

CEFALOSPORINY

ÚVOD

Pro poměrně široké spektrum účinku a vysokou bezpečnost podávání patří cefalosporiny mezi často předepisovaná antibiotika. Jejich široké antibakteriální spektrum může vzbuzovat neoprávněný pocit jistoty účinku, a proto jsou v řadě případů **chybně používány** jako náhrada doporučených antibiotik volby určitých infekcí, aniž jsou k tomu důvody mikrobiologické, klinické nebo epidemiologické. Typickým příkladem z komunitní praxe je používání perorálních cefalosporinů místo léků volby amoxicilinu a nitrofurantoinu, doporučených pro léčbu komunitních bakteriálních infekcí respiračních respektive močových [23,26,29]. Stav rezistence klinicky významných bakterií v jednotlivých zemích ovlivňuje mnoho faktorů, mezi něž patří stáří, zdravotní stav a socioekonomické podmínky populace, epidemiologická situace v incidenci jednotlivých infekčních onemocnění, a způsob zacházení s antibiotiky v humánní, veterinární a zemědělské oblasti. Zbytečné aplikace antibiotik jsou nejvýznamnější příčinou trvalého vzestupu rezistence bakterií a zvyšování nákladů na léčbu. Vznik rezistence u cefalosporinů obvykle zasahuje současně další β -laktamová antibiotika. Volba bezpečného antibiotika předpokládá stanovení co nejpřesnější klinické diagnózy, mikrobiologické vyšetření vhodných vzorků odebraných pacientům a respektování léků volby pro léčbu příslušné infekce [23,26,29].

Text je primárně zaměřen na správnou volbu cefalosporinů pro komunitní a nozokomiální infekce v České republice. Opírá se o nové poznatky ve farmakokinetice cefalosporinů [6,10] a o údaje o stavu rezistence nejvýznamnějších původců infekcí, u nichž použití cefalosporinů připadá do úvahy [19,25]. Přehledné informace o distribuci minimálních inhibičních koncentrací a breakpointech pro kategorizaci citlivosti, farmakokinetice, indikacích a dávkování novějších cefalosporinů jsou uvedeny ve zdůvodňujících dokumentech EUCAST [12-18]. V textu jsou jen stručné zmínky o všeobecně platných omezeních týkajících se cefalosporinů (lékové interakce, snížení dávek při alteraci funkce ledvin či jater) [3,22]. Podrobné informace, stejně jako nežádoucí účinky, je v případě potřeby nutno vyhledat v relevantním zdroji, např. v databázi léčiv SÚKL [28]. Návodů k použití cefalosporinů vycházejí z renomovaných zdrojů [1,2,4,6-7, 23,25, 26,27,28,29] a jsou pro přehlednost a snadné použití zpracovávány tabulkovou formou. Tabulky vymezují indikace volby a indikace alternativní, obvyklé dávkování u dospělých a dětí, způsob podání, interval a délku podávání. Pro léčbu příslušných infekcí jsou uvedeny jednotlivé a celkové denní dávky.

Účinnost jednotlivých cefalosporinů závisí na stavu rezistence hlavních původců infekcí v České republice.

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Cefalosporinová antibiotika jsou spolu s peniciliny řazena do skupiny β -laktamových antibiotik. β -laktamy se obecně vyznačují výhodnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi, nízkým výskytem nežádoucích účinků a dobrou snášenlivostí. Zkřížená přecitlivělost cefalosporinů s peniciliny se vyskytuje v nízké frekvenci [5], a proto **u pacientů přecitlivělých k penicilinům** v přísně vymezených situacích (v závislosti na druhu patogenu a infekci) mohou cefalosporiny sloužit jako **alternativa léčby peniciliny**. Výjimkou je anamnestická informace o anafylaktické reakci v souvislosti s podáním penicilinů, kdy je zapotřebí z léčby vyloučit všechna β -laktamová antibiotika.

GENERACE CEFALOSPORINŮ

Tradičně se používá třídění cefalosporinů do generací podle spektra mikrobiologického účinku. Z velkého počtu cefalosporinů jsou v České republice podle databáze SÚKL [28] k dispozici všechny významné deriváty. Přes zdánlivou podobnost existují mezi jednotlivými cefalosporiny uvnitř generací podstatné rozdíly, v některých oblastech může být navíc vysoká frekvence rezistence, a proto jistotu účinku přinese až mikrobiologické potvrzení citlivosti původce infekce k příslušnému cefalosporinu.

Tabulka 1. Přehled skupin a forem cefalosporinů (ATC J0D), registrovaných v ČR [28].

Název skupiny	ATC ¹	Číslo ²	Generický název	Forma
cefalosporiny I. generace	J01DB05	1.	cefadroxil	p.o.
	J01DB04	2.	cefazolin	i.v.
cefalosporiny II. generace	J01DC10	3.	cefprozil	p.o.
	J01DC02	4.	cefuroxim axetil	p.o.
cefuroxim			i.v.	
cefalosporiny III. generace	J01DD13	5.	cefpodoxim	p.o.
	J01DD08	6.	cefixim	p.o.
	J01DD01	7.	cefotaxim	i.v.
	J01DD04	8.	ceftriaxon	i.v.
	J01DD02	9.	ceftazidim	i.v.
	J01DD12	10.	cefoperazon	i.v.
			cefoperazon/sulbaktam	i.v.
J01DE01	11.	cefepim	i.v.	
cefalosporiny s protistafylokokovým účinkem	J01DI01	12.	ceftarolin	i.v.
cefalosporiny s účinkem proti multirezistentním gramnegativním tyčkám včetně pseudomonád	J01DI04	13.	cefiderokol	i.v.
	J01DD52	14.	ceftazidim/avibaktam	i.v.
	J01DI54	15.	ceftolozan/tazobaktam	i.v.

Vysvětlivky:

¹ ATC Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

² pořadí v textu.

Aktivita všech generací perorálních cefalosporinů proti nejčastějšímu původci bakteriálních infekcí dýchacích cest *Streptococcus pneumoniae* je nižší než aktivita penicilinu.

ORIENTAČNÍ SPEKTRA ÚČINKU CEFALOSPORINŮ NA BAKTERIE

Spektra účinku uvedená níže se týkají divokých typů bakterií bez získané rezistence. Pro klinické použití je nezbytné vždy vyšetřit aktuální citlivost původce infekce.

I. generace obsahuje perorální přípravek **cefadroxil** a parenterální **cefazolin**. Jsou to antibiotika s dobrým účinkem na některé grampozitivní koky a na některé komunitní gramnegativní střevní tyčky.

II. generace obsahuje perorální **cefprozil** a **cefuroxim axetil** a parenterální **cefuroxim**. Ve srovnání s cefalosporiny I. generace je jejich spektrum účinku rozšířeno na některé gramnegativní bakterie při zachované účinnosti na některé gramnegativní koky. Jejich účinnost u infekcí dýchacích cest způsobených *Haemophilus influenzae* je však sporná a slouží zejména jako alternativa pro léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest.

III. generace zahrnuje perorální cefalosporiny **cefpodoxim proxetil** a **cefixim**, k parenterálním přípravkům patří **cefotaxim**, **ceftriaxon** (s identickou účinností na grampozitivní koky a gramnegativní tyčky s výjimkou pseudomonád) a dále **ceftazidim** s nízkou účinností proti gramnegativním kokům, ale účinný na gramnegativní tyčky včetně pseudomonád. **Cefoperazon/sulbaktam** je účinný proti enterobakteriím, v kombinaci s dalšími antibiotiky (např. s aminoglykosidy) inaktivuje *Pseudomonas aeruginosa* a samotný sulbaktam je účinný proti *Acinetobacter* spp.

IV. generace má jediného zástupce, kterým je **cefepim**. Odolává β -laktamáze AmpC a jeví se proto účinnější než cefalosporiny III. generace.

Cefalosporiny s protistafylokokovým účinkem včetně kmenů rezistentních k isoxazolylpenicilinům (oxacilin, flukloxacilin) zastupuje **ceftarolin**.

Cefalosporiny s účinkem proti multirezistentním gramnegativním tyčkám včetně pseudomonád zahrnují v ČR dva přípravky. **Cefiderokol** je relativně stabilní rozkladu některými β -laktamázi třídy A, B, C a D Amblerovy klasifikace a je méně ovlivněn nespécifickými mechanizmy rezistence jako jsou eflux nebo ztráta porinů. Avibaktam jako součást kombinace **ceftazidim/avibaktam** chrání účinnost ceftazidimu jiným mechanismem než známé inhibitory β -laktamáz (klavulanová kyselina, tazobaktam, sulbaktam) a na rozdíl od nich má lepší stabilitu a širší spektrum účinku proti β -laktamázi. Inhibuje třídu A a C a některé enzymy třídy D Amblerovy klasifikace β -laktamáz,

včetně širokospektrých laktamáz ESBL, AmpC karbapenemáz KPC a OXA-48. Kombinace **ceftolozan/tazobaktam** je účinná proti β -laktamázám skupiny A včetně enzymů TEM, SHV a CTX-M.

OMEZENÁ AKTIVITA PERORÁLNÍCH CEFALOSPORINŮ

Enterobacterales

Perorální cefalosporiny bez ohledu na generaci nejsou vhodné pro léčbu jiných infekcí způsobených enterobakteriemi než jsou nekomplikované infekce močových cest z několika důvodů [11]:

- srovnání farmakokinetiky volné látky s koncentracemi MIC ukazuje, že u většiny perorálních cefalosporinů není dosažena adekvátní koncentrace, v nejlepších případech je dosažena pouze koncentrace hraniční;
- pro účinnost cefalosporinů jsou relevantní farmakodynamické vztahy $T > MIC$ a $\%fT > MIC$ rovnající se 40-50 %, tudíž přibližné výpočty založené na obvyklých dávkách ukazují nedostatečný účinek všech perorálních forem;
- důkazy o úspěšném klinickém použití u jiných infekcí jsou neověřené a nemusí být ve vztahu s určitými izoláty *Enterobacterales*, které se jako příčina jiných než močových infekcí vyskytují vzácně a často ve směsi s jinými bakteriemi;
- infekce močových cest způsobené jinými enterobakteriemi než *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. a *Proteus* spp. nelze považovat za nekomplikované.

