

Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolony 2019

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)

Stručná charakteristika

Chinolony se používaly v léčbě infekcí dolních močových cest od 60.let minulého století, od devadesátých let je postupně nahradily systémově působící fluorované deriváty (fluorochinolony). Fluorochinolony mají široké spektrum účinku zahrnující řadu grampozitivních i gramnegativních bakterií a dále i některé mykobakterie, mykoplazmy a chlamydie. Vyznačují se velmi dobrou biologickou dostupností perorálních forem a dlouhým biologickým poločasem. Pro tyto výhodné vlastnosti patřily fluorochinolony k oblíbeným přípravkům, podávaným k léčbě infekcí nejrůznějšího druhu. Pro možné působení na vyvíjející se pohybový aparát je jejich použití u dětí kontraindikováno, nicméně existují specifické situace, kdy je jejich použití nezbytné (např. infekce u cystické fibrózy nebo komplikované močové infekce způsobené multirezistentními kmeny *Burkholderia cepacia* complex). V současné době je ve světě i u pozice fluorochinolonů obecně limitována narůstající rezistencí a zejména závažnými nežádoucími účinky [1,2].

Text je primárně zaměřen na správnou volbu fluorochinolonů pro perorální nebo parenterální léčbu bakteriálních infekcí s výjimkou infekcí způsobených mykobakteriemi. Opírá se o národní údaje o stavu rezistence nejvýznamnějších původců závažných infekcí, u nichž použití fluorochinolonů připadá do úvahy [3,4,5]. Popis přípravků zahrnuje lékové interakce, které mohou mít negativní vliv na koncentrace fluorochinolonů, jejichž případné snížení zvyšuje riziko vývoje a vzestupu rezistence. V textu jsou jen stručné zmínky o všeobecně platných omezeních týkajících se fluorochinolonů (nežádoucí účinky, snížení dávek při alteraci funkce ledvin či jater) [1,6,7,8]. Podrobné informace je v případě potřeby nutno vyhledat v databázi léčiv SÚKL [6], případně v jiném relevantním zdroji [9]. Návodů k použití fluorochinolonů vycházejí z renomovaných zdrojů [9,10,11,12]. a jsou pro přehlednost a snadné použití zpracovány tabulkovou formou. Tabulky vymezují indikace, obvyklé dávkování, způsob podání, interval a délku podávání. Pro léčbu příslušných infekcí jsou uvedeny jednotlivé a celkové denní dávky.

Klasifikace

Chinolony mohou být řazeny do skupin (generací), obvykle podle spektra účinku a farmakologických vlastností. Při nezbytnosti použití některého fluorochinolonu je zapotřebí volit přípravek s nejvýhodnějšími farmakodynamickými a farmakokinetickými parametry pro daného původce, respektive pro příslušnou infekci. Zařazení přípravků do generací se podle různých pramenů může lišit. Většina přípravků je dostupná v perorální i parenterální aplikační formě. Seznam fluorochinolonů registrovaných v ČR, jejich forem a způsobu použití je v tabulce pod textem.

1. generace zahrnuje dnes již překonané přípravky pro léčbu infekcí v dutém systému močových cest vyvolaných *E. coli* a dalšími gramnegativními střevními tyčkami. Patří k nim kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, kyselina pipemidová, cinoxacin a další. Tyto přípravky již nejsou v ČR dostupné.
2. generace má vyšší aktivitu na mikroby než 1. generace, širší antimikrobní spektrum a s výjimkou **norfloxacinu** i spolehlivou systémovou distribuci. Do této generace je dále řazen **ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, prulifloxacin a pefloxacin**, a některé další v ČR neregistrované přípravky (např. enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, rufloxacin). Ciprofloxacin a levofloxacin se na rozdíl od jiných fluorochinolonů vyznačují klinickou aktivitou proti některým nefermentujícím gramnegativním tyčkám (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex), levofloxacin také proti *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex a některým atypickým mykobakteriím. Pro nedostatečné hodnoty sérových koncentrací (norfloxacin) a identické spektrum účinku s ofloxacinem (prulifloxacin, pefloxacin) nemají tyto fluorochinolony specifické klinické indikace a proto nejsou v textu uváděny. Norfloxacin a pefloxacin se jako *surrogate drugs* uplatňují v laboratorní diagnostice rezistence k celé skupině fluorochinolonů, kterou lze testem s jinými fluorochinolony obtížně prokázat [13].
3. generace vykazuje rozšíření spektra na *Streptococcus pneumoniae* (a některé další grampozitivní koky), některé přípravky mají zlepšené farmakologické vlastnosti. Patří zde např. gatifloxacin, pazufloxacin, sparfloxacin a tosufloxacin, které nejsou v ČR registrovány.

