

# Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi

Petr Domecký<sup>1</sup>, Lenka Suchopárová<sup>1,2</sup>, Josef Malý<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

<sup>2</sup>Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Úvod:** Antibiotika (ATB) jsou klíčové léčivé přípravky a mají nezpochybnitelné využití. Naneštěstí zejména neracionální používání ATB vede k rizikům především nežádoucích účinků, interakcí a vzniku rezistence. Cílem této práce bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019 a přinést závěry pro klinickou praxi.

**Metodika:** Analýza spotřeby ATB pro systémové použití probíhala jako longitudinální retrospektivní analýza dat z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv v letech 2005–2019 za použití standardní metodiky pro studium spotřeby léčiv typu DUR (Drug Utilization Review). Spotřeba ATB se vypočítala jako definované denní dávky (DDD) jednotlivých ATB na tisíc obyvatel za den (TID). Analyzována byla celková spotřeba ATB pro systémové použití v jednotlivých letech. Druhotně byly sledovány spotřeby pro jednotlivé zástupce nebo podskupiny a vyhodnoceny relativní indikátory kvality spotřeb ATB. Data byla popsána deskriptivní statistikou.

**Výsledky:** Nejvyšší spotřeba ATB pro systémové použití byla zaznamenána v roce 2015, kdy dosáhla hodnoty 19,3338 DDD/TID. Nejpoužívanější skupinou ATB v průběhu celého sledovaného období byla  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny). Nejvýznamnější změna spotřeby za sledované období proběhla ve skupině fluorochinolonů, kde byl pokles z roku 2005 do roku 2019 více než 2násobný. Zejména viditelný byl trend poklesu spotřeby norfloxacinu, který nastal v roce 2013. Nárůst ve spotřebě ATB byl sledován především u meropenemu, vankomycinu, cefuroxim-axetilu, skupiny chráněných penicilinů a cefalosporinů II. a III. generace. **Závěr:** V celkovém hodnocení nepatřila ČR mezi státy s vysokou spotřebou ATB a četnějšími negativními výsledky stran relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. V ČR docházelo zejména k možnému neracionálnímu nahrazování některých ATB a nárůstu spotřeby některých širokospektrých ATB.

**Klíčová slova:** spotřeba léčiv, antibiotika, rezistence.

## Analysis of antibiotic consumption in the Czech Republic and its conclusions for clinical practice

**Introduction:** Antibiotics (ATB) are essential medicines and have unquestionable uses. Unfortunately, the irrational use of ATB leads to the risks of adverse effects, interactions, and the development of drug resistance. This study aimed to analyse ATB consumption for systemic use in the Czech Republic (CR) in 2005–2019 and provide conclusions for clinical practice.

**Methods:** The analysis of ATB consumption for systemic use was performed as a longitudinal retrospective analysis of data from the State Institute for Drug Control database in the years 2005–2019 using the standard methodology for studying drug consumption of the DUR (Drug Utilization Review) type. ATB consumption was calculated as defined daily doses (DDD) of each ATB per thousand inhabitants per day (TID). The total consumption of ATB for systemic use in each year was analysed. Secondly, consumption for individual representatives or subgroups was analysed and relative quality indicators of ATB consumption were evaluated.

**Results:** The highest consumption of ATB for systemic use was observed in 2015 when it reached 19.3338 DDD/TID.  $\beta$ -lactam ATB (penicillins) was the most commonly used group of ATB throughout the study period. The most significant change in consumption over the period was in the fluoroquinolone group, where the decrease from 2005 to 2019 was more than 2-fold. The obvious was

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D., malyj@faf.cuni.cz  
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové,  
Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(3): 49–55  
Článek přijat redakcí: 30. 7. 2021  
Článek přijat k publikaci: 26. 8. 2021

the downward trend in consumption of norfloxacin, which occurred in 2013. ATB consumption increased mainly for meropenem, vancomycin, cefuroxime-axetil,  $\beta$ -Lactamase-protected penicillins and the 2nd and 3rd generation cephalosporins.

**Conclusion:** In the overall assessment, CR was not among the countries with high ATB consumption and frequent negative results in the relative quality indicators of ATB consumption. In particular, the possible irrational substitution of some ATB and an increase in the consumption of some broad-spectrum ATB was observed in CR.

**Key words:** drug utilization review, anti-bacterial agents, drug resistance.

## Úvod

Antibiotika (ATB) jsou klíčové léčivé přípravky zejména v terapii infekčních onemocnění a ATB profylaxi chirurgických výkonů. Mimo jejich nezpochybnitelné léčebné využití vede zejména neracionální používání ATB k určitým rizikům (převážně nežádoucí účinky, lékové interakce a vznik rezistence) (1–8). Racionální ATB terapie spolu se snahou zachovat dlouhodobě klinicky účinné ATB je hlavním smyslem všech aktivit v oblasti ATB politiky. Mezi zásady racionální ATB terapie patří správná diagnostika onemocnění, vhodná volba ATB, správně zvolená dávka, cesta podání, rozhodnutí, zda zvolit monoterapii, nebo kombinaci léčiv a monitorování terapie. Východiskem pro zachování dlouhodobé účinnosti klinicky významných ATB je také výzkum a vývoj ATB s novým mechanismem účinku a ATB inhibující patogenní bakterie rezistentní vůči současným ATB (3–6). K následné léčbě rezistentních infekcí je nutné podávat alternativní ATB, která bývají obvykle nákladnější a nezářídka s více nežádoucími účinky (7–12).

Měření kvality preskripce (v tomto případě spotřeba ATB) má zřejmou asociaci s rezistencí (13). Důvodem sledování spotřeby ATB není pouze zjevná koherence, ale i ekonomická stránka léčby bakteriálních infekcí. Cílem této studie bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019 a přinést závěry pro klinickou praxi.

