

Antibiotická terapie nejčastějších infekcí v ambulantní praxi

Milan Trojánek¹, Marek Štefan^{1,2}, Ludmila Bezdíčková³, Michal Prokeš⁴, Helena Žemličková^{5,6}

¹Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra infekčního lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

³Katedra všeobecného praktického lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁴DrugAgency, Praha

⁵Ústav mikrobiologie 3. LF UK, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a SZÚ, Praha

⁶Národní referenční laboratoř pro antibiotika, SZÚ, Praha

Světová zdravotnická organizace (WHO) označila antimikrobiální rezistenci za jedno z největších rizik pro globální zdraví. V roce 2019 vedla antibiotická rezistence celosvětově k 4,95 milionu úmrtí. Hlavní příčinou je expozice bakterií antibiotikům, zejména v humánní medicíně, kde hraje roli i způsob a délka jejich užívání. Existují důkazy, že zlepšení antibiotické preskripce může vést ke snížení antimikrobiální rezistence. Většina antibiotik je předepisována ambulantním pacientům, zejména pro respirační infekce, kde jsou často užívána nevhodně. Pro zlepšení preskripce je nutné ovlivnit nejen množství předepsaných antibiotik, ale také preferovat antibiotika s nižším potenciálem pro rozvoj rezistence a menším vlivem na mikrobiotu hostitele (tzv. ekologická antibiotika). Cílem předkládaného textu je seznámit čtenáře s platnými doporučenými postupy Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) ČLS JEP pro terapii nejčastějších infekcí v ambulantní praxi a srovnat je s doporučenými postupy WHO, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) či vybraných odborných společností.

Klíčová slova: antibiotika, antimikrobiální rezistence, infekce kůže a měkkých tkání, infekce močových cest, primární péče, respirační infekce.

Antibiotic therapy for the most common infections in outpatient practice

The World Health Organization (WHO) has identified antimicrobial resistance as one of the leading risks to global health. In 2019, antibiotic resistance led to 4.95 million deaths worldwide. The primary cause is the exposure of bacteria to antibiotics, especially in human medicine. There is evidence that improving antibiotic prescriptions can reduce antimicrobial resistance. Most antibiotics are prescribed to outpatients, often for respiratory infections, where they are frequently overused. To improve clinical practice, it is necessary to influence not only the quantity of prescribed antibiotics but also to prefer antibiotics with a lower potential for developing resistance and collateral damage. The aim of this article is to present the current guidelines of SKAP CLS JEP for the treatment of the most common infections in outpatient practice and to compare them with the guidelines of WHO, NICE, and other societies.

Key words: antibiotics, antimicrobial resistance, bacteria, primary care, respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, urinary tract infections.

Úvod

Narůstající rezistenci bakterií na antibiotika označila Světová zdravotnická organizace (World Health Organization – WHO) za jedno

z největších rizik pro globální zdraví (1). Odhaduje se, že v roce 2019 došlo celosvětově k 4,95 mil. úmrtí v souvislosti s antibiotickou rezistencí (2). Je prokázáno, že hlavní příčinou rozvoje a šíření antimikrobiální rezistence

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha
mtrojane@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):276-283

Článek přijat redakcí: 18. 7. 2024

Článek přijat po recenzích: 9. 8. 2024

představuje expozice bakterií antibiotikům. V humánní medicíně pak svoji roli hraje i způsob a délka jejich užívání (3–5). Existují důkazy, že zlepšení antibiotické preskripce může vést ke snížení antimikrobiální rezistence (5–7). Uvádí se, že převážná většina antibiotik je předepsána ambulantním pacientům, zejména v primární péči. Nejčastější příčinu preskripce antibiotik v primární péči představují respirační infekce a infekce močových cest, přičemž u těchto indikací jsou antibiotika často užívána nevhodně (5, 8).

Pro zlepšení antibiotické preskripce je však nezbytné ovlivnit nejen množství předepsaných antibiotik (omezit neindikovanou preskripci, zkrátit délku terapie apod.), ale zejména preferovat antibiotika, která mají nižší potenciál indukovat či přispívat k dalšímu šíření antimikrobiální rezistence a/nebo mají menší vliv na mikrobiotu hostitele, tj. vyvolávají menší tzv. kolaterální poškození (tzv. ekologická antibiotika). Tato antibiotika jsou precizně definována WHO v tzv. AWaRe klasifikaci (Access – Watch – Reserve), kterou Subkomise pro antibiotickou politiku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále jen SKAP ČLS JEP) implementovala i pro hodnocení kvality preskripce v ČR. AWaRe klasifikace dělí antibiotika do 3 kategorií: Access, Watch a Reserve, přičemž pro ambulantní preskripci jsou zásadní zejména první dvě kategorie. Antibiotika ze skupiny „Access“ patří mezi vhodnější antibiotika s nižším potenciálem pro rozvoj a šíření rezistence, proto bychom je měli v preskripci preferovat. Ideálně by měla tvořit alespoň 65 % veškeré antibiotické preskripce. Do této kategorie z běžně užívaných perorálních antibiotik patří např. fenoxymetylpencilin, amoxicilin, amoxicilin/klavulanát, cefadroxil, flukloxacilin, kotrimoxazol, doxycyklin, metronidazol, klindamycin, nitrofurantoin či pivmecilinam. Naopak mezi riziková perorální antibiotika ze skupiny „Watch“, jejichž preskripci bychom měli omezit, patří např. cefuroxim axetil, cefprozil, makrolidy a azalidy (klaritromycin, azitromycin...), flurochinolony (ciprofloxacin...) nebo fosfomycin (9).

Podle zprávy Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (ECDC) dosáhla v roce 2022 celková preskripce antibiotik v ČR v ambulantním a nemocničním sektoru celkem 17,1 denních definovaných dávek (DDD), což je o něco méně než uváděný průměr zemí EU a Evropského hospodářského prostoru (19,4). Z hlediska kvantity preskripce v ambulantní sféře dosáhla ČR relativně dobrých výsledků (13,9 DDD) v porovnání s celoevropským průměrem (17,8), avšak velmi problematická je zejména kvantita preskripce v nemocnicích, kde ČR dosáhla nelichotivého prvenství jako země, která má suverénně nejvyšší spotřebu ze všech sledovaných států (3,15 DDD v ČR vs evropský průměr 1,6 DDD). Problematická je také struktura antibiotické preskripce, kdy ČR nedosahuje optimální hodnoty alespoň 65 % antiinfektiv ze skupiny Access dle AWaRe klasifikace WHO a zaostává pod celoevropským průměrem v preskripci právě těchto „ekologičtějších“ a méně rizikových antibiotik. V případě ambulantního sektoru lze za problematické označit především nadužívání cefalosporinů 2. generace (cefuroxim axetil), makrolidových a azalidových antibiotik (klaritromycin, azitromycin) (10).

