

# Racionálne používanie antimikrobiálnych liekov v ústavných zdravotníckych zariadeniach.

**PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.**

Nemocnica Agel Komárno s. r. o. AGEL SK

Nemocničná lekáreň, 10. septembra 2022



# Racionálne používanie antimikrobiálnych liečiv v ústavných zdravotníckych zariadeniach štandardný postup

## Autori:

PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD. , PharmDr. Ľubica Slimáková, MPH., PharmDr. Pavlína Kočíšová, Mgr.  
Lenka Lašová, PharmDr. Mária Göböová, PhD., PharmDr. Veronika Slezáková, PhD.

## Špecializačný odbor:

Klinická farmácia

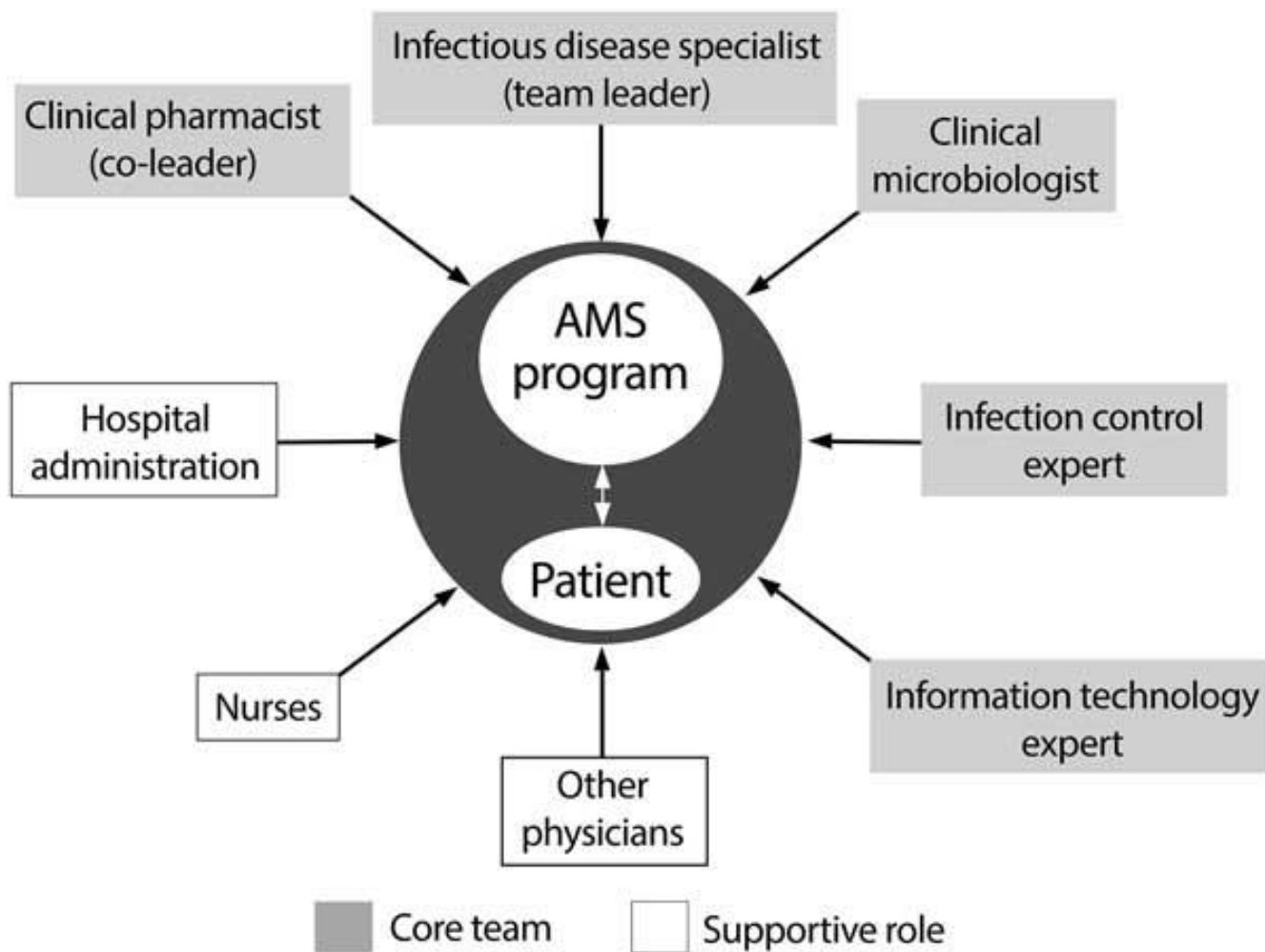
# Cielom je

- ✓ zachovať účinnosť antimikrobiálnych liečiv v budúcnosti,
- ✓ optimalizovať klinické výsledky a zároveň minimalizovať nežiaduce dôsledky používania antimikrobiálnych liečiv,
- ✓ zlepšiť mieru citlivosti mikrobiálnych kmeňov v ústavných zdravotníckych zariadeniach,
- ✓ optimalizovať využitie zdrojov a zefektívniť náklady vynaložené na antimikrobiálnu liečbu,
- ✓ **zlepšiť kvalitu poskytovania zdravotnej starostlivosti.**

# Zásady

- ✓ Multidisciplinárna spolupráca:  
**lekár – mikrobiológ – epidemiológ – farmaceut – sestra.**
- ✓ **7 správností** (správny pacient, správny liek, správna dávka, správny čas podania, správna dĺžka podania, správna lieková forma a správna dokumentácia).
- ✓ Dodržiavanie **antimikrobiálneho listu**.
- ✓ Správna antimikrobiálna **profylaxia v chirurgických odboroch**.
- ✓ Zníženie **rizika infekcie *Clostridioides difficile*** a správna liečba CDI.
- ✓ Optimalizácia farmakoterapie pomocou **sekvenčnej liečby** (*switch* terapia).
- ✓ Hodnotenie indikovaného, racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv.