Haemophilus influenzae

Účinek perorálních cefalosporinů 1. a 2. generace proti *H. influenzae* je zanedbatelný, respektive nedostatečný a je sporné, zda při nitrožilním podání cefuroximu jsou u pacientů vždy dosaženy účinné koncentrace. EUCAST u těchto antibiotik breakpointy pro kategorizaci citlivosti a rezistence neuvádí s výjimkou cefuroximu axetilu, k němuž však všechny divoké kmeny *H. influenzae* (bez mechanismů rezistence) vykazují sníženou citlivost [10].

- z distribuce MIC, farmakokinetiky, farmakodynamiky a mechanismů rezistence vyplývá nedostatek klinických údajů pro podporu používání cefuroximu axetilu k léčbě plicních infekcí nebo otitis media, způsobených *H. influenzae*. Kliničtí lékaři sice mohou přičítat úspěch léčby cefuroximu, avšak infekce cest dýchacích způsobené *H. influenzae* jsou ve vysoké frekvenci samoúdravné;
- exacerbace u pacientů s CHOPN jsou často způsobeny invazí flóry horních cest (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* a dalších), a proto efekt, který lékař zaznamená, je snížení počtu bakterií bez ohledu na druh antibiotika;
- u *H. influenzae* roste frekvence výskytu chromozomálně zprostředkované rezistence k β -laktamům (β -laktamová rezistence, způsobená jinou příčinou než produkcí β -laktamázy). Tato rezistence způsobená specifickými mutacemi PBP poměrně častěji postihuje cefuroxim než ostatní β -laktamová antibiotika, a proto se mohou vyskytovat kmeny rezistentní k cefuroximu a citlivé k aminopenicilinům.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Cefalosporiny, stejně jako ostatní β -laktamová antibiotika (peniciliny) inhibují syntézu buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBP). Důsledek vazby je vytvoření osmoticky nestabilních bakterií, které podléhají lýze.

REZISTENCE

Bakterie jsou schopny získat rezistenci k cefalosporinům poměrně rychle. Stejně jako u ostatních β -laktamů, je také rezistence k cefalosporinům způsobena třemi hlavními mechanismy:

- 1) změnou PBP, které se nemohou s cefalosporiny vázat,
- 2) produkcí specifických inaktivujících enzymů, nebo
- 3) sníženou schopností cefalosporinu dosáhnout PBP v důsledku změny permeability stěny nebo efluxu.

Grampozitivní bakterie jsou nejčastěji k cefalosporinům rezistentní v důsledku mutace vedoucí k produkci změněných PBP (např. u pneumokoků) nebo zisku genů pro produkci atypických PBP (např. gen *mecA* u stafylokoků). Žádný z perorálních cefalosporinů není účinný na kmeny *Streptococcus pneumoniae* vysoce rezistentní k penicilinu (MIC > 2mg/l).

Kmeny *Staphylococcus aureus* rezistentní k oxacilinu v důsledku přítomnosti genů *mecA* a *mecC*, které se označují jako MRSA (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), jsou rezistentní ke všem β -laktamovým antibiotikům (penicilinům a cefalosporinům všech generací) s výjimkou ceftarolinu.

Gramnegativní bakterie uplatňují obvykle současně více mechanismů rezistence, nejčastěji v kombinaci s produkcí nejrůznějších β -laktamáz. Specifické β -laktamázy se od sebe odlišují substrátovou specificitou, neboli podle toho, která β -laktamová antibiotika hydrolyzují. Vysoce nebezpečné jsou širokospektré enzymy označené jako ESBL (extended spectrum β -lactamases) a karbapenemázy, inaktivující všechna β -laktamová antibiotika (peniciliny i cefalosporiny všech generací). Tyto enzymy jsou schopny se velmi rychle šířit i mezi různými druhy gramnegativních tyčků.

U infekcí způsobených některými druhy gramnegativních bakterií může vzniknout rezistence k podávanému cefalosporinu i v průběhu léčby pacienta.

CEFALOSPORINY I. GENERACE

1. cefadroxil (perorální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, streptokoky ze skupin C a G, viridující streptokoky, *Streptococcus pneumoniae* (kmeny citlivé k penicilinu), *Staphylococcus aureus* (kmeny citlivé k oxacilinu), komunitní kmeny střevních tyčků (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), a na některé další bakterie.

1.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní ¹	
není lékem volby	alternativa penicilinu	u streptokokové tonzilofaryngitidy u nekomplikované infekce kůže, kostí a měkkých tkání způsobené streptokoky ze sk. A
	alternativa flukloxacinu	u nekomplikované infekce kůže, kostí a měkkých tkání způsobené <i>Staphylococcus aureus</i> (nikoli MRSA)
	alternativa β -laktamu ²	u nekomplikované infekce močových cest, způsobené <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>

Vysvětlivky:

¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi;

² aminopenicilinu, evtl. ko-amoxicilinu.

1.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	1 g každých 24 h, nebo rozděleně ve dvou dávkách každých 12 h, viz Tab. 1.3.
	Děti < 40 kg	25-30 mg/kg/den rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h, viz Tab. 1.4.
Způsob podání	perorálně bez ohledu na příjem potravy.	
Interval	12-24 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 1.3., 1.4.	

1.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
streptokoková tonzilofaryngitida (alternativa penicilinu)	1 g	24 h	1 g	5-10 dnů
	500 mg	12 h		
nekomplikovaná infekce kůže, kostí a měkkých tkání způsobené streptokoky sk. A, resp. <i>S. aureus</i> (alternativa penicilinu, resp. oxacilinu)	500 mg	12 h	1 g	5-7 dnů
nekomplikovaná infekce močových cest, způsobená <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (alternativa amoxicilinu, resp. ko-amoxicilinu ¹)	1-2 g	12-24 h	1-2 g	5-7 dnů

Vysvětlivky:

¹ amoxicilin/klavulanová kyselina.

1.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka ¹	Interval	Délka podání
streptokoková tonzilofaryngitida (alternativa penicilinu)	30 mg/kg/d	24 h	5-10 dnů
	30 mg/kg/d		
nekomplikovaná infekce kůže, kostí a měkkých tkání způsobená streptokoky sk. A, resp. <i>S. aureus</i> (alternativa penicilinu, resp. oxacilinu)	30 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5-7 dnů
infekce močových cest, způsobená <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (alternativa amoxicilinu, resp. ko-amoxicilinu ²)	30 mg/kg/d		5-7 dnů

Vysvětlivky:

¹ nejvyšší denní dávka u dětí je 1 g;

² amoxicilin/klavulanová kyselina.

1.5. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Při Cl_{cr} pod 50 ml/min se po první obvyklé dávce podává udržovací dávka 500 mg cefadroxilu a prodlužuje se interval mezi dávkami na 24 h (při Cl_{cr} 25-10 ml/min), resp. na 36 h (při $Cl_{cr} < 10$ ml/min).

1.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

1.7. Lékové interakce

Nejsou uvedeny.

2. cefazolin (parenterální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, streptokoky ze skupin C a G, viridující streptokoky, *Streptococcus pneumoniae* (citlivý k penicilinu), *Staphylococcus aureus* (kmeny citlivé k oxacilinu, včetně kmenů produkujících penicilinázu) a na některé další bakterie.

2.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
profylaxe chirurgických výkonů (u vybraných výkonů v kombinaci s metronidazolem)	alternativa penicilinu ¹	u infekcí způsobených streptokoky nebo pneumokoky
	alternativa β-laktamu ¹	u infekcí způsobených stafylokoky ²
	alternativa oxacilinu ^{1,2}	u počáteční léčby celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s gentamicinem
	alternativa ko-amoxicilinu ^{1,3}	u profylaxe chirurgických výkonů

Vysvětlivky:

- ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi;
- ² preferovaný cefalosporin pro stafylokokové infekce jako alternativa oxacilinu, flukloxacilinu, amoxicilinu/kyseliny klavulanové;
- ³ amoxicilin/klavulanová kyselina.

2.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	500 mg-1 g každých 8 h, závažné infekce 1-1,5 g každých 6 h, viz Tab. 2.3.
	Děti ≥ 1 měsíc- < 40 kg	25-50 mg/kg/den rozděleně v dílčích dávkách každých 6-8 h, závažné infekce 100 mg/kg/den, viz Tab.2.4.
Způsob podání	nitrosvalově nebo nitrožilně.	
Interval	6-8 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 2.3., 2.4.	

2.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
profylaxe chirurgických výkonů (u vybraných výkonů v kombinaci s metronidazolem) ¹	cefazolin 1-2 g +/- metronidazol 500 mg-1 g	30' před incizí	cefazolin 1-2 g metronidazol 500 mg-1 g	jednorázově ²
infekce způsobené streptokoky nebo pneumokoky (alternativa penicilinu)	1 g	8 h	3 g	5-7-(10) dnů
infekce způsobené stafylokoky (alternativa β-laktamu ³)	cefazolin 1,5 g	6 h	cefazolin 6 g	> 4 týdny
počáteční léčba celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s gentamicinem	cefazolin 1,5 g + gentamicin 6-7 mg/kg	6 h 24 h	cefazolin 6 g gentamicin 6-7 mg/kg	do znalosti původce ⁴
profylaxe chirurgických výkonů ⁵ (alternativa ko-amoxicilinu ⁶)	1-2 g	30' před incizí	1-2 g	jednorázově ²

Vysvětlivky:

- ¹ v oblasti s rizikem anaerobní infekce;
- ² trvá-li výkon > 3 h, podá se další dávka, celková doba profylaxe nejvýše 24 h (s výjimkou některých kardiokirurgických výkonů);
- ³ preferovaný cefalosporin jako alternativa oxacilinu, flukloxacilinu, amoxicilinu/kyseliny klavulanové pro stafylokokové infekce;
- ⁴ počáteční léčba a délka podání se upravuje podle kultivačního nálezu nebo klinické situace;
- ⁵ v oblasti s rizikem anaerobní infekce v kombinaci s metronidazolem 500 mg-1 g 30' před výkonem;

⁶ amoxicilin/klavulanová kyselina.

2.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka	Interval	Délka podání
infekce způsobené streptokoky nebo pneumokoky (alternativa penicilinu)	100-200 mg/kg/d	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	7-10 dnů
infekce způsobené stafylokoky (alternativa oxacilinu)	cefazolin 200 mg/kg/d	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h	> 4 týdny
počáteční léčba celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s gentamicinem	cefazolin 200 mg/kg/d + gentamicin 6-7 mg/kg/d	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h 24 h	do znalosti původce ¹
profylaxe chirurgických výkonů ² (alternativa ko-amoxicilinu ³)	100 mg/kg/d	30' před výkonem	jednorázově ⁴

Vysvětlivky:

- ¹ počáteční léčba před znalostí původce se upravuje podle kultivačního nálezu nebo klinické situace;
- ² v oblasti s rizikem anaerobní infekce v kombinaci s metronidazolem 10 mg/kg 30' před výkonem;
- ³ amoxicilin/klavulanová kyselina;
- ⁴ trvá-li výkon > 3 h, podá se další dávka, celková doba profylaxe nejvýše 24 h (s výjimkou některých kardiochirurgických výkonů).