4. generace se vyznačuje zesílenou aktivitou proti grampozitivním kokům včetně *Streptococcus pneumoniae* a některým anaerobům. Ve srovnání s ciprofloxacinem je jejich aktivita proti enterobakteriím nižší a proti nefermentujícím tyčkám nedostatečná. Do této generace patří **moxifloxacin** a další přípravky, které však nejsou v ČR registrovány (gemifloxacin, trovafloxacin, sitafloxacin). Aktivita moxifloxacinu je kromě výše zmíněných bakterií rozšířená na *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, některé atypické mykobakterie, chlamydie a mykoplazmy. Průnik v dostatečných koncentracích do mozkomíšní tekutiny umožňuje použít moxifloxacin pro léčbu meningitid způsobených *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* u pacientů se závažnou alergií k celé skupině beta-laktamových antibiotik [14].

Tabulka. Fluorochinolonová antibiotika, registrovaná v ČR - stav v roce 2019 [6].

ATC skupina	Generický název	Forma		Specifické indikace
		perorální	parenterální	
J01MA01	ofloxacin	+	+	klinické
J01MA02	ciprofloxacin	+	+	klinické
J01MA03	pefloxacin	+	+	laboratorní
J01MA06	norfloxacin	+	-	laboratorní
J01MA12	levofloxacin	+	+	klinické
J01MA14	moxifloxacin	+	+	klinické
J01MA17	prulifloxacin	+	-	žádné

Vysvětlivky: ATC - Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System

Způsob účinku

Fluorochinolony inhibují bakteriální DNA prostřednictvím inaktivace enzymů topoizomeráz (DNA gyrázy a topoizomerázy IV).

Rezistence: nejčastější mechanismy, příčiny vzniku a rezistence v ČR

Získaná rezistence je nejčastěji způsobena mutací genů řídících replikaci a segregaci chromozomální DNA, méně často aktivním efluxem fluorochinolonů z bakteriální buňky nebo mutacemi porinů vnější membrány. Stupeň rezistence k fluorochinolonům vyjádřený hodnotou minimální inhibiční koncentrace je závislý na množství mutací a počtu zasažených oblastí. V posledních letech byl celosvětově zaznamenán nárůst mechanismů rezistence zahrnujících Qnr proteiny chránící topoizomerázu IV, produkci AAC(6⁺)-Ib-cr enzymu, který inaktivuje chinolony acetylací a efluxové pumpy QepA/OqxAB, která snižuje koncentraci hydrofilních fluorochinolonů v buňce.

Druhy bakterií, jejichž divoké populace jsou inhibovány hodnotami MIC v blízkosti hraniční koncentrace pro daný fluorochinolon (např. stafylokoky nebo nefermentující gramnegativní tyčky), se stanou rezistentní již v důsledku jedné mutace, zatímco vznik rezistence u druhů inhibovaných velmi nízkými koncentracemi (např. *E. coli*, nebo salmonely) vyžaduje mutace další.

Subinhibiční koncentrace fluorochinolonů, které jsou vytvářeny v důsledku podání nízkých dávek nebo pro nedostatečnou systémovou distribuci některých starších přípravků, selektují rezistentní buňky z původně citlivé populace bakterií. Tento jev akceleruje dlouhodobé, případně opakované podávání fluorochinolonů (např. u pacientů s chronickými infekcemi, jako jsou cystická fibróza, infekce spojené s kloubními implantáty, osteomyelitidou apod.). Svůj podíl na nízkých koncentracích může mít také jejich omezená penetrace do infikovaných tkání v důsledku snížené vaskularity, přítomnosti abscesů, nebo cizorodého materiálu. Většina starších pacientů nebo osob se sníženou clearance kreatininu nedosahuje po aplikaci obvyklých dávek ciprofloxacinu (a pravděpodobně i jiných fluorochinolonů) žádoucí poměr AUC/MIC > 125 [10]. Výsledné subinhibiční koncentrace se rovněž podílí na vzestupu rezistentních kmenů. Bylo prokázáno, že fluorochinolony v nízkých koncentracích také akcelerují adhezi kmenů MRSA k povrchům obsahujícím fibronektin, jako jsou například lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny [15].

Nárůst spotřeby fluorochinolonů v minulém období byl následován rychlým vzestupem a šířením rezistence mikrobů. Jako příklad lze uvést celosvětově vysokou frekvenci výskytu rezistence u *Neisseria gonorrhoeae*, pro kterou fluorochinolony zcela ztratily své původní postavení při léčbě gonokokových infekcí. V

ČR se sleduje antibiotická rezistence u invazivních kmenů (izolátů z krve nebo mozkomíšního moku pacientů) klinicky nejvýznamnějších bakterií.

V ČR podle údajů European Center for Diseases Control and Prevention byla v roce 2017 rezistentní k fluorochinolonům [3]:

- 1/4 invazivních izolátů *E. coli* a téměř u 1/2 invazivních izolátů *Klebsiella pneumoniae*
- téměř 1/3 invazivních izolátů *Pseudomonas aeruginosa*
- téměř všechny invazivní kmeny MRSA (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*).