Podle názoru autorů mezi hlavní obecné problémy v ambulantní preskripci v ČR patří: a) nadužívání nevhodných a rizikových antibiotik z kategorie Watch dle AWaRe klasifikace (zejména azitromycinu, klaritromycinu a ciprofloxacinu); b) užívání zbytečně širokospektrých beta-laktamových

antibiotik (preference amoxicilin/klavulanátu místo samotného amoxicilinu); c) relativně nízká preskripce úzkospektrého penicilinu (fenoxymetylpencilinu) v indikovaných případech; d) nahrazování nedostupných antibiotik širokospektrými místo jiných dostupných s úzkým spektrem účinku; e) užívání zbytečně vysokých dávek antibiotik; f) nadbytečné prodlužování délky antibiotické terapie. Specificky pak podle jednotlivých typů infekcí mezi potenciální problémy patří: a) nadužívání antibiotik u akutních respiračních infekcí primárně virové etiologie a jejich záměna za infekce vyvolané tzv. atypickými agens; b) opomíjení indikovaného užití antivirových u rizikových pacientů (např. terapie chřipky a covid-19 u rizikových pacientů); c) nadhodnocování rizika bakteriální superinfekce a atypické etiologie u respiračních infekcí; d) rozhodování o antibiotické terapii pouze „podle hodnoty CRP“ (léčba „CRPitidy“); e) „preventivní“ užívání antibiotik u pacientů s nesprávně vyhodnoceným zvýšeným rizikem bakteriální infekce bez předchozího vyšetření (exacerbace CHOPN, astma bronchiale, diabetes mellitus apod.); f) léčba asymptomatické bakteriurie; g) chybné stanovení diagnózy infekce močových cest u pacienta s primárně jiným infekčním fokusem a přítomnou asymptomatickou bakteriurií; h) léčba neinfekčních příčin syndromu červené nohy chybně diagnostikovaných jako erysipel.

V ambulantní péči při antibiotické preskripci je v naprosté většině případů možné dodržovat tzv. eskalační princip antibiotické terapie, který spočívá v tom, že iniciální antibiotická terapie by měla být volena antibiotikem s úzkým spektrem účinku s cílem postihnout nejčastější a potenciálně nejnebezpečnější vyvolávající agens (např. zaměření terapie na *S. pyogenes* v případě akutní tonzilitidy či *S. pneumoniae* v případě pneumonie). Tento princip se odlišuje od tzv. de-eskalačního, který se využívá v případě kriticky nemocných pacientů v intenzivní a resuscitační péči, kdy iniciální terapie pokrývá většinu možných původců infekce a na základě výsledků mikrobiologických vyšetření a průběhu onemocnění je přehodnocena a zredukována podle prokázaného vyvolávajícího agens (11). Účinnými nástroji snižování ambulantní preskripce antibiotik jsou také odložená preskripce (pacient je poučen za jakých okolností antibiotika nasadit, neužívá je ihned – ve většině případů není předpis ze strany pacienta vůbec uplatněn) a systém časných kontrol ke zhodnocení klinického stavu a (znovu)zhodnocení indikace antibiotik (safety netting).

Velkým tématem je také délka antibiotické terapie. Délka klasických antibiotických režimů v naprosté většině případů překvapivě nevychází ze sofistikovaných klinických studií, ale pouhé empirie a expertního rozhodování. Proto nové studie a analýzy na základě principů EBM (evidence based medicine) přinesly tolik potřebná data prokazující, že u řady komunitních (ale i nemocničních) infekcí je možné zcela bezpečně zkrátit délku antibiotické terapie bez zvýšení rizika recidivy infekce, zvýšení mortality či morbidit. Naopak je doloženo snížení množství nežádoucích účinků terapie. Toto bylo jednoznačně prokázáno např. v terapii appendicitidy (4–5 vs. 10–14 dnů), akutní pyelonefritidy (7 vs. 14 dnů), akutní sinusitidy (3 vs. 10 dnů), akutní tonzilofaryngitidy (5 vs. 10 dnů), komunitní pneumonie (5 vs. 10 dnů) či flegmóny (5 vs. 10 dnů) (12, 13).

Zároveň při srovnání dávkování antibiotik v českých doporučeních s kvalitními zahraničními zdroji je evidentní, že doporučené dávky

antibiotik jsou v ČR výrazně vyšší. Jedním z příkladů je dávkování amoxicilinu. Primárně hlavním důvodem pro užití zvýšeného dávkování je fakt, že v případě infekce vyvolané *S. pneumoniae* se sníženou citlivostí na penicilin lze pacienta bezpečně vyléčit užitím vyšších dávek aminopenicilinů. Tyto kmeny se však v ČR téměř nevyskytují. Zároveň lze uvést, že kvalitní zahraniční zdroje i doporučené postupy pracují s dávkami aminopenicilinů nižšími, než je v ČR obvyklé (WHO, Sanford Antibiotic Guide, Micromedex, Medscape, NICE apod.) (14–19). Studie v dětském věku prokázala, že i v zemích s výskytem pneumokoků se sníženou citlivostí na penicilin bylo nižší dávkování aminopenicilinů non-inferiorní ke zvýšenému, rozdíl byl pouze v četnosti nežádoucích účinků terapie (20). Rovněž v případě antibiotické terapie akutní otitidy není paušálně celoevropsky užívané zvýšené dávkování aminopenicilinů (21).

V následujícím přehledu nejčastějších infekcí bude uvedena empirická antibiotická terapie vycházející z doporučeného postupu Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) ČLS JEP a WHO doplněná o vybraná doporučení NICE (National Institute for Health and Care Excellence) či odborných společností. Uvedené dávkování je platné pro dospělou populaci.

Akutní respirační infekce

Akutní respirační infekce jsou nejčastějším důvodem antibiotické preskripce v ambulantní praxi. Zároveň však představují i nejčastější příčinu chybného či neindikovaného podání antibiotik. Za obvyklé chyby lze označit přehnané spoléhání na diagnostické metody či výsledky laboratorních vyšetření (nebo naopak neuplatnění běžně dostupných POCT – point of care testing – vyšetření v indikovaných případech, např. „Streptestu“), nesprávné posouzení mikrobiologického nálezu běžné flóry kolonizující horní cesty dýchací jako původce infekce, nadhodnocování významu bakteriální superinfekce, atypických agens či rizikovosti chronických onemocnění („preventivní“ užívání antibiotik) nebo naopak podcenění role virových agens a nepodání antivirotik u rizikových skupin pacientů (chřipka, covid-19) (19, 22–25).