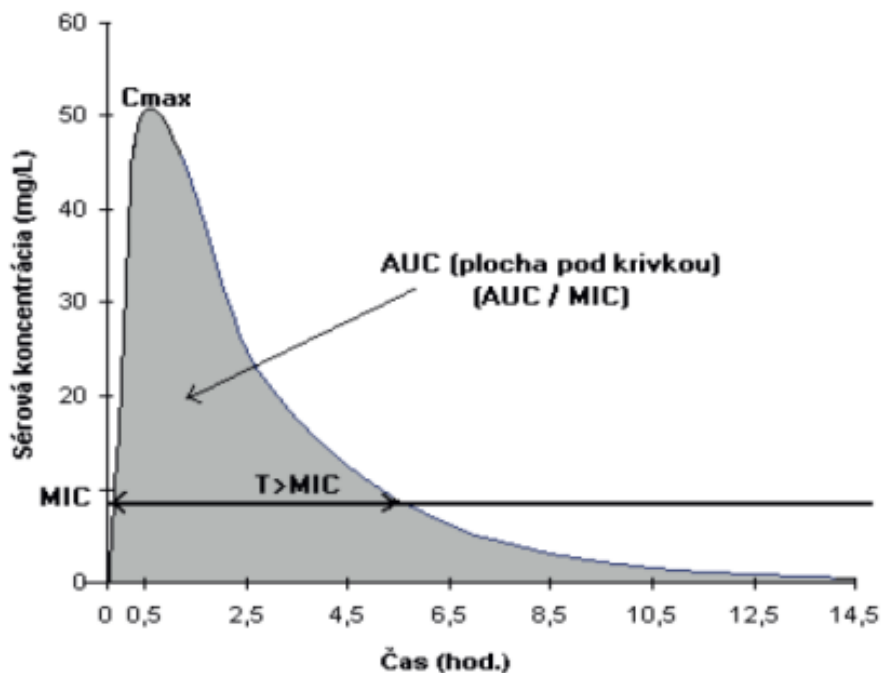
# Multidisciplinárny tím



# 7 správností

- ✓ (Správna klinická diagnóza a správna interpretácia biomarkérov)
- ✓ Správne antimikrobiálne liečivo (citlivosť, MIC, prienik do tkanív, orgánov, tehotnosť, dojčenie...)  
*empirická liečba => cielenú liečbu asap*  
*prienik niektorých antimikrobiálnych liečiv do tkanív/orgánov*  
*ATB počas tehotenstva a dojčenia*
- ✓ Správna dávka, časový interval a cesta podávania antimikrobiálneho liečiva a správna príprava lieku  
*PK/PD parametre, F-CH vlastnosti, rozpustnosť, väzba na bielkoviny, hmotnosť, stav pacienta (kriticky chorí, stav eliminačných orgánov, TDM, interakcie)*
- ✓ Správna dĺžka liečby (5 až 10 dní, ale sú výnimky!)

# PK/PD charakteristiky ATB



- ✓ **účinek závislý od koncentrácie**  
( $C_{max}/MIC$ )  
*aminoglykozidy, metronidazol, kolistín, fluórchinolóny*
- ✓ **účinek závislý od času ( $T > MIC$ )**  
*betalaktámové antibiotiká, karbapenémy*
- ✓ **účinek závislý od koncentrácie v čase**  
( $AUC_{0-24}/MIC$ )  
*fluórchinolóny, glykopeptidy, linezolid, klindamycín, makrolidy a tetracyklíny*

# Antimikrobiálny list AWaRe

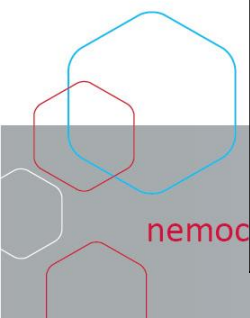
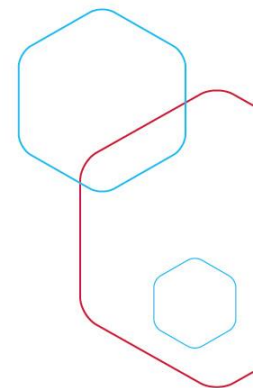
WHO **A**ccess, **W**atch, **R**eserve (AWaRe)  
classification of antibiotics for evaluation and  
monitoring of use, 2021

<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

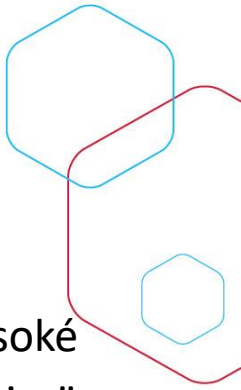




Voľne dostupné antimikrobiálne liečivá	Viazané antimikrobiálne liečivá	Rezervné antimikrobiálne liečivá
<p>acyklovir p.o., i.v.  amikacín<sup>3</sup> i.v.  amoxicilín a kys. klavulánová p.o., i.v.  ampicilín i.v., amoxicilín p.o.  ampicilín a sulbaktám p.o., i.v.  azitromycín p.o.  benzylpenicilín i.v.  cefalexín p.o., cefazolín i.v.  cefprozil p.o., cefadroxil p.o.  cefuroxím p.o., i.v.  ciprofloxacín p.o., i.v.  doxycyklin p.o.  fenoxymetylpenicilín p.o.  flukonazol p.o., i.v.  fosfomycín p.o.  gentamycín<sup>3</sup> i.v.  chlórampenikol i.v.  itraconazol p.o.  klaritromycín p.o., i.v.  klindamycín p.o., i.v.  kotrimoxazol p.o., i.v.  metronidazol p.o., i.v.  nitrofurantoin p.o.  ofloxacin<sup>2</sup>p.o., oxacilín (flukloxacilín) p.o., i.v.  prokaín – benzylpenicilín i.m.  sultamicilín p.o., i.v.  trimetoprim p.o.  trimetoprim/sulfametoxazol p.o., i.v.</p>	<p>cefixim<sup>1</sup> p.o.  cefoperazón a sulbaktám i.v.  cefotaxím i.v.  ceftazidím i.v.  ceftriaxón i.v.  ertapeném i.v.  imipeném/cilastatin i.v.  levofloxacin<sup>2</sup> p.o., i.v.  meropeném i.v.  moxifloxacin<sup>2</sup> p.o., i.v. €  norfloxacín p.o.  ofloxacin p.o.  oseltamivir p.o.  pefloxacín p.o., i.v.  piperacilín a tazobaktám i.v.  rifampicín p.o., i.v.  rifaximín p.o.  streptomycín i.m.  tobramycín i.v.  vankomycín<sup>3</sup> p.o., i.v.</p>	<p>anidulafungín i.v. €€  caspofungín i.v. €€  cefepím i.v.  ceftarolín fosamil i.v. €€  ceftazidím a avibaktám i.v. €€  ceftolozán a tazobaktám i.v. €€  imipeném a cilastatin a relebaktám i.v. €€  dalbavancín i.v. €€  daptomycín i.v. €€  fidaxomicín p.o. €€  fosfomycín i.v.  kolistín i.v.  linezolid p.o., i.v. €  lipidové formy amfotericínu B i.v. €€  meropeném a vaborbaktám €€  mykafungín i.v. €€  posakonazol i.v., p.o. €€  tigecyklin i.v. €€  vorikonazol i.v., p.o. €€</p>



# Antimikrobiálna profylaxia v chirurgii



## za účelom redukcie rizika infekcie v mieste operácie

- ✓ pri ktorých **pravidelne dochádza ku kontaminácii** operačnej rany a kde je vysoké percento (viac ako 5 %) výskytu pooperačných ranových infekcií, najmä kolorektálne operácie,
- ✓ pri ktorých **iba zriedkavo dochádza ku kontaminácii** operačnej rany, avšak k **rozvoju infekcie** postačuje aj **nízky výskyt mikroorganizmov**, najmä implantácie umelých materiálov a pri imunodeficitoch,
- ✓ **s nízkym percentom výskytu pooperačných ranových infekcií** (menej ako 5 %), následky ktorých sú ťažko terapeuticky zvládnuteľné alebo život ohrozujúce, najmä **kardiochirurgické operácie**,
- ✓ **s prítomnosťou viacerých rizikových faktorov** (najmä polymorbidita, dlhé trvanie operácie), ktoré zvyšujú aj u čistých operačných výkonov riziko vzniku pooperačnej infekčnej komplikácie.