Dále byla v ČR prokázána rezistence u 2/3 % izolátů *Campylobacter jejuni* a u více než 2/3 izolátů *Campylobacter coli* [4]; podobně tomu u invazivních izolátů *Salmonella typhi* (jednalo se výlučně o importované infekce) [5].

Z uvedeného vyplývá, že klinický účinek lze předpokládat pouze po ověření citlivosti původce infekce k příslušnému fluorochinolonu.

Výskyt, vzestup a šíření fluorochinolonové rezistence bakterií lze snížit omezením celkové spotřeby této skupiny antibiotik.

**Rezistence vzniká rychle, nežádka již v průběhu léčby,
a je většinou zkřížená mezi všemi zástupci skupiny fluorochinolonů.**

Nežádoucí účinky a omezení použití

Některé velmi závažné nežádoucí účinky fluorochinolonů vedou k těžké invaliditě. Postihují současně více orgánových systémů, nejčastěji svaly, šlachy, klouby, periferní nervy a centrální nervový systém a jsou potenciálně trvalé. Tato skutečnost vedla k evropskému přehodnocení fluorochinolonů, které vyústilo k rozhodnutí EMA's human medicines committee [2]:

- 1) zastavit používání veškerých chinolonů 1. generace (např. kyseliny nalidixové, kyseliny oxolinové apod.)
- 2) omezit používání ostatních fluorochinolonů bez ohledu na formu podání
 - k léčbě samoúdržavných nebo málo závažných infekcí,
 - k léčbě nebakteriálních infekcí, jako je nebakteriální (chronická) prostatitida,
 - k prevenci průjmu cestovatelů nebo opakovaných infekcí dolních močových cest,
 - k léčbě mírných nebo méně závažných infekcí s výjimkou situací, kdy nemůže být použita obvykle doporučovaná léčba,
- 3) nepodávat fluorochinolony pacientům, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku závažných nežádoucích účinků; patří k nim osoby s předchozími nežádoucími účinky po chinolonech nebo fluorochinolonech, starší osoby, pacienti s onemocněním ledvin nebo s transplantovanými orgány, nebo uživatelé kortikosteroidů.

**Fluorochinolony jsou léky rezervní,
indikované jen výjimečně v situacích, kdy není jiná volba.**

Lékové interakce

Proarytmogenní působení: Některé fluorochinolony mohou prodloužit interval QT a zvýšit tak riziko vzniku potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP), jak již v roce 2011 upozornil SÚKL [16]. Současné podávání dalších léků s podobným proarytmogenním působením zvyšuje riziko takové arytmie, stejně tak hypokalémie, hypertrofie myokardu a další rizikové faktory [17]. Potenciace účinku je klinicky významná, například současné podávání levofloxacinu s amiodaronem zvyšuje riziko TdP zhruba šestinásobně [18]. Mezi fluorochinolony dostupnými v ČR s prokázaným torsadogenním působením patří ciprofloxacin, levofloxacin a moxifloxacin, důvodné podezření na takové působení je i u ofloxacinu a norfloxacinu. Mezi další léky s prokázaným torsadogenním působením patří z antibiotik klarithromycin a azithromycin, z antiarytmik amiodaron, dronedaron a sotalol, z antipsychotik především neuroleptika, droperidol a sulpirid a z antidepresiv především citalopram a escitalopram, z dalších léčiv flukonazol, ondansetron, cilostazol, donepezil a pentamidin. Podezření na podobné proarytmogenní působení je u řady dalších léků (ostatní antipsychotika, tricyklická antidepresiva a další). Některé takové interakce jsou kontraindikované (např. kombinace s citalopramem), u ostatních je třeba vyloučit hypokalémii a pořídit EKG křivku před a několik dní po nasazení dalšího léku s torsadogenním působením.

Poškození, respektive ruptura šlach: Současné podávání glukokortikoidů zvyšuje riziko takového poškození, k ruptuře nežádka dochází i několik měsíců po ukončení terapie fluorochinolony.

Zvýšení účinku warfarinu: Dávku warfarinu není vhodné snižovat ihned po nasazení fluorochinolonu, ale je třeba zkontrolovat INR s odstupem 3 až 5 dnů [19].

Zesílení, výjimečně též zeslabení hypoglykemizujícího účinku antidiabetik: potřebnou dávku inzulínu, derivátu sulfonylurey nebo repaglinidu je třeba vytitrovat zejména při kombinaci s levofloxacinem, ofloxacinem, norfloxacinem, moxifloxacinem, pefloxacinem a prulifloxacinem [20].

Vstřebávání fluorochinolonů z GI: Antacida obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid horečnatý, respektive soli hliníku nebo hořčíku a případně vápníku snižují biologickou dostupnost fluorochinolonů. Fluorochinolon je zpravidla zapotřebí podávat nejméně 2 hodiny před podáním takových antacid nebo alespoň 4 hodiny po jejich podávání [21].