Je mylné domnívat se, že podání antibiotik u primárně virových infekcí může mít významnější pozitivní efekt. Zásadní dvě studie prokazují, že u pacientů s projevy akutní bronchitidy nemělo podání antibiotik (azitromycin či amoxicilin/klavulanát) žádný vliv na délku trvání symptomů nebo prognózu pacienta. Antibiotická terapie tudíž pro pacienta představuje pouze riziko z potenciálních nežádoucích účinků (19, 26, 27).

Akutní zánět středouší

Definice: Náhle vzniklý exsudativní zánět postihující středoušní dutinu, obvykle virového, vzácněji bakteriálního původu. Jde o onemocnění typicky dětského věku postihující obvykle kojence, batolata a děti předškolního věku. Ve značném procentu případů se jedná o onemocnění s dobrou prognózou nevyžadující antibiotickou terapii. Většina případů je vyvolána virem, zejména rhinovirem, RSV, koronaviry, virem chřipky apod. Z bakterií se uplatňují nejčastěji *S. pneumoniae*, dále pak *H. influenzae*, vzácně *M. catarrhalis* a *S. pyogenes*.

Antibiotika se zvažují zejména u dětí do 2 let věku, při bilaterálním postižení nebo u závažného průběhu (přetrvávající febrilie či závažné celkové projevy, bolest ucha nereagující na analgetika trvající více než

48 hodin apod.). Podání antibiotik je doporučeno, trvá-li sekrece z ucha déle než 2 dny, u dětí s kochleárním implantátem a s jednostrannou hluchotou či nezlepší-li se příznaky do 3 dnů nebo dojde-li ke zhoršení stavu (22). Podle doporučení České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP nejsou antibiotika vyžadována u pacientů s onemocněním ve stavu tubární okluze a exsudace, případně u pacientů s nekomplikovanou otitidou ve stadiu supurace po provedení tympanocentézy za podmínky otoskopické kontroly do 3–5 dnů (28).

Podle doporučení SKAP je antibiotikem první volby fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg), nedojde-li ke zlepšení stavu do 48 hodin od začátku symptomů, pak je doporučena změna za amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů) (22). Tato doporučení vychází ze skandinávského přístupu (Dánsko, Švédsko, Norsko), kdy právě peniciliny s úzkým spektrem účinku jsou považovány za léky první volby s cílem omezit nežádoucí účinky a negativní dopad antibiotické terapie na rozvoj rezistence (21). V případě akutní otitidy totiž nejvýznamnější agens z hlediska možných komplikací představují grampozitivní koky dobře citlivé na penicilin (*S. pneumoniae* a *S. pyogenes*), zatímco infekce vyvolané netypovatelnými kmeny *H. influenzae* (kmeny bez pouzdra nevyvolávající invazivní infekce) a *M. catarrhalis* mají nízké riziko rozvoje komplikací a ve vysokém procentu případů dochází k úzdavě i bez antibiotické terapie. Uvádí se, že ke spontánnímu ústupu otitidy dojde až u 80 % pacientů během 2 až 14 dnů, přičemž úzdava bez antibiotické léčby byla popsána zejména v případě infekce *M. catarrhalis* (90 %) a *H. influenzae* (50 %) (29).

WHO jako lék první volby uvádí amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů), event. jako lék druhé volby amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5 dnů). Infekce rezistentními kmeny (např. *H. influenzae* produkující beta-laktamázu) je asociována s předchozí antibiotickou terapií amoxicilinem v posledních 3 měsících a/nebo rekurencí onemocnění (více než 4 epizody otitidy/rok) (19). Amoxicilin (dávkování pro dospělé není uvedeno) je také uveden jako lék první volby v doporučeních České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP (28). Úzkospektré beta-laktamy (konkrétně amoxicilin) zůstávají účinnými antibiotiky s nízkým rizikem terapeutického selhání či rekurence i v době, kdy spolu se zvyšující se proočkovaností proti pneumokokovým infekcím může narůstat podíl infekcí vyvolaných netypovatelnými kmeny *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (30).

Akutní zánět dutiny nosní a vedlejších dutin nosních

Definice: Zánětlivé postižení dutiny nosní a vedlejších dutin nosních (VDN) trvající méně než 4 týdny. Běžné virové respirační infekce postihující horní cesty dýchací (např. akutní rhinofaryngitida) jsou obvykle doprovázeny změnami ve vedlejších dutinách, proto hovoříme o tzv. akutní rhinosinuitidě. Klinická definice onemocnění vychází z koncepce EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) a je odlišná pro ORL specialisty a primární péči. Definice pro ORL lékaře kombinuje vybrané symptomy s přítomnými změnami na CT VDN či endoskopickými známkami sinusitidy. V případě primární péče a ostatních oborů je definice pouze klinická a u nekomplikované rhinosinuitidy není vyžadováno provedení rhinoendoskopického ani

zobrazovacího vyšetření (CT či RTG VDN). Akutní rhinosinusitida se podle symptomů a typu postižení klasifikuje na a) běžnou rýmu / akutní virovou rhinosinusitidu (trvání příznaků méně než 10 dnů), b) akutní povirovou rhinosinusitidu (zhoršení příznaků po 5 dnech trvání či přetrvávání symptomů déle než 10 dnů a méně než 12 týdnů), c) akutní bakteriální sinusitidu (23, 31). Z praktických důvodů pro potřeby lékařů interních oborů níže uvádíme pouze definici akutní bakteriální sinusitidy, u které je event. zvažována antibiotická terapie.

Akutní bakteriální sinusitida představuje pouze malé procento případů (0,5 až 2 %) a je definována přítomností nejméně 3 z následujících symptomů: a) zkalený výtok a purulentní sekrece v dutině nosní (často jednostranně), b) bolest ve tváři (často jednostranně), c) horečka nad 38 st. C, d) zvýšené CRP, e) bifazický průběh infekce. V etiologii se uplatňují obdobná agens jako v případě akutní otitidy (14, 19, 23, 31).

