladů a spotřeby antibiotik celkově a potencovaných penicilinů jsou zachyceny v Grafu č. 5. Za 100 % jsou v grafu považovány hodnoty roku 1997.

Spotřeba potencovaných penicilinů vzrostla o 154 % a náklady pouze o 41 %.

Celková spotřeba antibiotik vzrostla jen o 2 % a náklady v roce 2011 byly téměř shodné s náklady roku 1997, respektive došlo k navýšení o 0,2 %.

Graf č. 5 Trendy vývoje spotřeby a nákladů antibiotik celkově (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice



5. 2. Vývoj absolutní spotřeby a nákladů na antibiotika celkově ve FN Olomouc

Celková absolutní spotřeba antibiotik ve FN Olomouc byla v roce 1997 206 tisíc DDD, zároveň se jedná o nejvyšší spotřebu v celém sledovaném období. Od roku 1997 absolutní spotřeba antibiotik klesala na nejnižší hodnotu 143 tisíc DDD v roce 2002, od této doby dochází opět k nárůstu až na 192 tisíc DDD v roce 2010. V roce 2011 absolutní spotřeba poklesla na 177 tisíc DDD.

Absolutní náklady na antibiotika ve FN Olomouc činily v roce 1997 28,5 mil Kč, nejnižších nákladů bylo dosaženo v roce 2002, 19,2 mil Kč, celkem došlo ke snížení o 9,3 mil Kč respektive o 33 %. Od roku 2002 náklady narůstají, nejvyšší náklady ve sledovaném období jsou dosaženy v roce 2009, 33,6 mil Kč. V roce 2011 se absolutní náklad podařilo snížit na 28,4 mil Kč a jsou tedy téměř stejní jako v roce 1997.

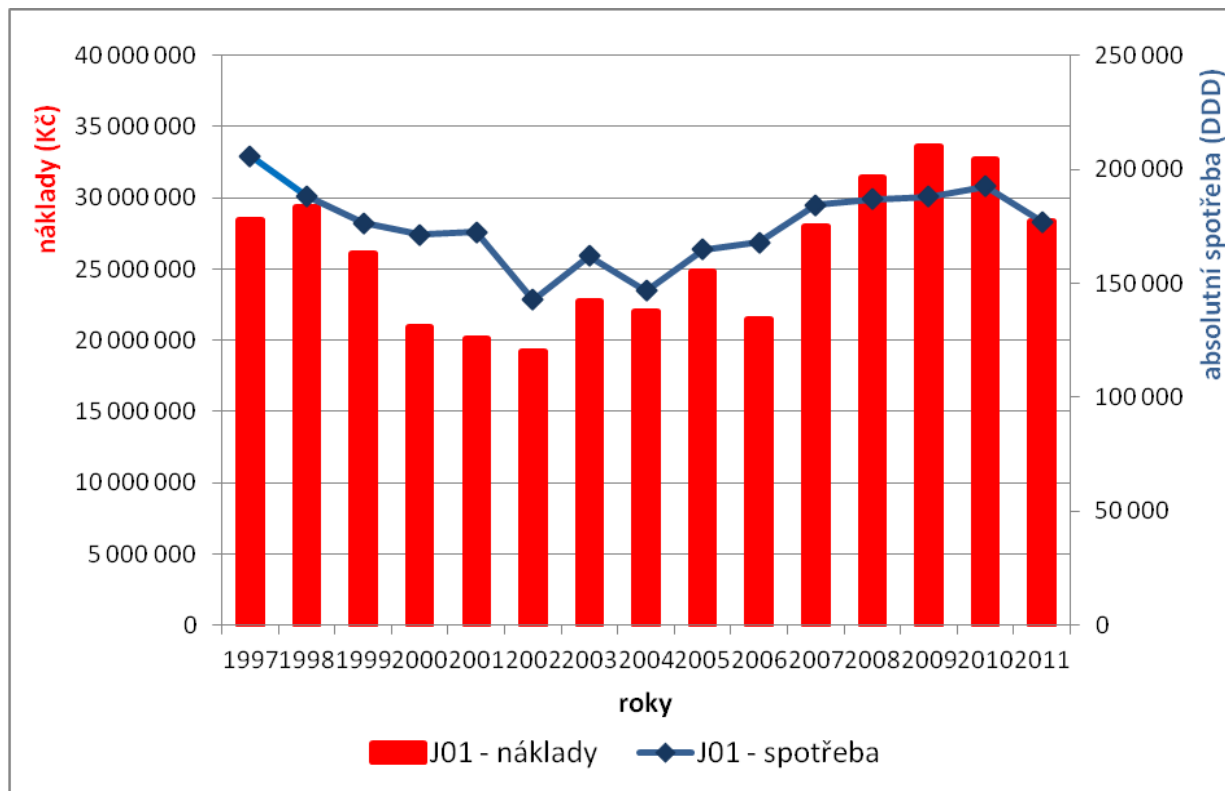
Vývoj celkové spotřeby a nákladů je znázorněn v Grafu č. 6.

Trendy vývoje absolutních spotřeb a nákladů na antibiotika celkově ve FN Olomouc jsou zachyceny v Grafu č. 7. Za 100 % jsou v grafu považovány hodnoty roku 1997.

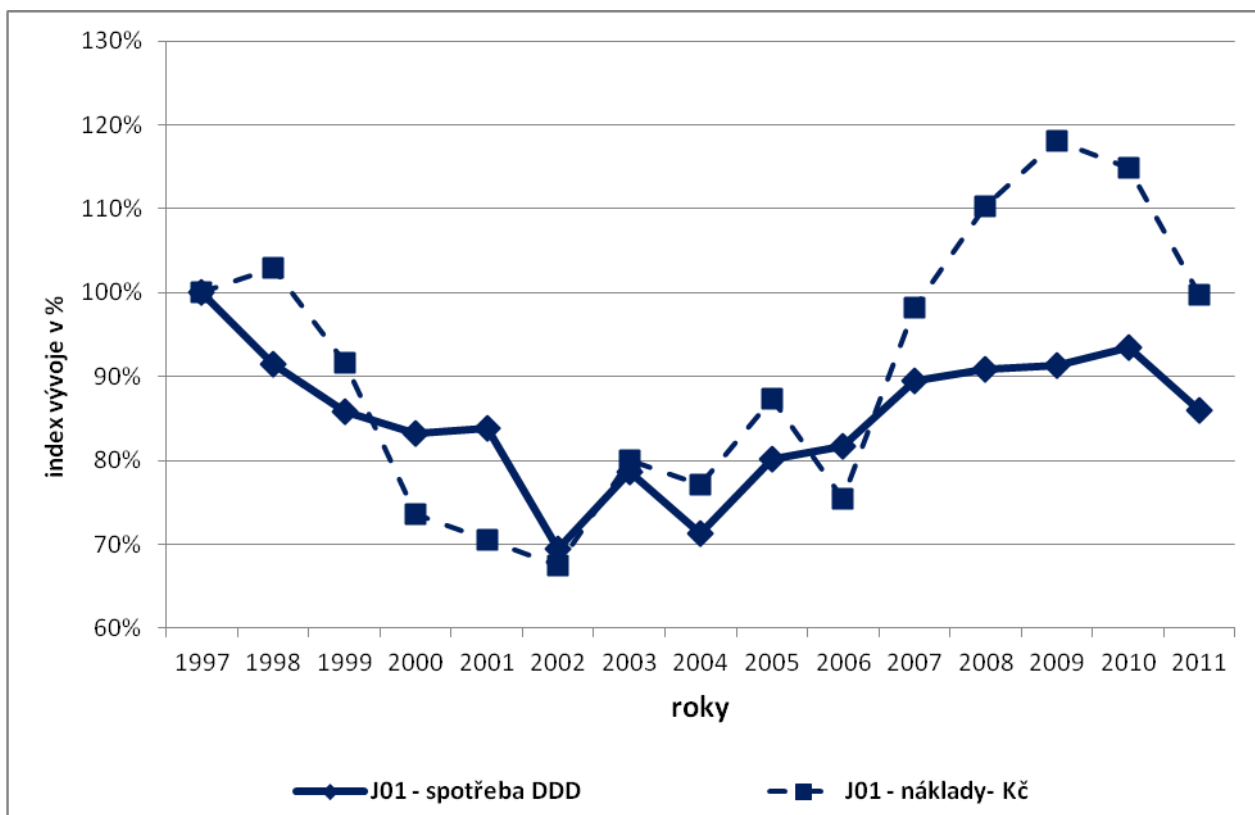
Celkově absolutní spotřeba všech antibiotik ve FN Olomouc vykázala ve sledovaném období pokles. Jestliže spotřeba všech antibiotik v roce 1997 je považována za 100 %, spotřeba v roce 2011 tvoří jen 86 %. Nejvíce spotřeba poklesla v roce 2002 a sice o - 30,6 %. Vývoj absolutních nákladů na antibiotika celkově měl také klesající charakter. Náklady se snižovaly od roku 1998 až do roku 2007; největší pokles proti nákladům roku 1997 byl zaznamenán v roce 2002, o - 32,6 %. Náklady v letech 2008, 2009 a 2010 jsou vyšší než náklady v roce 1997 a v roce 2011 jsou téměř stejné respektive nižší o - 0,3 %.

Při stejném hodnocení absolutních spotřeb potencovaných penicilinů, tvoří spotřeba v roce 2011 220 % spotřeby roku 1997.

Graf č. 6 Vývoj absolutní spotřeby a nákladů na antibiotika (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 – 2011



Graf č. 7 Trendy vývoje absolutní spotřeby a absolutních nákladů antibiotik celkově (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011



Celková absolutní spotřeba antibiotik v roce 1997 a v roce 2011 je znázorněna v Grafu č. 8.

Z celkové absolutní spotřeby antibiotik se z největší části spotřebovalo antibiotik ze skupiny penicilinových antibiotik (J01C) celkem 33 %. Tento podíl se během sledovaného patnáctiletého období zvýšil na 50 %.

Druhé místo v absolutní spotřebě v roce 1997 s celkem 23 % zaujímaly aminoglykosidy, podíl jejich spotřeby se snížil během 15 let téměř 4krát až na podíl pouhých 6 % v roce 2011.

12% podíl celkové absolutní spotřeby tvořila skupina jiných betalaktamových antibiotik (J01D), tento podíl se zvýšil na 17 % v roce 2011. Na spotřebě této skupiny se nejvíce podílí cefalosporiny 2. generace a karbapenemy (53 %, respektive 18 % v roce 2011).

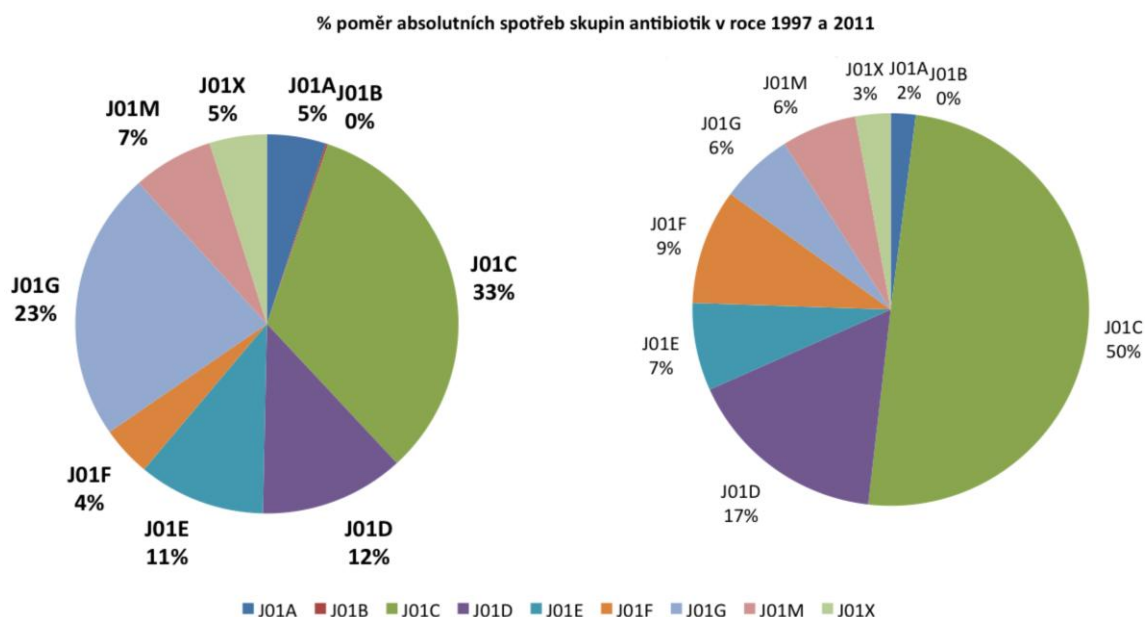
Absolutní spotřeba sulfonamidu a trimetoprimu činila v roce 1997 11 % a během sledovaného období klesla na 7 %.

Chinolonová antibiotika se v poměru k absolutní celkové spotřebě antibiotik používají téměř stejně. Poměr jejich absolutní spotřeby činil 7 % v roce 1997 a 6 % v roce 2011.

5% podíl na celkové absolutní spotřebě představovaly v roce 1997 antibiotika ze skupiny tetracyklinů (J01A) a ze skupiny jiných antibiotik (J01X). U obou skupin došlo ke snížení absolutní spotřeby, a sice na 2 % u tetracyklinů a na 3 % u skupiny jiných antibiotik.

Makrolidy, linkosamidy a streptograminy tvořily v roce 1997 jen 4 % celkové absolutní spotřeby, v roce 2011 se jejich podíl více jak zdvojnásobil až na 9 %.

Graf č. 8 Procentuální podíl na absolutní spotřebě skupin antibiotik v roce 1997 a v roce 2011 ve FN Olomouc



Celkové náklady na antibiotika v roce 1997 a v roce 2011 jsou znázorněny v grafu č. 9. Celých 41 % absolutních nákladů na antibiotika tvořily v roce 1997 náklady na skupinu jiných betalaktamových antibiotik, tento podíl se snížil na 33 % v roce 2011, přestože se zvýšil podíl skupiny J01D na absolutní spotřebě.

Na penicilinová antibiotika (skupina J01C) se vynaložilo v roce 1997 30 % absolutních nákladů a v roce 2011 již 35 %; současně více vzrostl podíl penicilinů na absolutní spotřebě o 17 %.

Náklady na antibiotika ze skupiny J01X (jiná antibakteriální léčiva) tvořily v roce 1997 10 % absolutních nákladů, stejný podíl má tato skupina i v roce 2011.

Podíl absolutních nákladů na chinolonová antibiotika (skupina J01M) poklesl o 1 %, ze 7 % v roce 1997 na 6 % v roce 2011.

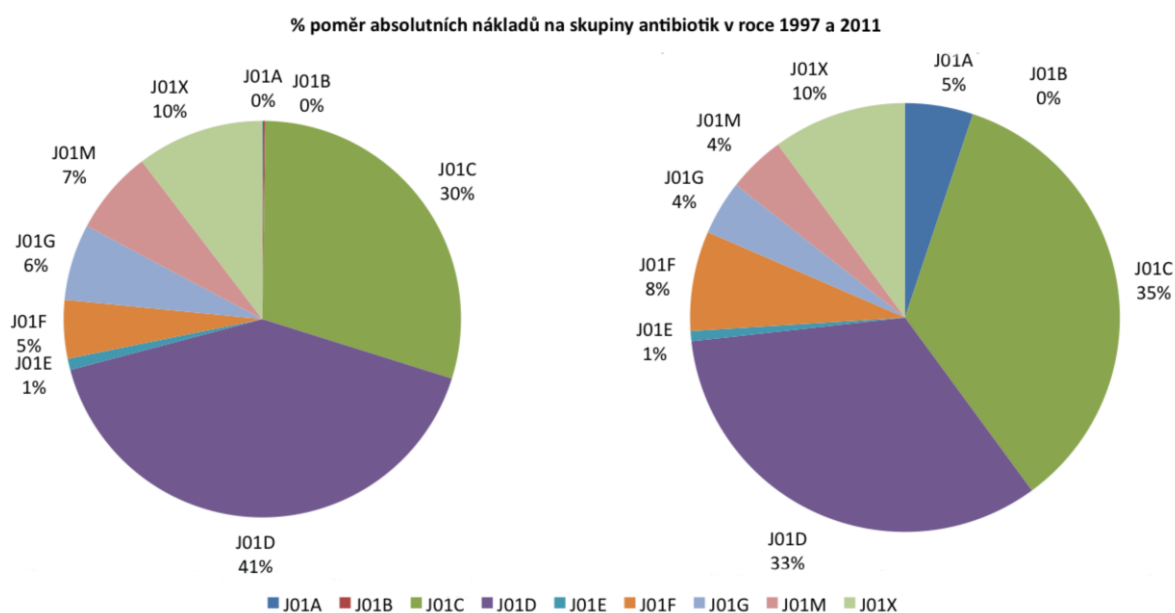
Aminoglykosidy se v roce 1997 podílely na absolutních nákladech ze 6 % a v roce 2011 jen ze 4 %. Podíl na absolutní spotřebě ve stejném období se snížil o 17 %.

Podíl absolutních nákladů na makrolidy, linkosamidy a streptograminy (skupina J01F) se zvýšil z 5 % v roce 1997 na 8 % v roce 2011, více se zvýšil podíl na absolutní spotřebě.

Skupina sulfonamidu a trimetoprimu tvořila 1 % nákladů v roce 1997 i v roce 2011.

Absolutní spotřeba a náklady na chloramfenikol (skupina J01B) tvoří jak v roce 1997 tak v roce 2011 podíl blízký se nulové hodnotě.