## Metodika

Analýza spotřeby ATB pro systémové použití probíhala jako longitudinální retrospektivní analýza dat o spotřebě ATB z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období od 1. 1. 2005 do 31. 12. 2019 za použití standardní metodiky pro studium spotřeby léčiv typu DUR (Drug Utilization Review).

Data týkající se spotřeby léčiv získává SÚKL od distributorů na základě jejich dodávek do zdravotnických zařízení. Tato hlášení neobsahují

vzhledem ke svému charakteru žádné charakteristiky pacientů.

Skupina ATB, která patří do anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace „antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci (J01)“, byla použita pro následnou analýzu. Získány byly informace o spotřebě ATB bez vývozu v analyzovaném období. Pro finální zpracování byla data týkající se spotřeby ATB upravena na definované denní dávky (DDD) a počty balení. Hodnoty spotřeb ATB v DDD byly následně přepočteny dle počtu obyvatel v ČR v jednotlivých letech na tisíc obyvatel za den (TID). Počet obyvatel v ČR byl převzat z Českého statistického úřadu (14). Poté byla analyzována celková spotřeba ATB J01 v jednotlivých letech. Pro hodnocení relativních indikátorů kvality spotřeb ATB byly použity vzorce pro vyhodnocení spotřeb podle mezinárodně uznávané metodiky European Centre for Disease Prevention and Control (15). V případě širší spektra se jednalo o podíl spotřeby širokospektrých ATB ke spotřebě úzkospektrých ATB. Do širokospektrých ATB byly zařazeny následující ATC skupiny: kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy; cefalosporiny II. generace; cefalosporiny III. generace; makrolidy, linkosamidy a streptograminy kromě erythromycinu. Mezi ATB s úzkým spektrem byly zařazeny následující ATC skupiny: peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamázy; cefalosporiny I. generace; erythromycin (v současné době v ČR nedostupný pro systémové podání). Z dalších relativních indikátorů kvality spotřeb ATB bylo použito procentuální zhodnocení jednotlivých skupin ATB k celkové spotřebě ATB J01. Spotřeba ATB J01CE (penicilinů citlivých k působení  $\beta$ -laktamázy) byla vyjádřena jako procento z celkové spotřeby ATB J01. Dále byla sledována skupina ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy), která byla vyjádřena jako podíl z celkové spotřeby ATB J01. Spotřeba skupiny ATB J01DD+EE (cefalosporiny III. a IV. generace) byla vyjádřena jako podíl z celkové spotřeby ATB J01.

Výsledky byly zpracovány za pomoci deskriptivní statistiky.

## Výsledky

### Celková spotřeba antibiotik pro systémovou aplikaci

Graf 1 zobrazuje vývoj celkové spotřeby ATB J01 v ČR v letech 2005–2019. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána v roce 2015, kdy dosáhla hodnoty 19,3338 DDD/TID. Následně spotřeba klesala až na hodnotu 16,8711 DDD/TID v roce 2019. V tomto roce se zároveň jednalo o druhou nejnižší hodnotu spotřeb v průběhu celého analyzovaného období.

### Hlavní sledované skupiny antibiotik pro systémovou aplikaci

Spotřeba ATB ve skupině J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) rostla do roku 2015, kdy dosáhla hodnoty 3,2079 DDD/TID. Poté přechodně klesla v roce 2016 na hodnotu 2,9992 DDD/TID. Od roku 2016 docházelo opět k nárůstu jejich spotřeby. Největší podíl na tomto trendu nesl vzestup spotřeby kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová. Dále v průběhu analyzovaného období docházelo k vzestupu spotřeb parenterálně podávaných cefalosporinů III. generace. Nejvýraznější změna proběhla ve skupině fluorochinolonů. Jejich spotřeba byla v roce 2005 1,6585 DDD/TID, která postupně klesala až na 0,6832 DDD/TID v roce 2019. Trendy spotřeb hlavních sledovaných skupin ATB jsou znázorněny v grafu 2.

### Další nepoužívanější skupiny antibiotik pro systémovou aplikaci

Spotřeba ve skupině makrolidů, linkosamidů a streptograminů měla od roku 2006 mírně stoupající trend až do roku 2015, kdy začalo docházet ke snížení spotřeby těchto ATB. Ve skupině tetracyklinů došlo za sledované období k poklesu spotřeby. Obchodovanými zástupci v tomto období byli pouze doxycyklin, minocyklin a tigecyklin. Jejich hodnota spotřeby v roce 2005 byla 3,0853 DDD/TID a v roce 2019 už pouze 1,9940 DDD/TID. Doxycyklin v průběhu celého období

dominoval svou spotřebou, která byla v roce 2019 1,9867 DDD/TID. Porovnání jednotlivých skupin s  $\beta$ -laktamy je zobrazeno v grafu 3.

## Spotřeba ostatních skupin antibiotik pro systémovou aplikaci

Během analyzovaného období docházelo k poklesu spotřeby trimethoprimu a kotrimoxazolu. Na druhou stranu ve skupině aminoglykosidových ATB se neudály významné změny spotřeb. Jejich spotřeba na začátku analyzovaného období byla 0,0788 DDD/TID a v roce 2019 mírně vzrostla na 0,0974 DDD/TID. Spotřeba chloramfenikolu se v analyzovaném období snížila z 0,0053 DDD/TID v roce 2005 na 0,0011 DDD/TID v roce 2007. Následně došlo k mírnému nárůstu spotřeby chloramfenikolu. Ve skupině glykopeptidů (vankomycin, teikoplanin a dalbavacin) došlo v průběhu analyzovaného období k nárůstu spotřeby vankomycinu z 0,0086 DDD/TID v roce 2005 na 0,0296 DDD/TID v roce 2019. Spotřeba teikoplaninu v průběhu analyzovaného období klesala a v roce 2019 činila 0,0017 DDD/TID. V grafu 4 jsou uvedeny spotřeby vybraných ostatních sledovaných skupin.