Léčba nekomplikované sinusitidy je obvykle pouze symptomatická. Indikována jsou antipyretika/analgetika, dekongescenční kapky mají omezený benefit, u osob starších 12 let lze zvážit podání intranazálních kortikosteroidů (avšak podle novějších dat je jejich efekt u nealergické rhinitidy diskutabilní (14)), antihistaminika mají benefit pouze u současné alergické rhinitidy. Antibiotická terapie není paušálně indikována u všech pacientů, kteří splní výše uvedená kritéria pro akutní bakteriální sinusitidu, a její indikace závisí na stavu pacienta a klinickém rozhodnutí lékaře. Antibiotická terapie by měla být zvažována zejména u pacientů: a) při přítomnosti závažných příznaků přetrvávajících více než 3 dny (teplota nad 39 st. C + purulentní sekrece z nosu a/nebo výrazná jednostranná bolest tváře či zubu), event. dále b) při náhlém nebo výrazném zhoršení příznaků po předchozím zlepšení (bifazický průběh), c) pokud nedojde ke zlepšení příznaků do 10 dnů od začátku onemocnění. V případě podezření na komplikace (např. periorbitální edém, protruze bulbu, diplopie, oftalmoplegie, zhoršení bolesti hlavy, rozvoj známek meningeálního dráždění apod.) je nutné vyšetření specialistou a většinou hospitalizace pacienta (19, 23, 31).

Podle doporučení SKAP je lékem první volby fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5–7 dnů; 1 MIU = 590 mg), event. alternativně nedojde-li ke zlepšení stavu do 48 hodin amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5–7 dnů). Při podezření na odontogenní původ fenoxymetylpenicilin společně s metronidazolem (500 mg/8 hod./5–7 dnů) a chirurgická sanace ložiska. Volba penicilinu s úzkým spektrem účinku vychází z principu, že u akutní sinusitidy představují nejvýznamnější a nejrizikovější etiologická agens grampozitivní koky v našich podmínkách dobře citlivé na penicilin (*S. pneumoniae*) a cílem je vybrat antibiotikum s malým vlivem na rozvoj a šíření rezistence (23). Fenoxymetylpenicilin jako antibiotikum první volby uvádí dánské, švédské, norské i britské NICE doporučené postupy (32–35). Randomizovaná dvojité zaslepená kontrolovaná studie neprokázala při sledování klinického stavu a radiologického korelátu (CT VDN) významnější rozdíl při užití penicilinu či amoxicilinu (36).

Akutní faryngitida a tonzilofaryngitida

Definice: Infekční zánětlivé postižení hltanu a patrových mandlí nejčastěji vyvolané virem, méně často bakteriemi. Až 80 % případů onemocnění je vyvoláno virem a představuje častou příčinu nevhodného

použití antibiotik v primární péči. Mezi nejčastější etiologická agens patří běžné respirační viry, v případě syndromu infekční mononukleózy se uplatňuje EBV. Z bakterií onemocnění vyvolává *S. pyogenes*, vzácněji betahemolytické streptokoky skupiny C a G, anaerobní bakterie (*Fusobacterium necrophorum*) či *A. haemolyticum*. Mezi vzácné příčiny akutní tonzilofaryngitidy dále patří akutní retrovirový syndrom (první stadium infekce HIV), event. jiné pohlavně přenosné nákazy (*N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*), akutní toxoplazmóza, tularémie či difterie (*C. diphtheriae*).

V rozhodování o zahájení antibiotické terapie je zásadní zejména klinický obraz. Pro odlišení infekce *S. pyogenes* lze využít tzv. Centorova kritéria zahrnující: a) věk 3–14 let, b) exsudace na tonzylách, c) absence kašle, d) submandibulární lymfadenopatie, e) horečka nad 38 st. C. Při přítomnosti každého z příznaků se přičítá 1 bod, v případě, že je pacient starší 44 let bod se odčítá. Centorovo skóre 4 a více bodů svědčí s vysokou pravděpodobností o streptokokové infekci a je doporučeno zahájení antibiotické terapie. Pokud je skóre 3, doporučuje se provést rychlý test na přítomnost streptokokového antigenu/výtěr a při pozitivním výsledku antibiotickou terapii zahájit, v případě skóre 2 a méně je pravděpodobnost streptokokové etiologie nízká a antibiotická terapie se nezahajuje. V případě provedení „Streptestu“ u pacientů s Centorovým skóre pod 3 či zcela asymptomatických osob se zvyšuje pravděpodobnost záchytu komenzálního osídlení a nadbytečné antibiotické léčby. Antibiotika lze event. zvážit, dojde-li ke zhoršení příznaků či jejich přetrvávání po dobu více než 5 až 7 dnů. Vyšetření specialistou a antibiotická terapie je indikována při podezření na komplikace (25).

Antibiotikum první volby je fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg) (25). Randomizovaná kontrolovaná švédská studie prokázala, že 5denní terapie streptokokové tonzilofaryngitidy fenoxymetylpenicilinem (800 mg/6 hod.) je non-inferiorní vůči 10dennímu režimu (1 000 mg/8 hod.) (37). Původní 10denní režim v sobě zahrnoval i profylaktické podání (od 6. do 10. dne) s cílem zamezit reinfekci v časně rekonvalescenci, a tím omezit riziko rozvoje revmatické horečky; léčba penicilinem je de facto její primární prevencí. V současné době se však revmatická horečka v Evropě nevyskytuje, přičemž důvodem je, že ve vyspělých zemích necirkulují kmeny s revmatogenním potenciálem (rizikovými M proteiny) (38, 39). Antibiotická terapie či prodloužené podávání nemá vliv na případný rozvoj poststreptokokové glomerulonefritidy (25). Rizika z prodlouženého podávání antibiotik tak již převyšují možný benefit. Studie francouzských autorů z roku 2014 uvádí, že v současnosti by stála prevence vzniku pouhého 1 případu revmatické horečky ve Francii díky prodloužené (10denní) terapii více než 2 mil. euro (40). Velmi obdobně k délce terapie přistupuje WHO, které rovněž jako lék první volby doporučuje fenoxymetylpenicilin (800 klU/6 hod.; 1 MIU = 590 mg) či amoxicilin (500 mg/8 hod.) a v případě zemí s nízkým výskytem revmatické horečky pouze po dobu 5 dnů (19). U pacientů s recidivujícími tonzilofaryngitidami je možné zvážit zajištění i. m. benzatinpenicilinem po dobu respirační sezóny (25).

V souvislosti s vyšším výskytem invazivních streptokokových infekcí v sezóně 2022/23 bylo ve Velké Británii v prosinci 2022 přechodně pozastaveno používání relativně striktních doporučení využívajících Centorův skórovací systém pro indikaci antibiotické terapie u akutní

tonzilofaryngitidy. Avšak 16. února 2023 po poklesu počtu případů invazivních infekcí byla NICE doporučení znovu zavedena do rutinní klinické praxe (41). Proto i u nás by přechodný vzestup invazivních streptokokových infekcí v době po rozvolnění proticovidových opatření neměl být důvodem pro zpochybňování zkrácené antibiotické terapie.