2.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při $Cl_{cr} \geq 35$ ml/min je dávka a interval podávání cefazolinu beze změny, při $Cl_{cr} < 35$ ml/min se podává 0,5-1 g každých 12 h, při $Cl_{cr} < 10$ ml/min se podává 0,5-1 g každých 24 hodin.

2.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

2.7. Lékové interakce

Současné podávání cefazolinu

- zesiluje antikoagulační účinek warfarinu;
- zvyšuje riziko nefrotoxicity gentamicinu nebo tobramycinu.

CEFALOSPORINY II. GENERACE

3. cefprozil (perorální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Streptococcus pneumoniae* (kmeny citlivé k penicilinu), *Staphylococcus aureus* (kmeny citlivé k oxacilinu), a na některé další bakterie (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* aj.).

3.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa amoxicilinu ^{1,2}	u infekce horních cest dýchacích (otitida, sinusitida) u akutní exacerpace chronické bronchitidy
	alternativa flukloxacilinu ¹	u nekomplikované infekce kůže kostí a měkkých tkání způsobené <i>Staphylococcus aureus</i> (nikoli MRSA)

Vysvětlivky:

- ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi;
² pokud je původcem *H. influenzae*, je účinnost cefprozilu nejistá.

3.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 let	250-500 mg každých 12-24 h, viz Tab. 3.3.
	Děti > 6 měsíců - < 40 kg	15-30 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h, viz Tab. 3.4.
Způsob podání	perorálně před jídlem.	
Interval	12-24 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 3.3., 3.4.	

3.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (otitida, sinusitida) (alternativa β -laktamů)	500 mg	12 h	1 g	5-7 dnů
akutní exacerpace chronické bronchitidy (alternativa β -laktamů)				
nekomplikovaná infekce kůže, kostí a měkkých tkání (alternativa flukloxacilinu)				5-7 dnů

3.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka	Interval	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (otitida, sinusitida) (alternativa β -laktamů)	15 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5-7 dnů
nekomplikovaná infekce kůže, kostí a měkkých tkání (alternativa flukloxacilinu)	20-30 mg/kg/d		5-7 dnů

3.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

při $Cl_{cr} > 30$ ml/min je dávka a interval podávání cefprozilu beze změny, při $Cl_{cr} \leq 30$ ml/min se po první obvyklé dávce podává polovina obvyklé dávky, interval podávání se nemění.

3.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

3.7. Lékové interakce

Současné podávání cefprozilu se silnými diuretiky zvyšuje riziko poškození renálních funkcí.

4. cefuroxim axetil (perorální), cefuroxim (parenterální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na řadu aerobních koků, jako jsou *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (kmeny citlivé k oxacilinu), dále na některé gramnegativní střevní tyčky (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*), a na některé další bakterie (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, aj.).

4.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa penicilinu ¹	u streptokokové tonzilofaryngitidy
		u nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání způsobené streptokoky sk. A
		u časně erythema chronicum migrans
	alternativa β-laktamů ^{1,2}	u infekce horních cest dýchacích (otitida, sinusitida)
		u akutní exacerbace chronické bronchitidy
	alternativa flukloxacilinu ¹	u nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání způsobené <i>Staphylococcus aureus</i> (s vyloučením MRSA)
alternativa ko-amoxicilinu ^{1,3}	u nekomplikované infekce močových cest způsobené <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. a <i>Proteus</i> spp.	
alternativa cefalosporinů I. generace ⁴		

Vysvětlivky:

- ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi, nebo při rezistenci (k cefalosporinům I. gen.);
- ² pokud je původcem *H. influenzae*, je účinnost cefuroximu axetilu nejistá;
- ³ amoxicilin/klavulanová kyselina
- ⁴ při rezistenci.

4.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg		perorálně 250-500 mg každých 12 h, závažné infekce 750 mg-1,5 g každých 8 h, viz Tab. 4.3.
	Děti	> 3 měsíce věku	30-60 mg/kg/den rozděleně ve 2-4 dávkách každých 12-6 h, závažné infekce 100 mg/kg/den rozděleně ve 3-4 dávkách každých 8-6 h, viz Tab. 4.4.
		≤ 3 měsíce věku	30-50 mg/kg/den, závažné infekce 100 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách každých 12-8 h, viz Tab. 4.4.
		novorozenci	100-150 mg/kg/d rozděleně každých 8-12 h, viz Tab. 4.4.1.
Způsob podání			perorálně před jídlem, nitrosvalově, vysoké dávky nitrožilně.
Interval			6-8-12 h.
Délka podání			dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 4.3., 4.4.

4.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (sinusitida, otitida) (alternativa β -laktamů)	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5-7 dnů
akutní exacerbace chronické bronchitidy (alternativa β -laktamů)				
streptokoková tonzilofaryngitida (alternativa penicilinu)				
časná erythema chronicum migrans (alternativa β -laktamů)	500 mg	12 h	1 g (1,5 g)	14 dnů
infekce kůže a měkkých tkání (alternativa penicilinu, resp. flukloxacilinu)	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5-7 dnů
	750 mg-1,5 g ¹	8 h ¹	2,25-4,5 g ¹	
infekce močových cest ² (alternativa ko-amoxicilinu ³ , nebo I. generace cefalosporinů)	125-250 mg	12 h	250-500 mg	(5)-7-10 dnů
	750 mg-1,5 g ¹	8 h ¹	2,25-4,5 g ¹	

Vysvětlivky:

- ¹ u závažných infekcí nitrožilně v 8 h intervalu;
- ² perorální cefuroxim pouze u nekomplikovaných infekcí močových cest způsobených *E.coli*, *Klebsiella* spp. (s výjimkou *K. aerogenes*), *Raoutella* spp. a *Proteus mirabilis* [10,11,18];
- ³ amoxicilin/klavulanová kyselina.

4.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka ¹	Interval	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (sinusitida, otitida) (alternativa β -laktamů)	30-60 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h ¹	5-7 dnů
streptokoková tonzilofaryngitida (alternativa penicilinu)			14 dnů
časná erythema chronicum migrans (alternativa β -laktamů)			5-7 dnů
infekce kůže a měkkých tkání (alternativa penicilinu, resp. oxacilinu)			(5)-7-10 dnů
infekce močových cest ² (alternativa ko-amoxicilinu ³ , nebo I. gen. cefalosporinů)			

Vysvětlivky:

- ¹ u závažných infekcí nitrožilně v 8 h intervalu;
- ² perorální cefuroxim pouze u nekomplikovaných infekcí močových cest způsobených *E.coli*, *Klebsiella* spp. (s výjimkou *K. aerogenes*), *Raoutella* spp. a *Proteus mirabilis* [10,11,18];
- ³ amoxicilin/klavulanová kyselina.

4.4.1. Dávky u novorozenců

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka a interval	100 mg/kg/den rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	150 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	100 mg/kg/den rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	150 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h

4.5. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

při $Cl_{cr} \geq 10$ ml/min je dávka a interval podávání cefuroximu beze změny, při $Cl_{cr} < 10$ ml/min se podává 250 mg cefuroximu každých 24 hodin.

4.6. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Beze změny.

4.7. Lékové interakce

Současné podávání cefuroximu

- s gentamicinem nebo tobramycinem může zvýšit riziko nefrotoxicity
- může v ojedinělých případech zvyšovat účinek warfarinu

Jídlo a mléko zvyšuje absorpci cefuroximu.

CEFALOSPORINY III. GENERACE

5. cefpodoxim proxetil (perorální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas hydrophila* a některé gramnegativní střevní tyčky (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter diversus*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, apod.). Účinek na grampozitivní koky je slabší než u cefalosporinů I. generace.

5.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa β -laktamů ¹	u infekce horních cest dýchacích (otitida, sinusitida)
		u akutní exacerbace chronické bronchitidy
	alternativa ko-amoxicilinu ^{1,2} nebo cefalosporinů II. generace ³	u infekce močových cest

Vysvětlivky:

- ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi;
- ² amoxicilin/klavulanová kyselina;
- ³ při rezistenci.

5.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	200 mg každých 12 h, viz Tab. 5.3.
	Děti < 40 kg	8-10 mg/kg/den rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h, nejvýše 400 mg/den, viz Tab. 5.4.
Způsob podání	perorálně s jídlem.	
Interval	12 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 5.3., 5.4.	

5.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (sinusitida, otitida) (alternativa β -laktamů)	200 mg	12 h	400 mg	5-7 dnů
akutní exacerbace chronické bronchitidy (alternativa β -laktamů)				

infekce močových cest (alternativa ko-amoxicilinu ¹ , nebo I. generace cefalosporinů)				5-7 dnů
--	--	--	--	---------

Vysvětlivky:

¹ amoxicilin/klavulanová kyselina.

5.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka	Interval	Délka podání
infekce horních cest dýchacích (sinusitida, otitida) (alternativa amoxicilinu)	8-10 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5-7 dnů
infekce močových cest (alternativa ko-amoxicilinu ¹ , nebo I. generace cefalosporinů)			7-10 dnů

Vysvětlivky:

¹ amoxicilin/klavulanová kyselina.

5.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při $Cl_{cr} \geq 10$ ml/min je dávka a interval podávání cefpodoximu beze změny, při $Cl_{cr} < 30$ ml/min se podává 200-400 mg cefpodoximu každých 24 hodin.

5.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

5.7. Lékové interakce

Současné podávání antacidů ranitidinu nebo famoditinu snižuje účinek cefopodoximu proxetilu (famoditin až o 40 %).

6. cefixim (perorální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

6.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa ceftriaxonu v kombinaci s azitromycinem nebo doxycyklinem	u nekomplikované urogenitální a rektální kapavky

6.2. Obvyklé dávky^{1,2}

Nekomplikovaná urogenitální a rektální kapavka	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
cefixim + azitromycin nebo + doxycyklin	400 mg	0	cefixim 400 mg	jednorázově
	1 g		azitromycin 1 g	
	100 mg	12 h	doxycyklin 200 mg	7 dnů

Vysvětlivky:

¹ u dospělých;

² kontrolní kultivační vyšetření za týden [6].