# Antimikrobiálna profylaxia v chirurgii

- a) **baktericídny** mechanizmus účinku,
- b) antimikrobiálne spektrum pokrývajúce **najčastejšie patogény** ranových infekcií,
- c) **nízka toxicita** a minimálne vedľajšie účinky,
- d) farmakokinetické vlastnosti, hlavne **dobrý prienik do tkanív** a krvných zrazenín,
- e) prípadné alergie pacienta na ATB (najmä výskyt anafylaktickej reakcie v anamnéze),
- f) skutočnosť, že na príslušnom oddelení sa **ATB vyčlenené na profylaxiu** nepoužívajú na liečbu ranových infekcií,
- g) skutočnosť, že v štandardných odporúčaníach na antibiotickú profylaxiu **sa nepoužívajú rezervné antibiotiká.**

# Antimikrobiálna profylaxia v chirurgii

Antibiotikum	Dávka (dospelý)	Dávka (dieťa)	Opätovný dávkovací interval (hod.)
ampicilín a sulbaktám	3 g	50 mg/kg	2
cefazolín	2 g (3 g u viac ako 120 kg pacienta)	30 mg/kg	4
cefuroxím	1,5 g	50 mg/kg	4
cefotaxím	1 g	25 – 50 mg/kg	3
ceftriaxón	2 g	50 mg/kg	netreba
ciprofloxacín	400 mg	10 mg/kg	netreba
gentamycín	5 mg/kg	2,5 mg/kg	netreba
metronidazol	500 mg	15 mg/kg	netreba
vankomycín	15 mg/kg, t.j. menej ako 70 kg = 1 g, 71 – 99 kg = 1,25 g, viac ako 100 kg = 1,5 g (alebo nad 90 kg 1,5 g)	15 mg/kg	12
klindamycín	600 – 900 mg	20 mg/kg	6

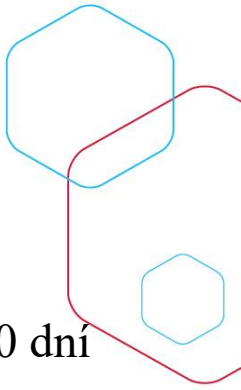
Druh výkonu	Pravdepodobný agens	ATB profylaxia	Alternatíva (alergia na betalaktámy)
čisté výkony, pri ktorých je ATB profylaxia indikovaná	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermis</i>	cefazolín 2 g i.v. alebo cefuroxím 1,5 g i.v.	klindamycín 600 – 900 mg i.v. plus gentamycín 5 mg/kg i.v. (3 mg/kg v prípade klírensu Kr < ako 10 ml/min)
hlava, krk s prístupom cez nosohltan, výkony na pažeráku	streptokoky, orofaryngeálne anaeróby	cefazolín 2 g i.v. alebo cefuroxím 1,5 g i.v.	klindamycín 600 – 900 mg i.v. alebo vankomycín 15 mg/kg i.v.
hrudníková chirurgia	<i>S. aureus</i> koagulázanegatívne stafylokoky	cefazolín 2 g i.v. alebo cefuroxím 1,5 g i.v.	klindamycín 600 – 900 mg i.v. alebo vankomycín 15 mg/kg i.v.
rizikové gastroduodenálne výkony a výkony na žlčových cestách	Enterobaktérie, streptokoky	cefazolín 2g i.v. alebo cefuroxím 1,5 g i.v.	ciprofloxacín 400 mg i.v. plus metronidazol 0,5 g i.v.
apendektómia	gramnegatívne tyčinky, anaeróby	cefazolín 2 g i.v. alebo cefuroxím 1,5 g i.v. plus metronidazol 0,5 g i.v.	klindamycín 600 – 900 mg i.v. plus gentamycín 5 mg/kg (3 mg/kg v prípade klírensu Kr < ako 10 ml/min) alebo ciprofloxacín 400 mg i.v. plus metronidazol 0,5g i.v.

# Prevenca vzniku infekcií *Clostridioides difficile*

## Rizikové faktory vzniku infekcie CDI:

- vek nad 65 rokov,
- súčasná liečba širokospektrálnymi antibiotikami, liečba antibiotikami v priebehu posledných 3 mesiacov,
- dlhodobá hospitalizácia (dlhšia ako 3 týždne), predchádzajúci alebo súčasný pobyt v zariadeniach s ošetrovateľskou starostlivosťou,
- závažné základné ochorenie (imunokompromitovaní a onkologickí pacienti, pacienti po orgánových transplantáciách alebo transplantáciách kostnej drene),
- operácie v brušnej dutine,
- pacienti s diagnózami: kolorektálny karcinóm, chronické zápalové choroby čreva (najmä Crohnova choroba),
- terapia liekmi, ktoré znižujú pH žalúdka (antacidá, H<sub>2</sub> blokátory, inhibítory protónovej pumpy),
- výživa nasogastrickou sondou alebo prostredníctvom perkutánnej endoskopickej gastrostómie,
- hypoalbuminémia,
- chronická renálna insuficiencia (klírens kreatinínu nižší ako 0,5 ml/s),
- diabetes mellitus 1. a 2. typu,
- teplota > 38,5 C,
- známky závažnej kolitídy.

# Farmakoterapia infekcií *Clostridioides difficile*



## štandardná liečba:

vankomycín 4 × 125 mg p.o. 10 dní alebo fidaxomicín 2 × 200 mg p.o. 10 dní  
(AK nie je iná liečba dostupná: metronidazol 3 × 500 mg p.o. 10 dní)

## liečba pacientov s vysokým rizikom rekurencie:

fidaxomicín 2 × 200 mg p.o. 10 dní alebo  
štandardná liečba + bezlotoxumab

## liečba pacientov, u ktorých nie je možné p.o. podanie liekov:

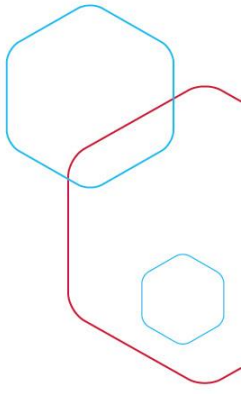
rektálne alebo nazoduodenálne podanie vankomycínu 4 × 125 mg p.o. 10 dní  
alebo fidaxomicínu 2 × 200 mg p.o. 10 dní možno pridať  
metronidazol i.v. 3 × 500 mg alebo tigecyklín i.v. 2 × 50 mg

## závažná CDI s komplikáciami a závažná refraktérna CDI:

vankomycín 4 × 125 mg p.o. 10 dní alebo fidaxomicín 2 × 200 mg p.o. 10 dní  
zvážiť chirurgické riešenie, tigecyklín i.v. 2 × 50 mg, fekálnu mikrobiálnu  
transplantáciu

# Sekvenčná liečba

- ✓ skracuje dĺžku hospitalizácie bez nepriaznivého vplyvu na pacienta,
- ✓ znižuje riziko infekcie intravaskulárneho katétra a tromboflebitídy,
- ✓ zvyšuje pohodlie pacienta,
- ✓ znižuje potrebu ošetrovateľskej starostlivosti,
- ✓ znižuje spotrebu zdravotníckeho materiálu a nosných roztokov,
- ✓ znižuje celkové náklady na liečbu.