Použití fluorochinolonů v klinické praxi

Indikace uvedené u jednotlivých fluorochinolonů respektují pravděpodobné původce. Identické nebo podobné spektrum antibakteriálního účinku a minimální rozdíly ve farmakokinetice umožňují v definovaných případech stanovit společné indikace, v nichž jsou některé fluorochinolony zastupitelné.

Pro ofloxacin, ciprofloxacin a levofloxacin jsou společné tyto indikace:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy
- pneumonie způsobená gramnegativními tyčkami včetně *Legionella* spp.
- celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami
- komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
- osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami
- infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.
- závažné nitrobřišní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům
- chronická bakteriální prostatitida nebo epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami.

Vzhledem k nepředvídatelné citlivosti vyžaduje úspěšná léčba vyšetření původce infekce, nebo alespoň aktuální údaje o prevalenci jejich rezistence k fluorochinolonům v dané lokalitě. Podrobné informace o dávkách a době podávání u společných indikací jsou uvedeny u jednotlivých přípravků spolu s dalšími indikacemi specifickými pro daný přípravek a dalšími údaji.

1 Ofloxacin

ATC skupina J01MA01

1.1 Indikace

Uvedené indikace jsou společné pro ofloxacin, ciprofloxacin a levofloxacin. Použití ofloxacinu je omezeno u pacientů vyžadujících parenterální podání.

Tabulka 1.1. Indikace ofloxacinu.

Indikace první volby	Indikace, není-li jiná volba ¹
Žádné	Pneumonie způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Legionella</i> spp.
	Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami
	Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
	Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami
	Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.
	Závažné nitrobřišní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům
	Chronická bakteriální prostatitida nebo epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami
	Akutní exacerpace chronické bronchitidy

Vysvětlivky k tabulce 1.1:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

1.2. Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Tabulka 1.2. Obvyklé dávky, způsob, interval a délka podávání ofloxacinu u dospělých.

Obvyklá dávka	400 mg
Způsob podání	Perorálně
Interval	12 h
Délka podání	Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

1.3 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých.

Tabulka 1.3. Dávky, intervaly a délka podávání ofloxacinu¹ u dospělých podle infekčního onemocnění.

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
Pneumonie způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Legionella</i> spp.	400 mg	12 h	800 mg	7-14 dnů
Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami	400 mg	12 h	800 mg	7-14 dnů
Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy	400 mg	12 h	800 mg	7-14 dnů
Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami	400 mg	12 h	800 mg	14-28 dnů
Závažné nitrobršišní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům	400 mg	12 h	800 mg	7-14 dnů
	+ metronidazol 500 mg i.v.	6 h	2 g	
Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.	400 mg	12 h	800 mg	3-5 dnů
Chronická bakteriální prostatitida způsobená gramnegativními tyčkami	400 mg	12 h	800 mg	28 dnů
Bakteriální epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami	400 mg	12 h	800 mg	10 dnů
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	400 mg	12 h	800 mg	7-10 dnů

Vysvětlivky k tabulce 1.3:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti izolátu od pacienta

1.4 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Neuvedeny pro kontraindikaci do 18 let věku.

1.5 Dávkování při snížené funkci ledvin

Tabulka 1.5. Dávky a intervaly ofloxacinu u dospělých pacientů se sníženou funkcí ledvin^{1,2}.

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval
> 50	200-400 mg	12 h
10-50	200-400 mg	24 h
< 10	100-200 mg	24 h

Vysvětlivky k tabulce 1.5:

¹ Hemodialýza: 200 mg, pak každých 24 h 100 mg.

² Peritoneální dialýza: 100-200 mg každých 24 h.

1.6 Dávkování při snížené funkci jater: Vylučování ofloxacinu může být sníženo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (např. při cirhóze s ascitem). V takových případech se doporučuje nepřekročit maximální denní dávku ofloxacinu 400 mg.

1.7 Interakce: Ofloxacin pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku arytmie torsade de pointes (Td/P), při současném podávání s dalšími léky s takovým působením lze očekávat potenciaci rizika TdP. Další interakce jsou uvedeny výše v obecné části tohoto dokumentu.

1.8. Další upozornění: Ofloxacin se nesmí podávat pacientům s epilepsií nebo s CNS sníženým prahem pro vznik záchvatů. Během léčby ofloxacinem může dojít k poškození jater. U pacientů s poruchou funkce jater má být ofloxacin podáván pouze, pokud je funkce jater lékařsky monitorována. V souvislosti s podáváním fluorochinolonů byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí až k selhání jater (včetně fatálních případů). Pacienti mají být poučeni, aby ukončili léčbu a kontaktovali svého lékaře, pokud se vyskytnou příznaky jaterního onemocnění, jako jsou ztráta chuti k jídlu, žloutenka, tmavé zbarvení moči, svědění nebo bolesti břicha.