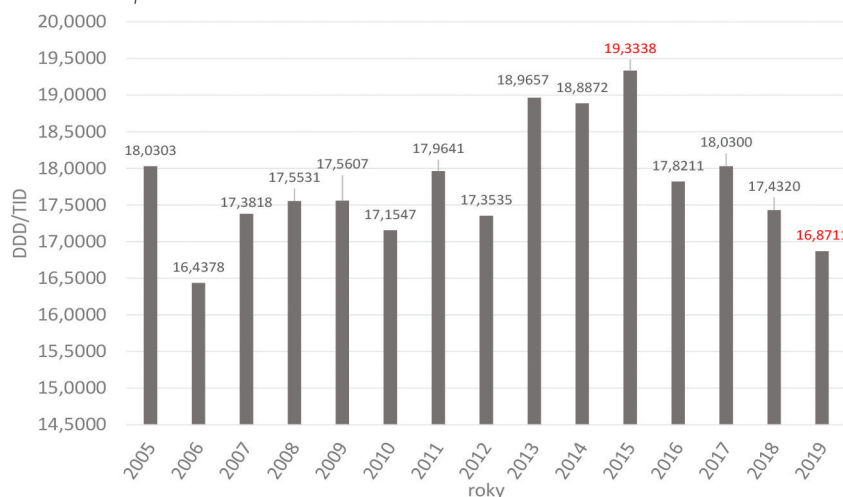
## Podíly spotřeb skupin penicilinů

V průběhu celého sledovaného období byly nejpoužívanější skupinou ATB J01 peniciliny. V roce 2019 jejich spotřeba činila 6,0003 DDD/TID. Graf 5 zobrazuje průběh spotřeb jednotlivých skupin penicilinů během sledovaného období. Mezi J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) patří ampicilin/sulbaktam, amoxicilin/kyselina klavulanová, tikarcilin/kyselina klavulanová, piperacilin/tazobaktam. Mezi J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamázy) patří penamencilin, fenoxymethylpenicilin, benzylpenicilin, benzathin-fenoxypenicilin, benzathin-benzylpenicilin a prokain-benzylpenicilin. Mezi peniciliny se širokým spektrem poté patří amoxicilin a ampicilin a mezi peniciliny rezistentní k působení  $\beta$ -laktamázy oxacilin (16).

## Vývoj spotřeby jiných $\beta$ -laktamových antibiotik

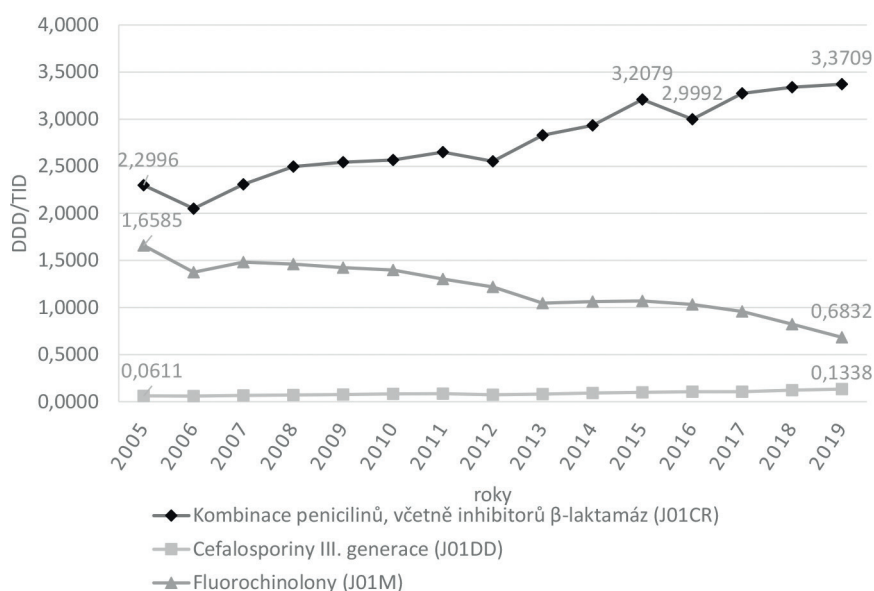
Spotřeba cefalosporinů vzrostla z 1,3326 DDD/TID v roce 2005 na 2,4609 DDD/TID v roce 2019. V této skupině došlo k prudkému nárůstu spotřeby perorální formy cefuroxim-axetilu z 0,7390 DDD/TID v roce 2005 na 2,0092 DDD/TID v roce 2019. Nejpoužívanějším parenterálním

**Graf 1.** Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 2.** Hlavní sledované skupiny ATB J01



ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

cefalosporinem byl cefazolin. V roce 2019 byla jeho spotřeba 0,0750 DDD/TID. Z karbapenemů byla nejvyšší spotřeba identifikována u meropenemu, jehož spotřeba v roce 2019 dosáhla až hodnoty 0,0661 DDD/TID. Vývoj spotřeby jiných  $\beta$ -laktamových ATB pro intravenózní podání je uveden v grafu 6.

## Spotřeba fluorochinolonů a jejich porovnání se spotřebou nitrofurantoinu

Ve skupině fluorochinolonů je viditelný zejména trend prudkého poklesu spotřeby norfloxacinu, který nastal v roce 2013. V roce 2012 byla jeho spotřeba 0,4505 DDD/TID, ale v roce 2013 už jen 0,1904 DDD/TID. Od roku

2017 docházelo k mírnému nárůstu spotřeby levofloxacinu a moxifloxacinu. Porovnání s nitrofurantoinem je uvedeno v grafu 7.