# Sekvenčná liečba



Antimikrobiálne liečivo	Biologická dostupnosť (%)	Cena DDD/1deň	
		i.v.	p.o.
ampicilín/sulbaktám	80 %	13,10	1,93
ciprofloxacín	80 %	4,66	0,14
flukonazol	>90 %	1,90	0,70
klindamycín	90 %	5,38	0,97
kotrimoxazol	100 %	6,01	0,41
levofloxacín	99 %	13,82	0,58
linezolid	100 %	10,18	10,40
metronidazol	90 %	2,10	1,05
moxifloxacín	90 %	12,72	1,29
rifampicín*	>90 %	-	-
vorikonazol	>90 %	58,0	32,0

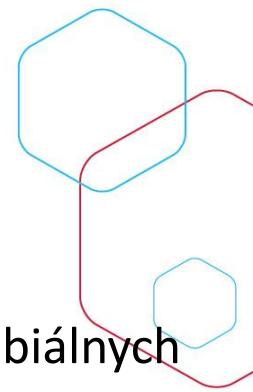
# Hodnotenie racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv

ATC/DDD metodológia

$$pde = pb \times mul/de$$

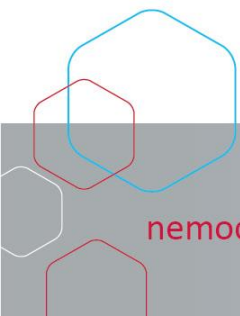
- pb** počet balení konkrétneho lieku s účinnou látkou príslušnej ATC skupiny a aplikačnej formy
- mul** množstvo účinnej látky v balení v gramoch alebo v medzinárodných jednotkách
- de** hodnota dávkovacieho ekvivalentu (napr. DDD – definovanej dennej dávky)
- pde** celkový počet dávkových ekvivalentov.

# Hodnotenie racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv



Na meranie, hodnotenie a ovplyvňovanie kvality preskripcie antimikrobiálnych liekov existuje niekoľko metód:

- ✓ bodová prevalencia (bodová prevaľenčná štúdia je pomerne ľahko realizovateľný postup slúžiaci na orientačnú predstavu o používaní antimikrobiálnych liekov v ÚZZ),
- ✓ indikátory kvality preskripcie antimikrobiálnych liekov (štrukturálne, procesné a výsledkové indikátory),
- ✓ audit so spätnou väzbou (prospektívny a retrospektívny).



# Prílohy

1. Základné rozdelenie antibiotík
2. Empirická antimikrobiálna liečba vybraných ochorení.
3. Dávkovanie antimikrobiálnych liečiv odporúčaných Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)
4. Tabuľka riedenia a podávania antimikrobiálnych liečiv.

Ochorenie/infekcia	ATB 1. voľby	ATB 2. voľby	Sekvenčná terapia - switch p.o.	dĺžka liečby
<i>Campylobacter</i>	ak ide o závažnú, opakujúcu sa alebo pretrvávajúcu infekciu, tak klaritromycín 2 × 500 mg p. o., <b>ak je septikémia</b> klaritromycín 2 × 500 mg p.o. <b>plus</b> gentamycín* 1 × 240 mg i.v.		klaritromycín 2 × 500 mg p.o.	5 dní
<b>Cholecystitída / menej závažná biliárna sepsa</b>	ampicilín a sulbaktám 3 × 1,5 g i.v. <b>alebo</b> piperacilín a tazobaktám 3 – 4 × 4,5 g i.v. <b>plus</b> gentamycín* 1 × 240 mg i.v.	amoxicilín a kys. klavulanová 3 × 1,2 g i.v. <b>alebo</b> ampicilín 4 × 1 g i.v. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg i.v. <b>plus</b> gentamycín* 1 × 240 mg i.v.	ak vek < 65 rokov amoxicilín a kys. klavulanová 3 × 625 mg p.o. ak vek > 65 rokov alebo riziko CDI amoxicilín 4 × 500 mg <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg p.o. <b>ak je alergia na PNC:</b> trimetoprim 2 × 200 mg <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg p.o.	5 – 7 dní
<b>Divertikulitída</b>	ceftriaxón 1 × 2 g i.v. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg i.v.	ampicilín a sulbaktám 3 × 1,5 g i.v. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg i.v. plus	metronidazol 3 × 500 mg p.o.	5 – 7 dní
<i>Helicobacter pylori</i> / eradikácia	omeprazol 2 × 20 mg p.o. <b>plus</b> klaritromycín 2 × 500 mg p.o. <b>plus</b> amoxicilín 2 × 1 g p.o.	omeprazol 2 × 20 mg p.o. <b>plus</b> klaritromycín 2 × 500 mg p.o. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg p.o.	omeprazol 2 × 20 mg p.o. <b>plus</b> klaritromycín 2 × 500 mg p.o. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg p.o.	7 dní
<b>Cirhóza s krvácaním do GIT</b>	piperacilín s tazobaktám 3 × 4,5 g i.v.	meropeném 3 – 4 × 1 g i.v.		7 – 10 dní
<b>Pankreatitída (zvážiť podanie ATB)</b>	piperacilín s tazobaktám 3 - 4 × 4,5 g i.v.	meropeném 3 – 4 × 1 g i.v.	-	10 – 14 dní
<b>Spontánnu bakteriálnu peritonitída</b>	ceftriaxón 1 × 2 g i.v. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg i.v. <b>alebo</b> piperacilín s tazobaktám 3 - 4 × 4,5 g i.v.	meropeném 3 – 4 × 1 g i.v.		5 – 7 dní
<b>Lokalizovaná alebo generalizovaná peritonitída</b>	ampicilín-sulbaktám 3 × 1,5 g i.v. <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg i.v. <b>plus</b> gentamycín* 1 × 240 mg i.v.	metronidazol 3 × 500 mg i.v. <b>plus</b> gentamycín* i.v. 1 × 240 mg i.v.	<b>ak je vek &lt; 65 rokov</b> amoxicilín/kys. klavulanová 3 × 625 mg p.o. <b>ak je vek &gt; 65 rokov alebo riziko CDI</b> amoxicilín 4 × 500 mg <b>plus</b> metronidazol 3 × 500 mg p.o.	5 – 7 dní

Všeobecné dávkovanie odporúčané EUCAST nenahradzuje špecifické národné a regionálne pokyny pre dávkovanie. Používa sa pokiaľ nie je u pacienta k dispozícii individualizovaná optimalizácia dávkovania na základe prediktívnych parametrov  $T > MIC$ ,  $C_{max}/MIC$  a  $AUC_{24}/MIC$  pre očakávané sérové koncentrácie. Takto navrhované dávkovanie možno upraviť podľa predpokladaných prienikov ATB do príslušných tkanív, resp. podľa stanovenia hladín ATB v sére (glykopeptidy, aminoglykozidy).