2 Ciprofloxacin

ATC skupina J01MA02

2.1 Indikace

Ciprofloxacin ve srovnání s ostatními fluorochinolony vykazuje nejvyšší aktivitu na *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*.

Tabulka 2.1. Indikace ciprofloxacinu.

Indikace první volby	Indikace, není-li jiná volba ¹
Žádné	Celkové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Infekce způsobené <i>Salmonella typhi</i> nebo <i>S. paratyphi</i> (sepse, osteomyelitida, septická artritida aj).
	Pneumonie (včetně HAP a VAP), způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Legionella</i> spp. nebo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami
	Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
	Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.
	Závažné nitrobršňní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům
	Chronická bakteriální prostatitida způsobená gramnegativními tyčkami
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	

Vysvětlivky k tabulce 2.1:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolony je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

2.2. Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Tabulka 2.2. Obvyklé dávky, způsob, interval a délka podání ciprofloxacinu.

Obvyklá dávka	Dospělí	Perorálně 500 mg, nitrožilně 400 mg
	Děti	≥ 18 let
< 18 let		Perorálně: 10-15 mg/kg každých 12 h (nejvýše 500 mg/dávka), nitrožilně 10-15 mg/kg každých 12 h (nejvýše 400 mg/dávka)
Způsob podání		Perorálně, nitrožilně
Interval		12 h
Délka podání		Není-li uvedeno jinak, pak 48 -72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

2.3 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých

Tabulka 2.3. Dávky, intervaly a délka podání ciprofloxacinu¹ u dospělých podle infekčního onemocnění.

Onemocnění	Jednotlivá dávka**	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
Celkové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo <i>Acinetobacter baumannii</i>	400 mg i.v.	12 h	800 mg	≥ 14 dnů
	pak 750 mg p.o.		1,5 g	
Infekce způsobené <i>Salmonella typhi</i> nebo <i>S. paratyphi</i> (sepe, osteomyelitida, septická artritida aj).	500 mg	12 h	1 g	sepe 7-10 dnů ostatní ≥14 dnů
Pneumonie včetně HAP a VAP způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Legionella</i> spp.	400 mg i.v.	12 h	800 mg	7-14 dnů
Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami	500 (750) mg	12 h	1 (1,5) g	7-14 dnů
Komplikované infekce močových cest	500 mg	12 h	1 g	10 dnů
Akutní pyelonefritida	500 mg	12 h	1 g	5 dnů
Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500 (750) mg	12 h	1 (1,5) g	14-28 dnů
Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.	500 mg	12 h	1 g	3 -5 dnů
Závažné nitrožilní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům	400 mg i.v.	12 h	800 mg	7-14 dnů
	+ metronidazol 500 mg i.v.	6 h	2 g	
Chronická bakteriální prostatitida způsobená gramnegativními tyčkami	500 mg	12 h	1 g	28 dnů
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	500 mg	12 h	1 g	5-7 dnů

Vysvětlivky k tabulce 2.3:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti izolátu od pacienta

² není-li výslovně uvedeno jinak, jedná se o perorální aplikaci;

nitrožilní aplikace se pro velmi dobrou biologickou dostupnost předpokládá pouze po dobu, kdy pacient nepřijímá perorálně; u velmi závažných infekcí lze podat **400 mg i.v. každých 8 h.**

2.4 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Tabulka 2.4. Dávky, intervaly a délka podání ciprofloxacinu¹ u dětí podle infekčního onemocnění.

Onemocnění	Způsob podání ²	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
Komplikované infekce močových cest	nitrožilně	6-10 mg/kg	12 h	12-20 mg/kg	≥10 dnů
	perorálně				
Pneumonie u cystické fibrózy	nitrožilně	15 mg/kg	12 h	30 mg/kg	≥14 dnů
	perorálně	20 mg/kg	12 h	40 mg/kg	

Vysvětlivky k tabulce 2.4:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

² pro velmi dobrou biologickou dostupnost se předpokládá nitrožilní aplikace pouze po dobu, kdy pacient nepřijímá perorálně

2.5 Dávkování při snížené funkci ledvin

Tabulka 2.5. Dávky a intervaly ofloxacinu u dospělých pacientů se sníženou funkcí ledvin^{1,2}.

Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Děti		Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval		Dávka	Interval
> 50	10-15 mg/kg	12 h	> 50	500 mg p.o. (400 mg i.v.)	12 h
30-50	10-15 mg/kg	12 h	30-50	250-500 mg	12 h
< 30	p.o. 10-15 mg/kg	18 h	10-30	p.o. 250-500 mg i.v. 400 mg	18-24 h
	i.v. 6-10 mg/kg	18-24 h		p.o. 250-500 mg i.v. 400 mg	

Vysvětlivky k tabulce 2.5:

¹ Hemodialýza (po ukončení): i.v. 200-400 mg, p.o. 250-500 mg každých 24 h.

² Peritoneální dialýza: dtto.