## Relativní indikátory kvality spotřeb antibiotik

Do roku 2019 docházelo v ČR k nárůstu spotřeby ATB se širokým spektrem vůči spotřebě ATB s úzkým spektrem. V roce 2005 byl poměr 2,7. Poté rostl po celou sledovanou periodu až na hodnotu 5,2 v roce 2019. Poměr spotřeby ATB J01CE k celkové spotřebě ATB J01 klesal a v roce 2019 činil 10,01 %. Naopak poměr spotřeby ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) k celkové spotřebě ATB J01 kontinuálně stoupal až na hodnotu 19,98 %

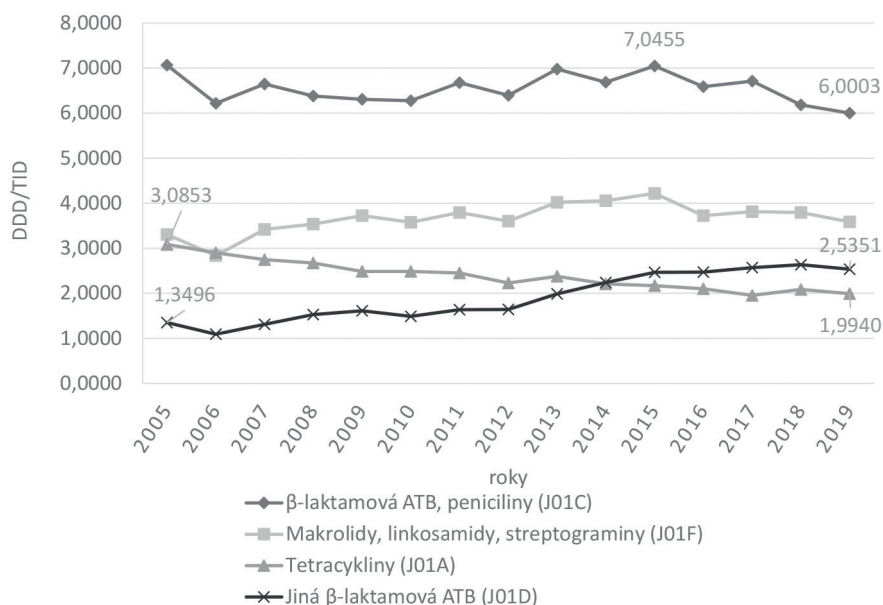
v roce 2019. Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace a IV. generace k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období vzrůstal a v roce 2019 dosáhl hodnoty 0,83 %. V grafu 8 je uveden poměr spotřeby vybraných penicilinů k celkové spotřebě ATB J01.

## Diskuze

Spotřeba ATB koreluje s mírou nárůstu rezistence, proto lze považovat redukcí neracionální spotřeby většiny skupin ATB jako jedno z vhodných opatření prevence vzniku a šíření ATB rezistence (9, 13). Nejvyšší spotřeba ATB byla v ČR zaznamenána v roce 2015 (19,3338 DDD/TID) a poté klesala až do roku 2019 (16,8711 DDD/TID). V evropském měřítku se jedná o mírně podprůměrnou hodnotu, jelikož průměrná spotřeba v Evropě v roce 2019 činila 19,4 DDD/TID. Mezi státy s nejnižší spotřebou ATB J01 patřilo v roce 2019 Nizozemí se spotřebou 9,5 DDD/TID. Naopak nejvyšší spotřebou dlouhodobě dominovalo Řecko, jehož spotřeba ATB J01 v roce 2019 dosáhla hodnoty 34,1 DDD/TID (17). Zároveň patří Řecko mezi státy s vysokým nárůstem počtu rezistentních bakterií (18). Tento fakt je také zohledněn v práci Cassini et al. 2018 (19), ve které je uvedeno, že odhadnutý počet úmrtí na infekci rezistentních mikrobů v roce 2015 činil ve Švédsku 167, v ČR 486 a v Řecku 1626.

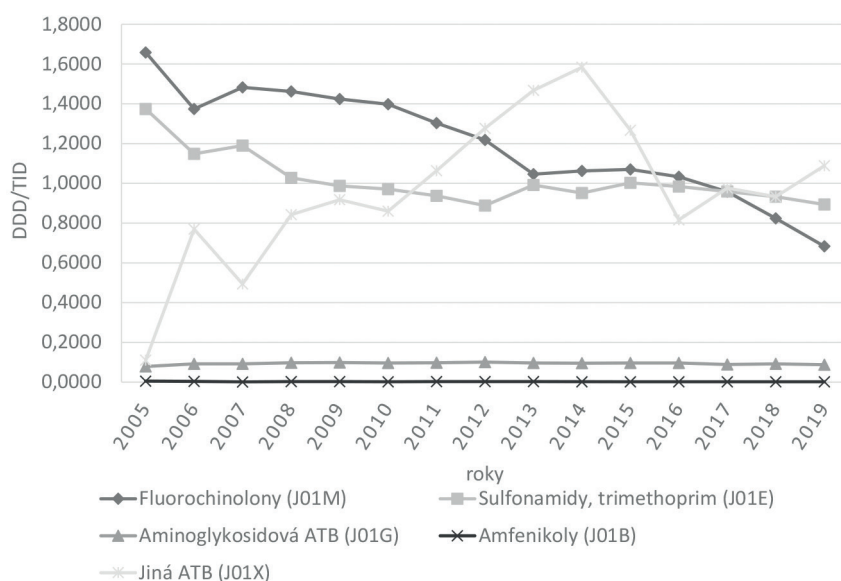
Mimo tyto hlavní sledované trendy byla identifikována nejvýznamnější změna spotřeby ve skupině fluorochinolonů. Jedná se tedy pravděpodobně o reakci na konsenzu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně týkající se používání fluorochinolonů vydané v roce 2006 a 2019. Tyto konsenzy upozorňovaly na jejich závažné nežádoucí účinky a připomínaly, že se jedná o skupiny ATB, která by měla být používána pouze jako záložní ATB. Vedle toho v roce 2017 Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila omezení používání fluorochinolonů kvůli rostoucí rezistenci a častějšímu výskytu závažných nežádoucích účinků (20–23). V roce 2012 byla omezena úhrada pefloxacinu, levofloxacinu a moxifloxacinu. Na spotřebě levofloxacinu a moxifloxacinu se to významně neprojevilo. Mírný pokles pefloxacinu mohl být způsoben jeho nevýhodnými farmakokinetickými vlastnostmi a vyšší četností výskytu nežádoucích účinků (21). Pokud se dále zaměříme na norfloxacin, prudký pokles jeho spotřeby nastal v roce 2013, kdy došlo k omezení