7. cefotaxim (parenterální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na řadu aerobních koků, jako jsou *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, na gramnegativní tyčky (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. a další), působí také na většinu náročných gramnegativních tyček (*Haemophilus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., a další) a koky (*Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*). Citlivé jsou také *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis* a anaerobní koky.

7.1. Indikace

Indikace volby		Indikace alternativní
počáteční léčba meningitidy (před znalostí původce)	alternativa penicilinu ¹	u infekcí CNS včetně ventrikulitidy
meningitida způsobená střevními tyčkami, kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> produkujícími β -laktamázu, nebo kmeny <i>Streptococcus pneumoniae</i> s MIC penicilinu > 0,06 mg/l ²		u počáteční léčby celkových infekcí před znalostí původce v kombinaci s gentamicinem
salmonelová endarteritida, aortitida, mykotické aneurysma		u boreliové neuroinfekce a artritidy
závažné infekce způsobené gramnegativními střevními tyčkami rezistentními k cefalosporinům nižších generací nebo k aminopenicilinům		u závažných infekcí dolních cest dýchacích včetně pneumonie (při vyloučení pseudomonádové etiologie), případně v kombinaci s doxycyklinem
hemofilová epiglottitida	alternativa ampicilinu/sulbaktamu ¹	u infekcí v pánevní oblasti včetně gynekologických, v kombinaci s doxycyklinem nebo s metronidazolem
Vysvětlivky: ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi; ² pro meningitidu způsobenou kmeny s MIC penicilinu \leq 0,06 mg/l (95 % případů) je lékem volby penicilin.		u intraabdominálních infekcí včetně peritonitidy, v kombinaci s metronidazolem
		u mozkového abscesu, v kombinaci s metronidazolem a případně s vankomycinem
	alternativa ceftriaxonu	u závažných gonokokových infekcí
	alternativa kotrimoxazolu	u nokardiové infekce CNS pacientů s AIDS, nebo u diseminovaných infekcí rezistentních k sulfonamidům, v kombinaci s amikacinem

7.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti \geq 40 kg		1-2 g nitrožilně nebo nitrosvalově každých 8 h, závažné infekce 2 g nitrožilně každé 4 h, maximální celková denní dávka je 12 g, viz Tab. 7.3.
	Děti	novorozenci	do 1 týdne věku 50 mg/kg nitrožilně každých 12 h, od 1-4 týdnů věku nitrožilně 50 mg/kg každých 8 h,
		\geq 1 měsíc věku - < 40 kg	100-150 mg/kg/den nitrosvalově nebo nitrožilně rozděleně v dílčích dávkách každých 6-8 h, maximální dávka je 200 mg/kg/den, dílčí dávka nesmí přesáhnout 2 g, viz Tab. 7.4.
Způsob podání			nitrosvalově nebo nitrožilně, závažné infekce nitrožilně.
Interval			4-6-8-(12) h.
Délka podání			dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 7.3., 7.4.

7.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností \geq 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
počáteční léčba meningitidy před znalostí původce ²	2 g	4-6 h	8 -12 g	≥ 10 dnů
meningitida způsobená střevními tyčkami, <i>Haemophilus influenzae</i> produkujícím β-laktamázu, nebo <i>Streptococcus pneumoniae</i> s MIC penicilinu > 0,06 mg/l ³				
infekce CNS včetně ventrikulitidy				
salmonelová endarteritida, aortitida, mykotické aneurysma				≥ 4 týdny
závažné infekce způsobené gramnegativními střevními tyčkami rezistentními k cefalosporinům nižších generací nebo k aminopenicilinům				≥ 10 dnů
počáteční léčba celkových infekcí před znalostí původce v kombinaci s gentamicinem ⁴	cefotaxim 2 g + gentamicin 6-7 mg/kg/d	4-6 h 24 h	cefotaxim 8-12 g gentamicin 6-7 mg/kg/d	3-5 dnů (do zjištění původce) jinak ≥ 10 dnů
závažné infekce dolních cest dýchacích včetně pneumonie (při vyloučení pseudomonádové etiologie), případně v kombinaci s doxycyklinem ⁵ (alternativa penicilinu)	2 g	4-6 h	8 -12 g	≥ 10 dnů
boreliová neuroinfekce (alternativa penicilinu)	2 g	8 h	6 g	14-28 dnů
boreliová artritida (alternativa penicilinu)				28 dnů
infekce v pánevní oblasti včetně gynekologických, v kombinaci s doxycyklinem, případně i s metronidazolem ⁶ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	cefotaxim 1-2 g + doxycyklin 100 mg ⁵	6-8 h 12 h	cefotaxim 6-12 g doxycyklin 200 mg	14 dnů
intraabdominální infekce včetně peritonitidy, v kombinaci s metronidazolem, při septickém průběhu s gentamicinem ⁷ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	cefotaxim 2 g + metronidazol 500 mg	8 h	cefotaxim 6 g metronidazol 1,5 g	7-14 dnů
mozkový absces, v kombinaci s metronidazolem a vankomycinem ⁸ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	cefotaxim 2 g + metronidazol 500 mg	4-6 h 6 h	cefotaxim 8 -12 g metronidazol 2 g	≥ 4 týdny
nekomplikovaná gonokoková infekce u žen (alternativa ceftriaxonu)	500 mg	0	500 mg	jednorázově
gonokoková proktitida u mužů (alternativa ceftriaxonu)	1 g		1 g	
diseminované gonokokové infekce (alternativa ceftriaxonu)	1 g	8 h	3 g	≥ 10 dnů
nokardiové infekce CNS pacientů s AIDS, nebo diseminované infekce rezistentní k sulfonamidům, v kombinaci s amikacinem (alternativa kotrimoxazolu)	cefotaxim 2-3 g + amikacin 25-30 mg/kg	6 h 24 h	cefotaxim 8-12 g amikacin 25-30 mg/kg/d	≥ 4 týdny

Vysvětlivky:

- ¹ u závažných infekcí nitrožilně;
- ² případně v kombinaci s vankomycinem 30 mg/kg nitrožilně každých 12 h, u pacientů ve věku > 50 let ještě v kombinaci s ampicilinem 2 g nitrožilně každé 4 h;
- ³ pro meningitidu způsobenou kmeny s MIC penicilinu ≤ 0,06 mg/l (95 % případů) je lékem volby penicilin;

- ⁴ nebo amikacin 25-30 mg/kg/d nelze-li vyloučit *Pseudomonas aeruginosa*;
⁵ doxycyklin 100 mg každých 12 h, úvodní dávka 200 mg;
⁶ metronidazol nitrožilně nebo perorálně 500 mg každých 8 h;
⁷ gentamicin 6-7 mg/kg/d každých 24 h;
⁸ vankomycin 30 mg/kg nitrožilně každých 12 h.

7.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ≥ 1 měsíc¹ věku - < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka ²	Interval	Délka podání
meningitida bez znalosti původce v kombinaci s ampicilinem, případně gentamicinem ³	cefotaxim 200-300 mg/kg/d + ampicilin 200 mg/kg/d	rozděleně ve 4-6 dávkách každých 4-6 h	7- \geq 10 dnů
meningitida ³ , epiglottitida, další závažné infekce	200-300 mg/kg/d		
komunitní pneumonie	150 mg/kg/d	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	5-7 dnů
středně závažné infekce	100-150 mg/kg/d	rozděleně ve 3-4 dávkách každých 6-8 h	5-7 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ podrobné indikace pro případné použití cefotaximu, a výběr kombinací s jinými antibiotiky, viz **Tab. 7.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti;
² u závažných infekcí nitrožilně; maximální jednotlivá dávka 2 g;
³ gentamicin 6-7 mg/kg/d každých 24 h.

7.5. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Při $Cl_{cr} \geq 50$ ml/min je dávka a interval podávání cefotaximu beze změny, při $Cl_{cr} < 50-10$ ml/min se podává 1 g každých 8 h, nebo 2 g každých 12 h, u velmi závažných infekcí 2 g každých 8 h, při $Cl_{cr} < 10$ ml/min se podává 1 g každých 12 h, nebo 2 g každých 24 hodin, u velmi závažných infekcí 2 g každých 12 h.

7.6. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Beze změny.

7.7. Lékové interakce

Současné podávání cefotaximu může zvýšit riziko nefrotoxicity gentamicinu nebo tobramycinu.

8. ceftriaxon (parenterální)

Spektrum účinku

Jako cefotaxim.

8.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
počáteční léčba meningitidy (před znalostí původce)	alternativa penicilinu ¹	u neurosyfilitidy
meningitida způsobená střevními tyčkami, kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> produkujícími β -laktamázu, nebo kmeny <i>Streptococcus pneumoniae</i> s MIC penicilinu > 0,06 mg/l ²		u počáteční léčby celkových infekcí před znalostí původce, v kombinaci s aminoglykosidy
závažné infekce způsobené gramnegativními střevními tyčkami rezistentními k cefalosporinům nižších generací nebo k aminopenicilinům		u závažných infekcí dolních cest dýchacích včetně pneumonie (při vyloučení pseudomonádové etiologie), případně v kombinaci s doxycyklinem nebo makrolidem
chancroid		u boreliové neuroinfekce a artritidy
jednorázová léčba nekomplikované gonokokové infekce (uretritida, cervicitida, proktitida, faryngitida) v oblasti s vysokou prevalencí multirezistence	alternativa ampicilinu/sulbaktamu ¹	u infekcí v pánevní oblasti včetně gynekologických, v kombinaci s doxycyklinem nebo s metronidazolem
Vysvětlivky: ¹ při přecitlivělosti k penicilinům, pokud se nejedná o anafylaxi; ² pro meningitidu způsobenou kmeny s MIC penicilinu \leq 0,06 mg/l (95 % případů) je lékem volby penicilin		u intraabdominálních infekcí včetně peritonitidy, v kombinaci s metronidazolem, při septickém průběhu s gentamicinem
		u mozkového abscesu, v kombinaci s metronidazolem a případně s vankomycinem
	alternativa cefotaximu	u diabetické nohy, v kombinaci s metronidazolem nebo klindamycinem
		u salmonelové endarteritidy, aortitidy, mykotického aneurysma
		u závažných gonokokových infekcí u epiglottitidy
	alternativa kotrimoxazolu	u nokardiové infekce CNS pacientů s AIDS, nebo u diseminovaných infekcí rezistentních k sulfonamidům, v kombinaci s amikacinem

8.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti \geq 40 kg	2 g každých 24 h, nebo rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h, meningitida 4 g/d, maximální celková denní dávka je 4 g, viz Tab. 8.3.
	Děti \geq 1 měsíc - < 40 kg	50 mg/kg každých 24 h, závažné infekce 50 -75 mg/kg/d v dílčích dávkách každých 12 h, meningitida 100 mg/kg/d rozděleně v dílčích dávkách každých 12 h, viz Tab. 8.4.
Způsob podání	nitrosvalově nebo nitrožilně, závažné infekce nitrožilně.	
Interval	12-24 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 8.3., 8.4.	