2.6 Dávkování při snížené funkci jater: U pacientů se zhoršenou funkcí jater není nutná žádná úprava dávkování.

2.7 Interakce: Zvyšuje riziko vzniku arytmií torsade de pointes (TdP), při současném podávání s dalšími léky s takovým působením lze očekávat potenciální riziko TdP. Kromě toho je ciprofloxacin silný inhibitor CYP1A2, několikanásobně zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2, čímž zvyšuje a prodlužuje jejich účinek. Klinicky velmi významně tak interaguje s tizanidinem (taková kombinace je kontraindikovaná) a zolpidemem. Ciprofloxacin je též středně silný inhibitor CYP3A4 a proto může významně zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4, jako je například simvastatin, atorvastatin nebo blokátory kalciových kanálů. Další interakce jsou uvedeny výše v obecné části tohoto dokumentu.

2.8 Další upozornění: V souvislosti s užíváním ciprofloxacinu byly hlášeny případy nekrózy jater a život ohrožujícího selhání jater. V případě jakýchkoli známek a příznaků onemocnění jater (například anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, svědění nebo citlivost v abdominální oblasti) je nutné léčbu přerušit. Je známo, že chinolony spouští záchvaty, nebo snižují křečový práh. Byly hlášeny případy status epilepticus. Užívání ciprofloxacinu u pacientů s onemocněními CNS, kteří mohou být náchylní k záchvatům, se musí dobře zvážit. Jestliže se vyskytnou záchvaty, musí se léčba ciprofloxacinem přerušit.

3 Levofloxacin

ATC skupina J01MA12

3.1 Indikace

Antibakteriální aktivita levofloxacinu je vyšší než ofloxacinu na *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Levofloxacin je na rozdíl od ofloxacinu a ciprofloxacinu účinný také proti *Streptococcus pneumoniae*, antibakteriální aktivita moxifloxacinu je však na tyto bakterie vyšší.

Tabulka 3.1. Indikace levofloxacinu.

Indikace první volby	Indikace, není-li jiná volba ¹
Žádné	Komunitní a nozokomiální pneumonie
	Celkové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Infekce způsobené <i>Salmonella typhi</i> nebo <i>S. paratyphi</i> (sepsa, osteomyelitida, septická artritida aj).
	Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami.
	Meningitida způsobená gramnegativními bakteriemi včetně <i>Haemophilus influenzae</i> u pacientů přecitlivělých ke všem beta-laktamovým antibiotikům
	Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
	Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.
	Závažné nitrobřišní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům
	Chronická bakteriální prostatitida nebo epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami
	Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Vysvětlivky k tabulce 3.1:

¹rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

3.2. Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Tabulka 3.2. Obvyklé dávky, způsob, interval a délka podání levofloxacinu u dospělých.

Obvyklá dávka	500-750 mg
Způsob podání	Perorálně, nitrožilně
Interval	24 h
Délka podání	Není-li uvedeno jinak, pak 48 -72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

3.3 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých

Tabulka 3.3. Dávky, intervaly a délka podání levofloxacinu¹ u dospělých podle infekčního onemocnění.

Onemocnění	Jednotlivá dávka ²	Interva l	Celková denní dávka	Délka podání
Komunitní pneumonie	500 mg	24 h	750 mg	5 dnů
Nozokomiální pneumonie	750 mg	24 h	750 mg	7-14 dnů
Celkové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo <i>Acinetobacter baumannii</i>	750 mg	24 h	750 mg	10-14 dnů
Infekce způsobené <i>Salmonella typhi</i> nebo <i>S. paratyphi</i> (sepse, osteomyelitida, septická artritida aj).	750 mg	24 h	750 mg	sepse 7-10 dnů ostatní ≥14 dnů
Celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami	750 mg	24 h	750 mg	7-14 dnů
Meningitida způsobená gramnegativními bakteriemi včetně <i>Haemophilus influenzae</i> u pacientů přecitlivělých ke všem beta-laktamovým antibiotikům	750 mg	24 h	750 mg	10 dnů
Komplikované infekce močových cest	250-500 mg	24 h	250-500 mg	10 dnů
Akutní pyelonefritida	750 mg	24 h	750 mg	5 dnů
Osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	750 mg	24 h	750 mg	14-28 dnů
Infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.	500 mg	24 h	500 mg	3 -5 dnů
Závažné nitrobršňní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům	750 mg i.v.	24 h	750 mg	7-14 dnů
	+ metronidazol 500 mg i.v.	6 h	2 g	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	250 mg	24 h	250 mg	5-7 dnů
Chronická bakteriální prostatitida způsobená gramnegativními tyčkami	500-750 mg	24 h	500-750 mg	28 dnů
Bakteriální epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami	500 mg	24 h	500 mg	10 dnů

Vysvětlivky k tabulce 3.3:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolonu je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

² pro velmi dobrou biologickou dostupnost se předpokládá nitrožilní aplikace pouze po dobu, kdy pacient nepřijímá perorálně

3.4 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Neuvedeny pro kontraindikaci do 18 let věku.