Zdroj: EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 12.0, platný z dňa 01. 01. 2022, dostupný na internete: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

Antimikrobiálne liečiva	Dávkovanie		špeciálne prípady
	štandardné	vyššie	
<b>PENICILÍNY</b>			
benzylpenicilín	4 × 1 MU (0,6 g) i.v.	4 – 6 × 2 MU (1,2 g) i.v.	Meningitída, etiológia <i>S. pneumoniae</i> : dávka 6 × 4 MU i.v. izolovaný s $MIC \leq 0.06$ mg/L .  pneumónia zapríčinená <i>S. pneumoniae</i> : dávka 4 × 2 MU i.v. pre $MIC \leq 0.5$ mg/L dávka 4 × 4 MU alebo 6 × 2 MU i.v. pre $MIC \leq 1$ mg/L dávka 6 × 4 MU i.v. pre $MIC \leq 2$ mg/L
ampicilín	3 × 2 g i.v.	4 × 2 g i.v.	meningitída: 6 × 2 g i.v.
ampicilín-sulbaktam	3 × 3 g (2 g + 1 g) i.v.	4 × 3 g (2 g + 1 g) i.v.	
amoxicilín p.o.	3 × 0,5 g p.o.	3 × 0,75 - 1 g p.o.	nekompl.IMC: 3 × 0,5 g
amoxicilín- a kys. klavulanová i.v.	3 – 4 × 1,2 g (1 g + 0,2 g) i.v.	3 – 4 × 2,4 g (2 g + 0,4 g) i.v.	
amoxicilín-a kys. klavulanová p.o.	3 × 625 mg (0,5 g + 0,125 g) p.o.	3 × 1 g (0,875 g + 0,125 g) p.o.	
piperacilín a tazobaktám	4 × 4,5 g (4g + 0,5g) i.v. <u>30 min infúzia</u> alebo 3 × 4,5 g (4 g + 0,5 g) i.v. <u>4 hod infúzia</u>	4 × 4,5 g (4g + 0,5 g) i.v. <u>3 hod infúzia</u>	Dávka 3 × 4,5 g i.v. v priebehu 30 min. infúzie je vhodná pre infekcie, ako napr. komplikovaná urogenitálna infekcia, vnútrob brušné infekcie a na tzv. diabetickú nohu, ale nie je vhodná pri infekciách spôsobených izolátmi/agens odolnými voči cefalosporinom tretej generácie.
fenoxymetylpenicilín	3 – 4 × 0,5 – 2 p.o.	-	V závislosti od druhu a/alebo typu infekcie.
oxacilín	4 × 1 g i.v.	6 × 1 g i.v.	Režim dávkovania s vysokou expozíciou sa týka závažnosti infekcie alebo expozície lieku v mieste infekcie.
flukloxacilín	3 × 1 g p.o. alebo 4 × 2 g i.v. (alebo 6 × 1 g i.v.)	4 × 1 g p.o. alebo 6 × 2 g i.v.	Režim dávkovania s vysokou expozíciou sa týka závažnosti infekcie alebo expozície lieku v mieste infekcie.

## Tabuľka riedenia a podávania antimikrobiálnych liečiv

Názov účinnej látky	Názov lieku	Roztoky na prípravu inf			Postup rekonštitúcie a riedenia	Dĺžka podávania	Stabilita	Inkompatibility	off-label informácie, pediatria, poznámky
		FR	G 5%	Aqua					
aciklovir MD	HERPESIN 250 mg, plv inf 10 x 250 mg	A	–	A iba na rekonštitúciu	<b>inf:</b> obsah liekovky rozpustiť v 10 ml Aqua al. FR. → ďalej riediť min 50 ml FR (na konc. ≤ 5 mg/ml)	<b>inf:</b> pomaly, min 60 min	<b>CHS, FS:</b> 24 hod pri 25 °C v tme <b>MS:</b> použiť okamžite	fyzikálne alebo chemické nie sú známe	
amfotericín B	ABELCET 5 mg/ml, dis inf 10 x 20 ml	Nie	A	–	<b>inf:</b> obsah liekovky do 20 ml inj. striekačky ihlou č.17 až 19, tú potom nahraďte ihlou s filtrom (súčasť balenia) → pridať do min. 100 ml G 5 % (na konc. 1 mg/ml dosp., 2 mg/ml pediatr.)	<b>inf:</b> 5 mg/kg rýchlosťou 2,5 mg/kg/h	<b>CHS, FS:</b> 48 hod pri 2 – 8 °C <b>MS:</b> použiť okamžite (*)	nemiešať s inými liekmi alebo elektrolytmi	
amikacín	AMIKACIN B.Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, sol inf 100 ml	–	–	–	<b>inf:</b> roztok určený na priame použitie, neriediť pred podaním	<b>inf:</b> 30 – 60 min	<b>CHS, FS:</b> roztok bez zvláštnych podmienok uchovávania <b>MS:</b> použiť okamžite (*)	nemiešať s inými liekmi	
	Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml, sol inf 100 ml a 200 ml	–	–	–	<b>inf:</b> roztok určený na priame použitie	<b>inf:</b> 30 – 60 min	<b>CHS, FS:</b> po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C <b>MS:</b> použiť okamžite (*)	nemiešať s inými liekmi	Dojčatám sa má podať 1- až 2-hodinová infúzia, možnosť riedenia na 0,25 % roztok.
	SELEMYCIN 500 mg/2 ml, sol inj	A	A	–	<b>inf:</b> jednotlivú dávku nariediť do 100 – 200 ml FR alebo G% (na konc. 0,25 až 5 mg/ml)	<b>inf:</b> 30 – 60 min	<b>CHS, FS:</b> 24 hod pri 25 °C <b>MS:</b> použiť okamžite (*)	nemiešať s inými liekmi	
amoxicilín a kys. klavulanová	AMOKSIKLAV 0,6 g a 1,2 g, plo ijf 5 x 0,6 g a 5 x 1,2 g	A	–	A	<b>inj I.V.:</b> rozpustiť 0,6 g v 10 ml Aqua, 1,2 g v 20 ml Aqua	<b>inj I.V.:</b> min 3 – 4 min	<b>CHS, FS:</b> 8 hod pri 5 °C (rekonstituovaný liek do predchladených inf. vakov), <b>MS:</b> použiť okamžite	aminoglykozidové ATB, nemiešať s roztokmi AK, tuk. emulziami, krvou a roztokmi G,	
					<b>inf:</b> pripravený roztok na inj. → ďalej riediť 0,6 g v 50 ml, 1,2 g v 100 ml	<b>inf:</b> 30 – 40 min			
ampicilín	AMPICILIN 0,5 g a 1 g, plo jof	A	–	A iba pre i.m.	<b>inj I.M. (do 6 g/deň):</b> 0,5 g v 2 – 3 ml Aqua, 1 g v 4 – 6 ml Aqua, <b>inj I.V.</b> 0,5 g v 10 – 30 ml FR, 1 g v 20 – 60 ml FR, <b>inf:</b> do 100 ml FR, v konc. 0,2 – 3 % (intratekálne 1 – 2 %)	<b>inj I.M.:</b> hlboko intragluteálne, <b>inj I.V.:</b> pomaly, 10 – 15 min, >500 mg infúziou <b>inf:</b> 30 – 60 min	<b>CHS, FS, MS:</b> po nariadení ihneď spotrebovať	aminoglykozidové ATB - odstup aspoň 1 hodinu!, ampicilín nie do inf. roztokov - je zásaditý, môže ↑ pH na 8 a viac	



# Racionálne používanie antimikrobiálnych liečiv v ústavných zdravotníckych zariadeniach I. časť

Racionálne používanie antimikrobiálnych látok (*antimicrobial stewardship, AMS*) je prístup, ktorý sa využíva na propagáciu a monitorovanie rozvážneho používania antimikrobiálnych látok a je uplatňovaný v rámci ústavného zdravotníckeho zariadenia alebo v celom systéme zdravotnej starostlivosti s cieľom zachovať účinnosť týchto látok aj v budúcnosti. Programy racionálneho používania antimikrobiálnych látok sú koordinované programy na vykonávanie intervencií s cieľom zabezpečiť primerané predpisovanie antimikrobiálnych látok.