Akutní bronchitida

Definice: Akutní infekce vyvolaná nejčastěji viry postihující průdušnici a průdušky projevující se kašlem, případně celkovými příznaky.

Mezi nejčastější původce patří respirační viry, zejména rhinoviry, virus chřipky a parainfluenza, RSV, metapneumovirus, adenoviry či koronaviry. V méně než 10 % případů se mohou uplatňovat i *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* a *B. pertussis*. U pacientů bez významnějších komorbidit (např. CHOPN) není mikrobiologická diagnostika či antibiotická terapie indikována. Kašel obvykle trvá 1 až 3 týdny, ale může perzistovat i po delší dobu. Změna charakteru a barvy sputa není indikací pro iniciaci antibiotické terapie. Léčba je symptomatická, podle lokálních zvyklostí se podávají antipyretika, antitusika či mukolytika, v případě spastických projevů event. bronchodilatancia (19). V klinických studiích bylo prokázáno, že antibiotická terapie nemá vliv na délku trvání symptomů nebo prognózu pacienta (19, 26, 27), a to i u dokumentovaných případů vyvolaných atypickými patogeny.

Zásadní roli hraje vyšetření za účelem vyloučení léčitelných virových infekcí zejména u rizikových pacientů (COVID-19, chřipka) nebo pneumonie pomocí RTG. V rámci diferenciální diagnostiky se stále více uplatňuje také point of care ultrazvuk (POCUS).

Komunitní pneumonie

Definice: Infekce respiračních bronchiolů, plicních alveolů či intersticia vzniklá u osob, které nebyly hospitalizovány v posledních dvou týdnech a diagnóza byla stanovena ambulantně či nejpozději do 2 dnů od přijetí do nemocnice (15, 24).

Pneumonie je klinicky definována jako radiologický nález čerstvých infiltrativních změn v plicním parenchymu a přítomnost nejméně dvou příznaků infekce respiračního traktu (horečka, kašel, dušnost, zvýšená produkce sputa, bolest na hrudi apod.) (15, 19, 24).

V etiologii infekce v dospělém věku se uplatňují především bakterie (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, ale i gramnegativní tyčinky či anaerobní bakterie), avšak podle nových zjištění je značná část případů komunitní pneumonie (až téměř 25 %) vyvolána viry. Z virů se uplatňují zejména chřipka A/B, RSV, hMPV, koronaviry, případně rhinoviry, viry parainfluenza či adenoviry (19, 24, 42). Naopak ukazuje se, že role tzv. atypických bakterií, zejména chlamydií a mykoplazmat, v etiologii komunitní pneumonie byla v minulosti spíše nadhodnocena a mezi hlavní vyvolávající patogeny u dospělých patří *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (u pacientů s CHOPN), *S. aureus* (pochřipková pneumonie), *L. pneumophila* a *K. pneumoniae* (43).

V ambulantní praxi je zásadní především stanovit, zda se jedná o případ nekomplikované pneumonie, kterou lze léčit ambulantně, či zda pacient vyžaduje hospitalizaci (19). K tomu lze užít jednoduchý skórovací systém CRB-65, který hodnotí přítomnost následujících faktorů: a) zmatenost, b) tachypnoe (DF 30 a více/min.), c) hypotenze (systolický TK

méně 90 mm Hg nebo diastolický TK méně 60 mm Hg) a d) věk 65 let a více. Pacient, který nesplní žádný z rizikových faktorů, má nízké riziko úmrtí a může být léčen ambulantně. Naopak u pacientů s 3 a 4 body je hospitalizace jednoznačně doporučena. Stav je však vždy nutné posoudit individuálně. Významnou roli může hrát i přítomnost závažného/dekompenzovaného chronického onemocnění. Závažný průběh rovněž může naznačovat přítomnost dalších rizikových symptomů a fyzikálních nálezů, jako je dušnost, cyanóza, saturace hemoglobinu kyslíkem 92 % a nižší, synkopa či hemoptýza (24).

V případě ambulantní léčby je pro pacienty do 65 let věku a bez přidružených komorbidit empiricky doporučena terapie amoxicilinem (500 mg/8 hod./5 dnů), event. při podezření na atypickou etiologii doxycyklin (100 mg/12 hod./5 dnů). U pacientů starších 65 let či s přidruženými komorbiditami (chronické kardiovaskulární onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest, jater, ledvin, diabetes mellitus, asplenie, nádorové onemocnění apod.) je doporučena kombinace terapie amoxicilin/klavulanátem (625 mg/8 hod./5 dnů) s doxycyklinem (100 mg/12 hod./5 dnů). Dávka amoxicilinu může být navýšena podle hmotnosti pacienta a délka terapie prodloužena, pokud pacient není klinicky stabilní 5. den terapie (24).

WHO doporučuje jako lék první volby u nekomplikované pneumonie amoxicilin (1 g po 8 hod. po dobu 5 dnů), event. fenoxymetylpenicilin (800 kIU/6 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg), případně jako lék druhé volby amoxicilin/klavulanát (1 000 mg/8 hod./5 dnů) či doxycyklin (100 mg/12 hod./5 dnů). V případě pacientů s CRB-65 skóre 2 a více doporučuje zvážit koadministraci beta-laktamu s klaritromycinem (500 mg/12 hod./5 dnů). Délka terapie dle WHO je rovněž stanovena na 5 dnů s možností prodloužení u pacientů, kteří nedosáhnou klinické stability 5. den terapie.

Britská doporučení NICE uvádí u komunitní pneumonie s mírným průběhem (podle klinického úsudku lékaře či při CRB-65: 0) jako lék první volby amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů), u pacientů se středně závažným průběhem (dle klinického posouzení stavu či při CRB-65: 1–2) amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů) spolu s klaritromycinem (500 mg/12 hod./5 dnů) v případě podezření na atypickou etiologii (15, 44).