**Graf 3.** Další nepoužívanější skupiny ATB J01 v ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 4.** Spotřeba ostatních skupin ATB J01 ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

jeho úhrady a možnosti preskripce. Jeho výdej je od té doby vázán na souhlas ATB střediska (24). Naopak nárůst spotřeby nitrofurantoinu v roce 2014 může mít spojitost s omezením používání norfloxacinu. Pokles spotřeb fluorochinolonů by měl korespondovat se změnami jejich indikací.

Makrolidy, linkosamidy a streptograminy byly hojně používány z důvodu širšího spektra a nízké incidence nežádoucích účinků. Je ovšem nutné myslet na rizika farmakokinetických a farmakodynamických lékových interakcí především klarithromycinu, a to zejména u pacientů s polyfarmakoterapií (1). Ovšem

v některých zemích se spotřeba této skupiny přibližuje spotřebě penicilinů. Například ve Slovensku dosahovala spotřeba penicilinů 4,8 DDD/TID a spotřeba makrolidů, linkosamidů a streptograminů 4,6 DDD/TID. V klinickém důsledku lze pak konstatovat, že zde lze vidět korelaci mezi spotřebou ATB a narůstající rezistencí. Slovensko je zemí, kde rezistence *Streptococcus pneumoniae* k makrolidům v roce 2018 dosáhla 45 %. V ČR byla tato hodnota kolem 10,1 % (15, 18).

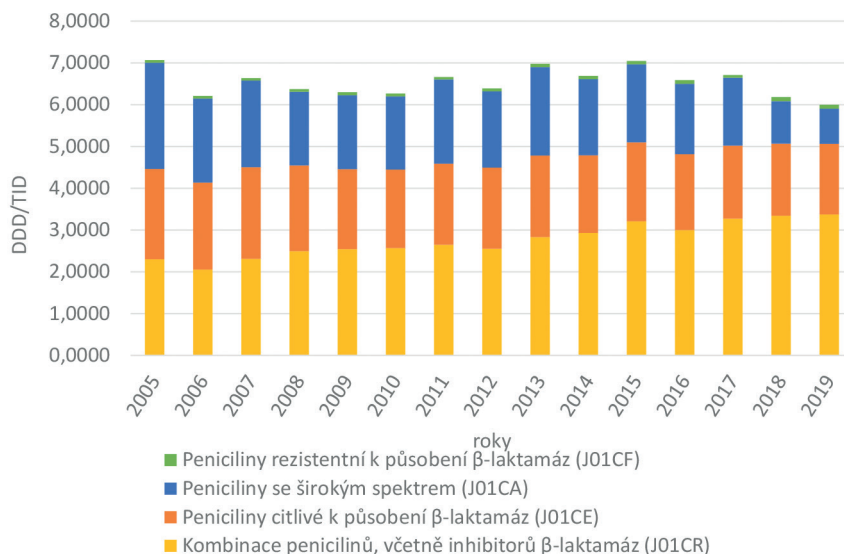
Ve skupině tetracyklinů došlo v rámci sledovaného období k poklesu spotřeby. Trend klesající



spotřeby v této skupině trvá již od roku 2005. Pokles jejich spotřeby může být vysvětlen i přes jejich výhodu stran účinnosti i proti intracelulárním patogenům širokou škálou kontraindikací těchto ATB a četnými nežádoucími účinky, mezi které patří zejména gastrointestinální potíže (například epigastrická bolest, nauzea, zvracení, anorexie, klostridiová kolitida) a fototoxicita (1). Klesající trend trvající s mírnými výkyvy od roku 2005 lze sledovat i ve skupině trimethoprimu a kotrimoxazolu. V případě trimethoprimu byla hlavním faktorem poklesu jeho častá nedostupnost na českém trhu (25). U kotrimoxazolu docházelo k poklesu především z důvodu jeho bezpečnostního profilu (například kontraindikace pro gravidní ženy, kojící ženy, novorozence, omezení u snížené funkce eliminačních orgánů, závažné nežádoucí účinky zejména u starších pacientů) (1). Opomenout nelze ani narůstající rezistenci *Escherichia coli* na kotrimoxazol v komunitní i nemocniční sféře (26). Stejně odůvodnění lze přisuzovat i poklesu spotřeby chloramfenikolu, který začal v roce 2007. Zejména omezení indikací, výskyt závažných nežádoucích účinků (převážně agranulocytózy) a vysokou cenu lze považovat za faktory způsobující tento výrazný pokles spotřeby a omezení užívání chloramfenikolu. Navíc v analyzované době bylo obchodováno pouze minimum léčivých přípravků s touto léčivou látkou (27, 28). V rámci sledovaného období došlo také skoro až ke 4násobnému zvýšení spotřeby vankomycinu. Tento nárůst může souviset s nárůstem rezistence a zároveň využití vankomycinu v terapii nozokomiálních multirezistentních patogenů. Navíc se vankomycin začal podávat i perorálně k léčbě infekcí způsobených *Clostridioides difficile* (1, 29).