Graf č. 9 % podíl na absolutních nákladech skupin antibiotik v roce 1997 a v roce 2011 ve FN Olomouc

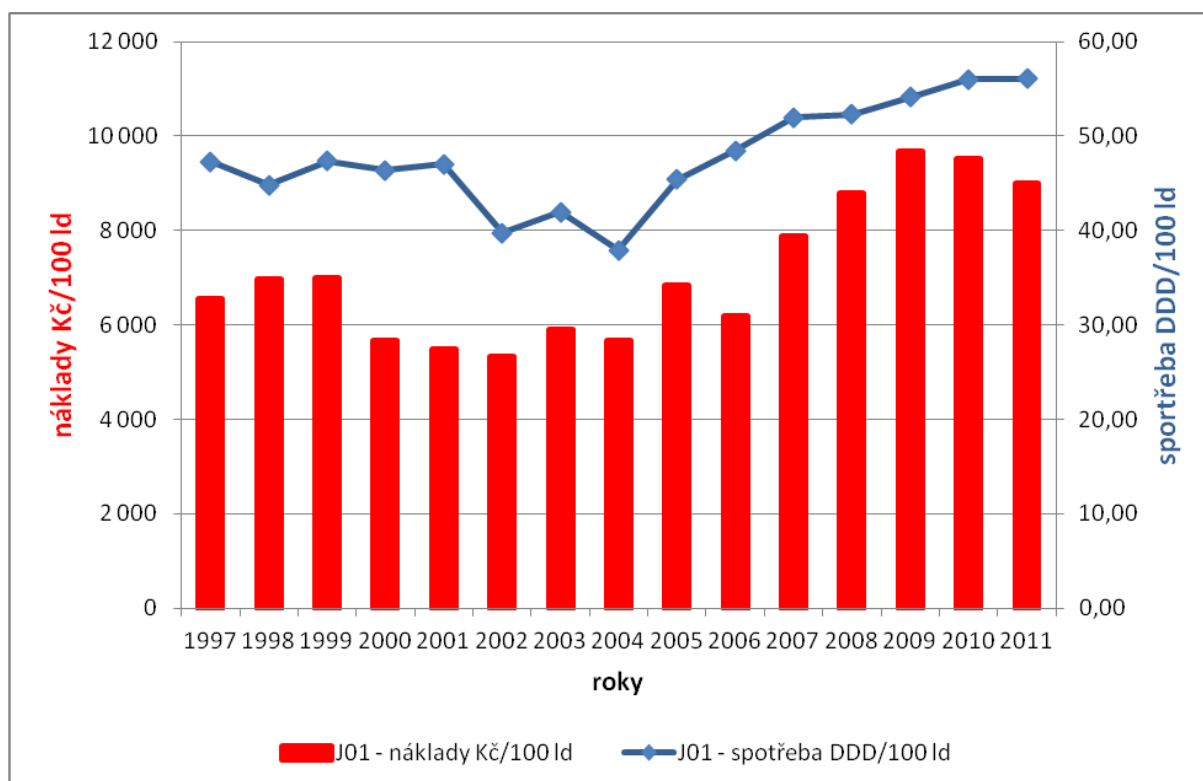


5. 3. Vývoj relativní spotřeby a nákladů na antibiotika celkově ve FN Olomouc

Relativní spotřeba všech antibiotik ve FN Olomouc byla v roce 1997 47,31 DDD/100 ld a poté se mírně snižovala až na minimální relativní spotřebu 37,92 DDD/100 ld v roce 2004. Od roku 2004 relativní spotřeba každoročně narůstá, v roce 2011 činí 56,09 DDD/100 ld.

Relativní náklady na všechna antibiotika se ve stejném období také nejprve mírně snížily z relativních nákladů 6 541 Kč/100 ld v roce 1997 na nejnižší hodnotu 5 335 Kč/100 ld v roce 2002. Nejvyšších relativních nákladů bylo dosaženo v roce 2009, 9 678 Kč/100 ld. V posledních dvou letech se relativní náklady daří mírně snižovat, v roce 2011 jsou relativní náklady na antibiotika 8 992 Kč/100 ld (Graf č. 10).

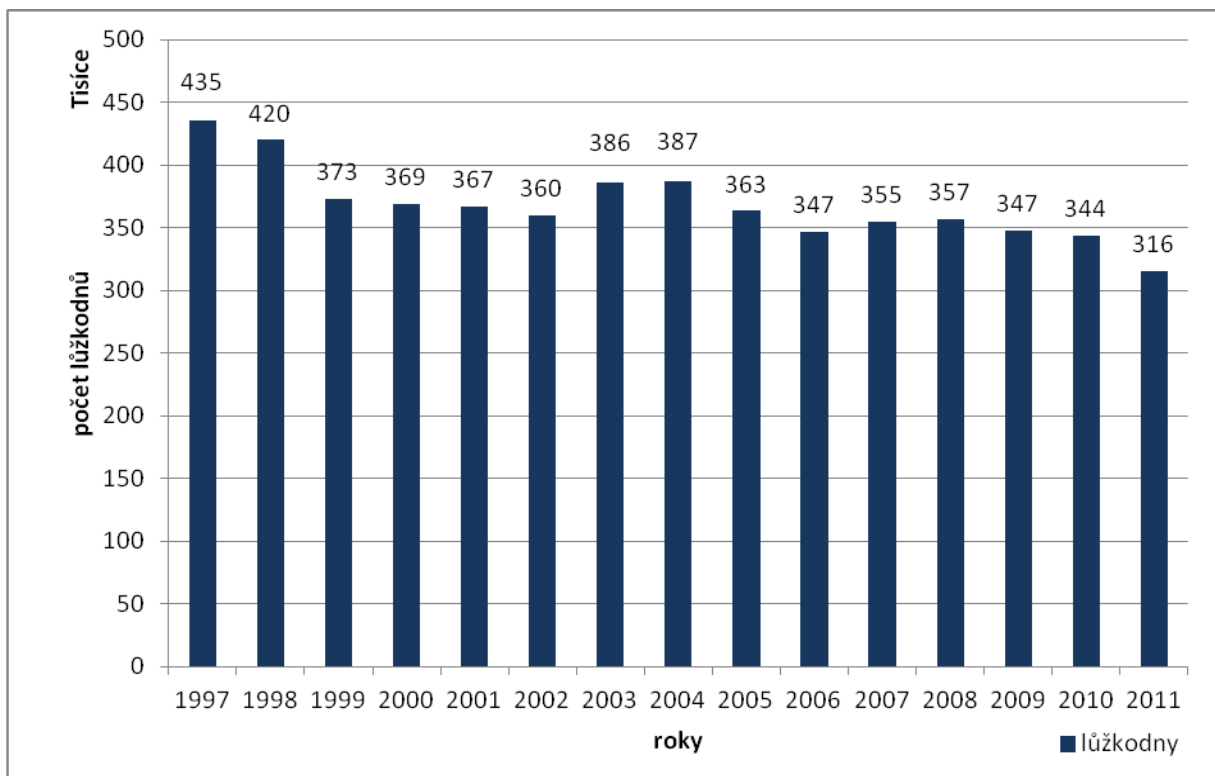
Graf č. 10 Vývoj relativní spotřeby a nákladů na antibiotika (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 – 2011



5. 4. Vývoj spotřeby a nákladů na potencované peniciliny ve FN Olomouc

Fakultní nemocnice Olomouc má celkem 50 pracovišť, která mají celkem 1 188 lůžek, z toho je 155 lůžek intenzivní péče. Ročně je v nemocnici hospitalizováno 47 000 pacientů, průměrná ošetrovací doba ve dnech je 7,4 (www.fnol.cz). Pro sledování spotřeby antibiotik je důležité sledovat vývoj počtu lůžkodnů. Ve sledovaném období se snížil počet lůžkodnů o 119 000, což představuje snížení počtu více jak o čtvrtinu, přesně o 27,5 % (Graf č. 11).

Graf č. 11 Vývoj počtu lůžkodnů (ld) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011



5. 4. 1. Spotřeba

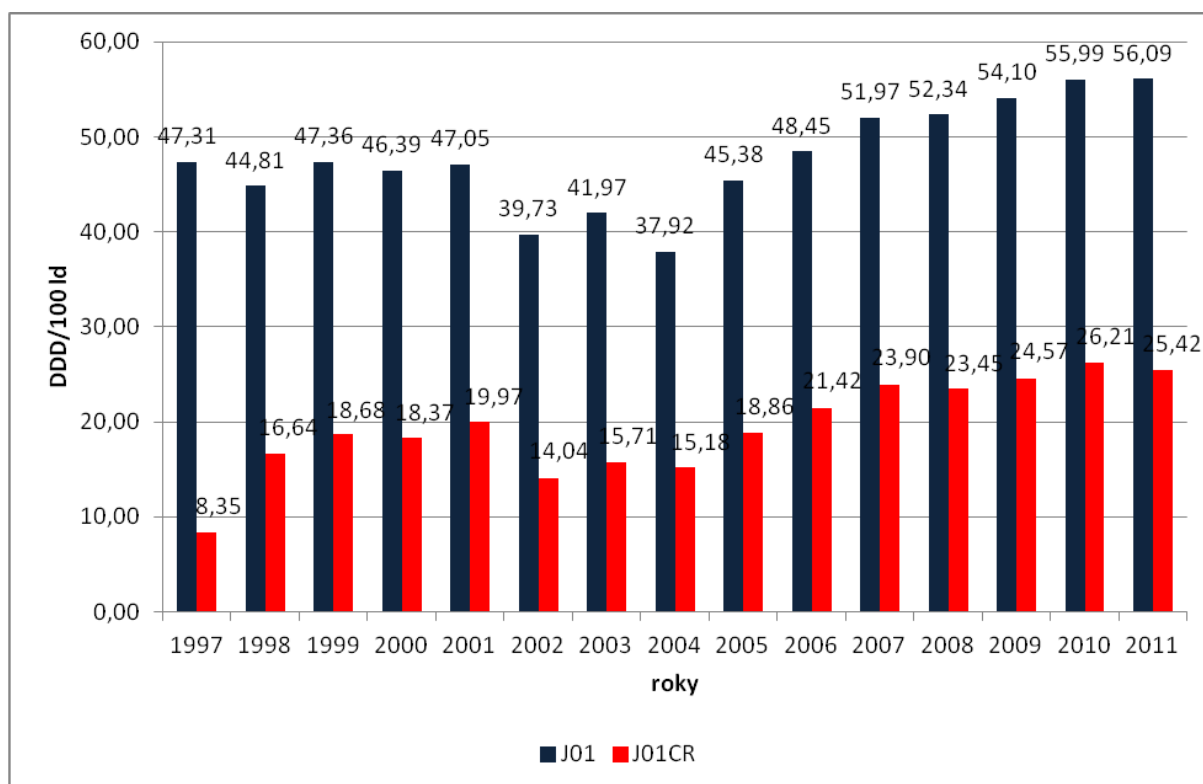
Vývoj a poměr celkové spotřeby antibiotik a skupiny potencovaných penicilinů v DDD na 100 lůžkodnů je znázorněn v Grafu č. 12.

Celková spotřeba antibiotik vztažená na 100 lůžkodnů ve FN Olomouc ve sledovaném 15 letém období vzrostla ze spotřeby 47,31 DDD/100 ld v roce 1997 na 56,09 DDD/100 ld v roce 2011. Od roku 1997 do roku 2001 byla spotřeba konstantní s drobnými odchylkami ve směru poklesu i nárůstu. V letech 2002 až 2004 byl zaznamenán pokles celkové spotřeby antibiotik a od roku 2004 až do roku 2011 spotřeba stále mírně narůstá.

Vývoj spotřeby potencovaných penicilinů ve FN Olomouc kopíruje vývoj celkové spotřeby antibiotik s výjimkou roku 1998, kdy přes mírný pokles celkové spotřeby antibiotik došlo k dvojnásobnému nárůstu spotřeby potencovaných penicilinů o 8,29 DDD/100 ld, což představuje 199,3 %. V roce 1997 tvořila spotřeba potencovaných penicilinů 18 % ze všech antibiotik. Po zdvojnásobení spotřeby v roce 1998 na 37% podíl, podíl spotřeby potencovaných penicilinů mírně narůstá až do roku 2011 - na 47 %. Výjimku tvoří rok 2002, kdy podíl poklesl ze 42 % na 35 %, ve stejném roce nejvíce poklesla spotřeba kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová z 17,2 DDD/100 ld na 11,3 DDD/100 ld a kombinace piperacilin/tazobaktam z 0,46 DDD/100 ld na 0,27 DDD/100 ld.

Vývoj spotřeby všech antibiotik a potencovaných penicilinů ve FN Olomouc je uveden v Grafu č. 12.

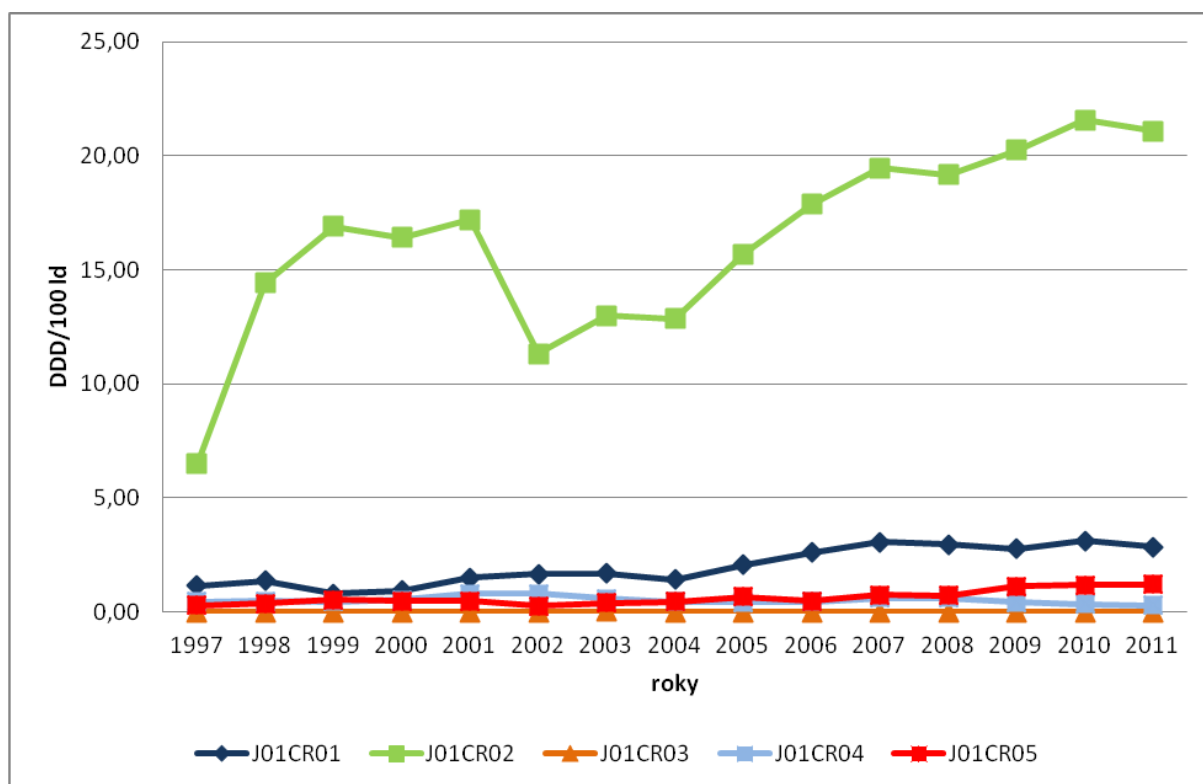
Graf č. 12 Vývoj spotřeby celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)



Vývoj spotřeby jednotlivých účinných látek ze skupiny potencovaných penicilinů (J01CR) je znázorněn v Grafu č. 13.

Nejvyšší spotřebu ze skupiny potencovaných penicilinů představuje po celou dobu sledování kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou (J01CR02), procentuálně tvoří spotřeba této kombinace od 77,7 % v roce 1998 do 82,9 % v roce 2011 z celkové spotřeby skupiny J01CR. Ve sledovaném období spotřeba této kombinace narůstá s výjimkou roku 2002, kdy došlo k již zmiňovanému snížení z 17,2 DDD/100 ld na 11,3 DDD/100 ld. Celkově spotřeba narostla z 6,5 DDD/100 ld v roce 1997 na 21,1 DDD/100 ld v roce 2011 s maximem v roce 2010 - 21,6 DDD/100 ld. U této kombinace představují perorální formy kolem 70 % spotřeby. Vývoj poměru spotřeby perorálních a parenterálních forem kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou má konstantní charakter, v roce 1997 perorální formy tvořily 72,1 % a v roce 2011 66,9 %. Nejnižší poměr perorálních forem, 62,2 %, byl v roce 2005 a nejvyšší, 86,8 %, v roce 1998.

Graf č. 13 Vývoj spotřeby jednotlivých generik ze skupiny potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)



Na druhém místě ve spotřebě ze skupiny potencovaných penicilinů je kombinace parenterální formy ampicilin/sulbaktam (J01CR01). V procentech vyjádřená spotřeba v poměru k celé skupině potencovaných penicilinů osciluje kolem 10 %, v roce 1998 to bylo 13,7 %, kdy se zároveň jednalo o nejvyšší procentuální zastoupení kombinace ve sledovaném období, a v roce 2011 11,3 %. Nejnižší procentuální spotřeba ampicilin/sulbaktamu byla zaznamenána v roce 1999, 4,2 %. Spotřeba ampicilin/sulbaktamu vzrostla v patnáctiletém období 2,5 krát z 1,14 DDD/100ld na 2,86 DDD/100 ld. Spotřeba perorální formy této kombinace sultamicilinu ve sledovaném období klesla z 5,3 % na 1,1 % celkové spotřeby potencovaných penicilinů, respektive z 0,44 DDD/100 ld na 0,28 DDD/100 ld. Spotřeba sultamicilinu představovala až do roku 2003 třetí místo ve skupině J01CR, od roku 2004 až do roku 2011 zaujímá čtvrté místo za kombinací piperacillin/tazobaktam.

Spotřeba kombinace piperacilin/tazobaktam se zvýšila z 3,3 % na 4,7 % podílu na spotřebě celé skupiny J01CR a celkem narostla ve sledovaném období 4,3 x, z 0,28 DDD/100 ld v roce 1997 na 1,2 DDD/100 ld v roce 2011, kdy byla i spotřeba této kombinace nejvyšší. Od roku 2004 představuje spotřeba piperacilin/tazobaktamu čtvrté místo ve skupině J01CR.

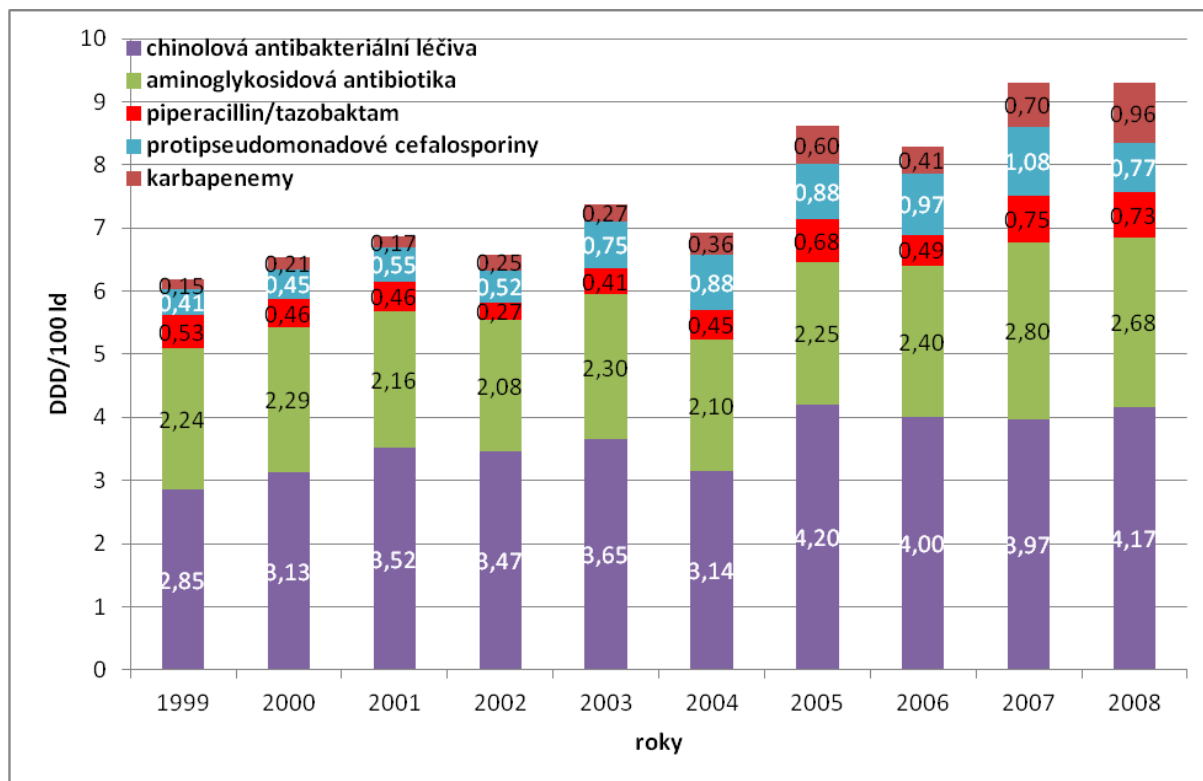
Celkově ze skupiny J01CR více jak 50 % spotřeby představují perorální formy, od roku 1997 do roku 2002 to bylo vždy více jak 60 %, od roku 2003 je poměr spotřeby perorálních forem nižší a pohybuje se kolem 56 %.