3.5 Dávkování při snížené funkci ledvin

Tabulka 3.5. Dávky a intervaly levofloxacinu u dospělých pacientů se sníženou funkcí ledvin^{1,2}.

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval
> 50	500-750 mg	24 h
> 20-50	první dávka 500-750 mg	jedna dávka
	další dávky 250-500 mg	24 h
< 10-20	první dávka 500-750 mg	jedna dávka
	další dávky 250-500 mg	48 h

Vysvětlivky k tabulce 3.5:

¹ Hemodialýza: první dávka 500-750 mg, pak 250-500 mg každých 48 h

² Peritoneální dialýza: první dávka 500-750 mg, pak 250-500 mg každých 48 h

3.6 Dávkování při snížené funkci jater: Úprava dávek není nutná, protože levofloxacin není metabolizován játry a je vylučován převážně ledvinami.

3.7 Interakce: Levofloxacin zvyšuje riziko vzniku arytmie torsade de pointes (Td/P), při současném podávání s dalšími léky s takovým působením dochází k potenciaci rizika TdP. Další interakce jsou uvedeny výše v obecné části tohoto dokumentu.

3.8 Další upozornění: Chinolony mohou snižovat křečový práh a spouštět záchvaty. Levofloxacin nelze používat u pacientů s epilepsií. U levofloxacinu byly hlášeny případy nekrózy jater až život ohrožujícího selhání jater, a to především u pacientů se závažnými základními chorobami, jako je sepse. Pacienty je třeba upozornit, aby ukončili léčbu a kontaktovali svého lékaře, pokud zaznamenají známky a příznaky onemocnění jater, např. anorexii, žloutenku, tmavou moč, svědění nebo citlivost v oblasti břicha.

4 Moxifloxacin

ATC skupina J01MA14

4.1 Indikace

Antibakteriální spektrum moxifloxacinu na rozdíl od ofloxacinu a ciprofloxacinu zahrnuje *Streptococcus pneumoniae* a řadu anaerobních bakterií, zatímco aktivita proti gramnegativním střevním tyčkám je nižší a vůči nefermentujícím bakteriím nedostatečná.

Tabulka 4.1. Indikace moxifloxacinu.

Indikace první volby	Indikace, není-li jiná volba ¹
Žádné	Komunitní pneumonie
	Komplikované nitrobřišní infekce
	Meningitida způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i> nebo <i>Haemophilus influenzae</i> u pacientů přecitlivělých ke všem beta-laktamovým antibiotikům
	Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Vysvětlivky k tabulce 4.1::

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolony je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

4.2 Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce.

Obvyklá dávka	400 mg
Způsob podání	Perorálně, nitrožilně
Interval	24 h
Délka podání	Není-li uvedeno jinak, pak 48 -72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

4.3 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby

Tabulka 4.3. Dávky, intervaly a délka podání moxifloxacinu¹ u dospělých podle infekčního onemocnění.

Onemocnění	Jednotlivá dávka ²	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
Komunitní pneumonie	400 mg	24 h	400 mg	5-7 dnů
Komplikované nitrobřišní infekce	400 mg ³	24 h	400 mg	7-10 dnů
Meningitida způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i> nebo <i>Haemophilus influenzae</i> u pacientů přecitlivělých ke všem beta-laktamovým antibiotikům	400 mg	24 h	400 mg	10 dnů
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	400 mg	24 h	400 mg	5-7 dnů

Vysvětlivky k tabulce 4.3:

¹ rezistence mezi fluorochinolony je zkřížená;

pro počáteční volbu fluorochinolony je nutno používat lokální údaje o prevalenci rezistence příslušných původců infekcí s upřesněním podle antibiotické citlivosti i izolátu od pacienta

² pro velmi dobrou biologickou dostupnost se předpokládá nitrožilní aplikace pouze po dobu, kdy pacient nepřijímá perorálně

³ v kombinaci s antibiotikem účinným proti gramnegativním tyčkám: např. s gentamicinem (5-7 mg/kg/den)

4.4 Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Neuvedeny pro kontraindikaci do 18 let věku.

4.5 Dávkování při snížené funkci ledvin^{1,2}

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval
> 50- <10	400 mg	24 h

Vysvětlivky k tabulce 4.5:

¹ Hemodialýza: 400 mg každých 24 h

² Peritoneální dialýza: dtto

4.6 Dávkování při snížené funkci jater: Výrobce moxifloxacinu uvádí, že pro omezené množství klinických údajů je moxifloxacin kontraindikován u pacientů s porušenou funkcí jater (Child-Pughova třída C) a u pacientů se zvýšenou hladinou transamináz >5 násobek ULN (Upper limit of Normal, tj. horní hranice normálu).