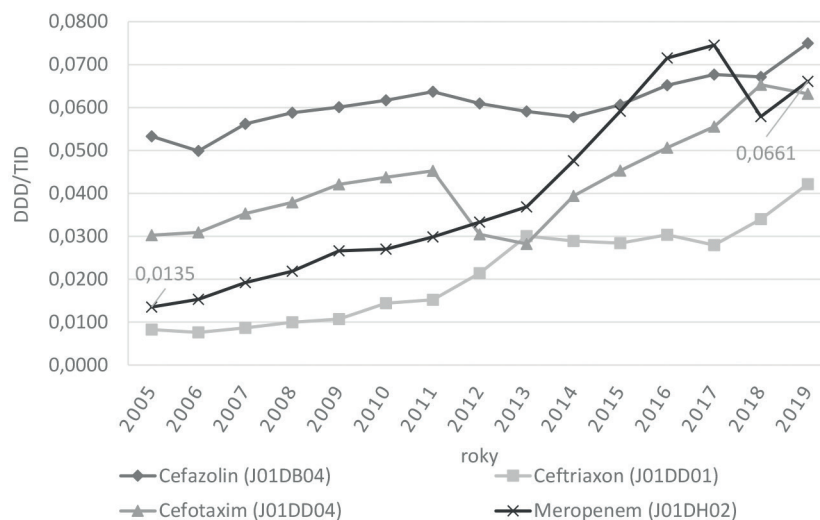
Nejpoužívanější skupinou ATB J01 za sledované období byly peniciliny. Jejich spotřeba v ČR činila 6,0003 DDD/TID v roce 2019. Peniciliny jsou stále lékem volby u mnoha bakteriálních infekcí. Oproti tomu průměrná spotřeba penicilinů v Evropě byla v roce 2019 8,0 DDD/TID (17). V evropském měřítku se tedy jedná o mírně podprůměrnou hodnotu. Bohužel největší spotřebu penicilinů tvořila skupina ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy). Ve sledovaném období spotřeba skupiny ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) v ČR pokračuje v mírném nárůstu. Největší podíl na tomto trendu měl nárůst spotřeby kombinace

**Graf 5.** Podíly spotřeb skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019



ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 6.** Vývoj spotřeby jiných  $\beta$ -laktamových ATB pro intravenózní podání



ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

amoxicilinu/kyseliny klavulanové. Stále se jednalo o nejpoužívanější perorálně i parenterálně podávaný penicilin. Poměr jednotlivých skupin penicilinů je ale za sledované období přibližně stejný. Země s celkově nízkou spotřebou ATB, které současně preferují používání základních penicilinů (fenoxymethylpenicilinu, amoxicilinu), mají celkově velmi nízkou frekvenci výskytu ATB rezistence (18). Celková spotřeba penicilinů poslední dva roky (2018–2019) klesala. Naopak spotřeba cefalosporinů III. generace v průběhu sledovaného období narůstala. Může se jednat o signál zvyšování podílu rezistentních patogenů (30). Celkově spotřeba cefalosporinů od roku 2005 stoupá. V evropském měřítku se jedná o nadprůměrnou hodnotu, jelikož průměrná spotřeba cefalosporinů v Evropě v roce 2019 či-

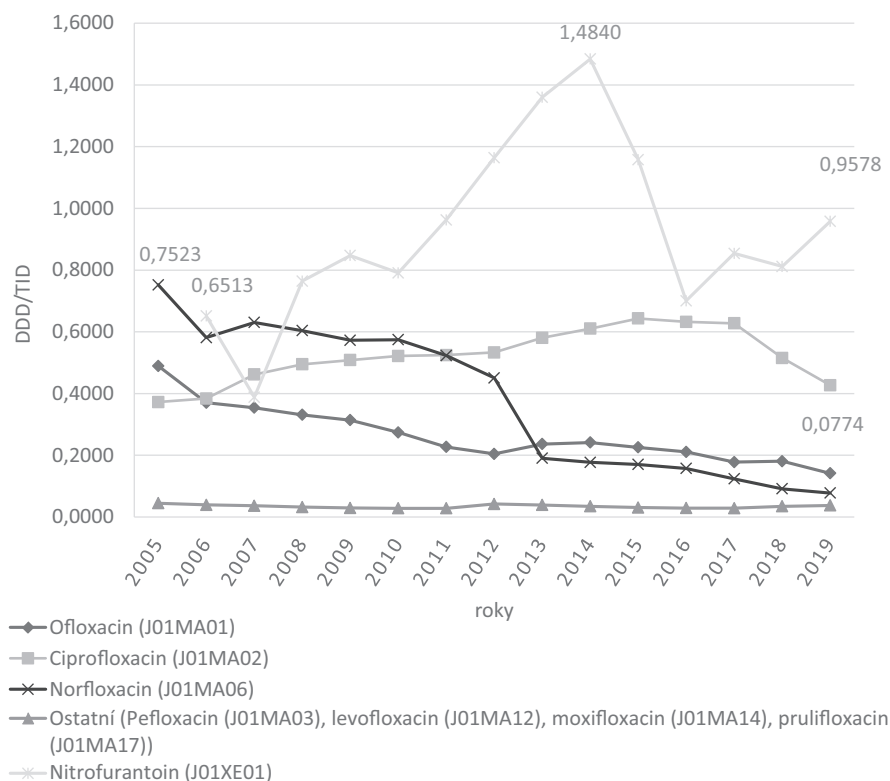
nila 2,0 DDD/TID (17). Největší nárůst byl pozorován u perorálně podávaného cefuroxim-axetilu. Lze předpokládat, že ke zvýšení spotřeby došlo v důsledku jeho používání jako náhrady fenoxymethylpenicilinu a amoxicilinu při léčbě respiračních infekcí. Navíc k největšímu zvýšení spotřeby cefuroxim-axetilu docházelo v letech 2013 až 2015, kdy mohl být nevhodně používán jako náhrada za norfloxacin, nitrofurantoin a kotrimoxazol při terapii infekcí močových cest (22). Nitrofurantoin mohl být nahrazován zejména z důvodu jeho omezené dostupnosti (opakované výpadky na trhu a dlouhodobě pouze v režimu specifického léčebného programu), častý a obtěžující výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků či nutnost četnějšího dávkování (například po 6 hodinách).