5. 4. 2. Postavení piperacillin/tazobaktamu mezi protipseudomonádovými antibiotiky

Kombinace piperacilin/tazobaktam má na rozdíl od kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová a ampicilin/sulbaktam i velmi dobrou protipseudomonádovou účinnost (Lister, 2000). Data EARS-Net pro ČR ukazují, že *Pseudomonas aeruginosa* měla v roce 2010 jen 27,6% rezistenci vůči kombinaci piperacilin/tazobaktam a v celém sledovaném období od roku 2005 až do roku 2010 se významně nezvyšovala. V roce 2005 byla tato rezistence nejnižší, jen 20,6 %, v ostatních letech sledovaného období se pohybovala mezi 27,5 % až 30 % (EARS-Net, 2010).

Spotřeba antibiotik s protipseudomonádovou aktivitou ve FN Olomouc činila v roce 1999 6,18 DDD/100ld, tato spotřeba mírně stoupla na 9,3 DDD/100ld v roce 2008. Podíl spotřeby piperacilin/tazobaktamu v rámci této skupiny činil 8,5 % v roce 1999 a 7,8 % v roce 2008. V rámci této skupiny je spotřeba piperacilin/tazobaktamu na 4. místě těsně za skupinou protipseudomonádových cefalosporinů. Z protipseudomonádové skupiny antibiotik se nejvíce používají chinolonová antibiotika s podílem 46,1 % v roce 1999 a 44,8 % v roce 2008, jako další v pořadí se používají aminoglykosidová antibiotika, jejichž podíl se ve sledovaném období lehce snížil z 36,3 % v roce 1999 na 28,8 % v roce 2008. Protipseudomonádové cefalosporiny tvořily 6,6 % z celkové spotřeby skupiny protipseudomonádových antibiotik v roce 1999, 8,3 % v roce 2008 a maximálního podílu, 12,7 %, bylo dosaženo v roce 2004. Spotřeba karbapenemů se ve stejném období let 1999 až 2008 zvýšila z 2,5 % na 10,3 % a dále narůstá (Graf č. 14).

Graf č. 14 Vývoj podílu spotřeby jednotlivých skupin protipseudomonádových antibiotik ve FN Olomouc od roku 1999 do roku 2008. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)



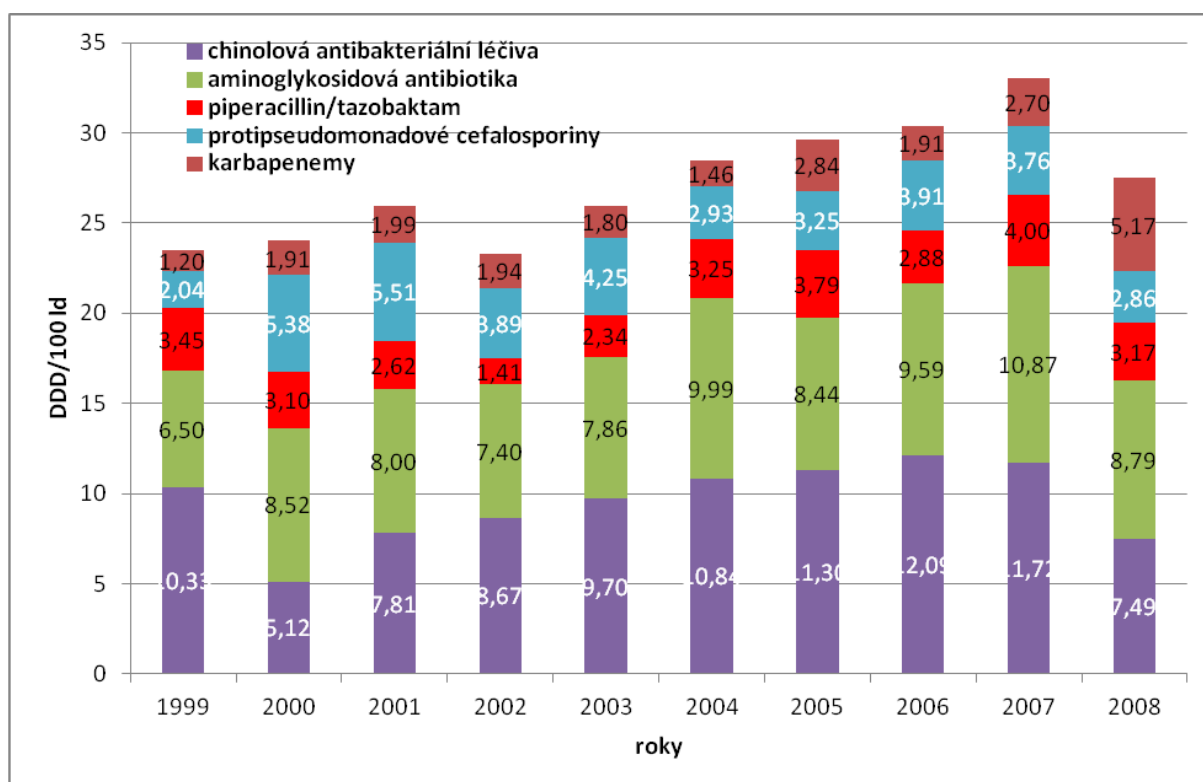
Spotřeba stejné skupiny protipseudomonádových antibiotik na všech jednotkách intenzivní péče ve FN Olomouc byla proti spotřebě v celé FN Olomouc téměř 3,5 x vyšší, konkrétně 23,52 DDD/100 ld v roce 1999 a 27,48 DDD/100 ld v roce 2008 (Graf č. 15).

Piperacilin/tazobaktam se v roce 1999 podílel z 15 % na spotřebě protipseudomonádových antibiotik na JIP ve FN Olomouc, v roce 2008 to bylo 12 %. Podíl se během období mírně snížil z původně 3. místa ve skupině na místo 4.

Z ostatních antibiotik se nejvíce používala stejně jako v celé FN Olomouc skupina chinolinových antibiotik, 44 % v roce 1999. Tato spotřeba se snížila do roku 2008 1,6 krát na 27 % v roce 2008. Aminoglykosidová antibiotika se používají na JIP často a vývoj podílu jejich spotřeby v rámci všech protipseudomonádových antibiotik se výrazně nezměnil, v roce 1999 to bylo 28 % a v roce 2008 32 %. Spotřeba protipseudomonádových cefalosporinů se z 8,7% podílu v roce 1999 zvýšila

meziročně skokem 2,5 x na 22,4% v roce 2000, od té doby podíl postupně klesá až na 10,4 % v roce 2008. Podíl spotřeby karbapenemů na JIP se pohyboval v rozmezí od 5,1 % v roce 1999 do 8,2 % v roce 2007, v roce 2008 došlo ke skokovému navýšení o více jak 10 % na 19 %.

Graf č. 15 Vývoj podílu spotřeby jednotlivých skupin protipseudomonádových antibiotik ve FN Olomouc na JIP od roku 1999 do roku 2008. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)

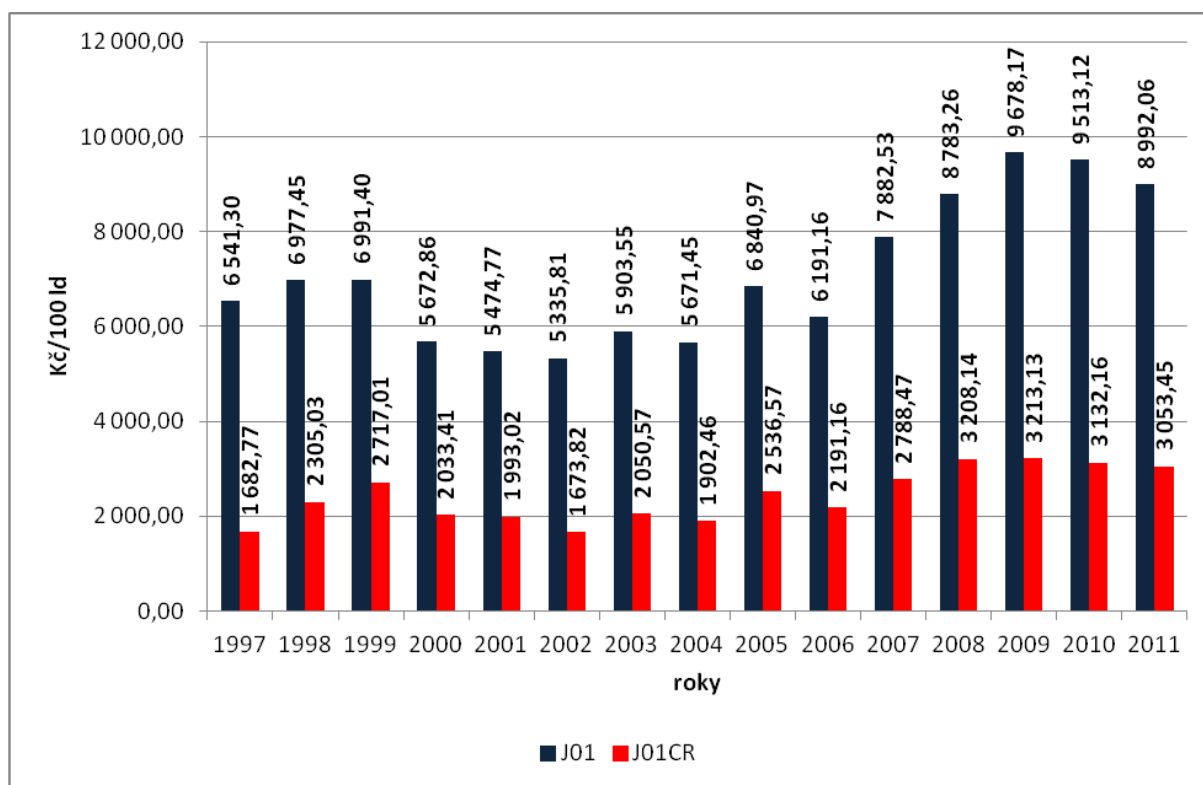


5. 4. 3. Náklady

Celkové náklady na antibiotika mají ve FN Olomouc mírně rostoucí trend a jsou znázorněny v Grafu č. 16. Od roku 1997 do roku 2007 byly náklady pod 30 milionů Kč a až do roku 2006 se dařilo celkové náklady s drobnými odchylkami snižovat. Nejvyšších nákladů 33,6 milionů Kč bylo dosaženo v roce 2009 a v následujícím období let 2010 a 2011 se dařilo náklady opět snižovat. Celkově se relativní náklady zvýšily 1,4 násobně z 6 541 Kč/100 ld v roce 1997 na 8 992 Kč/100 ld v roce 2011.

Vývoj nákladů na potencionované peniciliny s menšími odchylkami kopíruje celkové náklady na antibiotika. V absolutních hodnotách jsou náklady na potencionované peniciliny po většinu sledovaného období pod 10 mil. Kč, s výjimkou let 1999 (10,1 mil. Kč), 2008 (11,4 mil. Kč), 2009 (11,1 mil. Kč) a 2010 (10,7 mil. Kč). V roce 2011 se absolutní náklady na potencionované peniciliny snížily opět pod 10 milionů Kč (9,6 mil. Kč). Relativní náklady na potencionované peniciliny se zvýšily 1,8 x z 1 682 Kč/100ld v roce 1997 na 3 053 Kč/100ld v roce 2011. Poměr nákladů na potencionované peniciliny, který představoval v roce 1997 28 % z celkových nákladů, narostl na maximální poměr 39 % k celkovým nákladům v roce 1999. Od roku 2000 do roku 2011 podíl nákladů na potencionované peniciliny na celkových nákladech na antibiotika osciluje kolem 35 %.

Graf č. 16 Vývoj nákladů celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencionovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Náklady v Kč/100 lůžkodnů (Kč/100 ld)



Vývoj nákladů jednotlivých účinných látek ze skupiny potencionovaných penicilinů je uveden v Grafu č. 17. Na začátku sledovaného období představovala nejvyšší náklady ze skupiny potencionovaných penicilinů kombinace amoxicilin/kyselina

klavulanová, v roce 1997 to bylo 779 Kč/100 ld. V roce 1999 vykázala vyšší náklady, 1 247 Kč/100 ld, kombinace piperacilin/tazobaktam, od tohoto roku se obě kombinace střídaly v nejvyšších nákladech. V roce 2009 dosáhly náklady na kombinaci piperacilin/tazobaktam 1708 Kč/100ld a až do roku 2011 vykazuje tato kombinace nejvyšší náklady ze skupiny. Náklady kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová vzrostly ve sledovaném období 1,3 x a kombinace piperacilin/tazobaktam 3,1 x. V roce 2011 tvoří náklady na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová 33 % všech nákladů na potencované peniciliny proti 48 % v roce 1997. Náklady na kombinaci piperacilin/tazobaktam představují v roce 2011 56 % všech nákladů na potencované peniciliny proti 32 % v roce 1997.

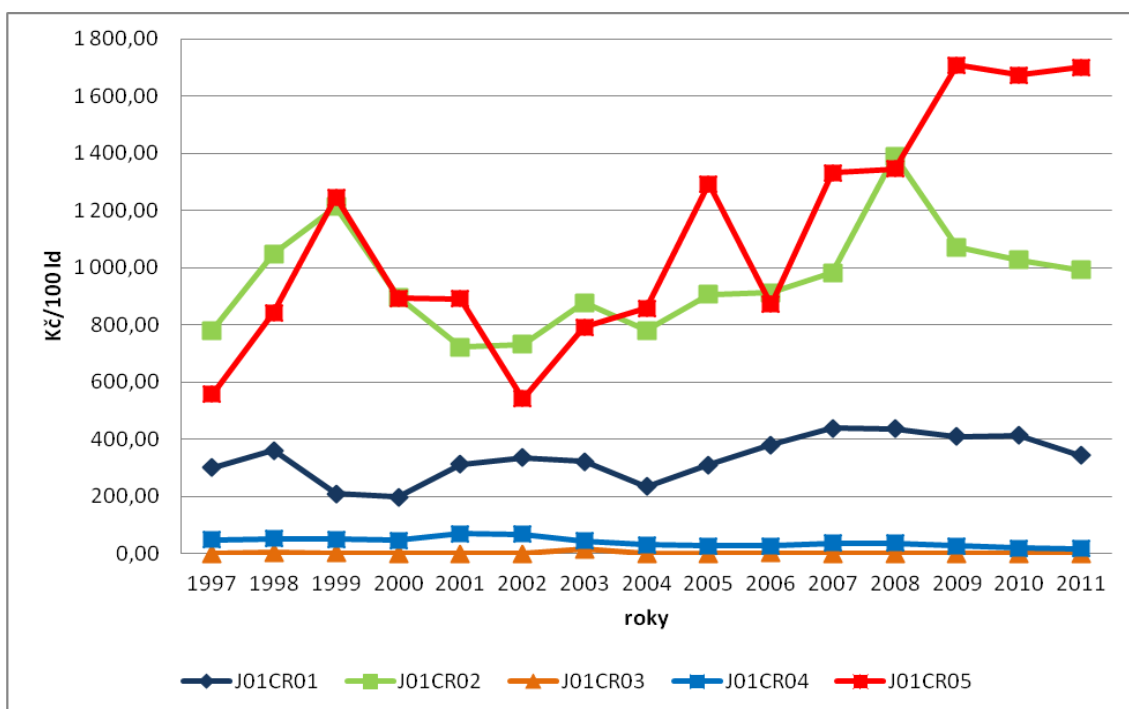
Náklady na kombinaci ampicilin/sulbaktam se ve sledovaném období zvýšily z 300 Kč/100 ld v roce 1997 na 344 Kč/100 ld v roce 2011, tedy celkem 1,2 x, ale podíl na nákladech na celou skupinu potencovaných penicilinů se ve stejném období snížil ze 17 % na 11 %. Náklady na sultamicilin klesly téměř na třetinu ze 47 Kč/100ld v roce 1997, na 17 Kč/100ld v roce 2011 a podílejí se na celkových nákladech skupiny J01CR 2,7 % v roce 1997 a jen 0,5 % v roce 2011.

Celkově absolutní náklady na antibiotika ve FN Olomouc nevykázaly ve sledovaném období nárůst. Náklady v roce 2011 jsou prakticky stejné jako v roce 1997. Jestliže náklady v roce 1997 jsou považovány za 100 %, náklady v roce 2011 tvoří jen 99,7 %.

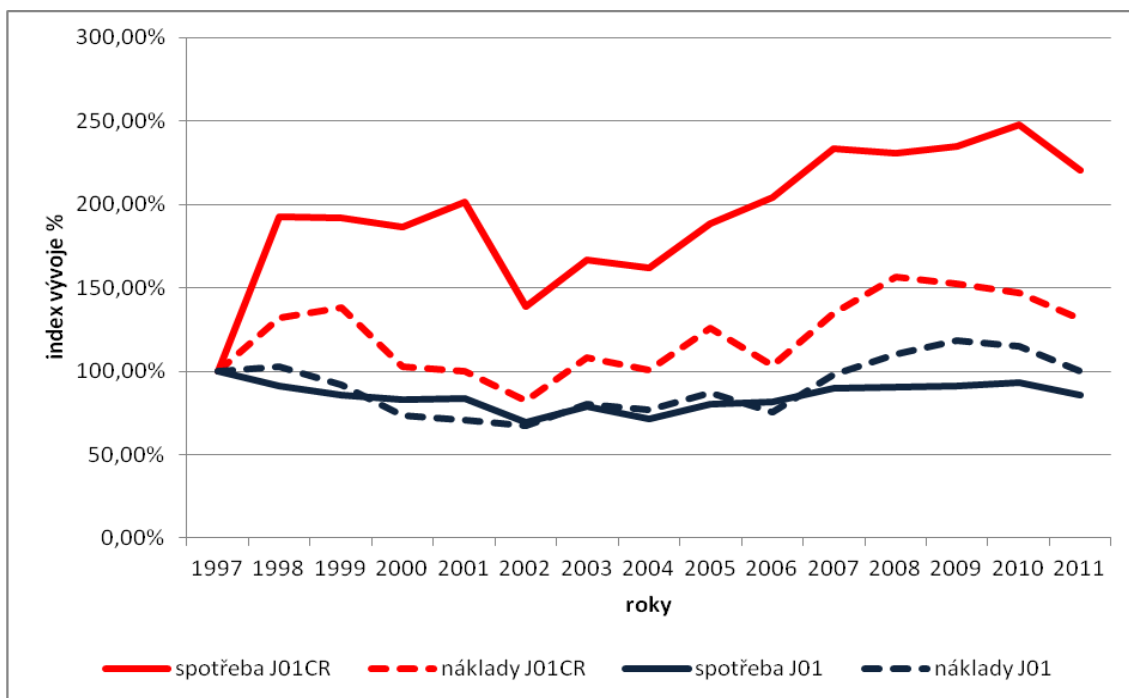
Při stejném porovnání absolutních hodnot nákladů na potencované peniciliny, tvoří náklady v roce 2011 132 % nákladů roku 1997.