8.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
počáteční léčba meningitidy před znalostí původce ²	2 g	12 h	4 g	≥ 10 dnů
meningitida způsobená střevními tyčkami, kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> produkujícími β -laktamázu, nebo <i>Streptococcus pneumoniae</i> s MIC penicilinu $> 0,06$ mg/l ³				
infekce CNS včetně ventrikulitidy, neurosyfilitida				
závažné infekce způsobené gramnegativními střevními tyčkami rezistentními k cefalosporinům nižších generací nebo k aminopenicilinům	2 g	24 h	2 g	
chancroid, jednorázová léčba nekomplikované gonokokové infekce (faryngitida, uretritida, cervicitida, proktitida) v oblasti s vysokou prevalencí multirezistence ⁴	250 mg	0	250 mg	jedno-rázově
počáteční léčba celkových infekcí před znalostí původce, v kombinaci s gentamicinem ⁵	ceftriaxon 1 g + gentamicin 6-7 mg/kg	12 h	ceftriaxon 2 g gentamicin 6-7 mg/kg/d	3-5 dnů (do zjištění původce) jinak ≥ 10 dnů
komplikované infekce močových cest	2 g	24 h	2 g	≥ 10 dnů
závažné infekce dolních cest dýchacích včetně pneumonie (při vyloučení pseudomonádové etiologie), případně v kombinaci s doxycyklinem ^{6,7} (alternativa penicilinu)	2 g		2 g	≥ 10 dnů
boreliová neuroinfekce (alternativa penicilinu)	2 g		2 g	14-28 dnů
boreliová artritida (alternativa penicilinu)		28 dnů		
infekce v pánevní oblasti včetně gynekologických, v kombinaci s doxycyklinem, případně i s metronidazolem ⁸ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	ceftriaxon 1 g + doxycyklin 100 mg p. o.	12 h	ceftriaxon 1 g doxycyklin 200 mg	14 dnů
intraabdominální infekce včetně peritonitidy, v kombinaci s metronidazolem, při septickém průběhu s gentamicinem ⁹ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	ceftriaxon 1 g + metronidazol 500 mg	24 h	ceftriaxon 1 g	7-14 dnů
		8 h	metronidazol 1,5 g	
mozkový absces, v kombinaci s metronidazolem a případně s vankomycinem ¹⁰ (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	ceftriaxon 2 g + metronidazol 500 mg i. v.	12 h	ceftriaxon 4 g	≥ 4 týdny
		6 h	metronidazol 1,5 g	
diabetická noha, v kombinaci s metronidazolem nebo s klindamycinem ¹¹	2 g	24 h	2 g	≥ 14 dnů
diseminované gonokokové infekce (alternativa cefotaximu)	1 g		1 g	≥ 10 dnů
salmonelová endarteritida, aortitida, mykotické aneurysma (alternativa cefotaximu)	2 g	12-24 h	2-4 g	≥ 4 týdny
nokardiové infekce CNS pacientů s AIDS, nebo diseminované infekce rezistentní k sulfonamidům, v kombinaci s amikacinem (alternativa kotrimoxazolu)	ceftriaxon 1 g + amikacin 12,5-15 mg/kg	12 h	ceftriaxon 2 g	≥ 4 týdny
			amikacin 25-30 mg/kg/d	

Vysvětlivky:

- ¹ u závažných infekcí nitrožilně;
- ² případně v kombinaci s vankomycinem 30 mg/kg nitrožilně každých 12 h, u pacientů ve věku > 50 let ještě v kombinaci s ampicilinem 2 g nitrožilně každé 4 h;
- ³ pro meningitidu způsobenou kmeny s MIC penicilinu ≤ 0,06 mg/l (95 % případů) je lékem volby penicilin;
- ⁴ při podezření na souběžnou chlamydiovou infekci v kombinaci se 100 mg doxycyklinu každých 12 h po dobu 7 dnů, nebo 500 mg azithromycinu jednorázově;
- ⁵ nebo amikacin 25-30 mg/kg/d nelze-li vyloučit *Pseudomonas aeruginosa*
- ⁶ doxycyklin 100 mg každých 12 h, úvodní dávka 200 mg
- ⁷ nebo klaritromycin nitrožilně 500 mg každých 8 h;
- ⁸ metronidazol nitrožilně nebo perorálně 500 mg každých 8 h;
- ⁹ gentamicin 6-7 mg/kg/d každých 24 h po dobu 3-5 dnů;
- ¹⁰ vankomycin 30 mg/kg nitrožilně každých 12 h;
- ¹¹ metronidazol 500 mg nitrožilně každých 6 h, nebo klindamycin 900 mg nitrožilně každých 8 h po ≥ 14 dnů.

8.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ve věku ≥ 1 měsíc¹ věku - < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka ²	Interval	Délka podání
meningitida bez znalosti původce v kombinaci s ampicilinem, případně gentamicinem ³	ceftriaxon 100 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	≥ 10 dnů
	+ ampicilin 200 mg/kg/d	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h	
meningitida, epiglottitida	100 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	
závažné infekce	75-100 mg/kg/d	každých 12 h	
komunitní pneumonie	75 mg/kg/d	každých 24 h	7-10 dnů
středně závažné infekce	50 mg/kg/d		

Vysvětlivky:

- ¹ podrobné indikace pro případné použití ceftriaxonu, a výběr kombinací s jinými antibiotiky, viz **Tab. 8.3.** s přiměřeně upravenými dávkami pro děti;
- ² u závažných infekcí nitrožilně; maximální jednotlivá dávka 2 g, maximální denní dávka 4 g;
- ³ gentamicin 6-7 mg/kg/d každých 24 h.

8.5. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Beze změny.

8.5. Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

Beze změny.

8.7. Lékové interakce

Současně podávaný ceftriaxon

- zvyšuje antikoagulační účinek warfarinu;
- může zvýšit riziko nefrotoxicity gentamicinu nebo tobramycinu;
- může zvýšit plazmatické koncentrace cyklosporinu;
- u dětí může zvýšit nefrotoxicitu acikloviru;
- u novorozenců s roztoky nebo přípravky obsahujícími vápník bez ohledu na způsob aplikace může způsobit plicní embolie a zástavu srdce, je proto nutno podávat tyto přípravky odděleně v rozmezí >2 dnů.

9. ceftazidim (parenterální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Pseudomonas aeruginosa*, dále na gramnegativní střevní tyčky (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. a další), působí také na většinu náročných gramnegativních tyček (*Haemophilus* spp, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., a další) a *Moraxella catarrhalis*.

9.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní ¹	
infekce způsobené kmeny <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu	u infekcí způsobených gramnegativními tyčkami

Vysvětlivky:

¹ při rezistenci k jiným antibiotikům.

9.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg		1 g každých 8 h, závažné infekce 2 g v infuzi každých 8 h, maximální celková denní dávka je 8 g, viz Tab. 9.3.
	Děti	novorozenci	do 4 týdnů věku 30 (50) mg/kg každých 12 h, nedonošení v 1. týdnu života 50 mg každých 12 h, ve stáří 8-28 dnů 50 mg každých 8 h.
		≥ 1 měsíc věku	30-50 mg/kg každých 8 h, maximálně 200 mg/kg každých 8 h, maximální celková denní dávka je 6 g, viz Tab. 9.4.
Způsob podání	nitrosvalově nebo nitrožilně, závažné infekce nitrožilně.		
Interval	8-(6) h.		
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 9.3., 9.4.		

9.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
meningitida	2 g	8 h	6 g	≥ 10 dnů
celkové infekce				
pneumonie včetně ventilátorové				
pneumonie u cystické fibrózy	2 g	6 h	8 g	14 dnů
infekce kostí a kloubů	2 g	12 h	4 g	≥ 10 dnů
otitis media maligna	1-2 g	8 h	3-6 g	
komplikované infekce močových cest	1 g	8 h	3 g	

Vysvětlivky:

¹ u závažných infekcí nitrožilně.

9.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ≥ 1 měsíc¹ věku - < 40 kg

Onemocnění	Celková denní dávka ²	Interval	Délka podání
meningitida	150 mg/kg/d	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	≥ 10 dnů
závažné infekce včetně pneumonie			14 dnů
pneumonie u cystické fibrózy ³			
středně závažné infekce	100 mg/kg/d	rozděleně ve 2-3 dávkách každých 8-12 h	7-10 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ podrobné indikace pro případné použití ceftazidimu, viz **Tab. 9.3.** s přiměřeně upravenými dávkami pro děti;
- ² u závažných infekcí nitrožilně; maximální celková denní dávka je 6 g;
- ³ u závažných forem cystické fibrózy lze podat až 200 mg/kg/d rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h v infuzi trvající 20', délka léčby 14 dnů.

9.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při $Cl_{cr} \geq 50$ ml/min je dávka a interval podávání ceftazidimu beze změny, při $Cl_{cr} < 50 \geq 30$ ml/min se podává 1 g (u závažných infekcí 2 g) každých 12 h, při $Cl_{cr} < 30 \geq 10$ ml/min se podává 1 g každých 24 h, při $Cl_{cr} < 10$ ml/min se podává 500 mg - 1 g každých 24-48 hodin.

9.6. Dávkování při snížené funkci jater

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce není třeba změn, pro dávkování u závažné poruchy nejsou data.

9.7. Lékové interakce

Současně podávaný ceftazidim

- může zvýšit plazmatické koncentrace amikacinu;
- s vysokými dávkami nefrotoxických přípravků jako gentamicin nebo tobramycin může nepříznivě ovlivnit renální funkce;

Indometacin podaný 4-5 dní po narození předčasně narozených dětí s gestačním věkem méně než 32 týdnů zabrání nárůstu clearance ceftazidimu, ke kterému mezi 3. a 10. dnem po narození dochází.