Problematika nahrazování některých  $\beta$ -laktamových ATB může být dále více prohloubena i tím, že tato ATB se považují za léčiva, která nejčastěji způsobují lékovou alergii. Přitom alergologická vyšetření následně prokazují alergii na  $\beta$ -laktamová ATB pouze u malé části pacientů. Dokonce se předpokládá, že špatně diagnostikováno je až 9 z 10 pacientů. Je také potřeba mít na paměti riziko zkřížené alergie mezi peniciliny a  $\beta$ -laktamy, která je nižší než 10 % (2). Tito pacienti jsou následně zbytečně léčeni ATB druhé volby, která mohou být méně účinná, působit více nežádoucích účinků a obvykle zvyšují náklady na léčbu pro obvykle vyšší cenu. Proto je důležité, aby do budoucnosti zdravotníci u pacienta maximálně dbali na správnou diagnostiku alergie na  $\beta$ -laktamová ATB (31).

Z karbapenemů měl nejvyšší spotřebu meropenem, který s menšími výkyvy od roku 2005 výrazně stoupá. Karbapenemy jsou širokospektrá ATB s odolností proti působení většiny  $\beta$ -laktamáz. Díky těmto vlastnostem by měly být používány jako záložní ATB pro terapii závažných infekcí. Bohužel vzhledem k nárůstu rezistenčních nozokomiálních kmenů v prostředí nemocniční péče je potřeba tato ATB stále častěji podávat i v méně obvyklých situacích/indikacích (1, 2).

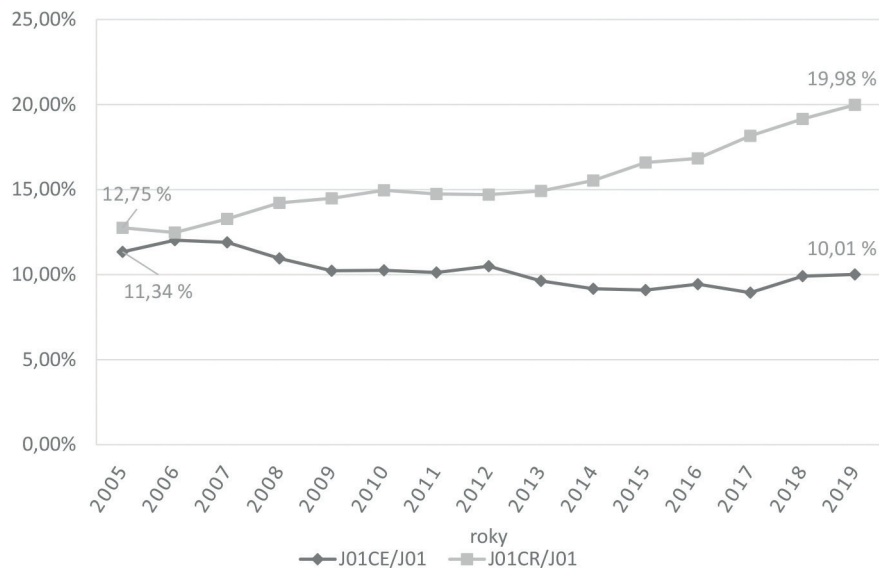
V případě relativních indikátorů kvality spotřeb byl v roce 2019 poměr spotřeby širokospektrých ATB ke spotřebě úzkospektrých ATB 5,2. Tento ukazatel kvality spotřeb v Evropě v roce 2019 činil průměrně 2,8 (15). Bylo by vhodné se zaměřit na nevhodné a nežádoucí záměny úzkospektrých ATB za širokospektrá ATB, což může v důsledku vést ke zvyšování podílu rezistentních patogenů. V ČR mohl být tento nárůst způsoben zejména nadužíváním makrolidů, cefalosporinů II. generace a aminopenicilinů. Poměr spotřeby skupiny ATB J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) k celkové spotřebě ATB J01 dlouhodobě klesá již od roku 2005. Oproti tomu poměr spotřeby skupiny ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) k celkové spotřebě ATB J01 kontinuálně stoupal. Jedná se o nepříznivý trend, protože například při léčbě nekomplikovaných respiračních infekcí by měly být upřednostňovány ATB skupiny J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) nebo aminopeniciliny bez inhibitorů  $\beta$ -laktamáz (32). Kupříkladu ve Švédsku byl v roce 2019 poměr skupiny ATB

**Graf 7.** Spotřeba fluorochinolonů a její porovnání se spotřebou nitrofurantoinu



DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 8.** Poměr spotřeby J01CE k celkové spotřebě ATB J01 a poměr spotřeby J01CR k celkové spotřebě ATB J01



ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01CE – peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz, J01CR – kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz

J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) k celkové spotřebě ATB J01 26,7 % a v Dánsku 25,2 %. Podíl penicilinů s inhibitory  $\beta$ -laktamáz ve Švédsku dosahoval 2,2 % a v Norsku pouze 0,2 % (15). Takto velký rozdíl naproti tomu není viditelný ve skupině J01DD+DE (cefalosporiny III. a IV. generace), kdy její poměr k celkové spo-

třebě ATB J01 v analyzovaném období stoupal v roce 2019 až na hodnotu 0,82 %. Daný růst není pozitivním ukazatelem, ovšem prozatím se jedná o relativně nízkou hodnotu. V Evropě se v roce 2019 však nacházely i země s téměř nulovou hodnotou tohoto poměru. Patřily mezi ně Belgie, Dánsko, Estonsko, Finsko a další (15).