Hodnocením korelace mezi vývojem spotřeby a nákladů na potencované peniciliny a celkově na antibiotika ve FN Olomouc jsme pomocí Spearmanovy korelace prokázali statisticky významnou závislost mezi spotřebou a náklady potencovaných penicilinů a celé skupiny antibiotik. Pro skupinu J01CR je $R = 0,7607$, $p = 0,0044$ a pro celou skupinu antibiotik je $R = 0,8321$ s $p = 0,0018$. Hodnocení trendů spotřeby a nákladů na obě skupiny antibiotik je znázorněno v Grafu č. 18.

Graf č. 17 Vývoj nákladů jednotlivých generik ze skupiny potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Náklady v Kč/100 lůžkodnů (Kč/100 ld)



Graf č. 18 Trendy vývoje spotřeby a nákladů antibiotik celkově (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc



5. 5. Vztah rezistence vybraných bakteriálních patogenů ke spotřebě potencovaných penicilinů ve FN Olomouc

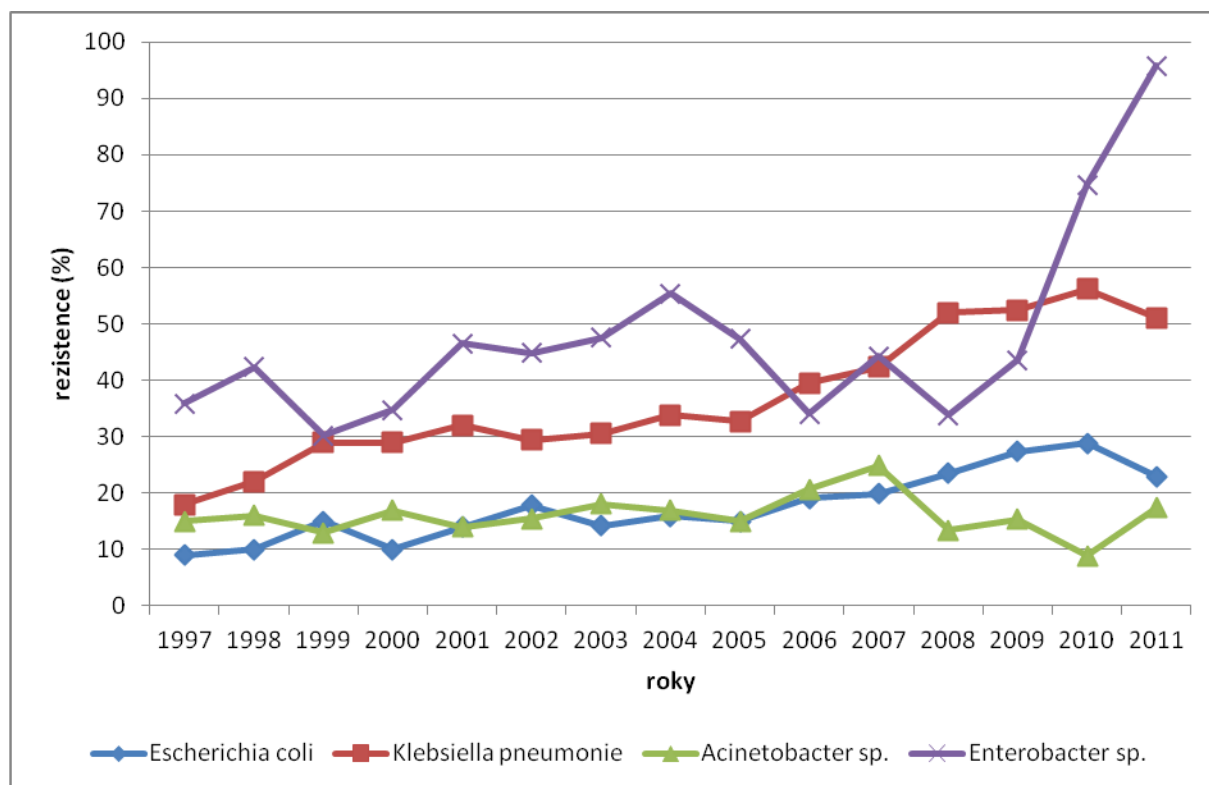
5. 5. 1. Rezistence gramnegativních patogenů ve vztahu ke spotřebě potencovaných penicilinů

Ve FN Olomouc se MIC (minimální inhibiční koncentrace) standardně testují u následujících antibiotik ze skupiny potencovaných penicilinů ke kombinaci ampicilin/sulbaktam a piperacilin/tazobaktamu. Citlivost ke kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová se netestuje z důvodů špatné stability kyseliny klavulanové při testování, pro tuto kombinaci se používají výsledky citlivosti ke kombinaci ampicilin/ sulbaktam.

K potencovaným penicilinům se stanovuje ze skupiny gramnegativních bakterií citlivost respektive rezistence na bakteriální agens ze skupiny gramnegativních tyčků, kam patří *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*. Rod *Acinetobacter* je někdy přiřazován k nefermentujícím tyčkám a někdy je veden pod skupinou gramnegativních koků. U všech uvedených bakteriálních agens se testuje citlivost ke kombinaci ampicilin/sulbaktamu a piperacilin/tazobaktamu, mimo *Pseudomonas aeruginosa*, u které se testuje z potencovaných penicilinů pouze citlivost k piperacilin/tazobaktamu.

U *Enterobacter sp.* se výrazně zvýšila rezistence ke kombinaci ampicilin/sulbaktam z 36 % na 96 %. U kmenů *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* je patrný nárůst rezistence k ampicilin/sulbaktamu z 9 % na 23 % respektive z 18 % na 51%. Pro stejnou kombinaci vzrostla rezistence *Acinetobacter sp.* pouze z 15 % na 17 %.

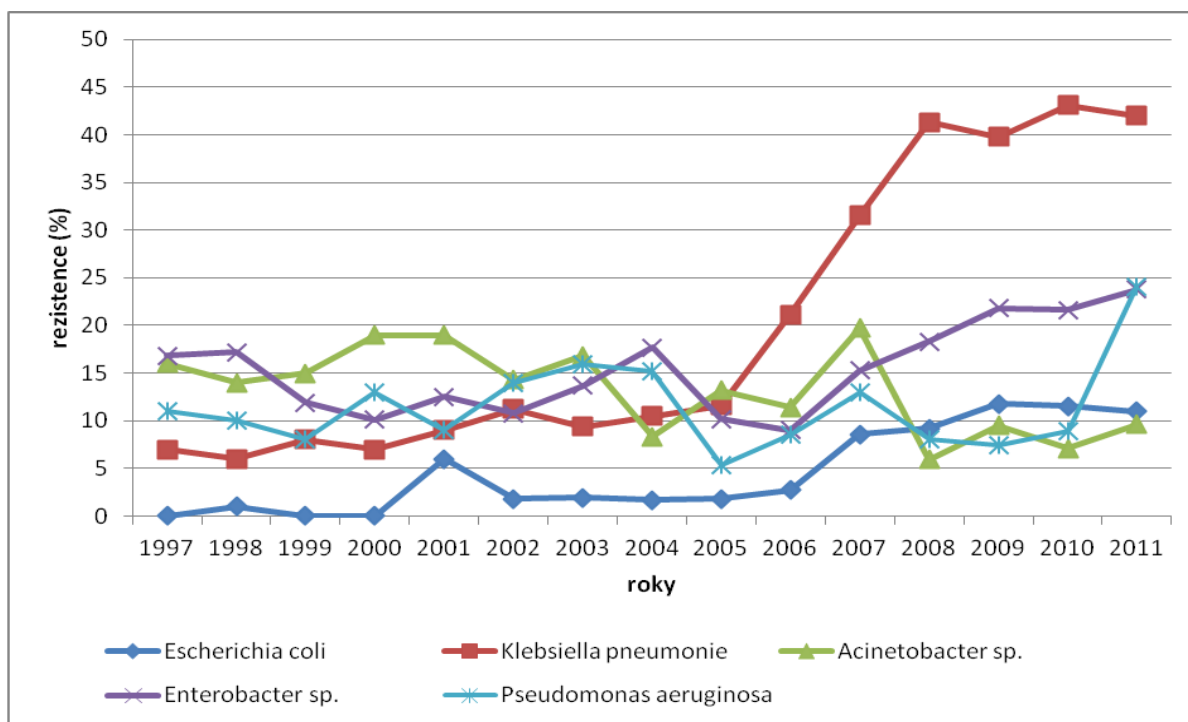
Graf č. 19 Vývoj rezistence *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* a *Acinetobacter sp.* ke kombinaci ampicilin/sulbaktam ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011



Rezistence k piperacilin/tazobaktamu narostla dramaticky především u bakteriálního agens *Klebsiella pneumoniae*. Mezi lety 1997 a 2011 se zvýšila 6x ze 7 % na 42%. V roce 2011 dosáhla rezistence *Enterobacter sp.* vůči piperacilin/tazobaktamu 24 % a zvýšila se od roku 1997 1,4násobně z původních 17 %. Stejně procento rezistence, 24 %, bylo zjištěno v roce 2011 i u *Pseudomonas aeruginosa*, rezistence se zvýšila od roku 1997 2,2 x z původních 11 %, přičemž v roce 2010 byla rezistence jen 9 %. Citlivost *Escherichia coli* k piperacilin/tazobaktamu se vyvíjela až do roku 2006 příznivě, s výjimkou 6 % rezistence v roce 2001 byla vždy rezistence pod hranicí 5 %. Od roku 2006 začala rezistence narůstat na maximální hodnotu 11,8 % v roce 2009, v letech 2010 a 2011 se rezistence stále pohybuje kolem 11 %. Světlou výjimku představuje *Acinetobacter sp.* u kterého se rezistence ve sledovaném období snížila z 16 % v roce 1997 na 10 % v roce 2011.

Přehled rezistence je uveden v Grafech č. 19 a č. 20.

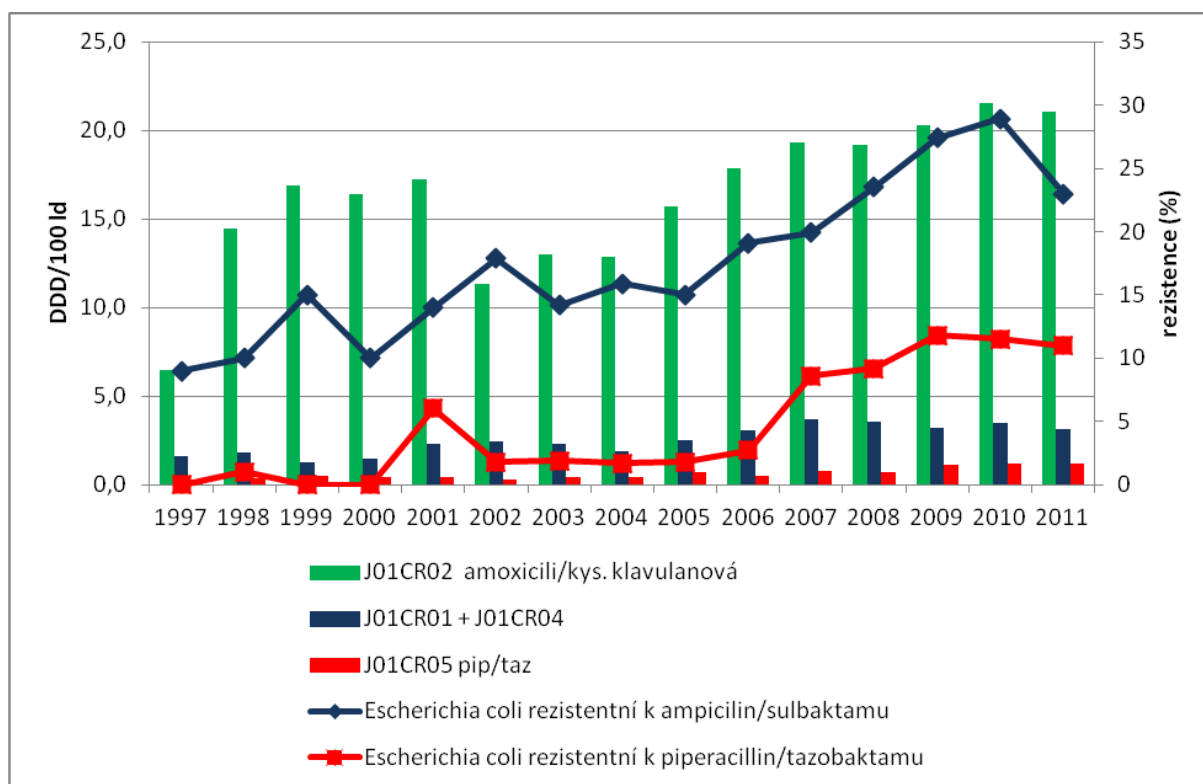
Graf č. 20 Vývoj rezistence *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.* a *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacillin/tazobaktam ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011



Ve sledovaném období jsme porovnali vztah mezi spotřebou potencovaných penicilinů a vývojem rezistence. Všechny statistické hodnoty jsou uvedeny Tabulce č. 12.

Statisticky významná pozitivní korelace byla nalezena mezi nárůstem rezistence *Escherichia coli* ke kombinacím ampicilin/sulbaktam a piperacilin/tazobaktam a spotřebou ampicilin/sulbaktamu, amoxicilin/kyseliny klavulanové a piperacilin/tazobaktamu. Pro kombinaci ampicilin/sulbaktam je $R = 0,84$ při hodnotě $p = 0,0017$ u *Escherichia coli* rezistentní k ampicilin/sulbaktam a $R = 0,89$ při hodnotě $p = 0,0009$ u *Escherichia coli* rezistentní k piperacilin/tazobaktamu (Graf č. 21).

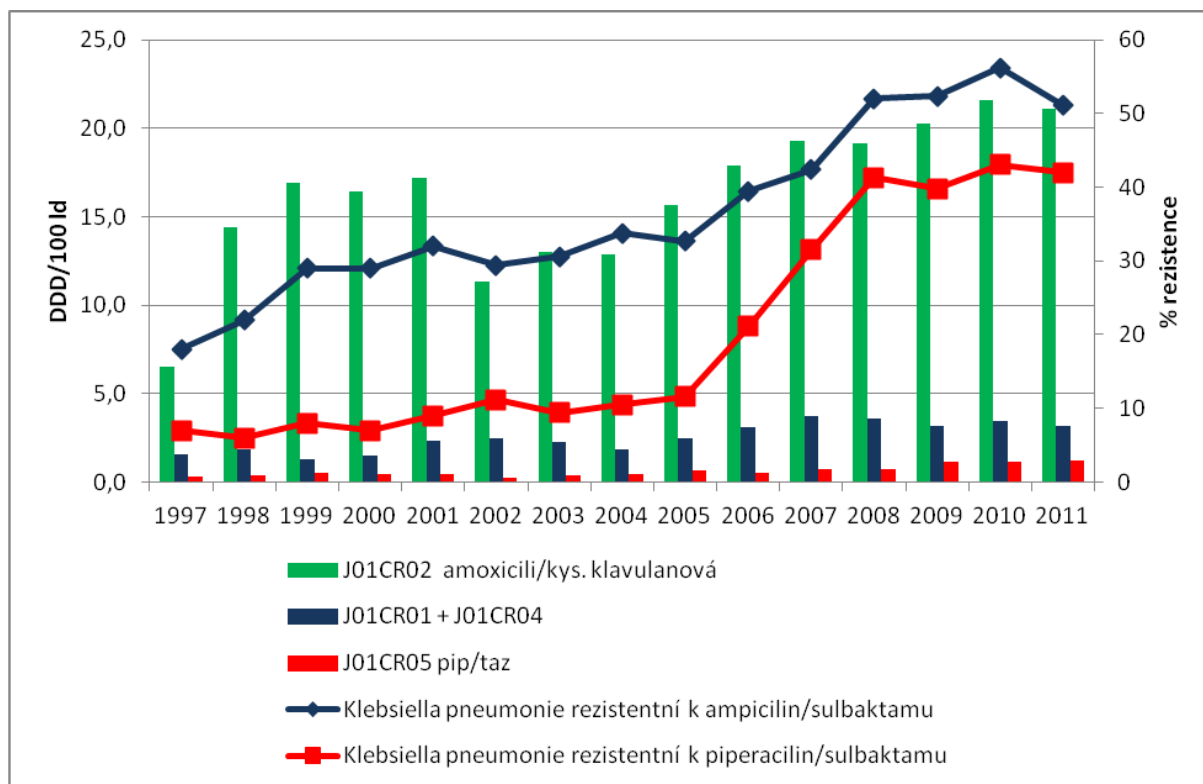
Graf č. 21 Vývoj rezistence *Escherichia coli* k potencovaným penicilinům ve vztahu ke spotřebě potencovaných penicilinů



Rezistence ke kombinaci piperacilin/tazobaktam se rovněž zvyšuje a je signifikantně závislá na spotřebě tohoto antibiotika.

Spearmanova korelační analýza prokázala statisticky významný vliv spotřeby ampicilin/sulbaktamu, amoxicilin/kyseliny klavulanové i piperacilin/tazobaktamu na nárůst výskytu rezistentních kmenů bakterie *Klebsiella pneumoniae* k ampicilin/sulbaktamu a k piperacilin/tazobaktamu. Pozitivní závislosti na nejvyšší hladině statistické významnosti byly zjištěny mezi spotřebou ampicilin/sulbaktamu a nárůstem výskytu kmenů *Klebsiella pneumoniae* rezistentních k ampicilin/sulbaktamu ($R = 0,86$, $p = 0,0013$) a k piperacilin/tazobaktamu ($R = 0,88$, $p = 0,0009$) (Graf č. 22).

Graf č. 22 Vývoj rezistence *Klebsiella pneumoniae* k potencovaným penicilinům ve vztahu ke spotřebě potencovaných penicilinů



U kmenů *Acinetobacter spp.* rezistentních ke kombinaci ampicilin/sulbaktam nebo piperacilin/tazobaktam hodnoty R Spearmanova korelačního koeficientu neprokazují souvislost mezi nárůstem rezistence a zvýšenou spotřebou potencovaných penicilinů. Ani negativní hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu zjištěné u všech potencovaných penicilinů, s výjimkou korelace mezi *Acinetobacter spp.* rezistentní k ampicilin/sulbaktamu a spotřebou ampicilin/sulbaktamu, dostatečně neprokazují negativní korelaci a ani nejsou podpořeny statistickou významností.

Rovněž nárůst rezistence *Enterobacter spp.* k ampicilin/sulbaktamu a piperacilin/tazobaktamu nesouvisí s nárůstem spotřeby potencovaných penicilinů.

Statistické hodnoty jsou uvedeny v Tabulce č. 12.