10. cefoperazon, cefoperazon/sulbaktam (parenterální)

Cefoperazon má podobné spektrum jako účinku na bakterie jako ceftazidim, má však nižší účinnost na *Pseudomonas aeruginosa*. Inhibitor sulbaktam rozšiřuje aktivitu cefoperazonu na kmeny produkující některé β -laktamázy. EUCAST [10] ani CLSI [7] neuvádí kritéria (breakpointy) pro kategorizaci citlivosti bakterií k cefoperazonu ani k jeho kombinaci se sulbaktamem. WHO kombinaci cefoperazonu se sulbaktamem řadí mezi léčiva, jejichž použití nedoporučuje [32]. Znamená to, že mikrobiologické laboratoře nemohou náležitě interpretovat výsledky vyšetření citlivosti a tudíž v ČR ani v jiných zemích nejsou k dispozici validní údaje o stavu citlivosti bakterií k cefoperazonu a cefoperazonu/sulbaktamu. Aktuální stav citlivosti bakterií k příslušnému antibiotiku je základním požadavkem pro dokumenty vytvářené SKAP, proto doporučení k těmto antibiotikům zde není uvedeno.

CEFALOSPORINY IV. GENERACE

11. cefepim (parenterální)

Spektrum účinku

Viz ceftazidim včetně *Pseudomonas aeruginosa*, navíc má dobrou účinnost na aerobní streptokoky a pneumokoky, *Staphylococcus* spp. (kmeny citlivé k oxacilinu) a některé kmeny gramnegativních tyčků s určitými typy β -laktamázy, na které nejsou účinné nižší generace cefalosporinů.

11.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
počáteční léčba febrilní neutropenie	alternativa kombinace penicilinu ¹ s aminoglykosidem	u pneumokokové pneumonie komplikované gramnegativní bakteriemií
	alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu ²	u infekcí způsobených multirezistentními kmeny gramnegativních tyčků
	alternativa ampicilinu/sulbaktamu ¹	u komplikovaných infekcí v intraabdominální oblasti, v kombinaci s metronidazolem
	alternativa ceftazidimu nebo piperacilinu/tazobaktamu	u počáteční léčby celkových infekcí bez znalosti původce (v kombinaci s amikacinem) u infekcí způsobených kmeny <i>Pseudomonas aeruginosa</i> v kombinaci s amikacinem

Vysvětlivky:

¹ pro přecitlivělost k penicilinům;

² pro primární neúčinnost těchto cefalosporinů na *P. aeruginosa* nebo při rezistenci gramnegativních tyčků.

11.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg		1 g každých 8 h nebo 2 g každých 12 h, závažné infekce a infekce u imunokompromitovaných osob 2 g každých 8 h, viz Tab. 11.3 .
	Děti	≥ 1 -< 2 měsíce věku	30 mg/kg každých 12 hodin, závažné infekce 30 mg/kg každých 8 h. Nedonošení ve věku 0-7 dní a hmotnosti ≤ 2000 g: 50 mg/kg/den každých 12 h, s hmotností > 2000 g: 50 mg/kg/den každých 8 h a od 8-90 dne věku: 50 mg/kg/den každých 8 h.
		≥ 2 měsíce věku	50 mg/kg nebo každých 12 h, závažné infekce každých 8 h, maximální jednotlivá dávka je 2 g, viz Tab. 11.4 .
Způsob podání			nitrosvalově nebo nitrožilně, závažné infekce nitrožilně.
Interval			8-12 h.
Délka podání			dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 11.3., 11.4 .

11.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
počáteční léčba febrilní neutropénie	2 g	8 h	6 g	7- \geq 10 dnů
pneumokoková pneumonie komplikovaná gramnegativní bakteriemií (alternativa kombinace penicilinu s aminoglykosidem)	1-(2) g	8-(12) h	3-4 g	\geq 10 dnů
infekce způsobené multirezistentními kmeny gramnegativních tyčků (alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu)				
pneumonie u cystické fibrózy (alternativa ceftazidimu)	2 g	8 h	6 g	7- \geq 10 dnů
počáteční léčba celkových infekcí, nelze-li vyloučit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , v kombinaci s amikacinem (alternativa ceftazidimu)	cefepim 1-2 g + amikacin 25-30 mg/kg	8 h	cefepim 3-6 g	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak \geq 10 dnů)
		24 h	amikacin 25-30 mg/kg	
infekce způsobené multirezistentními kmeny <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , v kombinaci s amikacinem (alternativa ceftazidimu)	cefepim 2 g + amikacin 25-30 mg/kg	8 h	cefepim 6 g	\geq 10 dnů
		24 h	amikacin 25-30 mg/kg	
komplikované infekce v intraabdominální oblasti, v kombinaci s metronidazolem (alternativa ampicilinu/sulbaktamu)	cefepim 1-2 g + metronidazol 500 mg	8 h	cefepim 3-6 g	7-10 dnů
		6 h	metronidazol 2 g	
komplikované infekce močových cest	2 g	12 h	4 g	7-10 dnů

Vysvětlivky:

¹ u závažných infekcí nitrožilně.

11.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ve věku ≥ 1 měsíc¹

Onemocnění	Celková denní dávka ²	Interval	Délka podání
počáteční léčba febrilní neutropénie	150 mg/kg/d	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	\geq 10 dnů
pneumonie u cystické fibrózy			
závažné infekce včetně pneumonie	100 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	7-10 dnů
středně závažné infekce	60 mg/kg/d		
počáteční léčba celkových infekcí, nelze-li vyloučit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , v kombinaci s amikacinem	cefepim 100 mg/kg/d + amikacin 25-30 mg/kg/d	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak \geq 10 dnů)
		24 h	

Vysvětlivky:

¹ podrobné indikace pro případné použití cefepimu, a výběr kombinací s jinými antibiotiky, viz **Tab. 11.3.** s přiměřeně upravenými dávkami pro děti;

² u závažných infekcí nitrožilně; dávky a intervaly podávání u novorozenců liší, viz **Tab. 11.2.**

11.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min je dávka a interval podávání cefepimu beze změny, při $Cl_{cr} < 60$ - ≥ 30 ml/min se podává 1 g (u závažných a pseudomonádových infekcí 2 g) každých 12 h, při $Cl_{cr} < 30$ - ≥ 10 ml/min se podává 500 mg každých 24 h, u závažných a pseudomonádových infekcí 1 g každých 24 h, při $Cl_{cr} < 10$ ml/min se podává 500 mg -1 g každých 24 h.

11.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

11.7. Lékové interakce

Nejsou uvedeny.

CEFALOSPORINY S PROTISTAFYLOKOKOVÝM ÚČINKEM

12. ceftarolin (parenterální)

Spektrum účinku

In vitro je účinný na *Staphylococcus aureus* (včetně MRSA, kmenů rezistentních na meticilin/oxacilin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, viridující streptokoky, *Haemophilus influenzae* a některé gramnegativní střevní tyčky.

12.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa oxacilinu (nebo flukloxacilinu) ¹	u komplikovaných infekcí kůže a kožních struktur (včetně infekcí způsobených MRSA)
	alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu	u komunitních pneumonií ²

Vysvětlivky:

¹ pro přecitlivělost k penicilinům nebo rezistenci původce k oxacilinu;

² s výjimkou infekcí způsobených kmeny MRSA nebo *Streptococcus pneumoniae* necitlivými k penicilinu.

12.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí ≥ 40 kg	600 mg každých 12 h, závažné infekce 600 mg každých 8 h, viz Tab. 12.3.	
	Děti	≥ 2 roky- < 40 kg	12 mg/kg každých 8 h, nejvýše 400 mg, viz Tab. 12.4.
		≥ 2 měsíce - <2 roky	8 ¹ mg/kg každých 8 h
		< 2 měsíce	6 ¹ mg/kg každých 8 h
Způsob podání	nitrožilní infuzí po dobu 1 h ¹ , při 8 h intervalu po dobu 2 h.		
Interval	12 h (8 h).		
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 12.3., 12.4.		

Vysvětlivky:

¹ až 10 mg/kg každých 8 h u komplikovaných infekcí.

12.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval ¹	Celková denní dávka	Délka podání
komplikované infekce kůže a kožních struktur (včetně infekcí způsobených MRSA) (alternativa oxacilinu nebo flukloxacilinu)	600 mg	12 (8) h ³	1,2-(1,8) g	7-14 dnů
komunitní pneumonie ² (alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu)				5-7 dnů

Vysvětlivky:

¹ velmi závažné infekce 8 h;

² s výjimkou infekcí způsobených kmeny MRSA nebo *Streptococcus pneumoniae* necitlivými k penicilinu;

³ nitrožilní infuzí po dobu 60', při podání každých 8 h po dobu 2 h.

12.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval ¹	Celková denní dávka	Délka podání
komplikované infekce kůže a kožních struktur (včetně infekcí způsobených MRSA) (alternativa oxacilinu nebo flukloxacilinu)	6-12 mg/kg ^{3,4}	12-(8)h	12-36 mg/kg/d ^{3,4}	7-14 dnů
komunitní pneumonie ² (alternativa cefotaximu nebo ceftriaxonu)				5-7 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ velmi závažné infekce 8 h;
- ² s výjimkou infekcí způsobených kmeny MRSA nebo *Streptococcus pneumoniae* necitlivými k penicilinu;
- ³ velikost dávky podle věku, viz Tab. 12.2.;
- ⁴ nitrožilní infuzí po dobu 60', při podání každých 8 h po dobu 2 h.

12.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při $Cl_{cr} > 50$ ml/min je dávka a interval podávání ceftarolinu beze změny, při $Cl_{cr} \leq 50 \rightarrow 30$ ml/min se podává 400 mg i. v. každých 12 h, při $Cl_{cr} \leq 30 \rightarrow 15$ se podává 300 mg i. v. každých 12 h, při $Cl_{cr} \leq 30 \rightarrow 15$ se podává 300 mg i. v. každých 12 h (u závažných infekcí 400 mg i. v. každých 12 h), při $Cl_{cr} < 15$ ml/min a po hemodialýze se podává 200 mg každých 12 h.

12.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

12.7. Lékové interakce

Podle výrobce nebyly studie lékových interakcí prováděny. Ceftarolin neinhibuje ani neindukuje cytochrom P450.