Limitujícím faktorem předložené studie byla použitá metodologie ATC/DDD, která může u některých ATB přispívat ke zkreslení výpovědní hodnoty výsledků. Zároveň byla jako další limitující faktor identifikována skutečnost, že některé naše výsledky se liší od dat publikovaných SÚKL v roce 2020 v rámci měsíčníku Farmakoterapeutické informace (33). Jednalo se zejména o relativní indikátory kvality spotřeb, které byly spočítány jinou metodikou, než která byla použita v této studii. Dále mírné odchylky hodnot zapříčinila změna DDD z 1,0 g na 1,5 g u kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová v roce 2018 (včetně). Tato změna musela být korigována i pro předchozí sledované roky. Mimo výše uvedené mohou být nepatrné rozdíly v hodnotách způsobeny i skutečnostmi, že

některá hlášení spotřeb distributorů za určitý rok jsou zřejmě doručena až s odstupem. V neposlední řadě pak v této práci byla analyzována pouze skupina ATB J01. Prezentované výsledky dále neodrážejí reálnou spotřebu ATB v populaci, protože nelze v souvislosti s použitou metodikou ověřit skutečné podání pacientovi a klinický efekt ATB terapie. Rovněž nebyla k dispozici konkrétní mikrobiologická data týkající se rezistence na ATB.

## Závěr

V celkovém hodnocení ČR nepatřila mezi státy s extrémně vysokou spotřebou ATB, ale ani mezi státy, kde je možno považovat výši i strukturu spotřeb ATB za racionální. V některých segmentech byly nalezeny nepříznivé výsledky

relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. V ČR docházelo k možné neracionální náhradě některých ATB, například základních penicilinů ostatními peniciliny, popřípadě cefuroxim-axetilem. Cefuroxim-axetil byl také více používán zejména v letech 2013 až 2015 jako možná náhrada za norfloxacin a nitrofurantoin. Dále lze jako nepříznivý trend označit vzestup spotřeby chráněných penicilinů, vzestup spotřeby cefalosporinů II. a III. generace a vankomycinu. V rámci pozitivních trendů lze vyzdvihnout zejména pokles spotřeby ciprofloxacinu od roku 2015 a pokles spotřeby norfloxacinu od roku 2012. V této skupině také nastala nejvýraznější změna spotřeb ATB.

*PharmDr. Petr Domecký byl podpořen grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).*

## LITERATURA

1. Beneš J. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Prague (CZ): Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
2. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Prague (CZ): Mladá fronta, 2014. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2815-8.
3. Antibiotická politika ČR [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/antibioticka-politika-cr>.
4. Šturma J. Činnosti a funkce NAP [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.szu.cz/tema/cinnosti-a-funkce>.
5. Akční plán antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019–2022 [internet]. Ministerstvo zdravotnictví ČR 2019. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/7725/36701/Ak%C4%8Dn%C3%AD%20pl%C3%A1n%20NAP%202019-22.pdf>.
6. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019: 50 Years: 1969–2019. Sperryville (USA). Antimicrobial Therapy, Incorporated, 2019. 978-1-944272-09-8.
7. Shamna M, Dilip C, Ajmal M et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in tertiary care hospital. Saudi Pharm J. 2014 Sep; 22(4): 303–308.
8. Paterová P, Králíčková P, Vávrová P et al. Principy racionální léčby antibiotiky (část II.). Interv Akut Kardiolog. 2016; 15(2): 90–93.
9. Antibiotic resistance [internet]. World Health Organization 2018 [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
10. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. Int J Med Microbiol. 2013 Aug; 303(6-7): 287–292.
11. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
12. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22(5): 416–422.
13. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014 Dec; 5(6): 229–241.
14. Počet a pohyb obyvatelstva [internet]. Český statistický úřad. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: [https://vdb.czso.cz/vdb-vo2/faces/cs/index.jspx?\\_af=statistiky&catalog=30845#&\\_af=33155](https://vdb.czso.cz/vdb-vo2/faces/cs/index.jspx?_af=statistiky&catalog=30845#&_af=33155).
15. Quality indicators for antibiotic consumption in the community [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
16. Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: [https://www.sukl.cz/modules/medication/atc\\_tree.php?current=J01C#J01C](https://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=J01C#J01C).
17. Antimicrobial consumption – Annual Epidemiological Report for 2019 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.
18. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.
19. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Jan; 19(1): 56–66.
20. Nýč O, Urbášková P, Marešová V a kol. Konsensus používání antibiotik III. Chinolony. Prakt Lék 2006; 86(10): 570–574.
21. Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolony 2019 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
22. Vachek J, Zakiyanov O, Adámková V et al. Infekce dolních a horních močových cest. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(1): 74–77.
23. Důležitá upozornění – nežádoucí účinky léčiv [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 24-08-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/chinolonova-a-fluorochinolonova-antibiotika-omezeni?highlightWords=fluorochinolono v%3%A1>
24. Detail léčivého přípravku [internet]. GyraBlock. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0044087>.
25. Přijatá oznámení o zahájení, přerušení, obnovení nebo ukončení uvádění léčivého přípravku na trh [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: [https://prehledy.sukl.cz/mr.html#](https://prehledy.sukl.cz/mr.html#/).
26. Antibiotika musí být používána s rozmyslem. Pediatr. praxi 2015; 16(5): 355–356.
27. Souhrn údajů o přípravku [internet]. Chloramphenicol Vub. VUAB Pharma, a. s., Vltavská 53, 252 63 Roztoky, Česká republika. Datum revize textu: 14-05-2021. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC172235.pdf&type=spc&as=chloramphenicol-vub-spc>.
28. EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Chloramphenicol [internet]. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.adrreports.eu/en/search.html>.
29. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile (červen 2014) [internet]. Společnost infekčního lékařství. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/dpCDI14.htm>.
30. Konsensus cefalosporiny 2016 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
31. Sedláčková L. Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes. Med. praxi 2017; 14(4): 193–195.
32. Polanecký V, Göpfertová D. Manuál praktické epidemiologie – díl 1. Prague (CZ): IPVZ, 2015. ISBN 978-80-87023-37-2.
33. Farmakoterapeutické informace – měsíčník pro lékaře a farmaceuty [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Farmakoterapeutické informace 2/2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/sukl/2020>.