Tabulka č. 12 Statistické hodnoty vztahu vývoje rezistence gramnegativních bakterií a spotřeby potencovaných penicilinů ve FN Olomouc (AMS = ampicilin/sulbaktam, PPT = piperacilin/tazobaktam)

Vztah mezi vývojem bakteriální rezistence k antibiotiku a spotřebou potencovaných penicilinů		R = Spearmanův korelační koeficient p = statistická významnost	ampicilin/sulbaktam p.o., inj	amoxicillin/kys.klavulanová	piperacilin/tazobaktam
bakterie	antibiotikum				
<i>Escherichia coli</i>	AMS	R	0,8366	0,7513	0,7601
		P	0,0017	0,0049	0,0045
	PPT	R	0,8857	0,7964	0,7419
		P	0,0009	0,0029	0,0055
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AMS	R	0,8574	0,8061	0,8556
		P	0,0013	0,0026	0,0014
	PPT	R	0,8843	0,7471	0,8033
		P	0,0009	0,0052	0,0026
<i>Acinetobacter sp.</i>	AMS	R	0,1059	-0,0877	-0,1384
		P	0,6919	0,7429	0,6045
	PPT	R	-0,3955	-0,3324	-0,4818
		P	0,1389	0,2135	0,0714
<i>Enterobacter sp.</i>	AMS	R	0,2348	0,1107	0,3057
		P	0,3797	0,6787	0,2527
	PPT	R	0,3853	0,4250	0,4942
		P	0,1494	0,1118	0,0644

5. 5. 1. 1. Rezistence enterobakterií ve vztahu ke spotřebě piperacilin/tazobaktamu

Z čeledi *Enterobacteriaceae* jsme vyhodnocovali vliv rostoucí spotřeby piperacilin/tazobaktamu na nárůst rezistence druhů *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Proteus mirabilis* k tomuto antibiotiku. U těchto druhů bakterií s výjimkou *Proteus mirabilis* došlo mezi roky 2000 – 2011 k významnému nárůstu rezistence.

Vývoj bakteriální rezistence k vybraným antibiotikům je dokumentován v Tabulce č. 13. Uvedené údaje ukazují významný nárůst rezistence uvedených enterobakterií k piperacilin/tazobaktamu za posledních deset let s výjimkou *Proteus mirabilis*. V roce 2010 dosáhl podíl rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae* u piperacilinu s tazobaktamem 43 %. V případě druhu *Enterobacter cloacae* byl rovněž zaznamenán pětinasobný nárůst rezistence k piperacilin/tazobaktamu až na 35 % v roce 2010, u kmenů *Escherichia coli* dosáhla rezistence 12 %.

Tabulka č. 13 Vývoj rezistence enterobakterií k piperacilin/tazobaktamu ve FNOL mezi lety 2000 – 2010 v procentuálním vyjádření

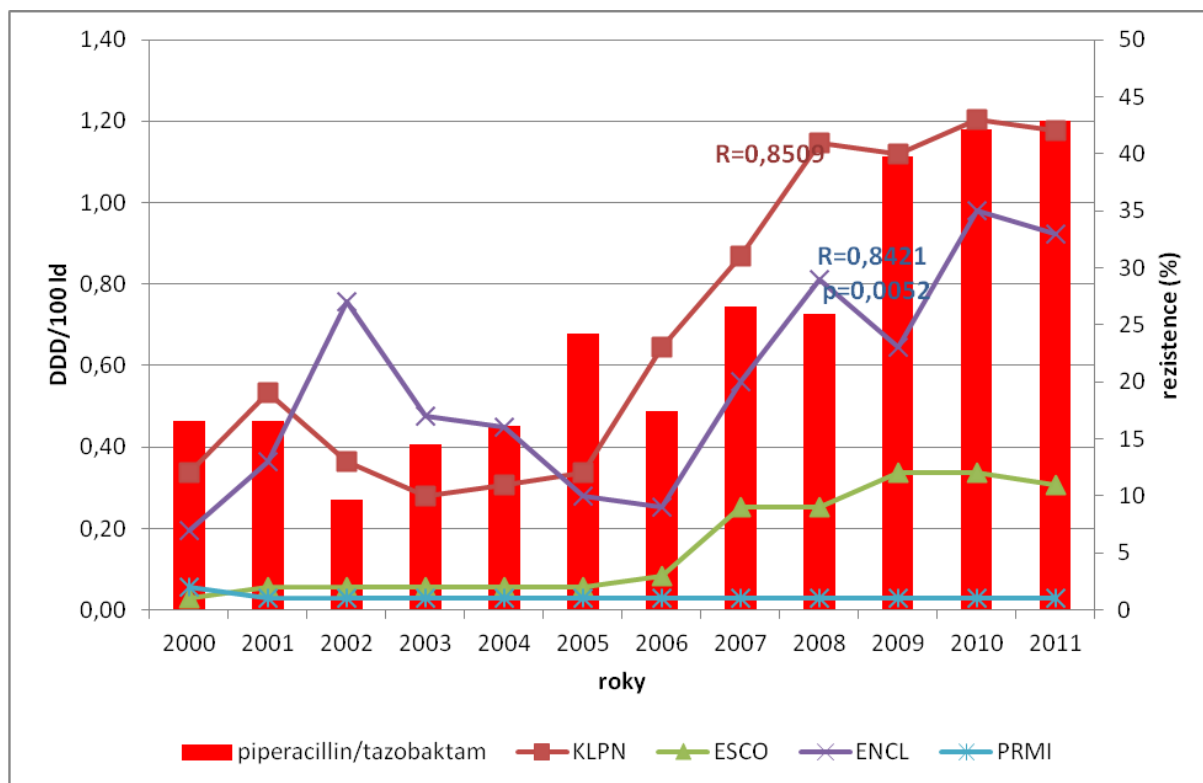
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
PPT	KLPN	12	19	13	10	11	12	23	31	41	40	43
	ESCO	1	2	2	2	2	2	3	9	9	12	12
	ENCL	7	13	27	17	16	10	9	20	29	23	35
	PRMI	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Legenda: PPT - piperacilin/tazobaktam, KLPN - *Klebsiella pneumoniae*, ESCO - *Escherichia coli*, ENCL - *Enterobacter cloacae*, PRMI - *Proteus mirabilis*.

Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu jsme prokázali statisticky významný vliv spotřeby piperacilin/tazobaktamu na nárůst rezistence u *Escherichia coli* ($R = 0,8509$, $p = 0,0048$) a u *Klebsiella pneumoniae* ($R = 0,8421$, $p = 0,0052$). Stejná statisticky signifikantní závislost byla prokázána i u spotřeby piperacilin/tazobaktamu a rezistence *Escherichia coli* ($R = 0,7419$, $p = 0,0055$) a

rezistence *Klebsiella pneumoniae* ($R = 0,8033$, $p = 0,0026$) vůči tomuto antibiotiku i v delším časovém období 1997 – 2011. Přehled nárůstu rezistence druhů z čeledi *Enterobacteriaceae* a spotřeba piperacilin/tazobaktamu jsou uvedeny v Grafu č. 23.

Graf č. 23 Vývoj rezistence enterobakterií k piperacilin/tazobaktamu ve vztahu ke spotřebě piperacilin/tazobaktamu v letech 2000-2011



5. 5. 1. 2. Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ve vztahu ke spotřebě piperacilin/tazobaktamu na jednotkách intenzivní péče

Pseudomonas aeruginosa je velmi časté a nebezpečné bakteriální agens u nozokomiálních infekcí. Často způsobuje život ohrožující infekce, které je obtížné léčit, protože primárně je tato bakterie rezistentní k celé řadě antibiotik a vůči celé řadě antibiotik se zvyšuje i sekundární rezistence.

Vliv spotřeby protipseudomonádových antibiotik na vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na jednotkách intenzivní péče (JIP) ve FN Olomouc jsme hodnotili v období 1999 – 2008.

Počet lůžkodnů na JIP se během daného období zvýšil z 38 541 ld v roce 1999 na 47 821 ld v roce 2008, s maximálním počtem 49 500 ld v roce 2004.

Spotřeba piperacilin/tazobaktamu na lůžkách jednotek intenzivní péče se v tomto období výrazně nezvýšila, v roce 1999 se tohoto antibiotika spotřebovalo na lůžkách JIP 3,45 DDD/100 ld a v roce 2008 jen 3,17 DDD/100 ld, minimální spotřeba 1,41 DDD/100 ld byla v roce 2002 a maximální 4,00 DDD/100 ld v roce 2007.

Přehled rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k protipseudomonádovým antibiotikům na JIP ve FN Olomouc v letech 1999 – 2008 je znázorněno v Grafu č. 24.

Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k piperacilin/tazobaktamu na JIP se během sledovaného období výrazně nezvýšila, v roce 1999 činila 11,5 % a v roce 2008 jen 8 %, maximální rezistence byla zjištěna v roce 2003, 17,6 % a v roce 2004, 17,5 %.

Nejnižší rezistence *Pseudomonas aeruginosa* byla zaznamenána pro amikacin. V roce 1999 činila rezistence 6,4 % a maximální hodnota byla zjištěna v roce 2001, 13,7 %, od té doby klesá, v roce 2008 byla jen 4,8 %.

Naopak nejvyšší rezistence byla zjištěna pro fluorochinolony, pro ofloxacin i ciprofloxacin dosáhla v roce 2008 46,3 % respektive 44,1 %, jednalo se o navýšení 1,6 x respektive 2,6 x od roku 1999.

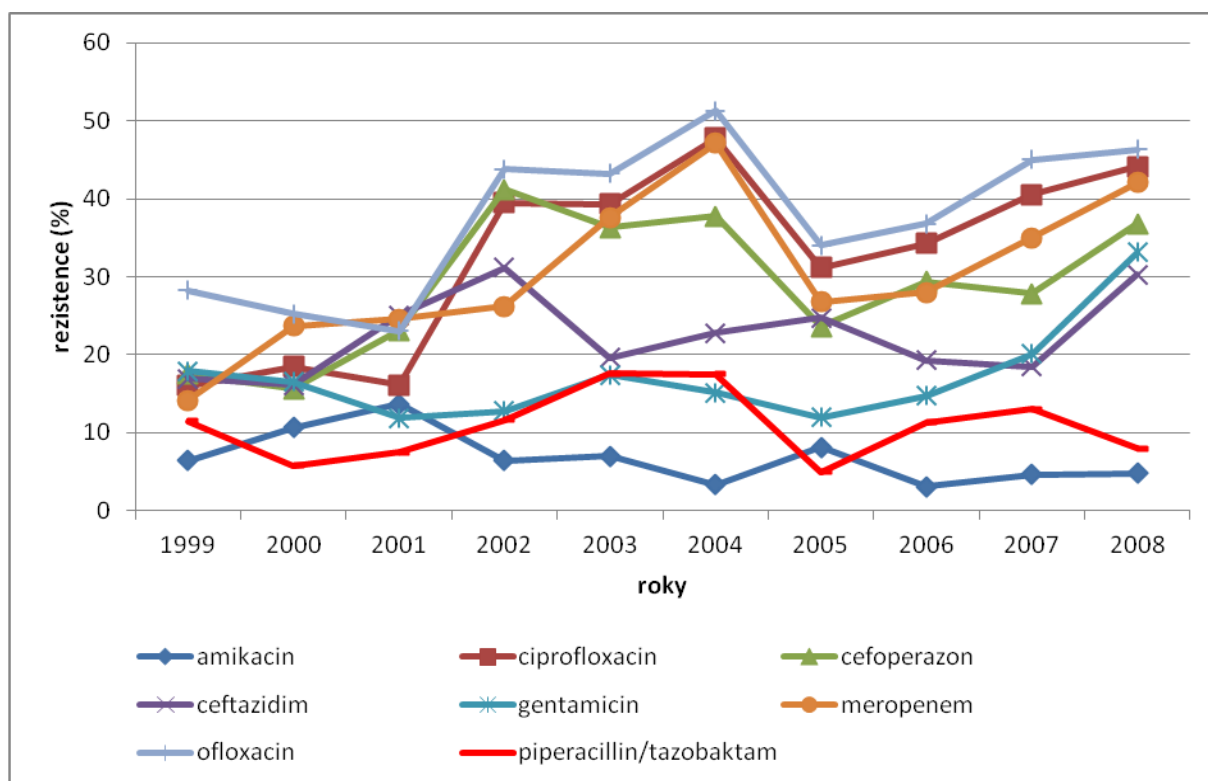
Rezistence přes 40 % byla dosažena v roce 2008 u meropenemu a od roku 1999 se zvýšila 3 x z 14 % na 42 %.

Poměrně hodně se vyskytovala na JIP FN Olomouc cefoperazon rezistentní *Pseudomonas aeruginosa*, v roce 2002 to bylo 41,2 % a v roce 2008 36,8 %.

K dalšímu protipseudomonádovému cefalosporinovému antibiotiku ceftazidimu byla zjištěna nejvyšší rezistence v roce 2002 31,2 %, která i přes střídavé zvýšení a snížení mezi roky 2003 – 2007 dosáhla v roce 2008 30,3 %.

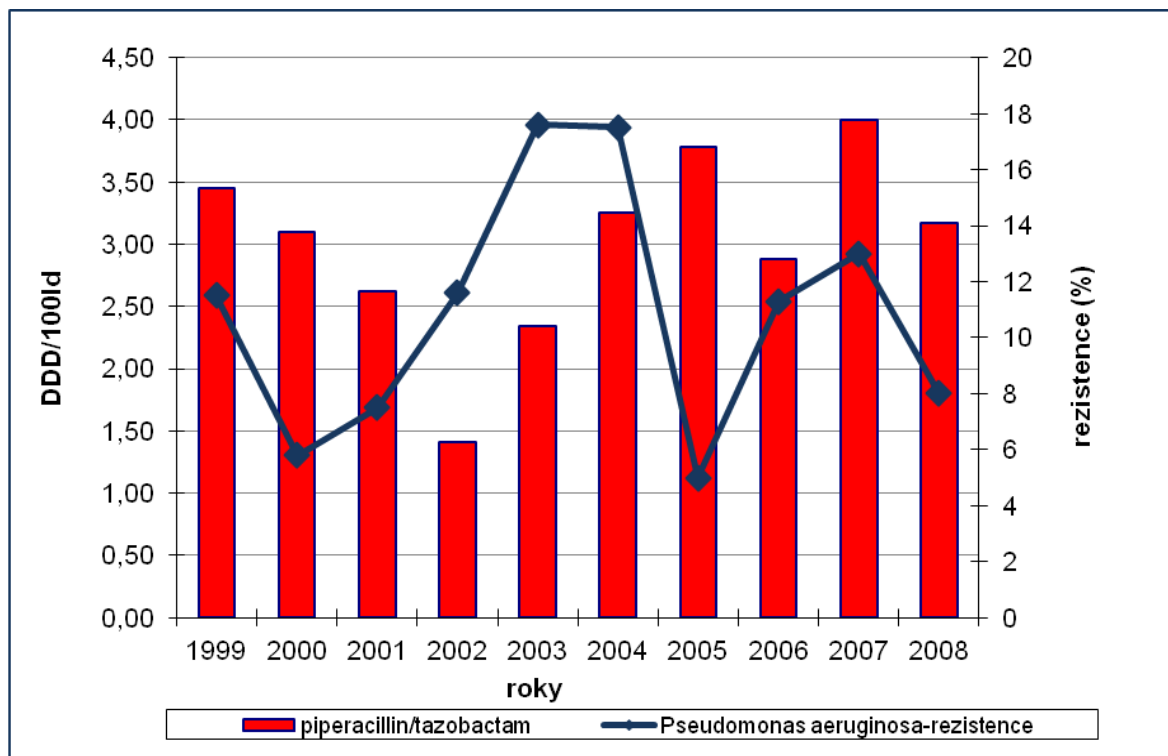
Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke gentamicinu na JIP se v daném období zvýšila 1,8 x z 17,9 % na 33,1 %, nejprogresivnější nárůst rezistence byl zaznamenán v letech 2006, 2007 a 2008.

Graf č. 24 Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k protipseudomonadovým antibiotikům na JIP ve FN Olomouc v letech 1999 - 2008



Na JIP ve FN Olomouc jsme neprokázali vliv spotřeby piperacilin/tazobaktamu na nárůst rezistence *Pseudomonas aeruginosa* vůči tomuto antibiotiku ($R = -0,1515$, $p = 0,6494$). Vývoj spotřeb piperacilin/tazobaktamu a vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* vůči tomuto antibiotiku jsou znázorněny v Grafu č. 25. Při hodnocení vlivu spotřeby piperacilin/tazobaktamu na vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* vůči tomuto antibiotiku celkově v celé FN Olomouc v období 1997 - 2011 jsme rovněž neprokázali vliv spotřeby na nárůst rezistence daného antibiotika a bakteriálního agens ($R = -0,3044$, $p = 0,2547$).

Graf č. 25 Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k piperacillin/tazobaktamu ve vztahu ke spotřebě piperacillin/tazobaktamu na JIP ve FN Olomouc v letech 1999-2008

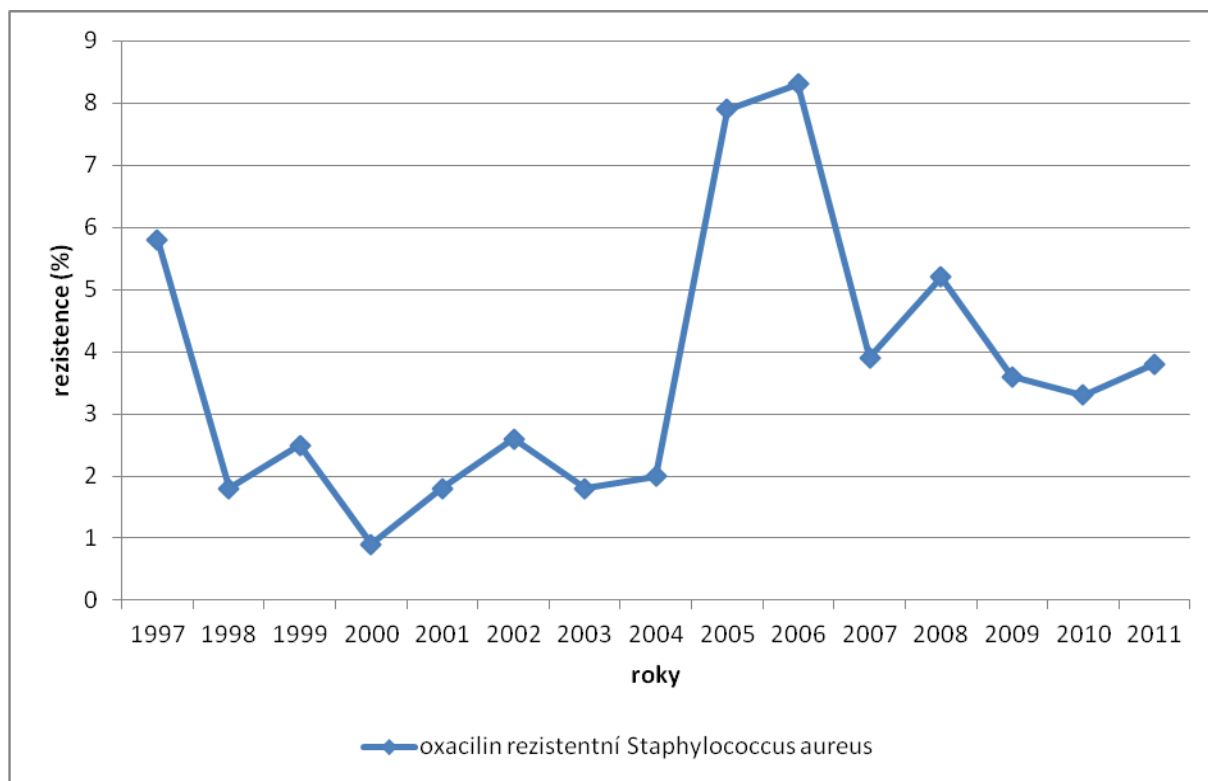


5. 5. 2. Vztah rezistence grampozitivních bakteriálních patogenů ke spotřebě potencovaných penicilinů ve FN Olomouc

Z grampozitivních bakteriálních patogenů se testuje ve FN Olomouc citlivost vůči potencovaným penicilinům u kmenů *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus spp.* V případě *Staphylococcus aureus* se testuje citlivost k oxacilinu, která se interpretuje jako citlivost respektive rezistence k celé skupině potencovaných penicilinů. V našem souboru jsme měli k dispozici pouze data oxacilin rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* v letech 1997 - 2011, procento těchto rezistentních kmenů je nízké se dvěma výkyvy viz Graf č. 26. V roce 1997 byla rezistence 5,8 %, poté se rezistence snížila a v následujících 7 letech až do roku 2004 se průměrně pohybovala kolem 1,9 %; mezi roky 2004 a 2006 došlo k výraznému více jak 4 násobnému nárůstu rezistence na nejvyšší hodnotu v celém 15 letém období, na 8,3

%. Od roku 2006 se rezistence snižuje a poslední 3 roky až do roku 2011 se pohybuje kolem 3,5 %.