## Cieľom racionálneho používania antimikrobiálnych látok je:

- definovať hlavné zásady indikovaného a racionálneho používania antimikrobiálnych látok s cieľom zachovať účinnosť antimikrobiálnych liečiv v budúcnosti,
- optimalizovať klinické výsledky a zároveň minimalizovať nežiaduce dôsledky používania antimikrobiálnych liečiv,
- zlepšiť mieru odtlivosťi mikrobiálnych kmeňov v ústavných zdravotníckych zariadeniach,
- optimalizovať využitie zdrojov a zefektívne náklady vynaložené na antimikrobiálnu liečbu,
- zlepšiť kvalitu poskytovania zdravotnej starostlivosti.

## Zásady indikovaného, racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv

- Zabezpečenie 7 správosti (správny pacient, správny liek, správna dávka, správny čas podania, správna dĺžka podania, správna lieková forma a správna dokumentácia).
- Multidisciplinárna spolupráca: lekár – mikrobiológ – epidemiológ – farmaceut – sestra.

- Vytvorenie a dodržiavanie antimikrobiálneho listu.
- Správna antimikrobiálna profylaxia v chirurgických odboroch.
- Zníženie rizika infekcie *Clostridioides difficile* a správna liečba CDI.
- Optimalizácia farmakoterapie pomocou sekvenčnej liečby (switch terapia).
- Hodnotenie indikovaného, racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv.

## Správne antimikrobiálne liečivo

Správna voľba antimikrobiálneho liečiva je kľúčová pre zvládnutie infekcie. Pri výbere je nutné zohľadniť charakter infekcie, faktory pacienta, lokálnu epidemiologickú situáciu, najčastejších pôvodcov danej infekcie a v neposlednom rade prienik liečiva do tkanív resp. orgánov. Výsledkom rozhodovacieho procesu je personalizovaná (individualizovaná) liečba.

V úvode liečby je výber antimikrobiálneho liečiva zvyčajne zložitý, keďže nie sú k dispozícii výsledky mikrobiologických vyšetrení. V takomto prípade sa liečba indikuje empiricky. Pokiaľ sú už k dispozícii výsledky mikrobiologického vyšetrenia (pôvodca, prípadne aj jeho „in vitro“ odtlivosť na antimikrobiálne látky), liečba sa riadi princípmi cielenej racionálnej antimikrobiálnej liečby.

## Správna dávka, časový interval a cesta podávania antimikrobiálneho liečiva a správna príprava lieku

Po výbere správneho antimikrobiálneho liečiva je dôležité zvoliť správny dávkovací režim. Ak sú antimikrobiálne liečiva podávané nesprávne, resp. v nesprávnej dávke, či časovom intervale, ich účinok nemusí byť dostatočný. Práve naopak, pri nízkych hladinách dochádza okrem neúčinnosti liečby aj k selekcii multirezistentných kmeňov. Dávkovanie je potrebné optimalizovať podľa:

- farmakokinetických a farmakodynamických parametrov liečiva,
- špecifických vlastností liekov (fyzikálno-chemické),
- stavu pacienta (pozor u pacientov v kritickom stave!),
- prítomnosti komorbidít,
- stavu imunitného systému,
- prítomnosti cudzieho telesa,
- prítomnosti poškodenia eliminačných orgánov,
- kmotnosti pacienta.
- Pre optimalizáciu dávkovania a minimalizáciu rizika vzniku nežiaducich účinkov vyžadujú niektoré liečiva pravidelné (u stabilizovaných pacientov každé 3 dni, u kriticky chorých a dialyzovaných pacientov denne, vzhľadom aj na

Dlhodobou existuje snaha klinických farmaceutov prispievať k indikovanému a racionálnemu používaniu antimikrobiálnych látok v ústavných zdravotníckych zariadeniach. Svojimi vedomosťami a proaktívnym prístupom napomáhajú okrem iného aj správne používaniu antibiotickej profylaxie v chirurgii a optimalizujú farmakoterapiu pomocou sekvenčnej liečby.

# Racionálne používanie antimikrobiálnych liečiv v ústavných zdravotníckych zariadeniach II. časť

## Chirurgická antimikrobiálna profylaxia

Podanie antimikrobiálneho liečiva bezprostredne pred chirurgickým výkonom má za cieľ znížiť výskyt infekcií v mieste chirurgického výkonu (povrchové i hlboké ranové infekcie) ako aj závažných infekcií orgánov a telesných dutín. Tým sa znižuje morbidita aj mortalita chirurgických pacientov, znižujú sa náklady spojené s infekčnými komplikáciami a súčasne sa znižuje potreba terapeutického používania antimikrobiálnych liečiv.

Antimikrobiálna profylaxia chirurgickej ranovej infekcie sa indikuje pri operačných výkonoch, pri ktorých pravidelne dochádza ku kontaminácii operačnej rany a kde je vysoké percento výskytu pooperačných ranových infekcií (najmä kolorektálne operácie), alebo pri ktorých iba zriedkavo dochádza ku kontaminácii operačnej rany, avšak k rozvoju infekcie postužuje aj nízky výskyt mikroorganizmov (najmä implantácie umeľých materiálov a pri imunodeficitoch), alebo pri výkonoch s nízkym percentom výskytu pooperačných ranových infekcií (menej ako 5%), následky ktorých sú ťažko terapeuticky zvládnuteľné alebo život ohrozujúce (najmä kardiochirurgickej operácie), alebo v prítomnosti viacerých rizikových faktorov (najmä polymorbidita, dlhé trvanie operácie), ktoré zvyšujú aj u čistých operačných výkonov riziko vzniku pooperačnej infekčnej komplikácie.

Prítomnosť komorbidít, stavu imunitného systému, prítomnosti poškodenia eliminačných orgánov, kmotnosti pacienta. Pre optimalizáciu dávkovania a minimalizáciu rizika vzniku nežiaducich účinkov vyžadujú niektoré liečiva pravidelné (u stabilizovaných pacientov každé 3 dni, u kriticky chorých a dialyzovaných pacientov denne, vzhľadom aj na

Profylaxia chirurgickej ranovej infekcie je krátkodobá. Antimikrobiálne liečivo sa podáva pred operáciou v jednej dávke alebo v maximálnom trvaní do 24 hodín po operácii. U obežných pacientov treba u určitých antibiotík zvýšiť dávku. V prítomnosti hepatálneho resp. renálneho poškodenia jednodávková profylaxia väčšinou nevyžaduje úpravu dávkovania.