Infekce močových cest a asymptomatická bakteriurie

Infekce močových cest představují společně s respiračními infekcemi dvě nejčastější příčiny antibiotické preskripce v primární péči. Mezi časté chyby, se kterými se v této oblasti setkáváme, patří mylné označení přidružené asymptomatické bakteriurie (ABU) za zdroj infekce u pacienta (zejména u nemocných vyššího věku či s kognitivním deficitem, kdy je obtížné zjistit přesné symptomy) a screening či dokonce terapie asymptomatické bakteriurie u vybraných skupin pacientů, kde není indikována (19, 45–47). Klinické rozhodování je často ovlivněno chybnou interpretací močového nálezu (moč chemicky a sediment). Přítomnost bakterií či leukocytů v moči má poměrně vysokou negativní prediktivní hodnotu, tj. při negativním nálezu je pravděpodobnost infekce močových cest malá. Avšak test má velmi nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, tzn. nález leukocytů a bakterií v moči nepotvrzuje přítomnost infekce močových cest (19, 48).

Z praktického hlediska byla definována kategorie tzv. nekomplikovaných infekcí močových cest u pacientů s nízkým rizikem komplikací a s možností zkrácení délky antibiotické terapie. Mezi tzv. nekomplikované infekce se řadí infekce dolních či horních močových cest u premenopauzálních žen, které nejsou těhotné, nejsou u nich známy relevantní anatomické či funkční abnormality močových cest či významné komorbidity (49). V následujícím textu bude zmíněna asymptomatická bakteriurie a nekomplikovaná akutní cystitida a pyelonefritida.

Asymptomatická bakteriurie

Definice: Přítomnost signifikantního množství bakterií v moči (kulturně prokázáno) u pacientů bez klinických příznaků nebo známek infekce močových cest.

ABU odpovídá fyziologické kolonizaci močových cest komenzálními bakteriemi a paradoxně chrání močové cesty před infekcí patogenními bakteriemi. ABU je častá, její incidence narůstá s věkem, vyskytuje se až u 10 % těhotných, 27 % diabetiků a 50 % seniorů v zařízeních následné péče. Asymptomatickou bakteriurii není možné od infekce močových cest odlišit na základě kvantitativního stanovení bakterií či přítomnosti a počtu leukocytů (45, 49).

Podle nových doporučení je asymptomatická bakteriurie indikována k léčbě pouze v graviditě a u pacientů před plánovaným invazivním urologickým výkonem, během kterého dojde k porušení integrity sliznice. ABU není indikována k terapii u pacientů před ortopedickým či kardiokirurgickým výkonem, po transplantaci ledviny, u diabetiků, u jinak zdravých žen či žen po menopauze nebo pacientů s morfologickým či funkčním postižením močových cest (45, 49).

Pro terapii ABU v graviditě je indikován nitrofurantoin (50–100 mg/6 hod./7 dnů, event. v případě formy s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./7 dnů, antibiotikum nelze podat v peripartálním období), pivmecilinam (400 mg úvodní dávka, poté 200 mg/8 hod./7 dnů) či amoxicilin (500 mg/8 hod./7 dnů) dle citlivosti kmene (45).

Akutní a recidivující nekomplikovaná cystitida

Definice: Akutní sporadické nebo recidivující zánětlivé onemocnění postihující sliznici močového měchýře u osob splňujících definici nekomplikované infekce močových cest.

Jedná se o velmi časté onemocnění zejména u žen. Uvádí se, že alespoň jedna epizoda cystitidy postihne až 1/2 všech žen. K infekci dochází typicky ascendentní cestou a nejčastěji se uplatňují *E. coli*, *K. pneumoniae* či *S. saprophyticus*.

Mezi příznaky infekce patří dysurie, polakisurie či bolest za stydkou spojenou a absencí vaginálního výtoky. Vzhledem k vysoké specifitě příznaků není pro stanovení diagnózy nutné chemické vyšetření moči a močového sedimentu. Kultivační vyšetření moči rovněž není indikováno u všech pacientek, doporučeno je při podezření na možnou infekci horních cest močových, u atypického průběhu a v případě, že nedojde k očekávanému ústupu obtíží či při recidivě do 4 týdnů (46, 49).

Antibiotická terapie by měla být založena na podání léčiv vylučovaných pouze do moči, antibiotika se systémovým účinkem by měla být užívána až jako alternativa (46, 49). Antibiotikum první volby empiricky představuje nitrofurantoin (50 mg/6 hod./3 dny, event. v případě formy

s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./3 dny), alternativně lze užít pivmecilinam (400 mg úvodní dávka, poté 200 mg/8 hod./3 dny) či trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) (46).

Britská NICE doporučení uvádí shodně jako lék první volby nitrofurantoin (50 mg/6 hod./3 dny, event. v případě formy s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./3 dny) nebo trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) (50). WHO doporučuje na shodné úrovni: nitrofurantoin (100 mg/12 hod./5 dnů), kotrimoxazol (960 mg/12 hod./3 dny), trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) a amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./3–5 dnů) (19). Doporučení Evropské urologické asociace (EAU) zahrnují nitrofurantoin (50–100 mg/6 hod./5 dnů), pivmecilinam (400 mg/12 hod./3–5 dnů) či fosfomycin (3 g jednorázově) (49). Perorální fosfomycin je však řazen do kategorie „Watch“ v rámci AWARe klasifikace a v případě parenterální aplikace je významným rezervním antibiotikem u infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi, proto jeho rutinní užití pro terapii nekomplikovaných infekcí není žádoucí (9). Rovněž tak byla u nekomplikované cystitidy prokázána vyšší klinická účinnost 5denní terapie nitrofurantoinem ve srovnání s jednorázovou aplikací fosfomycinu (51). EAU zdůrazňuje, že je vhodné vyhnout se antibiotikům se systémovou distribucí (např. aminopenicilinům či fluorochinolonom) (49).

Za rekurentní cystitidu se označuje 3 a více epizod akutní cystitidy/rok či 2 a více epizod za 6 měsíců. Jedná se o relativně častý stav, který postihuje i jinak zdravé ženy, proto u žen do 40 let bez jiných komorbidit není indikováno extenzivní vyšetřování (cystoskopie, ultrasonografie apod.). U premenopauzálních žen je doporučeno zvýšit p. o. příjem tekutin, u postmenopauzálních je doporučena vaginální hormonální substituční terapie. EAU doporučuje užití imunoaktivní profylaxe, přípravků s kyselinou hippurovou, postkoitální či kontinuální profylaxi nebo samoléčbu v případě rozvoje epizody akutní cystitidy. Jako tzv. slabá doporučení EAU uvádí užití lokálních či systémově podaných probiotik, přípravků s D-mannózou či brusinkovým extraktem nebo endovezikální instilace kyseliny hyaluronové (49). Pro postkoitální profylaxi je doporučen nitrofurantoin 100 mg 1 tbl. či trimetoprim 100 mg jednorázově (46).