Graf č. 26 Vývoj rezistence *Staphylococcus aureus* k oxacilinu ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011



Nárůst oxacilin rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* je prokazatelně více ovlivněn pouze spotřebou kombinace ampicilinu se sulbaktamem v perorální a parenterální formě, tato závislost ($R = 0,5324$, $p = 0,0464$) je statisticky významná na hladině významnosti vyšší než $p = 0,05$. U ostatních potencovaných penicilinů se vliv jejich spotřeby na nárůst výskytu rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* nepodařilo prokázat, hodnoty korelace nejsou statisticky významné. Všechny statistické hodnoty jsou uvedeny v Tabulce č. 14.

Tabulka č. 14 Statistické hodnoty vztahu vývoje rezistence *Staphylococcus aureus* k oxacilinu a spotřeby potencovaných penicilinů ve FN Olomouc

Bakterie	<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní k oxacilinu	
Antibiotikum	R = Spearmanův korelační koeficient	p = statistická významnost
ampicilin/sulbaktam	0,5121	0,0553
Sultamicilin	-0,3390	0,2047
ampicilin/sulbaktam a sultamicilin	0,5324	0,0464
amoxicilin/kys. klavulanová	0,2366	0,3761
piperacillin/tazobaktam	0,3160	0,2371

6. DISKUSE

6. 1. Spotřeba a náklady na potencované peniciliny v ČR

Tato práce se zaměřila na místo potencovaných penicilinů v antibiotické terapii v České republice v posledních 15 letech. V práci jsme posuzovali i vliv celkové spotřeby antibiotik na celkové náklady na antibiotika a vliv narůstající spotřeby potencovaných penicilinů na náklady této skupiny antibiotik.

Použité metodické postupy odrážejí současnou situaci v dostupnosti dat v ČR. Data o celkové spotřebě antibiotik jsou dostupná z databáze SÚKLu a ze systému AISLP. Databáze SÚKLu umožňuje analyzovat samostatně i jednotlivé lékové formy příslušných antibiotik a rozlišit spotřebu na antibiotika aplikovaná parenterálně a perorálně. Je to důležité pro rozlišení spotřeby antibiotik v ambulantních zdravotnických zařízeních a v nemocnicích. V zahraničí jsou některá parenterální antibiotika, zejména ta s dlouhým biologickým poločasem, umožňujícím dávkování 1 x denně, používána i mimo nemocnice v rámci systému „home care“ péče. V ČR to systém zdravotnictví a v neposlední řadě ani úhradové vyhlášky zdravotních pojišťoven zatím neumožňují. V databázi AISLP nelze v rámci jedné ATC skupiny odlišit parenterální a perorální lékové formy. V této práci proto nebylo možné rozlišit spotřebu parenterálních a perorálních forem kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová na celostátní úrovni.

Pro vyjádření spotřeby se používá relativní parametr spotřeby DID (DDD/1000 obyvatel/den). Relativní hodnoty spotřeby zohledňují mimo absolutní hodnoty spotřeby (DDD) i celkový počet obyvatel daného území. Pro studium spotřeby léčivých přípravků je nezbytně důležité používat relativní parametry spotřeby, které umožňují vzájemné porovnání spotřeby antibiotik mezi regiony, státy, většími územními celky.

Hodnoty nákladů na léčiva získané z databáze SÚKLu a systému AISLP nemusejí vždy odrážet reálné náklady, ale spíše jde o maximálně možné náklady. Kalkulace těchto databází vycházejí z průměrných propočtových cen (ORC), které jsou obvykle vyšší než skutečné ceny. Obzvláště do lůžkových zařízení jsou většinou antibiotika dodávána za nižší ceny. Nicméně i tak lze konstatovat, že údaje o nákladech představují nejspolehlivější dostupné údaje z celostátních databází.

Ze zjištěných údajů je zřejmé, že zatímco celková spotřeba antibiotik v České republice má relativně velmi konstantní charakter, spotřeba potencovaných penicilinů

významně narůstá. Jejich podíl na celkové spotřebě antibiotik vzrostl více než 2,5 násobně. Přitom podíl spotřeby parenterálně aplikovaných širokospektrých kombinací (piperacilin/tazobaktam, tikarcilin/kyselina klavulanová) je velmi malý. Rozhodující procento spotřeby tvoří kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová. Spotřebu kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová tvoří dle dat z let 2003 – 2008 více než z 95 % perorální formy a tento podíl má v daném období konstantní charakter (www.sukl.cz). Stávající struktura dostupných dat však neumožňuje rozlišit, jakou část z její spotřeby v celém sledovaném období tvoří parenterální formy kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová. U kombinace ampicilinu se sulbaktamem je naopak podíl parenterální formy zřejmý. Podíl parenterální formy na celkové spotřebě kombinace ampicilinu se sulbaktamem vzrostl ve sledovaném období téměř třikrát a poměr nákladů dvakrát. Lze konstatovat, že v současné době více než polovinu spotřebované kombinace ampicilinu se sulbaktamem představují parenterální formy podávané v lůžkových zařízeních. Z výše uvedených dat je nicméně patrné, že celková spotřeba potencovaných penicilinů je z větší části tvořena jejich perorálními lékovými formami.

Náklady na potencované peniciliny také vzrostly, ale tento nárůst neměl tak progresivní charakter jako nárůst spotřeby. Největší podíl na nákladech stejně jako u spotřeby tvoří kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou, významný podíl na nákladech tvoří i kombinace piperacilinu s tazobaktamem a ampicilinu se sulbaktamem, respektive sultamicilinu. Je třeba zdůraznit, že náklady v této studii jsou mírně nadhodnocené, neboť zejména do nemocnic jsou léčiva často dodávána za ceny výrazně nižší, než jsou průměrné propočtové ceny. Údaje cen z databáze SÚKLu je tedy třeba považovat pouze za maximální možné. Zdůvodněním většího podílu kombinace piperacilin/tazobaktamu na nákladech než na spotřebě je vysoká cena tohoto antibiotika ve sledovaném období. Poté, co byly na trh uvedeny generické kopie přípravků tohoto antibiotika, ceny prudce poklesly, což se pravděpodobně projeví v dalších letech i snížením jeho podílu na celkových nákladech.

Spotřeba potencovaných penicilinů narůstá i v ostatních evropských zemích (Vander Stichele RH, 2006; Ferech M, 2006; Elseviers MM, 2007) a v rámci této skupiny také dochází k nejdynamičtějšímu nárůstu spotřeby kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou v ambulantní praxi (Ferech M, 2006) i v lůžkových zařízeních

(Vander Stichele RH, 2006). Ambulantní spotřeba skupiny penicilinů v evropských zemích tvořila v letech 1997 - 2003 průměrně 46% spotřeby všech antibiotik, minimální podíl (28%) byl ve Finsku a největší (63%) v Dánsku (Ferech M, 2006).

Data o nemocniční spotřebě potencovaných penicilinů v evropských zemích jsou méně komplexní a výsledky rozdílnější než data o ambulantní spotřebě. V letech 1997-2002 byl podíl kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou v rámci skupiny penicilinů největší v Belgii a Lucembursku (více než 85%) a nejnižší (méně než 12%) ve Finsku, Estonsku, Norsku, Švédsku a v Dánsku (Vander Stichele RH, 2006).

Celková spotřeba antibiotik v Dánsku a v Norsku v roce 2008 byla 19,22 DID respektive 19,72 DID a je srovnatelná s celkovou spotřebou antibiotik v ČR 19,53 DID, ale procento spotřeby potencovaných penicilinů je v těchto zemích výrazně nižší, 2,08 % v Dánsku a jen 0,1 % v Norsku v porovnání s procentem spotřeby potencovaných penicilinů v ČR, které činí 23,3 % (www.medstat.dk; www.legemiddelforbruk.no).

Pokles spotřeby a nákladů v roce 2006 na celou skupinu J01C a vzápětí nárůst v roce 2007 lze vysvětlit celkovým poklesem spotřeb a nákladů na léky v České republice. V roce 2006 byl zaznamenán meziroční pokles nákladů o 8,7 % a spotřeby o 7,4 %, v roce 2007 byl naopak zaznamenán meziroční nárůst nákladů o 13,9 % a spotřeby o 22,9 %. Tento pokles byl způsoben hlavně administrativními zásahy Ministerstva zdravotnictví (Prokeš M, 2009).

Z grafu trendů vývoje lze vyzorovat zajímavou skutečnost, a sice že spotřeba potencovaných penicilinů roste rychleji, než náklady na ně, zatímco v celé skupině antibiotik tento vývoj není přítomen. Z toho lze usuzovat na pokles cen během sledovaného období, který se týkal zejména amoxicilin/klavulanátu a který zřejmě přispěl k nárůstu oblíbenosti této kombinace v České republice.

Lze tedy konstatovat, že spotřeba potencovaných penicilinů tvoří v současnosti jednu pětinu spotřeby všech antibiotik a náklady tvoří jednu čtvrtinu nákladů na všechna antibiotika v České republice. Nárůst spotřeby a nákladů na potencované peniciliny nezpůsobuje nárůst spotřeby a nákladů na antibiotika všeobecně. Potencované peniciliny spíše nahrazují jiná antibiotika, což může být výhodou v nemocniční péči, zatímco v ambulantní praxi jde přinejmenším o sporný vývoj. Předpokládá se, že potencované peniciliny mají nižší selekční tlak než jiné skupiny antibiotik s podobnými klinickými indikacemi, a že nárůst jejich spotřeby

neakceleruje progresivně vzestup výskytu rezistence původců infekčních nemocí (Kolar M, 20011; Hawkey PM, 2009). Bylo by však vhodné prověřit tyto názory rozsáhlejším farmakoepidemiologickým šetřením v konkrétních podmínkách České republiky.

6. 2. Spotřeba a náklady na potencované peniciliny ve FN

Olomouc

Vedle hodnocení významu spotřeby potencovaných penicilinů v celorepublikové spotřebě antibiotik za posledních 15 let byla tato práce zaměřena i na monitorování spotřeby a nákladů potencovaných penicilinů ve stejném období ve FN Olomouc.

Pro studium spotřeby antibiotik v nemocnicích je relativní parametr spotřeby odlišný od relativní hodnoty spotřeby v komunitním prostředí, kde se používá vyjádření v DID. Relativní hodnoty spotřeby v lůžkových zařízeních se vyjadřují v DBD. DBD zohledňují nejen absolutní hodnotu spotřeby, počet DDD, ale i počet lůžkodnů. Počet lůžkodnů je sám o sobě již také relativním parametrem a je vypočítán z celkového počtu lůžek v nemocnici a jejich obloženosti. Relativní hodnoty spotřeby DBD umožňují vzájemně porovnávat spotřebu mezi jednotlivými odděleními nemocnice, nemocnicemi a samozřejmě analyzovat vývoj spotřeby čase.

Jako zdroj dat byl ve FN Olomouc využit kvalitní zdroj dat spotřeby a nákladů Databáze spotřeb a nákladů na léčivé přípravky Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Tato databáze umožňuje velmi komfortně vyhledávat spotřeby jednotlivých antibiotik včetně jejich lékových forem a je rovněž možné určit spotřeby přímo na jednotlivá oddělení FN Olomouc.

Databáze umožňuje porovnávat spotřebu a náklady na antibiotika mezi jednotlivými oddělení uvnitř nemocnice. Pro benchmarking s jinými nemocnicemi ať už v ČR nebo v zahraničí je nutné zahrnout do sledování mimo standardní definice relativních denních dávek a relativních nákladů i informace o velikosti a struktuře nemocnice. Existuje však jen málo publikovaných prací, které zahrnují i informace o velikosti nemocnice, počtu intenzivních lůžek, o tom zda jsou v nemocnici prováděny orgánové transplantace a transplantace kostní dřeně, zda má nemocnice oddělení popálenin a oddělení podobného typu, které mají významný vliv na spotřebu a

strukturu používaných antibiotik. Ne všechny studie na toto téma také využívají stejnou metodiku pro stanovení definice lůžkodne, což se zejména vztahuje k riziku dvojího počítání lůžkodnů při překladech mezi jednotlivými odděleními v rámci jedné nemocnice (Kuster SP, 2008).

Zjistili jsme, že celková spotřeba antibiotik (skupina J01) ani absolutní náklady se ve FN Olomouc ve sledovaném období výrazně nezvyšují ani nesnižují, podobně jako je tomu na úrovni celé ČR.

Absolutní celková spotřeba antibiotik má po celé hodnocené období mírně klesající tendenci. Nejvíce se na spotřebě podílejí peniciliny a jiná betalaktámová antibiotika. Jejich spotřeba ve sledovaném období narůstá, ale tento nárůst nezvyšuje celkovou spotřebu antibiotik. Naopak nárůst jejich spotřeby nahrazuje spotřebu jiných antibiotik, jako například aminoglykosidů, jejichž podíl na spotřebě se výrazně snížil. Celkově se snižuje spotřeba starších skupin antibiotik, například tetracyklinů, chinolinů, sulfonamidů a trimetoprimu. Naopak se zvýšila spotřeba antibiotik ze skupiny J01F - makrolidů, linkosamidů a streptograminů. Tento vývoj podílů jednotlivých skupin antibakteriálních léčiv na celkové spotřebě ve sledovaném období souvisí zřejmě především s vývojem bakteriální rezistence a se změnou spektra bakteriálních původců infekčních onemocnění u pacientů ve FN Olomouc.

Celkové absolutní náklady na antibiotika ve FN Olomouc se rovněž výrazně nezvyšovaly až do roku 2007, od tohoto roku začaly absolutní náklady progresivně růst a rostly výrazně rychleji než spotřeba. Tento nárůst téměř na 120 % byl následován snížením v roce 2011 na hodnoty roku 1997.

Největší podíl absolutních nákladů tvoří opět peniciliny a jiná betalaktamová antibiotika. Třetí místo ve spotřebě mají antibakteriální léčiva skupiny J01X (glykopeptidy a nová antibiotika). Tato data potvrzují fakt, že nová antibiotika se výrazně nepodílejí na nárůstu spotřeby, ale jejich cena může výrazně akcelarovat celkové náklady.

V porovnání s absolutní spotřebou a náklady mají relativní spotřeba a náklady konstantně rostoucí charakter. Relativní spotřeba se v daném období zvýšila o 1/5 a náklady narostly o 37 %. Příčinou je především zřejmě soustředování pacientů se závažnějšími onemocněními do fakultních nemocnic, které je spojeno s celkovým nárůstem spotřeby léčiv, péče a nákladů na 1 lůžkoden. V daném období také došlo

k reorganizaci počtu intenzivních lůžek v celorepublikové síti nemocnic, cílem této reorganizace bylo koncentrovat intenzivní lůžka v nemocnicích vyššího typu.

Ukazuje se, že surveillance spotřeby antibiotik v jednotlivých nemocnicích je stejně důležitá jako surveillance bakteriální rezistence. Přesto je jen málo nemocnic, které mají detailně zpracovanou spotřebu a náklady na antibiotika. Existuje také málo publikací v ČR s touto problematikou. Vyjímkou jsou práce z FN Hradec Králové, která má i podobnou velikost a strukturu jako FN Olomouc (Šleszarová P., 2000; Vlček J., 2000). Z dostupných dat lze porovnat jen relativní spotřebu celkově všech antibiotik v roce 1997, která byla ve FN Hradec Králové o 6,3 % vyšší než ve FN Olomouc. Dále absolutní spotřeba potencovaných penicilinů činila v roce 1997 ve FN Hradec Králové 72 621 DDD, tedy téměř o polovinu více než ve FN Olomouc (36 342 DDD). Je však nutné zmínit, že téměř stejné spotřeby potencovaných penicilinů bylo dosaženo ve FN Olomouc již v následujícím roce 1998 (69 884 DDD), pro tento rok však již data z FN Hradec Králové nebyla publikována.

Relativní spotřeba a náklady na potencované peniciliny (J01CR) ve FN Olomouc ve sledovaném období kopírují mírný nárůst celkové relativní spotřeby a nákladů. Přímá souvislost mezi nárůstem spotřeby a nákladů byla prokázána i statisticky významně Spearmanovou korelací pro antibiotika celkově i pro potencované peniciliny. Z potencovaných penicilinů se nejvíce používá kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, která tvoří po celé období více než 77 % spotřeby. Z více než 62 % (v roce 1997) respektive z 87 % (v roce 2011) jsou používány perorální lékové formy této kombinace. Spotřeba injekční formy kombinace ampicilin/sulbaktam osciluje kolem 10 %. Kombinace piperacilin/tazobaktam tvoří maximálně 4,7 % celkové spotřeby potencovaných penicilinů. Náklady na potencované peniciliny ve sledovaném období vzrostly o 7 % a jsou z převážné části tvořeny kombinacemi amoxicilin/kyselina klavulanová a piperacilin/tazobaktam. Obě kombinace tvořily 80 % nákladů na potencované peniciliny v roce 1997, respektive 89 % v roce 2011. Největším akcelerátorem nákladů v celé této skupině je kombinace piperacilin/tazobaktam, která při maximálně dosaženém podílu na spotřebě jen 4,7 % tvoří více, než 50 % nákladů na potencované peniciliny.

Kombinace piperacilin/tazobaktam je na rozdíl od ostatních potencovaných penicilinů hojně využívána i k léčbě pacientů s infekcí způsobenou *Pseudomonas aeruginosa*. Poměr této kombinace na celkové spotřebě protipseudomonádových

antibiotik v celé FN Olomouc se pohybuje kolem 8 %. Na jednotkách intenzivní péče, kde je celkově spotřeba protipseudomonádových antibiotik 3,5 x vyšší, než je průměr v celé nemocnici, osciluje spotřeba piperacillin/tazobaktamu mezi 12 a 15 % spotřeby všech protipseudomonádových antibiotik.