Najvhodnejšia doba aplikácie antibiotika je 30 až 60 minút pred operáciou, a to intravenózne, aby sa dosiahla dostatočná hladina antibiotika v tkanivách v čase kožnej incízie. Antibiotiká, ktoré sa podávajú v 1 a viac hodinovej infúzii, ako je vankomycin alebo fluorochinolóny, treba začať podávať skôr, približne 120 minút pred začatím operácie. Podanie profylaxie po incízií kože, resp. neskôr ako 60 minút pred incíziou, redukuje jej efektívnosť.

Ak operácia trvá dlhšie ako tri hodiny, alebo pri veľkých stratách krvi (viac ako 1,5 litra) je pre udržanie požadovaných bakteriálnych hladín potrebné ešte počas operácie podať doplňujúcu dávku antibiotika. Interval, po ktorom sa odpočíta podanie doplňujúcej dávky, je asi dvojnásobok biologického polčasu príslušného antibiotika použitého na profylaxiu.

Prolongované podávanie antibiotickej profylaxia sa spája s nárastom získanej antibiotickej rezistencie a taktiež s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, ako je napríklad riziko rozvoja *Clostridioides enterocolitidis*, ku ktorej môže dôjsť už po jednorazovom podaní antibiotika.

Medzi antibiotiká používané na chirurgickú profylaxiu patria napríklad cefazolin,

cefuroxim, ampicilin/sulbaktám, pri alergiách na betalaktámové antibiotiká klindamycín a vankomycin. Voľba vhodného antibiotika záleží najmä od predpokladaného agens kontaminujúceho chirurgickú ranu.

Predoperačný skríning a dekolonizácia nosičstva *S. aureus* znižuje riziko rozvoja pooperačnej chirurgickej infekcie (najmä v prípade ortopedických a neurochirurgických operácií). U pacientov kolonizovaných multirezistentnými baktériami (ESBL, karbapeném rezistentný kmeň a pod.) sa postupuje individuálne podľa typu výkonu, patogénu a jeho profilu rezistencie (najlepšie po konzultácii s infekciológom alebo klinickým mikrobiológom).

## Optimalizácia farmakoterapie pomocou sekvenčnej liečby (switch terapia)

Sekvenčná liečba je zámena intravenózne podaného istého liečiva na perorálne podanie pri zachovaní ekvivalentnej sily. Štúdie preukázali, že vhodná konverzia farmakoterapie z intravenózneho na perorálne podanie vrátane antimikrobiálnych liečiv:

- skracuje dĺžku hospitalizácie bez nepriaznivého vplyvu na pacienta,
  - znižuje riziko infekcie intravaskulárneho katétra, tromboflebitidy,
  - zvyšuje pohodlie pacienta,
  - znižuje potrebu ošetrovateľskej starostlivosti,
  - znižuje spotrebu zdravotníckeho materiálu a nosných roztokov,
  - znižuje celkové náklady na liečbu.
- Predpokladom je, aby liek dosiahol



S tупujúca sa hrozba antimikrobiálnej rezistencie je celosvetovým problémom verejného zdravia. Tento jav vážne ohrozuje účinnosť štandardných liečebných postupov, čím sa niektoré stávajú neúčinnými pre schválené indikácie. Z toho dôvodu Európska asociácia nemocničných farmaceutov vyzýva národné vlády a manažerov zdravotníckych systémov, aby využili špecializované skúsenosti a znalosti nemocničných farmaceutov z oblasti antimikrobiálnych liečiv, aby mohli vykonávať priame zásahy v rámci spolupráce v multidisciplinárnych tímoch, ako je napr. odporúčenie správnej dĺžky podania a správnej dávky antibiotík, poradenstvo o ukončení nevhodnej antibiotickej liečby a vzdelávanie iných zdravotníckych pracovníkov o obmedzenom používaní určitých antibiotík.



## Racionálne používanie antimikrobiálnych liečiv v ústavných zdravotníckych zariadeniach III. časť

Dôležitou súčasťou racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv (antimicrobial stewardship) je okrem iných aj definovanie tzv. antimikrobiálneho listu, zníženie rizika klostridiálnych infekcií, resp. jeho bezpečná, účinná a efektívna liečba. Účelom nemocničných farmaceutov je aj hodnotenie spotreby týchto liečiv a vykonávanie auditov.

### Antimikrobiálny list

**Antimikrobiálny list (antimikrobiálny formulár, AMF)** je základný regulačný nástroj pre používanie antimikrobiálnych liečiv v ústavnom zdravotníckom zariadení (ÚZZ), zosťavený individuálne pre každé ÚZZ podľa jeho políreb. Pravidelne sa aktualizuje (minimálne 2 x ročne) na základe aktuálnej epidemiologickej situácie v ÚZZ. Antimikrobiálny list určuje účelne potrebné pre klinickú prax v zmysle racionálneho súhlasu či výberu na nevyhnutne účinné látky a ich liekové formy, určuje odbornú kategorizáciu

antimikrobiálnych liečiv podľa ich dostupnosti pre lôžkové oddelenia, stanovuje pravidlá pre predpisovanie antimikrobiálnych liečiv, zabezpečuje rixádovú efektívnosť používania antimikrobiálnych liečiv.

Antimikrobiálny list obsahuje zoznam antimikrobiálnych liečiv, ktoré sú kategorizované na základe možnosti používania v ÚZZ a tie to definuje ako:

- Voľne dostupné antimikrobiálne liečivá** – dostupné pre všetky oddelenia ÚZZ, ich podávanie je na základe rozhodnutia ošetrovajúceho lekára. Sú tam zaradené liečivá účinné proti spektru bežne sa vyskytujúcich citlivých patogénov, ktoré zároveň vykazujú nižší potenciál rezistencie ako antibiotiká v iných skupinách. Antimikrobiálne látky tejto skupiny sa ordnujú ako základné empirické možnosti liečby infekčných syndrómov prvej alebo druhej voľby.
- Viazané antimikrobiálne liečivá** – dosť vzácné, sú špeciálnym zameraním liečby (oddelenie anestozie

ogicko-resuscitačné jednotky intenzívnej starostlivosti) špeciálne klinické stavy alebo diagnózy. Táto skupina zahŕňa antimikrobiálne látky, ktoré majú vyššiu potenciálnu rezistenciu a u ktorých hrozí reálnive výzute riziko selekcie bakteriálnej rezistencie.

c) **Rezervné antimikrobiálne liečivá** – látka skupina zahŕňa antimikrobiálne látky, ktoré by mali byť vyhradené na liečbu potvrdených alebo suspektných infekcií spôsobených multirezistentnými mikroorganizmami, ich použitie by malo byť rezervované pre špecifických pacientov a pre také situácie, keď všetky iné alternatívy zlyhajú, alebo z nejakého dôvodu ne sú vhodné.