13. cefiderokol (parenterální)

Spektrum účinku

Cefiderokol je účinný proti gramnegativním tyčkám z čeledi *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp, *Serratia* spp.) včetně kmenů multirezistentních v důsledku produkce širokospektrých β -laktamáz, karbapenemáz, hyperprodukce efluxových pump nebo ztráty porinů. *In vitro* jsou citlivé mnohé nefermentující gramnegativní tyčky jako *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* komplex, *Burkholderia cepacia* komplex, *Stenotrophomonas maltophilia*. Breakpointy jsou stanoveny pro *Enterobacterales* a ze skupiny nefermentujících tyček pouze pro *Pseudomonas aeruginosa*. Není účinný proti grampozitivním kokům a anaerobům.

13.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa jiných antibiotik nebo kombinací antibiotik s inhibítorem při multirezistenci původce	u infekcí způsobených multirezistentními kmeny <i>Enterobacterales</i> nebo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové - komplikované infekce močových cest

13.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 18 let	6 g denně rozděleně do 3 dávek každých 8 h, viz Tab. 13.3.
	Děti < 18 let	použití není schváleno
Maximální dávka		2 g každých 8 h.
Způsob podání		nitrožilně (infuze po dobu 3 h).
Interval		8 h.
Délka podání		dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 13.3.

13.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých ve věku ≥ 18 let

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka ²	Interval	Celková denní dávka	Délka podání ³
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové	2 g	8 h	6 g	7- ≥ 10 dnů
- komplikované infekce močových cest				7-10 dnů

Vysvětlivky:

- 1 způsobené gramnegativními tyčkami z čeledi *Enterobacterales* nebo druhem *Pseudomonas aeruginosa* není-li jiná volba pro multirezistenci původce;
- 2 nitrožilní infuzí po dobu 3 h;
- 3 řídí se podle odpovědi na léčbu.

13.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí < 18 let

Použití není schváleno.

13.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Funkce ledvin CrCl < 90ml/min ¹	Dávka	Frekvence
méně závažná porucha funkce ledvin (CrCl ≥ 60 až < 90ml/min)	2 g	každých 8 h
středně závažná porucha funkce ledvin (CrCl ≥ 30 až < 60ml/min)	1,5 g	
závažná porucha funkce ledvin (CrCl ≥ 15 až < 30ml/min)	1 g	
terminální fáze renálního onemocnění (CrCl < 15ml/min) pacienti na intermitentní hemodialýze ²	0,75 g	každých 12 h

Vysvětlivky:

- 1 vypočteno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce;
- 2 cefiderokol se eliminuje hemodialýzou, proto v den, kdy hemodialýza probíhá, se cefiderokol podá co nejdříve po dokončení hemodialýzy.

13.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny [22].

13.7. Interakce

Výrobce cefiderokolu v Evropě uvádí, že v podmínkách *in vitro* cefiderokol indukuje CYP3A4. Z toho důvodu může dojít ke zvýšení metabolismu souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4, což může vést ke snížené systémové expozici těchto léčivých přípravků. Pokud se cefiderokol podává souběžně se substráty CYP3A4, mají být pacienti sledováni z hlediska snížené účinnosti souběžně podaného léku. Jelikož je indukce CYP3A4 cefiderokolem v podmínkách *in vitro* zprostředkována PXR (Pregnane Xenobiotic Receptors), ostatní proteiny indukovatelné PXR mohou být též indukovány, např. skupina CYP2C a PgP. Klinická relevance této indukce není známa. Z toho důvodu mají být pacienti sledováni z hlediska snížené účinnosti souběžně podaného léku, pokud se cefiderokol podává souběžně se substráty skupiny CYP2C nebo PgP [22]. Výrobce cefiderokolu v USA popírá, že by tento byl iduktorem nebo inhibitem CYP3A4 [21] a žádné klinicky významné interakce cefiderokolu neuvádí. Webový portál Drugs.com interaction checker [31] uvádí, že cefiderokol může snižovat plazmatické koncentrace i účinek ethinyl-estradiolu (kontraseptivum), fentanyl, oxykodonu a dalších substrátů CYP3A4. Cefiderokol údajně může snížit práh pro vznik křečí při současném podávání léků, které křeče mohou vyvolávat, jako je například teofylin, tramadol

nebo iopamidol podaný intratekálně. Teoreticky by cefiderokol ve vzácných případech mohl zvýšit účinek warfarinu. Webový portál Medscape interaction checker [31] žádnou z výše uvedených interakcí neuvádí.

Ve studii u 13 zdravých dobrovolníků Katsube et al [24] cefiderokol klinicky nevýznamně zvýšil maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu o 28 % (12-46 % na 95 % hladině spolehlivosti) a plochu pod křivkou plazmatických koncentrací rosuvastatinu o 21 % (8-35 % na 95 % hladině spolehlivosti), farmakokinetické vlastnosti furosemidu ani metforminu cefiderokol neovlivnil.

14. ceftazidim/avibaktam (parenterální)

Kombinace ceftazidimu a inhibitoru β -laktamázy avibaktamu

Spektrum účinku

Ceftazidim/avibaktam je účinný proti gramnegativním tyčkám z čeledi *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp, *Serratia* spp.) včetně kmenů multirezistentních v důsledku produkce širokospektrých β -laktamáz, karbapenemáz typu KPC nebo většiny oxacilináz včetně OXA-48 (nikoli však metalobetalaktamáz) a hyperprodukce enzymu AmpC. *In vitro* jsou kromě *Pseudomonas aeruginosa* citlivé další nefermentující gramnegativní tyčky. Ceftazidim/avibaktam neúčinkuje proti grampozitivním kokům a anaerobům. Breakpointy jsou stanoveny pro *Enterobacterales* a ze skupiny nefermentujících tyček pouze pro *Pseudomonas aeruginosa*.

14.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa jiných antibiotik nebo kombinací antibiotik s inhibitorem při multirezistenci původce	u infekcí způsobených multirezistentními kmeny <i>Enterobacterales</i> nebo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : - komplikované nitrobřišní infekce - nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové - komplikované infekce močových cest

14.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí \geq 18 let	2,5 g ¹ každých 8 h, viz. Tab. 14.3.	
	Děti	3 - 6 měsíců	40 mg/kg ² + 10 mg/kg ³
		6 měsíců - < 18 let	50 mg/kg ² + 10 mg/kg ³ , nejvýše 2,5g ¹ , viz Tab. 14.4.
Maximální dávka	není stanovena.		
Způsob podání	nitrožilně (infuze po dobu 2 h).		
Interval	8 h.		
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz 14.3., 14.4.		

Vysvětlivky:

- ¹ 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu;
- ² ceftazidim;
- ³ avibaktam.

14.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých ve věku \geq 18 let

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka ²	Interval	Celková denní dávka	Délka podání ³
- komplikované nitrobřišní infekce	2,5 g ⁴	8 h	6 g	7- \geq 10 dnů
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové				7-10 dnů
- komplikované infekce močových cest				

Vysvětlivky:

- 1 způsobené gramnegativními tyčkami z čeledi *Enterobacterales* nebo druhem *Pseudomonas aeruginosa*, není-li jiná volba pro multirezistenci původce;
- 2 nitrožilní infuzí v délce 2 h;
- 3 řídí se podle odpovědi na léčbu;
- 4 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu.

14.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ve věku 6 měsíců - < 18 let

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka ^{2,3}	Interval	Celková denní dávka	Délka podání ⁴
- komplikované nitrobršší infekce	40-50 mg/kg ⁵ +10 mg/kg mg/kg ⁶	8h	120-150 mg/kg/d ⁵ + 30 mg/kg/d ⁶	7-≥10 dnů
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové				7-10 dnů
- komplikované infekce močových cest ^{''}				

Vysvětlivky:

- 1 způsobené gramnegativními tyčkami z čeledi *Enterobacterales* nebo druhem *Pseudomonas aeruginosa* není-li jiná volba pro multirezistenci původce;
- 2 velikost dávky podle věku, viz **Tab. 14.2.**;
- 3 nitrožilní infuzí v délce 2 h;
- 4 řídí se podle odpovědi na léčbu;
- 5 ceftazidim;
- 6 avibaktam.

14.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s méně závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl > 50 – ≤ 80 ml/min) není nutná úprava dávkování [8].

Tab. 14.5.3. uvádí doporučené úpravy dávkování u dospělých s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min.

Tabulka 14.5.1. Doporučená dávka u dospělých s odhadovanou CrCl¹ ≤ 50 ml/min

Odhadovaná CrCl ¹ (ml/min)	Dávka ceftazidimu/avibaktamu ^{2,3}	Frekvence
31-50	1 g ⁴ /0,25 g ⁵	každých 8 h
16-30	0,75 g ⁴ /0,1875 g ⁵	každých 12 h
6-15		každých 24 h
terminální stadium onemocnění ledvin včetně pacientů na hemodialýze ⁶		každých 48 h

Vysvětlivky:

- 1 odhadovaná CrCl za použití Schwartzova vzorce;
- 2 doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování;
- 3 doba infúze je vždy 2 h;
- 4 ceftazidim;
- 5 avibaktam;
- 6 dávky se podávají po dokončení dialýzy, ceftazidim a avibaktam lze hemodialýzou odstranit.

Tabulka 14.5.2. Doporučená dávka u dětí ve věku 2-18 let s odhadovanou CrCl¹ ≤ 50 ml/min

Odhadovaná CrCl ¹ (ml/min)	Dávka ceftazidimu/avibaktamu ^{2,3}	Frekvence
31-50	25 mg/kg ⁴ + 6,25 mg/kg ⁵ (maximálně 1 g ⁴ /0,25 g ⁵)	každých 8 h
16-30	0,75 g ⁴ /0,1875 g ⁵	každých 24 h
6-15	18,75 mg/kg + 4,75 mg/kg (maximálně 0,75 g ⁴ /0,1875 g ⁵)	
terminální stadium onemocnění ledvin včetně pacientů na hemodialýze ⁶		

Vysvětlivky:

- ¹ odhadovaná CrCl za použití Schwartzova vzorce;
- ² doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování;
- ³ doba infúze je vždy 2 h;
- ⁴ ceftazidim;
- ⁵ avibaktam;
- ⁶ dávky se podávají po dokončení dialýzy, ceftazidim a avibaktam lze hemodialýzou odstranit.