4.7 Interakce: Moxifloxacin se nesmí užívat současně s jinými léky, které prodlužují QT interval z důvodů zvýšení rizika potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes. Z téhož důvodu u pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat hladinu draslíku v krvi, musí být moxifloxacin používán s opatrností (např. kličková diuretika a diuretika thiazidového typu, laxativa a klystýr (ve vysokých dávkách), kortikosteroidy, amfotericin B) nebo léky, které jsou spojovány s klinicky významnou bradykardií. Mezi aplikací léků, které obsahují dvojmocné a trojmocné kationty (např. antacida obsahující hořčík nebo hliník, tablety didanosinu, sukralfát a léčivé přípravky obsahující železo a zinek) a aplikací moxifloxacinu se musí dodržet interval 6 hodin. Další interakce jsou uvedeny výše v obecné části tohoto dokumentu.

4.8 Další upozornění: Chinolony jsou známým spouštěčem křečí. U pacientů s poruchami CNS, kteří mají predispozici ke křečím nebo se u nich vyskytují další rizikové faktory, které mohou vést k záchvatům nebo ke snížení prahu pro vznik záchvatů křečí, se musí tyto léky užívat s opatrností. V případě záchvatu musí být léčba moxifloxacinem ukončena. Při léčbě moxifloxacinem byly zaznamenány případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí až k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů). Pacienti by měli být poučeni, aby v případě, kdy se u nich projeví symptomy fulminantního jaterního onemocnění (jako jsou rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, zvýšená krvácivost nebo hepatická encefalopatie), vyhledali svého lékaře před tím, než budou pokračovat v léčbě. Pokud se objeví symptomy jaterní dysfunkce, musí být provedeny jaterní testy / vyšetření.

Základní zdroje:

1. **Lang TR, Cook J, Rio E, et al.** What tendon pathology is seen on imaging in people who have taken fluoroquinolones? A systematic review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(1):4-16.
2. **European Medicines Agency.** Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 11. March 2019, EMA/175398/2019.
3. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) [on-line]. Dostupný z WWW: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
4. **Žemličková H, Jakubů V, Marejková M, Urbášková P, a Pracovní skupina pro monitorování rezistence.** Rezistence k erytromycinu, ciprofloxacinu a k tetracyklinu u humánních izolátů *Campylobacter* spp. v České republice, vyšetřená standardní metodou EUCAST. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2014; 63:184-90.
5. **Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, et al.** Enteric fever imported to the Czech Republic: epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Folia Microbiologica* 2015; 60:217-224.
6. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.olecich.cz/modules/medication/> [on-line].
7. **Baxer K, Preston CL.** Stockley's drug interactions. 10th ed, Pharmaceutical Press 2013.
8. **Databáze lékových interakcí.** DrugAgency, a.s., verze 2017.
9. **Micromedex® 2.0, (electronic version).** Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/>
10. **Haeseke M, Stolk L, Nieman F, et al.** The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):180-5.
11. **Chmiel JF, Timothy R, Aksamit TR, et al.** Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Annals Amer Thorac Soc* 2014;11:1120-1129.
12. **Bartlett JG.** John Hopkins ABX Guide [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A [on-line].
13. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019-01-01. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, český překlad <http://www.szu.cz/eucast-dokumenty?highlightWords=dokumenty+EUCAST>
14. **Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al.** 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *J Clin Dis* 2017;64:e34-e65.
15. **Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, et al.** Induction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1428-1437.
16. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Fluoroquinolony a riziko prodloužení QT intervalu. Dostupné na <http://www.sukl.cz/fluoroquinolony-a-riziko-prodlouzeni-qt-intervalu?highlightWords=fluoroquinolony> (vstup: 24.9.2019).
17. **Woosley RL, Heise CW, Gallo T, et al:** www.CredibleMeds.org, [vstup: 24.9.2019], AZCERT, Inc.
18. **Brunetti L, Lee SM, Nahass RG, et al:** The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone. *Int J Infect Dis* 2019; 78:50-56.
19. **Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA, Fay WP:** Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26(1):44-48.
20. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících fluoroquinolony. Dostupné na <http://www.sukl.cz/leciva/aktualizace-informaci-o-pripravku-u-pripravku-obsahujících-22?highlightWords=fluoroquinolony> (vstup: 24.9.2019).

21. **Nix DE, Watson WA, Lener ME, et al:** Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. Clin Pharmacol Ther 1989; 46(6):800-705.
-

Konsensus Fluorochinolony 2019 je revidovaný dokument Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP Konsensus používání antibiotik III. Chinolony, zveřejněný v časopise Praktický lékař 2006; 86(10):570-574.

Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP. Konsensus fluorochinolony 2019.*

**členové SKAP (v abecedním pořadí): Jiří Marek, Vilma Marešová, Ota Nyč, Lucie Pokludová, Michal Prokeš, Jan Švihovec, Pavla Urbášková, Helena Žemličková
Praha 10.10.2019*