### Prevenca vzniku a terapia infekcie Clostridioides difficile (CDI)

Kolitída spôsobená *Clostridioides difficile* (CDI) patrí do skupiny infekcií črieva, ktorá vykazuje niektoré zvláštnosti

Tabuľka 1. Možnosti farmakoterapie CDI

liečba CDI	Iničiálna epizóda CDI	1. opakovaná epizóda	2. opakovaná epizóda
štandardná liečba (stredne závažná a závažná CDI)	vancomycin 4 x 125 mg p.o. 10 dní alebo rifaximin 7 x 200 mg p.o. 10 dní (Aktívne je iná liečba dostupná: metronidazol 3 x 500 mg p.o. 10 dní)	Ak bol možné podávaný vancomycin: fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. 10 dní Ak bol iničiálne podávaný fidaxomicin: štandardná liečba + bezlotoxamab	štandardná liečba + bezlotoxamab alebo 2x21 týždňová mikrobiálna transplantácia
liečba pacientov s vysokým rizikom relapsu	fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. 10 dní alebo štandardná liečba + bezlotoxamab		
liečba pacientov, u ktorých nie je možné p.o. podanie liekov	rekálne alebo nazoduodenálne podanie vancomycínu 4 x 125 mg p.o. 10 dní alebo fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. 10 dní		
závažná CDI s komplikáciami a závažná relapsná CDI	vancomycin 4 x 125 mg p.o. 10 dní alebo fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. 10 dní + chirurgické riešenie, tgecyklin I.v. 7 x 50 mg, tekelná mikrobiálna transplantácia		

v patogénne, klinických prejavov, výskytu komplikácií a v liečebnom postupe. Využívateľom ochorenia sú toxikogénne kinény (tokin produkujúce kinény) bakterie *C. difficile*.

▶ **Postantibiotická kolitída** je črevná dysmikrobia, ktorá vzniká po užívaní antibiotík.

▶ Ide o širší pojem ako CDI. *C. difficile* je však častým pôvodcom postantibiotického kolitidy – podošný klinický obraz môžu vyvolať aj iné mikroorganizmy, napríklad kvasinky rodu *Candida*. Naopak, kolitída vyvolaná *C. difficile* môže vzniknúť a z iných príčin – napríklad po podaní cytostatík, poradioterapii a podobne

▶ **Vrámcí prevencie CDI z pohľadu farmakoterapie je acyrhnuté:**

- používať antimikrobiálne liečivá s najužším spektrom účinku na čo najkratší čas,
- vyhnuť sa antimikrobiálnym liečivám, ak je to celkovo možné, ampicilín, amoxicilín a kvapku klavulanát, ciprofloxacin, levofloxacin, klaritromycín a klindamycín, a to najmä u pacientov nad 66 rokov, u imunosuprimovaných pacientov, u pacientov s precchádzajúcou infekciou CDI a pri dlhodobej hospitalizácii
- vždy skontrolovať a obmedziť používanie inihibítorov protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol),
- nepoužívať metformín na prevenciu infekcie u pacientov, ktorí dostávajú iné antimikrobiálne liečivá.
- ▶ Existuje celý rad rizikových faktorov, ktoré môžu ovplyvniť vznik infekcie CDI napr. liečba antibiotikami v priebehu posledných 3 mesiacov dlhodoba hospitalizácia (minimálne ako 3 týždne), predchádzajúce alebo súčasné užitie v zariadeniach s ústretovateľskou starostlivosťou, závažné základné ochorenie operácie v brušnej dutine, pacienti s diagnózami: kolorektálny karcinóm, chronické zápalové choroby črieva (najmä Crohnova

choroba), výživa nasogastrickou sondou alebo prostriedkami na per kutánuj endoskopické gastrostómie, hyperalbuminémia, chronická renálna insuficiencia (klírens kreatinínu nižší ako 0,6 ml/g, diabetes mellitus 1. a 2. typu, teplota > 38,5°C, známky závažnej kolitidy).

▶ Farmakoterapia CDI je zmlázaná v tabuľke 1.

### Hodnotenie racionálneho používania antimikrobiálnych liečiv

Štruktúrované údaje o spotrebe antimikrobiálnych liečiv sú pre ÚZZ nevyhnutné. Ukazovateľ spotreby musí byť vhodne zvolený, správne meraný a kvalifikovane interpretovaný. Standardizované výstupne údaje sú: systematicky a dlhodobé.

▶ **Na hodnotenie spotreby antimikrobiálnych liečiv sa používa ATC/DDD metodológia výpočtu spotreby pomocou vzťahu:**

$$pde = pb \times mu / de$$

**pb** – počet balení liečivého lieku s účinnou látkou príslušnej ATC skupiny a príslušnej formy

**mu** – množstvo účinnej látky v balení v gramoch alebo v medzinárodných jednotkách

**de** – hmotnosť dávkovacieho ekvivalentu (napr. DDD – účelivovanej dávky lieku)

**pde** – celkový počet dávkových ekvivalentov

▶ Pri porovnaní jednotlivých ÚZZ je nutné použiť vzťah pde/100 (1 000) hospitalizácií alebo pde/100 (1 000) ošetrovacích dní.

▶ Na meranie, hodnotenie a ovplyvňovanie kvality preskripcie antimikrobiálnych liekov okrajuje niekoľko bodov:

- **bodová prevalencia** (bodové prevalence) štúdia je pomerne ľahko realizovateľný postup slúžiaci na orientačné predstavenie o používaní antimikrobiálnych liekov v ÚZZ),
- **indikátory kvality preskripcie** antimikrobiálnych liekov (štruktúrne, procesné a výsledkové indikátory),
- **audit so spätnou väzbou** (prospektívny a retrospektívny). Napr. hodnotenie adekvatnosti úvodnej antibiotickej liečby, využitie desležiadiv úvodnej liečby na cieľnú antimikrobiálnu liečbu, optimálne načasovanie chirurgickej pantylaxie, hodnotenie adekvatnosti dávkovania antibiotík atď..

autorky  
**PharmDr. Hajnalka Komjathy, PhD.**  
nemocničná lekárka  
Nemocnice Al+H Krmáns  
**PharmDr. Lucia Šimáková MPH.**  
nemocničná lekárka Univerzitnej nemocnice  
Draosava, Nemocnica ak. L. Dezera

### Literatúra:

- WHO issues, *Review: (WHO) classification of antibiotics for evaluation and monitoring use 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021
- *Zdravé L. Redakcia, Ústredie 7. a 8. etn.* Antibiotická politika a prevencia infekcií v nemocnici. Masarykova 2014 709 s.
- *Bašič Z.* Antibiotiká. Garda, Praha 2016, s. 300
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2021

update on the treatment guidelines for Clostridioides difficile infection (table 1)

• *Jarabek P. et al.* Opatrovanie postupu diagnostiky a liečby kolitidy spôsobenej Clostridioides difficile. Upravene 2. vydanie augusta 2014 – verzia 2.0 dostupná na internete.

• <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011978/>