Tabulka 14.5.3. Doporučená dávka u dětí ve věku < 2 roky let s odhadovanou CrCl¹ ≤ 50 ml/min

Věková skupina	Odhadovaná CrCl ¹ (ml/min)	Dávka ceftazidimu/avibaktamu ^{2,3}	Frekvence
3 až < 6 měsíců	31-50	20 mg/kg ⁴ + 5 mg/kg ⁵	každých 8 hodin
6 měsíců až < 2 roky		25 mg/kg ⁴ + 6,25 mg/kg ⁵	
3 až < 6 měsíců	16 až 30	15 mg/kg ⁴ + 3,75 mg/kg ⁵	každých 12 hodin
6 měsíců až < 2 roky		18,75 mg/kg ⁴ + 4,7 mg/kg ⁵	
< 2 roky	< 16 ml/min/1,73 m ²	není dostatek informací	

Vysvětlivky:

- ¹ odhadovaná CrCl za použití Schwartzova vzorce;
- ² doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování;
- ³ doba infúze je vždy 2 h;
- ⁴ ceftazidim;
- ⁵ avibaktam.

14.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

14.7. Interakce

Avibaktam je v podmínkách in vitro substrátem pro transportéry OAT1 a OAT3, které mohou přispívat k aktivnímu příjmu avibaktamu z krve, a tedy ovlivnit jeho exkreci. Probenecid (účinný inhibitor OAT) inhibuje tento příjem v podmínkách in vitro o 56 až 70 % a z tohoto důvodu má potenciál měnit eliminaci avibaktamu. Přestože nebyla provedena klinická studie interakce avibaktamu a probenecidu, souběžné podávání avibaktamu a probenecidu se nedoporučuje.

Avibaktam neprokázal in vitro žádnou významnou inhibici enzymů cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách in vitro žádnou indukci cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim neinhibují v klinicky relevantním rozsahu expozic hlavní renální nebo jaterní transportéry a z tohoto důvodu je potenciál interakce prostřednictvím tohoto mechanismu považován za nízký.

Klinické údaje prokázaly, že neexistuje interakce mezi ceftazidimem a avibaktamem a mezi ceftazidimem/avibaktamem a metronidazolem.

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxicými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin. Chloramfenikol je v podmínkách *in vitro* antagonistou ceftazidimu a dalších cefalosporinů. Klinická relevance tohoto poznatku není známa, ale vzhledem k možnosti antagonismu v podmínkách in vivo se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat.

15. ceftolozan/tazobaktam (parenterální)

Kombinace ceftolozanu a inhibitoru β -laktamázy ceftazidimu.

Spektrum účinku

Ceftolozan/tazobaktam je účinný proti gramnegativním tyčkám z čeledi *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) a proti *Pseudomonas aeruginosa*, včetně některých multirezistentních kmenů. Ceftolozan vazbou na specifické PBP inhibuje syntézu buněčné stěny, zatímco tazobaktam inaktivuje produkci širokospektrých β -laktamáz třídy A (CTM-X, SHV a TEM). Breakpointy jsou stanoveny pouze pro *Enterobacterales* a *Pseudomonas aeruginosa*.

15.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativa jiných antibiotik nebo kombinací antibiotik s inhibitorem při multirezistenci původce	u infekcí způsobených multirezistentními kmeny <i>Enterobacterales</i> nebo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : - komplikované nitrobřišní infekce (v kombinaci s metronidazolem) - nosokomiální pneumonie, včetně ventilátorové - komplikované infekce močových cest

15.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí ≥ 18 let	1,5 g ¹ , závažnější infekce 3 g ² , viz Tab. 15.3.
	Děti < 18 let	použití není schváleno.
Maximální dávka	není stanovena.	
Způsob podání	nitrožilně (infuze po dobu 1 h).	
Interval	8 h.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 15.3.	

Vysvětlivky:

- 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu;
- 2 g ceftolozanu a 1 g tazobaktamu.

15.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých ve věku ≥ 18 let

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka ²	Interval	Celková denní dávka	Délka podání ³
- komplikované nitrobřišní infekce, v kombinaci s metronidazolem ⁴	1,5 g ⁵	8 h	4,5 g ⁷	7- \geq 10 dnů
- komplikované infekce močových cest				7-10 dnů
- nosokomiální pneumonie, včetně ventilátorové	3 g ⁶		9 g ⁷	7- \geq 10 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ způsobené gramnegativními tyčkami z čeledi *Enterobacterales* nebo druhem *Pseudomonas aeruginosa* není-li jiná volba pro multirezistenci původce;
- ² nitrožilní infuzí po dobu 1 h;
- ³ řídí se podle odpovědi na léčbu;
- ⁴ metronidazol 500 mg každých 6 h po dobu 7- \geq 10 dnů;
- ⁵ 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu;
- ⁶ 2 g ceftolozanu a 1 g tazobaktamu;
- ⁷ kombinace ceftolozan/tazobaktam.

15.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí < 18 let

Použití není schváleno.

15.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s méně závažnou poruchou funkce ledvin (odhadnutá clearance kreatininu [CrCL] > 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze se dávka upravuje podle doporučení v **Tab. 15.5.1**.

Tabulka 15.5.1 Doporučená intravenózní dávka kombinace ceftolozan/tazobaktam u pacientů s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min [9]

Odhadovaná CrCL (ml/min) ¹	Komplikované intraabdominální infekce, komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida ²	Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové ²
30 - 50	500 mg ³ /250 mg ⁴ každých 8 hodin	1 g ³ /0,5 g každých 8 hodin
15 - 29	250 mg ³ /125 mg ⁴ i.v. každých 8 hodin	500 mg ³ /250 mg ⁴ každých 8 hodin
terminální stadium renálního onemocnění, pacient na hemodialýze	úvodní dávka 500 mg ³ /250 mg ⁴ následovaná za 8 hodin udržovací dávkou 100 mg ³ /50 mg ⁴ , podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období (ve dnech, kdy pacient podstupuje hemodialýzu, se dávka podá co nejdříve po ukončení hemodialýzy).	úvodní dávka 1,5 g ³ /0,75 g ⁴ následovaná za 8 hodin udržovací dávkou 300 mg ³ /150 mg ⁴ , podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období (ve dnech, kdy pacient podstupuje hemodialýzu, se dávka podá co nejdříve po ukončení hemodialýzy).

Vysvětlivky:

- ¹ CrCL odhadovaná pomocí vzorce podle Cockcrofta a Gaulta;
- ² všechny dávky kombinace ceftolozan/tazobaktam se podávají intravenózně po dobu 1 hodiny a jsou doporučené pro všechny indikace. Délka léčby, viz **Tab. 15.3.**;
- ³ ceftolozan;
- ⁴ tazobaktam.

15.6. Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

15.7. Interakce

Podle údajů získaných v in vitro a in vivo studiích se neočekávají žádné významné interakce léčivých přípravků mezi ceftolozanem/tazobaktamem a substráty, inhibitory a induktory enzymů cytochromu P450 (CYP). Léčivé látky, které inhibují transportéry OAT1 nebo OAT3 (např. probenecid) mohou zvýšit plazmatické koncentrace tazobaktamu.

LITERATURA

1. **Andes DR, Craig WA.** Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and practice of infectious diseases. 7th ed., místo vydání: Churchill Livingstone Elsevier, 2010, s. 323-336.
2. **Bartlett, JG.** John Hopkins ABX Guide [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A_
3. **Baxter K, Preston CL.** Stockley's drug interactions. 10th ed., místo vydání: **Pharmaceutical Press 2013.**
4. **Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's pediatric antimicrobial therapy 2014. 20th ed., místo vydání: American Academy of Pediatrics 2014.
5. **Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD.** The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients. J Emerg Med. 2012; 42(5): 612-620.
6. **CDC.** Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR* 2012; 61(31); 590-594. Dostupný též z WWW: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm>.

7. **CLSI.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty- fifth informational supplement. CLSI Document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2015.
8. **EPAR** – product information: Zavicefta (ceftazidim a avibaktam), Pfizer, 2021; webové stránky Evropské agentury pro léčivé přípravky. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_cs.pdf
9. **EPAR** – product information: Zerbaxa (ceftolozan a tazobaktam), Merck Sharp & Dohme 2021; webové stránky Evropské agentury pro léčivé přípravky. <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
10. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, valid from 2022-01-01 [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, český překlad dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/tabulky-breakpointu-eucast>.
11. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** EUCAST guidance documents in susceptibility testing. Oral cephalosporines and *Enterobacteriaceae* breakpoints (14.7.2020). [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/guidance_documents/, český překlad dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/dalsi-dokumenty-s-pokyny-pri-testovani-citlivosti-eucast>.
12. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Cefiderocol. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
13. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Cefotaxime. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
14. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Ceftaroline. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
15. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Ceftazidime. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
16. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Ceftazidime-avibactam. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
17. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Ceftolozane-tazobaktam. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
18. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rationale Documents. Cefuroxime. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
19. **ECDC.** European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020. [on-line]. Dostupný z WWW: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
20. **FDA Label Information.** Fetcroja (cefiderocol), Shionogi INC, 11/2021. Dostupný na WWW: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209445s004lbl.pdf
21. **Fetcroja (cefiderocol).** Shionogi B.V., 2022; webové stránky Evropské agentury pro léčivé přípravky: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_cs.pdf
22. **INFOFARM.** Kompendium lékových interakcí INFOFARM, verze 2022.
23. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.
24. **Katsube T, Miyzaki S, Narukawa Y, et al:** Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jul;74(7):931-938.
25. **Národní referenční laboratoř pro antibiotika.** Státní zdravotní ústav Praha. Surveillance antibiotické rezistence [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/surveillance-atb-rezistence-1>, vstup 10.3.2022.

26. **NICE. National Institute for Health and Care Experience.** Antimicrobial stewardship. Dostupný na WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardship/products?Status=Published>, vstup 20.2.2022.
 27. **Reese RE, Betts RF.** The cephalosporins. In Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds): Reese and Betts a practical approach to infectious diseases. 5th ed., místo vydání: Lippincott Williams & Wilkins 2003, s. 1020-1042.
 28. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
 29. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, místo vydání: Wolters Kluwer, 2013.
 30. **Webový portál Drugs.com,** Drug interaction checker: www.drugs.com
 31. **Webový portál Medscape,** Drug interaction checker: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 32. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
-

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

členové SKAP (od r. 2020, v abecedním pořadí): Milada Halačová, Jiří Marek, Vilma Marešová, Otakar Nyč, Lucie Pokludová, Michal Prokeš, Marek Štefan, Jan Švihovec, Milan Trojánek, Pavla Urbášková, Zuzana Vančíková, Helena Žemličková

Datum poslední revize: září 2022