Z námi zjištěných dat lze konstatovat, že v rámci ČR ani FN Olomouc nedošlo k alarmujícímu nárůstu relativní spotřeby všech antibiotik. I struktura používaných antibiotik odpovídá celkovému vývoji ve skupině antibiotik, kdy starší antibiotika nebo antibiotika s více nežádoucími účinky jsou nahrazována novějšími a bezpečnějšími antibiotiky. Spotřeba antibiotik ve FN Olomouc odpovídá i struktuře oddělení této nemocnice. Toto naše zjištění je dobrým signálem pro antibiotickou politiku celé ČR i FN Olomouc.

Analýza dat nákladů ukázala, že i když spotřeba novějších antibiotik výrazně nezvyšuje celkovou spotřebu, může a většinou výrazně zvyšuje náklady. Tento námi zjištěný trend nepředstavuje riziko z hlediska nárůstu rezistence ale především riziko z hlediska ekonomického.

6. 3. Vztah mezi spotřebou potencovaných penicilinů a nárůstem rezistence gramnegativních a grampozitivních bakteriálních patogenů ve FN Olomouc

Spotřeba antibiotik je významným faktorem pro vývoj bakteriální rezistence, cílem této práce bylo najít souvislosti mezi spotřebou potencovaných penicilinů a nárůstem rezistence u gramnegativních a grampozitivních bakteriálních patogenů v nemocničním prostředí.

Většina prací zabývajících se prokazováním korelací mezi spotřebou antibiotik a nárůstem bakteriální rezistence, prokazuje ať už statisticky významnou nebo jen významnou korelaci mezi nárůstem bakteriální rezistence a spotřebou cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů. Souhrn prací je uveden v teoretické části této práce. V dostupných publikovaných pracích nebyl zatím uveden důkaz o přímém vlivu používání potencovaných penicilinů na vývoj bakteriální rezistence.

Naopak některé intervenční studie prokazují pozitivní vliv používání potencovaných penicilinů zejména kombinace piperacillin/tazobaktamu na snížení rezistence u bakteriálních patogenů.

Například Peňa a kolektiv ve své práci nahradili používání cefalosporinů III. generace a imipenemu/cilastatinu potencovaným penicilinem piperacillin/tazobaktamem. V důsledku tohoto intervenčního opatření se snížil výskyt patogenu *Klebsiella pneumoniae* s produkcí ESBL ze 40 % na 0 % (Peňa C., 1998). V jiné intervenční studii byla III. generace cefalosporinů nahrazena rovněž kombinací piperacillin/tazobaktam, důsledkem bylo snížení rezistence *Klebsiella pneumoniae* z 68 % na 37 %. Je zajímavé, že rovněž klesla prevalence *Pseudomonas aeruginosa* rezistentní k piperacillin/tazobaktamu z 11 % na 6 % (Bantar C., 2004).

Intervenční studie také prokázaly, že používáním potencovaných penicilinů je možné lépe zvládat narůstající prevalenci kmenů *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentních MRSA v nemocničním prostředí. Změnou antibiotické politiky v nemocnici na oddělení lékařské péče pro veterány v USA se snížil počet pacientů, u kterých byla zjištěna infekce způsobená *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentní nebo ceftazidim-rezistentní *Klebsiella pneumoniae* v obou případech statisticky významně. Hlavní intervenční opatření spočívalo ve snížení spotřeby cefalosporinů III. generace, vancomycinu a klindamycinu, které bylo nahrazeno používáním potencovaných penicilinů (Landman D., 1999).

V současné době je rezistence gramnegativních bakterií k potencovaným penicilinům poměrně vysoká. Alarmující je i námi zaznamenaná progresse nárůstu rezistence za posledních 15 let ve FN Olomouc.

Nárůst rezistence *Escherichia coli* k potencovaným penicilinům statisticky významně koreluje s nárůstem jejich spotřeby ve FN Olomouc. Tato statisticky významná korelace byla nalezena u kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, u perorální i parenterální formy kombinace ampicilin/sulbaktam a u piperacillin/tazobaktamu.

Stejná statisticky významná korelace byla nalezena u *Klebsiella pneumoniae* rezistentní ke kombinaci ampicilin/sulbaktam i piperacillin/tazobaktam.

Námi zjištěné statisticky významné závislosti nepotvrzují závěry intervenčních studií Peňy a Bantara, podle kterých má mít používání kombinace piperacillin/tazobaktam jen minimální vliv na nárůst rezistence a naopak ji může i

snížovat. Výsledky práce naopak potvrzují výrazný vliv užívání potencovaných penicilinů na nárůst rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* vůči této skupině antibiotik. Může to být způsobeno selekčním tlakem potencovaných penicilinů nebo případně může být příčinou snaha redukovat používání konkrétních antimikrobiálních léčiv a nahrazením alternativním antibiotikem v době, kdy už je rezistence příliš vysoká. Spotřeba konkrétního antibiotika sice klesne, ale rezistence k němu i nadále roste pod vlivem zkříženého selekčního tlaku způsobeného alternativní antibiotickou léčbou.

Podobné závěry publikoval Meyer a kolektiv, který ve své pětileté intervenční studii nahradil spotřebu cefalosporinů III. generace kombinací piperacillin/tazobaktam. Tato intervence nepřinesla očekávaný pokles rezistence k cefalosporinům III. generace. Autor uvádí hypotézu, že piperacillin/tazobaktam může svým selekčním tlakem zvyšovat prevalenci ESBL-pozitivních enterobakterií (Meyer E., 2009).

U ostatních sledovaných gramnegativních bakterií, *Acinetobacter baumannii* a *Enterobacter* sp., jsme neprokázali závislost mezi spotřebou a rezistencí vůči potencovaným penicilinům. V kratším období se nám nepodařilo prokázat ani závislost mezi spotřebou kombinace piperacillin/tazobaktam nárůstem rezistence u *Enterobacter cloacae* a *Proteus mirabilis*.

Přímou souvislost mezi nárůstem rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacillin/tazobaktam a spotřebou piperacillin/tazobaktam jsme neprokázali ani v rámci celé FN Olomouc ani na jednotkách intenzivní péče.

Nejvyšší rezistenci *Pseudomonas aeruginosa* jsme zjistili pro fluorochinolony; pro ofloxacin i ciprofloxacin dosáhla hodnota rezistence v roce 2008 46,3 % respektive 44,1 %. Spotřeba fluorochinolonů může zřejmě ovlivňovat velmi významně nárůst rezistence *Pseudomonas aeruginosa*, potvrzují to i některé zahraniční práce (Miliani K., 2011).

Za posledních 15 let se celkově rezistence u grampozitivních bakterií významně nezvýšila. Vysoký nárůst byl zaznamenán pouze v letech 2005 a 2006, v následujících letech se rezistence opět snížila a pohybuje se kolem 3,5 %.

Naše práce prokázala statisticky významnou závislost vývoje rezistence *Staphylococcus aureus* k oxacilinu na spotřebě kombinace ampicilin/sulbaktamu a sultamicilinu. Naopak Landman ve své intervenční studii prokázal pozitivní vliv

potencovaných penicilinů na snížení výskytu infekcí způsobených *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentních (Landman D., 1999). Většina prací se věnuje vlivu jiných antibiotik na výskyt MRSA nebo z celé skupiny betalaktámových antibiotik nerozlišuje vliv potencovaných penicilinů respektive jednotlivých kombinací potencovaných penicilinů samostatně. Tacconelli uvádí, že předchozí antibiotická léčba je obecně rizikovým faktorem pro výskyt infekcí způsobených MRSA (1,8 x), nejvyšší riziko je spojeno s léčbou fluorochinolony (3,0 x), glykopeptidy (2,9 x) a cefalosporiny (2,2 x) (Tacconelli E., 2008). Byl prokázán pozitivní vliv intervenčního opatření, a sice snížení spotřeby fluorochinolonů, na výskyt MRSA v nemocničním prostředí (Madaras-Kelly KJ, 2006). Vliv rotace používání linezolidu a vancomycinu vždy v 3 měsíčním intervalu na snížení počtu infekcí způsobených MRSA z 67 % na 36 % u pacientů hospitalizovaných na chirurgických nebo traumatologických jednotkách intenzivní péče prokázala práce Smitha a kolektivu (Smith RL, 2008).

Z našich výsledků je patrné, že ne vždy i přes alarmující nárůst rezistence lze potvrdit prostou závislost tohoto nárůstu na spotřebě konkrétních antibiotik. Spotřeba antibiotik sama o sobě nevykazuje tak alarmující nárůst, jako některé rezistence.

Zřejmě se na vývoji rezistence více podílejí i další vlivy, než samotná celková spotřeba antibiotik. (de With, 2006; Meyer E, 2010; Htoutou Sedláková, 2011). Do budoucna bude pravděpodobně nutné vzít v potaz další důležité faktory, jako je adekvátnost léčby, kombinace antibiotik, správné dávkování, délka léčby a správný interval podání jednotlivých dávek.

Výsledky práce ukazují, že celková spotřeba všech antibiotik v ČR i ve FN Olomouc nevykazuje alarmující nárůst. Co se mění ve spotřebě, je struktura spotřeby jednotlivých skupin antibiotik.

Náklady na antimikrobiální léčiva narostly a největší podíl na jejich nárůstu mají zejména novější antibiotika, která nahradila v používání starší skupiny antibiotik zejména z důvodů nutnosti léčit infekce způsobené rezistentními nebo i multirezistentními kmeny bakterií, ke kterým ztratila starší antibiotika svoji citlivost a účinnost.

Většina prací prokazuje nízký selekční tlak potencovaných penicilinů. Proto byly a jsou potencované peniciliny upřednostňovány v používání před cefalosporiny III. generace a fluorochinolony. Práce prokázala statisticky významnou souvislost mezi spotřebou potencovaných penicilinů a nárůstem rezistence *Escherichi coli*,

Klebsiella pneumoniae a MRSA. Zatím není mnoho prací se stejnými výsledky. K podobnému závěru došel Meyer ve své pětileté intervenční studii v německých nemocnicích. Intervence spočívala v náhradě cefalosporinů III. generace za kombinaci piperacilin/tazobaktam. Ze statistického hodnocení souvislostí vznikla hypotéza, že piperacilin s tazobaktamem může svým selekčním tlakem způsobovat nárůst prevalence ESBL pozitivních enterobakterií. V podstatě tuto hypotézu potvrzuje i tato práce.

7. ZÁVĚR

Tato práce se ve své první části zabývá spotřebou a náklady na skupinu potencovaných penicilinů v kontextu spotřeby antibiotik v České republice. Celkové náklady na antibiotika se za celých 15 let výrazně nezvýšily, stejně jako spotřeba. Výrazně se změnil podíl jednotlivých skupin antibiotik na celkových nákladech a spotřebě. Začala se více používat nová antibiotika, účinnější i na rezistentní i multirezistentní bakterie, která nahradila ve spotřebě „starší“ antibiotika, na které se vyvinula bakteriální rezistence, nebo která vykazují vyšší riziko závažných nežádoucích účinků.

V druhé části práce jsem se věnovala problematice celkové spotřeby potencovaných penicilinů a nákladů na ně ve Fakultní nemocnici Olomouc, jako typickém lůžkovém zdravotnickém zařízení nejvyššího typu. Absolutní celková spotřeba antibiotik zde ve sledovaném období mírně poklesla a absolutní náklady jsou na konci sledovaného období téměř totožné s náklady na začátku sledování. Naopak relativní celková spotřeba i relativní celkové náklady mírně narostly, což je důsledek změn v rozsahu a struktuře poskytované hospitalizační péče.

Relativní spotřeba potencovaných penicilinů ve sledovaném období mírně narůstá a kopíruje relativní celkovou spotřebu antibiotik. Potencované peniciliny tvořily na počátku sledovaného období jen malý podíl (17 %) na celkové relativní spotřebě antibiotik, ale v roce 2011 to již bylo 47 %. Největší podíl na spotřebě potencovaných penicilinů má trvale kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová.

Vývoj relativních nákladů na potencované peniciliny také narůstá podobně jako relativní celkové náklady na antibiotika. Relativní náklady na potencované peniciliny tvoří kolem 35 % celkových relativních nákladů na antibiotika. V prvních letech sledovaného období se na tomto 35% podílu nejvíce podílela kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, na konci sledovaného období nejvyšší relativní náklady tvoří kombinace piperacilin/tazobaktam.

Ve třetí části práce jsme se pokusili prokázat souvislost mezi nárůstem bakteriální rezistence vybraných bakterií a spotřebou potencovaných penicilinů. Prokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi nárůstem bakteriální rezistence u bakterií *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* a spotřebou potencovaných penicilinů. Statisticky významně spolu koreluje i nárůst rezistence u *Staphylococcus aureus* a celková spotřeba sultamicilinu a kombinace ampicilin/sulbaktam.

Studium strukturované spotřeby a nákladů antimikrobiálních látek na národní úrovni má význam pro stanovování účinných a nákladově efektivních intervenčních postupů antibiotické léčby, zaměřené zejména na zlepšování kvality antibiotické léčby. Analýza spotřeby umožňuje zavedené intervence i zpětně vyhodnocovat.

Kvalitně zpracovaná data o spotřebě antimikrobiálních látek také umožňují objektivně zhodnotit reálné používání antibiotické léčby v praxi ve srovnání s prioritami antibiotické politiky. Zejména z hlediska dlouhodobého lze údaje o spotřebě využít ke sledování korelace mezi spotřebou a nárůstem rezistence bakteriálních patogenů. Data spotřeby a nákladů mohou být rovněž využita k hodnocení kvality zdravotnické péče na jednotlivých úrovních zdravotnických zařízení.

Význam studia spotřeby a nákladů antimikrobiálních látek, její analýzy a správné interpretace výsledků spočívá ve využití pro řešení konkrétních případů, možnost porovnávání benchmarkingu mezi odděleními podobného typu v rámci jedné nemocnice nebo mezi jednotlivými nemocnicemi v ČR i v zahraničí. Výsledky lze využít k optimalizaci farmakologické, v našem případě antimikrobiální léčby jak z čistě medicínského tak z ekonomického hlediska. V případě využití hodnocení spotřeby antimikrobiálních látek lze optimalizovat nejen individuální antibiotickou léčbu ale zejména obecně antibiotickou politiku jednotlivých oddělení a celé nemocnice.

Antibiotická rezistence zvyšuje nejen mortalitu a morbiditu pacientů, ale i náklady na zdravotní péči. Pro finanční udržitelnost zdravotního systému je proto nutné sledovat a analyzovat i náklady na antibiotika.

Naše výsledky potvrzují, že surveillance spotřeby antibiotik a analýzy této spotřeby je vedle surveillance bakteriální rezistence významným indikátorem pro správnou antibiotickou politiku ve zdravotnickém zařízení. Analýza spotřeby musí však být vždy provedena kvalitně, na základě validních dat o spotřebě léčiv a v souladu s metodickými postupy obvyklými ve světě.

8. SEZNAM VZORCŮ, OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ

Vzorec č. 1. Kyselina 6-aminopenicilanová

Vzorec č. 2. Kyselina 7-aminocefalosporanová

Vzorec č. 3 Kyselina klavulanová

Vzorec č. 4 Sulbaktam

Vzorec č. 5 Tazobaktam

Obrázek č. 1 PK/PD parametry

Obrázek č. 2 Hydrolyza benzylopenicilinu β -laktamázu

Obrázek č. 3 Faktory ovlivňující vznik a vývoj bakteriální rezistence (Barbosa TM)

Tabulka č. 1 Přehled penicilinových antibiotik dostupných v ČR

Tabulka č. 2 Farmakokinetické parametry vybraných penicilinů

Tabulka č. 3 Farmakokinetické parametry inhibitorů β -laktamázy

Tabulka č. 4 Přehled klasifikace β -laktamázy

Tabulka č. 5 Jednotlivé úrovně ATC klasifikace

Tabulka č. 6 Přehled hlavních skupin ATC klasifikace

Tabulka č. 7 ATC klasifikace antibakteriálních látek pro systémové užití a dělení skupiny J01C

Tabulka č. 8 Přehled nejčastějších rezistentních kmenů v nemocnicích i v komunitě

Tabulka č. 9 Přehled používaných účinných látek ve skupině J01CR a jejich definované denní dávky (DDD)

Tabulka č. 10 Spotřeba antibiotik ze skupiny J01CR v České republice

Tabulka č. 11 Náklady na antibiotika ze skupiny J01CR v České republice

Tabulka č. 12 Statistické hodnoty vztahu vývoje rezistence gramnegativních bakterií a spotřeby potencovaných penicilinů ve FN Olomouc (AMS = ampicilin/sulbaktam, PPT = piperacilin/tazobaktam)

Tabulka č. 13 Vývoj rezistence enterobakterií k piperacilin/tazobaktamu ve FNOL mezi lety 2000 – 2010 v procentuálním vyjádření

Tabulka č. 14 Statistické hodnoty vztahu vývoje gram pozitivních bakterií a spotřeby potencovaných penicilinů ve FN Olomouc

Graf č. 1 Mimonemocniční celková spotřeba antibakteriálních látek pro systémové užití a antibiotik z ATC skupiny J01CR v roce 2004 ve vybraných zemích v DID (počet DDD na 1000 obyvatel a den)

Graf č. 2 Vývoj rezistence kmenů *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* k ampicilinu a *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacilinu

s tazobaktamem v uvedeném období dle EARS-net databáze v České republice v procentech

Graf č. 3 Vývoj spotřeby celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/1 000 obyvatel/den (DID)

Graf č. 4 Vývoj nákladů celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice od roku 1997 do roku 2011 v milionech Kč

Graf č. 5 Trendy vývoje spotřeby a nákladů antibiotik celkově (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice

Graf č. 6 Vývoj absolutní spotřeby a nákladů na antibiotika (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 – 2011

Graf č. 7 Trendy vývoje absolutní spotřeby a absolutních nákladů antibiotik celkově (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011

Graf č. 8 Procentuální podíl na absolutní spotřebě skupin antibiotik v roce 1997 a v roce 2011 ve FN Olomouc

Graf č. 9 Procentuální podíl na absolutních nákladech skupin antibiotik v roce 1997 a v roce 2011 ve FN Olomouc

Graf č. 10 Vývoj relativní spotřeby a nákladů na antibiotika (skupina J01) ve FN Olomouc v letech 1997 – 2011

Graf č. 11 Vývoj počtu lůžkodnů (ld) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011

Graf č. 12 Vývoj spotřeby celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)

Graf č. 13 Vývoj spotřeby jednotlivých generik ze skupiny potencovaných penicilinu (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)

Graf č. 14 Vývoj podílu spotřeby jednotlivých skupin protipseudomonádových antibiotik ve FN Olomouc od roku 1999 do roku 2008. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)

Graf č. 15 Vývoj podílu spotřeby jednotlivých skupin protipseudomonádových antibiotik ve FN Olomouc na JIP od roku 1999 do roku 2008. Počet definovaných denních dávek/100 lůžkodnů (DDD/100 ld)

Graf č. 16 Vývoj nákladů celé skupiny antibiotik (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Náklady v Kč/100 lůžkodnů (Kč/100 ld)

Graf č. 17 Vývoj nákladů jednotlivých generik ze skupiny potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc od roku 1997 do roku 2011. Náklady v Kč/100 lůžkodnů (Kč/100 ld)

Graf č. 18 Trendy vývoje spotřeby a nákladů antibiotik celkově (skupina J01) a potencovaných penicilinů (skupina J01CR) ve FN Olomouc

Graf č. 19 Vývoj rezistence *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* a *Acinetobacter sp.* ke kombinaci ampicilin/sulbaktam ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011

Graf č. 20 Vývoj rezistence *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.* a *Pseudomonas aeruginosa* ke kombinaci piperacillin/tazobaktam ve FN Olomouc v letech 1997 - 2011

Graf č. 21 Vývoj rezistence *Escherichia coli* k potencovaným penicilinům ve vztahu ke spotřebě potencovaných penicilinů

Graf č. 22 Vývoj rezistence *Klebsiella pneumoniae* k potencovaným penicilinům ve vztahu ke spotřebě potencovaných penicilinů

Graf č. 23 Vývoj rezistence enterobakterií k piperacillin/tazobaktamu ve vztahu ke spotřebě piperacillin/tazobaktamu v letech 2000-2011

Graf č. 24 Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k protipseudomonadovým antibiotikům na JIP ve FN Olomouc v letech 1999 - 2008

Graf č. 25 Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k piperacillin/tazobaktamu ve vztahu ke spotřebě piperacillin/tazobaktamu na JIP ve FN Olomouc v letech 1999-2008

Graf č. 26 Vývoj rezistence *Staphylococcus aureus* k oxacilinu ve FN Olomouc v letech 1997-2011

9. LITERATURA

1. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(1):160-201.
2. Příborský J. *Peniciliny*. Maxdorf, Praha, 2004.
3. Prokeš M, Suchopár J. Vliv finančních limitů na preskripci léčiv v České republice v roce 2006. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(2):90–96.
4. Hennessy S at al. *Drug Utilization Review*. In: Strom BL (Ed.) *Pharmacoepidemiology*. 4th Edition. John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2005.
5. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20:219–222.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances, 2009. <http://www.whocc.no/>.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization, Oslo, 1996.
8. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M at al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(1):159-67.
9. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat.* 2000; 3(5):303-311.
10. Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam/ampicillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs.* 1987; 33(6):577-609.
11. Bebrone C, Lassaux P, Vercheval L, Sohier JS, Jehaes A, Sauvage E, Galleni M. Current challenges in antimicrobial chemotherapy: focus on β -lactamase inhibition. *Drugs.* 2010; 16;70(6):651-79. doi: 10.2165/11318430-000000000-00000.
12. Bergmann U., Christenson I., Jansson B., Wiholm BE. Auditing drug utilization by means of defined daily dose per bed-day. A methodological study. *Eur J Clin Pharmacol*, 1980, 17, p. 183–187.
13. Bergmann U., Lee, D. *Studies in drug utilization*. In STROM, BL. (Ed.), *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989.
14. Rolinson GN. Tissue penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1984; 13(6):593-602.
15. Betrosian AP, Douzinas EE. Ampicillin-sulbactam: an update on the use of parenteral and oral forms in bacterial infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5(9):1099-112.

16. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1994; 47(3):506-35.
17. Burstein AH, Wyble LE, Gal P, Diaz PR, Ransom JL, Carlos RQ, Forrest A. Ticarcillin-clavulanic acid pharmacokinetics in preterm neonates with presumed sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(9):2024-8.
18. Wise R, Bennett SA, Dent J. The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*. 1984; 13(6):603-10.
19. Hunter PA, Coleman K, Fisher J, Taylor D. In vitro synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. *J Antimicrob Chemother*. 1980; 6(4):455-70.
20. Bolton GC, Allen GD, Davies BE, Filer CW, Jeffery DJ. The disposition of clavulanic acid in man. *Xenobiotica*. 1986; 16(9):853-63.
21. Ripa S, Ferrante L, Prenna M. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection. *Chemotherapy*. 1990; 36(3):185-92.
22. Brown RM, Wise R, Andrews JM, Hancox J. Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; 21(4):565-7.
23. Davies BI, Maesen FP, van Noord JA. Clinical, bacteriological and pharmacokinetic results from an open trial of sultamicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 1984; 13(2):161-70.
24. Dørflinger T, Madsen PO. Antibiotic prophylaxis in transurethral surgery: a comparison of sulbactam-ampicillin and cefoxitin. *Infection*. 1985; 13(2):66-9.
25. Gill MA, Kern JW, Chenella FC, Heseltine PN, Yellin AE, Foulds G, Berne TV. Pharmacokinetics of parenteral sulbactam in patients with appendicitis. *Ther Drug Monit*. 1984; 6(4):428-31.
26. Foulds G. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans: a review. *Rev Infect Dis*. 1986; 8 Suppl 5:S503-11.
27. Reitberg DP, Whall TJ, Chung M, Blickens D, Swarz H, Arnold J. Multiple-dose pharmacokinetics and toleration of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given as single agents or in combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32(1):42-6.
28. Rogers HJ, Bradbrook ID, Morrison PJ, Spector RG, Cox DA, Lees LJ. Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. *J Antimicrob Chemother*. 1983; 11(5):435-45.

29. Kager L, Liljeqvist L, Malmberg AS, Nord CE, Pieper R. Effects of ampicillin plus sulbactam on bowel flora in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22(2):208-12.
30. Wise R, Donovan IA, Andrews JM, Drumm J, Bennett S. Penetration of sulbactam and ampicillin into peritoneal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 24(2):290-2.
31. Bush K, Macielag MJ. New β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2010; 20(10):1277-93.
32. Bush K. β -Lactamase Inhibitors from Laboratory to Clinic. *Clinical Microbiology Reviews.* 1988; 109-123.
33. Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(6):1081-4.
34. Berezhinskaia VV, Dolgova GV, Egorenko GG, Svinogeeva TP, Shtegel'man LA, Smolkina TV, Nikitin AV. Study of general toxic and organotropic properties of ampicillin combined with sulbactam. *Antibiot Khimioter.* 1992; 37(2):25-8.
35. Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 Suppl A:39-60.
36. Dudley MN. Combination beta-lactam and beta-lactamase-inhibitor therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 15;52(6 Suppl 2):S23-8.
37. Hardin TC, Butler SC, Ross S, Wakeford JH, Jorgensen JH. Comparison of ampicillin-sulbactam and ticarcillin-clavulanic acid in patients with chronic renal failure: effects of differential pharmacokinetics on serum bactericidal activity. *Pharmacotherapy.* 1994; 14(2):147-52.
38. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5(3):365-83.
39. Halstenson CE, Wong MO, Johnson CA, Zimmerman SW, Onorato JJ, Keane WF, Doepner M, Sia L, Tantillo K, Bansal S, et al. Pharmacokinetics of tazobactam M1 metabolite after administration of piperacillin/tazobactam in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34(12):1208-17.
40. Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(2):369-77.

41. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17(3):479-501.
42. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(1):1-10; quiz 11-2.
43. de la Pena A, Derendorf H. Pharmacokinetic properties of beta-lactamase inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37(2):63-75.
44. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet.* 2000 18; 355(9208):973-8.
45. Derendorf H. Pharmacokinetic evaluation of beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1989; 24(3):407-13.
46. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50 Suppl S2:27-37.
47. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, Walkup GK, Fisher SL. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(29):11663-8. doi: 10.1073/pnas.1205073109. Epub 2012 Jul 2.
48. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest.* 2001; 119(2 Suppl):426S-30S.
49. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(1):160-201.
50. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H; ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(1):115-23.
51. Erdeljić V, Francetić I, Bošnjak Z, Budimir A, Kalenić S, Bielen L, Makar-Aušperger K, Likić R. Distributed lags time series analysis versus linear correlation analysis (Pearson's r) in identifying the relationship between antipseudomonal antibiotic consumption and the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a single Intensive Care Unit of a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37(5):467-71.
52. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(2):408-12.
53. Geddes AM, Klugman KP, Rolinson GN. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 Suppl 2:S109-12.

54. Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside-based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis. *Pediatrics*. 2007; 119(5):905-11.
55. Liem TB, Heerdink ER, Egberts AC, Rademaker CM. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(10):1301-3.
56. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64 Suppl 1:i3-10.
57. Herrero-Herrero JI, García-Aparicio J. Corticosteroid therapy in a case of severe cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanate. *J Med Toxicol*. 2010; 6(4):420-3.
58. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(5):1586-92.
59. Hoza J., Jindrák V., Marešová V., Nyč O., Sechser T., Suchopár J., Švihovec J., Urbášková P. Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. 2009.
60. Hussain S, Syed S, Baloch K. Electrolytes imbalance: a rare side effect of piperacillin/tazobactam therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20(6):419-20.
61. Jensen US, Skjøt-Rasmussen L, Olsen SS, Frimodt-Møller N, Hammerum AM; DANRES Study Group. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(4):812-5.
62. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7(11):589-96.
63. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20:219–222.
64. Kaye CM, Allen A, Perry S, McDonagh M, Davy M, Storm K, Bird N, Dewit O. The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. *Clin Ther*. 2001; 23(4):578-84.
65. Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of two dosing regimens for piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(5):569-77.
66. Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(8 Suppl):S139-48.

67. Koeth LM, Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau A, Jakielaszek C, Saunders KA. Comparative in vitro activity of a pharmacokinetically enhanced oral formulation of amoxicillin/clavulanic acid (2000/125 mg twice daily) against 9172 respiratory isolates collected worldwide in 2000. *Int J Infect Dis.* 2004; 8(6):362-73.
68. Kolar M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 17(5):357-63.
69. Kolář M. Klinický význam širokospektrých β -laktamáza zkušenosti s jejich identifikací v mikrobiologické praxi. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2007; 13(5):195-205.
70. Kolar M, Urbanek K, Vagnerova I, Koukalova D. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(1):67-72.
71. Kolář M, Látal T a Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Trios, Praha, 2002.
72. Kuck NA, Jacobus NV, Petersen PJ, Weiss WJ, Testa RT. Comparative in vitro and in vivo activities of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33(11):1964-9.
73. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008; 36(6):549-59.
74. Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 44(1):51-7.
75. Lavigne JP, Bonnet R, Michaux-Charachon S, Jourdan J, Caillon J, Sotto A. Post-antibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of ceftazidime plus sulbactam on extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(4):616-9.
76. Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. *JAMA.* 2001; 285(4):386-8.
77. Lee N, Yuen KY, Kumana CR. Clinical role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs.* 2003; 63(14):1511-24.
78. Levy SB. The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49(1):25-30.
79. Levy SB. Antibiotický paradox. Jak se nesprávným používáním ruší jejich léčebná moc. Nakladatelství Academia, Středisko společných činností AV ČR, Praha 2007.
80. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3):357-63.

81. Mach R, Vlcek J, Prusova M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm World Sci.* 2007; 29(5):565-72.
82. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs. *Intensive Care Med.* 2011 Aug 20.
83. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med.* 2009; 35(5):862-70.
84. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010; 14(3):R113.
85. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, Theuretzbacher U, Turnidge J. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat.* 2011; 14(2):107-17.
86. Nýč O. Potřeba a perspektivy nových antibiotik. *Remedia* 2007; 17: 476–480.
87. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(4):767-72.
88. Perlík F., Kubica Z., Štika L. Hodnocení spotřeby léků při zavádění pozitivních listů. *Čas lék čes*, 1999, 138, no. 2, s. 56–58.
89. Pittet D. The role of hospital hygiene in the reduction of antibiotic resistance. *Bull Acad Natl Med.* 2004; 188(8):1269-80; discussion 1280-1.
90. Lochmann O. Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky. BMS, 1998
91. Příborský J. Peniciliny. Maxdorf, Praha, 2004.
92. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(4):332-9.
93. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(2):156-63.

94. Sader HS, Tosin I, Sejas L, Miranda E. Comparative evaluation of the in vitro activity of three combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors: piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam. *Braz J Infect Dis.* 2000; 4(1):22-8.
95. Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8(1):111-8.
96. Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: a pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(11):1097-115.
97. Saudagar PS, Survase SA, Singhal RS. Clavulanic acid: a review. *Biotechnol Adv.* 2008; 26(4):335-51.
98. Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4(3):479-90.
99. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32(4):294-301.
100. Székely E, Bucur G, Vass L, Butiurca M, Bilca D, Foldes A, Lorinczi L. Antimicrobial use and its correlations with the frequency of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in a hospital setting. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2010; 55(2):179-86.
101. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14(4):R126.
102. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1990; 39(2):264-307.
103. Tong W, Wang R, Chai D, Li Z, Pei F. In vitro activity of cefepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28(5):454-6.
104. Thorburn CE, Molesworth SJ, Sutherland R, Rittenhouse S. Postantibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(12):2796-801.
105. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest.* 2011; 139(5):1210-20.
106. Urbánek K, Kolár M, Lovecková Y, Strojil J, Santavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32(4):403-8.

107. Urbánek K, Kolár M, Strojil J, Koukalová D, Cekanová L, Hejnar P. Utilization of fluoroquinolones and Escherichia coli resistance in urinary tract infection: inpatients and outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005; 14(10):741-5.
108. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, Poluzzi E, Montanaro N. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(4):953-8.
109. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M at al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(1):159-67.
110. Vlcek J, Pozlerová E, Lonská V, Kotlár J. Development of resistance and utilization of fluoroquinolones in a university hospital. *Ceska Slov Farm.* 1997; 46(5):195-8.
111. Vlcek J, Sleszarová P, Pozlerová E, Kotlár J, Bláha V, Mashburn J. The antibiotic resistance survey: a preliminary report on the drug utilization evaluation study at the University Teaching Hospital, Charles University, Czech Republic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000; 9(3):237-43.
112. Šleszarová P., Vlček J., Pozlerová E., Čermák P., Střítecký J., Měšťan M., Žabka L.: Spotřeba antibiotik a nejčastěji izolované bakterie na jednotkách intenzivní péče. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2000; 14(1), 28-31.
113. www.B-laktamázy.cz
114. <http://www.abs-international.eu/>
115. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization, Oslo, 1996.
116. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization, Oslo, 2000a.
117. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDD) for plain substances. Oslo: World Health Organization, 2000b.
118. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Future role for ATC and DDDs. *WHO Drug information*, 1997, 11, no. 2, p. 51–52.
119. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection.* 2006; 34(5):274-7.
120. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant E. coli in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010;14(3):R113.

121. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances, 2009. <http://www.whocc.no/>.
122. Miliani K, L'Hériteau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect.* 2011; 77(4):343-7.
123. Lister PD. Beta-lactamase inhibitor combinations with extended-spectrum penicillins: factors influencing antibacterial activity against enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy.* 2000; 20(9 Pt 2):213S-218S; discussion 224S-228S.
124. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(1):53-8.
125. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gomez H, Coassolo MA, Fiorillo A, Franco D, Arango C, Duret F, Oliva ME. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(2):392-5.
126. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(5):1062-6.
127. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Chemother* 2008, 61(1):26-38.
128. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(2):155-69.
129. Smith RL, Evans HL, Chong TW, McElearney ST, Hedrick TL, Swenson BR, Scheld WM, Pruett TL, Sawyer RG. Reduction in rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after introduction of quarterly linezolid-vancomycin cycling in a surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2008; 9(4):423-31.

10. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

10.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

1. Vojtová V, Kolář M, Hricová K, Uvízl R, Neiser J, Blahut L, Urbánek K. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. *New Microbiol.* 2011;34(3):291-8.
2. Htoutou Sedláková M, Urbánek K, Vojtová V, Suchánková H, Kolář M. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in *Enterobacteriaceae*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, odesláno k publikaci prosinec 2012.

10.2 Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF

1. Kolář M, Urbánek K, Hanulík V, Vojtová V. Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 181-183.
2. Vojtová V, Urbánek K. Potencované peniciliny – spotřeba a náklady v ČR v letech 1997–2008 *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(3): 117-120.
3. Strojil J, Vojtová V, Anzenbacher P. Předpis antimikrobiálních přípravků pacientům na chronické imunosupresivní léčbě. *Klin. farmakol. farm.* 2011; 25(2): 53-58.
4. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(2): 61–66.

10.3 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF

1. Vojtová V. Glycylcykliny – nová skupina antibiotik. *Klin Farmakol Farm* 2008: 22(3):113–115.
2. Vojtová V, Urbánek K. Farmakokinetika tetracyclinů a glycylcyclinů. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2009;15(1):17-21.
3. Vojtová V, Vinklerová I, Urbánek K. Aliskiren – přímý inhibitor reninu. *Prakt. lékáren.* 2009; 5(3): 111–112.

4. Vojtová V. Komentář ke článku Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 220.

10.4. Publikovaná abstrakta

1. Vojtová V, Urbánek K, Kolář M. Význam spotřeby potencovaných penicilinů pro velkou nemocnici. IX. Sborník abstrakt Pracovní konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 18. – 20. 10. 2007.
2. Vojtova V, Hajdu D, Urbanek K. Importance of potentiated penicillins utilization for hospital antibiotic policy. *Pharm World Sci* (2009) 31: 323.
3. Urbanek K, Vojtova V, Hajdu D, Kolar M. Potentiated penicillins utilization and susceptibility of bacterial pathogens: a ten-year hospital survey. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17:S47.
4. Vojtová V, Urbánek K, Kolář M. Farmakologický význam potencovaných penicilinů. Sborník abstrakt, X. Česká konference klinické farmakologie, XV. Česká konference TDM, XII. Česká konference DURG Rožnov pod Radhoštěm 16. - 18. 10. 2008.
5. Hajdu D, Vojtova V, Vinklerova I, Urbanek K. Adverse drug reactions related admissions to internal medicine departments. *Pharm World Sci* 2010; 32: 301.
6. Vojtova V, Hajdu D, Kolar M, Urbanek K. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care. *Pharm World Sci* 2010; 32: 308.
7. Vojtova V, Urbanek K, Hajdu D, Langerova P. Utilization and expenditures trends of potentiated penicillins J01 in the Czech Republic in 1997 – 2008. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010;19: S1-S347.
8. Vojtová V, Hajdú D, Kolář M, Hricová K, Urbánek K. Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ve vztahu ke spotřebě protipseudomonádových antibiotik na jednotkách intenzivní péče. Sborník abstrakt, 12 Česká konference klinické farmakologie, České Budějovice, 13 - 16. 10. 2010.
9. Vojtova V, Strojil J, Zahalková J, Petejova N, Urbanek K. Vancomycin dosage in patients with sepsis undergoing continual renal replacement therapy. *Int J Clin Pharm* (2011) 33:285-467.

10. 5. Přednášky přednesené na veřejném odborném fóru

1. Vojtová V, Urbánek K. Spotřeba aminoglykosidů a vancomycinu ve FN Olomouc v letech 1997 – 2005. 8. Pracovní konference klinické farmakologie, České Budějovice, 21. – 23. 9. 2006.
2. Vojtová V, Urbánek K, Kolář M. Význam spotřeby potencovaných penicilinů pro velkou nemocnici. 9. Pracovní konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 18. – 20. 10. 2007.
3. Vojtová V, Urbánek K, Kolář M. Farmakologický význam potencovaných penicilinů. 10. Česká konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm 16. - 18. 10. 2008.
4. Vojtová V, Hajdú D, Kolář M, Urbánek K. Vztah spotřeby antibiotik a rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na jednotkách intenzivní péče. 17. Konferencia Spoločnosti klinickej farmakologie SLS, Bratislava, 15. - 16. 10. 2009.
5. Vojtová V, Hajdú D, Kolář M, Hricová K, Urbánek K. Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ve vztahu ke spotřebě protipseudomonádových antibiotik na jednotkách intenzivní péče. 12. Česká konference klinické farmakologie, České Budějovice, 13 - 16. 10. 2010.