Akutní nekomplikovaná pyelonefritida

Definice: Akutní zánětlivé onemocnění postihující ledvinou pánevičku a parenchym u osob splňujících definici nekomplikované infekce močových cest.

K infekci dochází obvykle ascendentní cestou a mezi nejčastější původce patří *E. coli* či *K. pneumoniae*. Přestože infekce může být až u 1/3 případů doprovázena bakteriemi má onemocnění obvykle dobrou prognózu.

Onemocnění je indikováno k antibiotické terapii, přičemž empiricky je doporučeno užití amoxicilin/klavulanátu (625–1 000 mg/8 hod./7–10 dnů). Alternativně při prokázané citlivosti kmene lze zvolit kotrimoxazol (960 mg/12 hod./7–10 dnů).

NICE uvádí na stejné úrovni pro empirickou terapii nekomplikované pyelonefritidy cefalexin (500 mg/8–12 hod./7–10 dnů), amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5–7 dnů), trimetoprim (200 mg/12 hod./14 dnů) a ciprofloxacin (500 mg/12 hod./7 dnů). V případě amoxicilin/klavulanátu a trimetoprimu je užití podmíněno citlivostí vyvolávajícího kmene a u ciprofloxacinu je zdůrazněno riziko nežádoucích účinků (52).

Doporučení SKAP i EAU shodně zdůrazňují, že v léčbě pyelonefritidy není možné užít léky, které nemají dostatečný průnik do renálního paren-

chymu, jako je nitrofurantoin, fosfomycin či pivmecilinam (47, 49). EAU uvádí, že v případě ambulantní léčby pyelonefritidy je doporučeno užití fluorochinolonů, přičemž jako lék první volby uvádí ciprofloxacin (500–750 mg/12 hod./7 dnů). Shodné doporučení uvádí v případě mírně probíhající akutní pyelonefritidy i WHO. EAU dále doporučuje provedení ultrazvukového vyšetření k vyloučení akutních urologických komplikací (19, 49). Z hlediska racionální antibiotické terapie však doporučujeme v daném případě užití beta-laktamových antibiotik, které patří do skupiny Access dle WHO.

Infekce kůže a měkkých tkání

Impetigo

Definice: Pyogenní bakteriální infekce povrchových struktur kůže.

Primární impetigo je nakažlivé infekční onemocnění postihující neporušenou kůži. V dospělém věku je častější tzv. sekundární impetiginizace jiné dermatózy. Mezi hlavní původce patří *S. aureus* a *S. pyogenes*.

Základ terapie nekomplikovaných forem představuje mechanické odstranění krust pomocí vody a mýdla. U vybraných forem nebulózního impetiga lze užit lokální antiseptika (chlorhexidin). U nebulózního impetiga s vícečetnými lézemi je ke zvážení antibiotická terapie (topická či systémová), v případě bulózního impetiga a ektymy je doporučena systémová antibiotická terapie. Pro topickou terapii lze užit mupirocin, event. kyselinu fusidovou či neomycin s bacitracinem (riziko kontaktní dermatitidy). Pro systémovou antibiotickou terapii se doporučuje flukloxacilin (500 mg/6–8 hod./5–7 dnů), event. alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů) (53).

WHO doporučuje preferovat topickou antibiotickou terapii před systémovou, umožňuje-li to klinický stav pacienta (2% mupirocin), v případě systémové antibiotické terapie uvádí kloxacilin (500 mg/6 hod.) či cefalexin (500 mg/8 hod.) (19).

Britská doporučení NICE uvádí jako topické antiseptikum 1% peroxid vodíku (2–3x denně/5 dnů), pro topickou antibiotickou terapii 2% kyselinu fusidovou (3x denně/5 dnů), alternativně 2% mupirocin (3x denně/5 dnů), v případě rezistence kmene na kyselinu fusidovou a pro systémovou antibiotickou terapii flukloxacilin (500 mg/6 hod./5 dnů) (54).

Erysipel a flegmóna

Definice (erysipel): Povrchové zánětlivé poškození kůže (epidermis, papilární dermis) s typickým šířením podél lymfatických cest.

Definice (flegmóna): Hlubší zánětlivé poškození kůže (epidermis, dermis, tela subcutanea), může být doprovázeno rozvojem kožního abscesu.

Hlavním etiologickým agens v případě erysipelu je *S. pyogenes*. Přestože v případě flegmóny představuje pyogenní streptokok rovněž nejčastější etiologické agens, uplatňovat se mohou i jiné bakterie jako např. *S. aureus*, anaerobní či gramnegativní bakterie, zejména v případě ran či u polymorbidních pacientů (diabetici, imunokompromitovaní apod.). U pacientů s recidivujícími kožními abscesy je nutné vyloučit nosičství *S. aureus* produkujícího Panton-Valentinův leukocidin v horních cestách dýchacích (obvykle dutina nosní) (55).

Klinické rozlišení mezi erysipelem a flegmónou je často poměrně obtížné. Pro erysipel je typický náhlý začátek, systémové prodromální projevy a následně rozvoj ohraničeného bolestivého zarudnutí kůže s charakteristickým plamenovitým šířením obvykle postihujícím dolní končetinu či obličej. Časté je zvětšení spádových lymfatických uzlin (při poškození dolní končetiny nejčastěji v třísele). V případě flegmóny léze postihuje obvykle místo po předchozím poranění, není ohraničená, lymfatické šíření není typické a může být doprovázena tvorbou abscesových ložisek (19, 55).

Uvádí se, že až u 1/3 případů je diagnóza erysipelu stanovena nesprávně a pacient má neinfekční příčinu tzv. syndromu červené nohy. V diferenciální diagnostice se uplatňuje POCT stanovení CRP, případně krvní obraz s diferenciálem (u infekční příčiny, zejména streptokokového erysipelu je většinou přítomna leukocytóza, neutrofilie a elevace CRP). Nejčastěji ji způsobuje tzv. stasis dermatitida (u chronické žilní insuficience), mikrobiální ekzém, otoky dolních končetin při základních interních diagnózách, kontaktní dermatitida či kalcifylaxe. Pro neinfekční příčinu syndromu svědčí bilaterální poškození, pozvolný rozvoj symptomů, častá rekurence onemocnění nebo nízký efekt antibiotické terapie (55).

V případě podezření na erysipel je lékem první volby fenoxymetylpenicilin (1,5 MIU/8 hod./5–7 dnů; 1 MIU = 590 mg), alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů). V případě flegmóny či kožního abscesu je lékem první volby flukloxacilin (500 mg/6 hod./5–7 dnů) či amoxicilin/klavulanát (625 mg až 1000 mg/8 hod./5–7 dnů), alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů) nebo doxycyklin (100 mg/24 hod./5–7 dnů). U kožního abscesu je zásadní provedení incize a drenáže (55).

WHO doporučuje v případě systémové antibiotické terapie kloxacilin (500 mg/6 hod./5 dnů) či cefalexin (500 mg/8 hod./5 dnů) nebo amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5 dnů) (19). NICE uvádí jako lék první volby flukloxacilin (500–1000 mg/6 hod./5–7 dnů). V případě závažnějšího poškození či infekce v okolí očníce a nosu pak volí amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./7 dnů) (56).

V prevenci recidiv erysipelu se doporučuje kromě nefarmakologických opatření dlouhodobá profylaxe benzatinpenicilinem (55).

Závěr

Antimikrobiální rezistence představuje poměrně významný problém současné medicíny. Hlavní příčinu představuje neadekvátní používání antibiotik. Většina antibiotik je předepsána v primární péči, proto byla právě ambulantní preskripce cílem doporučených postupů SKAP ČLS JEP. Z hlediska antibiotické preskripce u ambulantních pacientů je u empirické antibiotické terapie zásadní využívat tzv. eskalační princip, tj. terapii iniciovat úzkospektrým antibiotikem, které zahrne nejčastější a potenciálně nejrizikovější agens. Za zásadní dále považujeme preferenci tzv. ekologických antibiotik ze skupiny Access dle AWaRe klasifikace antibiotik, mezi které z perorálních antibiotik patří zejména fenoxymetylpenicilin, amoxicilin (event. s klavulanátem), flukloxacilin, kotrimoxazol, doxycyklin, metronidazol, nitrofurantoin či pivmecilinam. Dostupná data dále ukazují, že v antibiotické terapii je bezpečné používat nižší dávky antibiotik a kratší režimy, než je v současné době v ČR obvyklé.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. WHO. Top ten threats to global health in 2019. [cit. 2024–06–30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
3. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369(9560):482–90.
4. Donnan PT, Wei L, Steinke DT, et al. Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data. *BMJ*. 2004;328(7451):1297. doi: 10.1136/bmj.328.7451.1297.
5. ECDC. Key message for primary care prescribers. [cit. 2024–06–29]. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/primary-care-prescribers>.
6. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low Dosage and Long Treatment Duration of Beta-Lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998;279(5):365–70.
7. Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill*. 2008;13(46):19036.
8. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, et al. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_2):ii2–ii1. doi: 10.1093/jac/dkx504.
9. WHO. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>.
10. ECDC. Antimicrobial consumption in EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2022. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-consumption.pdf>.
11. HSE. Antibiotic prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/background/principles-of-antimicrobial-treatment.html>.
12. Offit PA. Overkill. When modern medicine goes too far. 1st ed. Harper 2020. ISBN 978-0062947499.
13. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—„Shorter Is Better“. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1254.
14. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024. ISBN 978-1944272272.
15. NICE Guideline NG 138. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Recommendations#treatment-for-adults-young-people-and-children>.
16. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Novelizace 2018. DP SVL. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporučene-postupy/67/antibioticka-terapie-respiracnich-mocovych-a-koznich-infekci-v-ordinaci-vseobecneho-praktickeho-lekare-2018.pdf>.
17. Micromedex. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?institution=31u5n877i33c6a9r5t42a1g1e-6n5a210105%5E1466j%5E0f9h23&source=deeplink>.
18. Medscape. Amoxicillin. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://reference.medscape.com/drug/amoxil-amoxicillin-342473>.
19. WHO. The WHO AWaRe antibiotic book. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
20. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(17):1713.
21. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020;10(5):e035343.
22. SKAP ČLS JEP. Akutní otitis media. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
23. SKAP ČLS JEP. Akutní sinusitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
24. SKAP ČLS JEP. Komunitní pneumonie. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
25. SKAP ČLS JEP. Akutní faryngitida, tonzilitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
26. Evans AT, Husain S, Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9318):1648–54.
27. Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2013; 347: f5762–f5762.
28. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Příručka pro praxi: akutní středoušní zánět. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/02/ppp-oma.pdf>.
29. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(12):973–5.
30. Frost HM, Keith A, Fletcher DR, et al. Clinical Outcomes Associated with Amoxicillin Treatment for Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2024;13(3):203–10.
31. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Příručka pro praxi: akutní rinosinusitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/02/ppp-ars.pdf>.
32. NICE Guideline NG 79. Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79>.
33. Sundhed. Bihulebeaendelse, akut. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/bihulebetaendelse-akut/>.
34. Helsedirektoratet. Antibiotika. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.helse-direktoratet.no/tema/antibiotika>.
35. Folkhälsomyndigheten. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/s246aa17721b44c5380a0117f6d0aba40/behandlingsrekommendationer-oppenvard.pdf>.
36. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen ULH. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996;313(7053):325–9.
37. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019; I5337. Available from: DOI: doi: 10.1136/bmj.I5337.
38. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713–22.
39. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal Changes in Streptococcal M Protein Types and the Near-Disappearance of Acute Rheumatic Fever in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):441–7.
40. Edouard S, Michel-Lepage A, Raoult D. Does it make sense to detect *Streptococcus pyogenes* during tonsillitis in Europe to prevent acute rheumatic fever? *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):O981–2.
41. NHS England. Group A Streptococcus: reinstatement of NICE sore throat guidance for children and young people and withdrawal of NHS England interim guidance. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/group-a-streptococcus-communications-to-clinicians/>.
42. Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):178–88.
43. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817–23.
44. NICE Guideline CG191. Pneumonia in adults: diagnosis and management. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
45. SKAP ČLS JEP. Asymptomatická bakterieurie. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
46. SKAP ČLS JEP. Akutní sporadická a recidivující nekomplikovaná cystitida u žen. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
47. SKAP ČLS JEP. Akutní nekomplikovaná pyelonefritida. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
48. Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, et al. Can routine automated urinalysis reduce culture requests? *Clin Biochem*. 2013;46(13–14):1285–9.
49. EAU Guidelines. Urological Infections. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
50. NICE Guideline NG109. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109>.
51. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(17):1781–1789.
52. NICE Guideline NG111. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>.
53. SKAP ČLS JEP. Impetigo. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
54. NICE Guideline NG153. Impetigo: antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng153>.
55. SKAP ČLS JEP. Erysipel a flegmóna. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
56. NICE Guideline NG141. Cellulitis and erysipelas: antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng141>.