

PENICILINY

ÚVOD

Správná praxe v používání antibiotik předpokládá přesné vymezení jejich indikačního prostoru a správného dávkování ve [prospěch účinné, klinicky i epidemiologicky bezpečné léčby. Základní podmínkou pro cílený výběr antibiotika volby je průkaz původce infekce, který předpokládá dobrou spolupráci ošetřujícího lékaře s příslušnou mikrobiologickou laboratoří. Předložený text, zaměřený na volbu penicilinů pro léčbu příslušných komunitních a nozokomiálních infekcí v České republice, je výsledkem mezioborového konsensu. Opírá se o relevantní farmakokinetické údaje [10,25] a o aktuální stav rezistence nejvýznamnějších původců infekcí v ČR, u nichž použití penicilinů připadá do úvahy [11,26], a které jsou získány akreditovaným postupem podle standardních metodik [9,12]. V textu jsou jen stručné zmínky o všeobecně platných omezeních léčby peniciliny (lékové interakce, snížení dávek při alteraci funkce ledvin či jater) [5,10]. Podrobné informace, stejně jako nežádoucí účinky, je v případě potřeby nutno vyhledat v relevantním zdroji, např. v databázi léčiv SÚKL [30]. Návodů k použití penicilinů vycházejí z renomovaných zdrojů pro [4,6,14-18,20,22,25,27,28,31], a pro přehlednost a snadné použití jsou zpracovány tabulkovou formou. Tabulky vymezují indikace volby a indikace alternativní, obvyklé dávkování u dospělých, dětí a novorozenců ve formě jednotlivých a celkových denních dávek, způsob podání, interval a délku podávání. Pro některé specifické indikace je uveden zdroj primární informace [1,2,3,7,8,19,21,23,24,29,32,33].

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Peniciliny jsou nejdéle používaná antibiotika, která spolu s cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy patří do skupiny β -laktamových antibiotik. Jejich klasifikace (tabulka 1) je založena na farmakologických vlastnostech jednotlivých přípravků a zejména na jejich antibakteriální aktivitě, která se mezi jednotlivými skupinami penicilinů může překrývat. Penicilinová antibiotika stále patří k lékům volby u příslušných komunitních i nozokomiálních infekcí různého stupně závažnosti, způsobených řadou grampozitivních nebo gramnegativních, aerobních i anaerobních bakteriálních původců. Vyznačují se výhodnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi, nízkým výskytem nežádoucích účinků a dobrou snášenlivostí. Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky jsou reakce přecitlivělosti k penicilinům, zahrnující škálu příznaků od vyrážky až po vzácně se vyskytující, nicméně život ohrožující anafylaktický šok.

Před několika lety byl přehodnocen význam penicilinu v léčbě pneumonií způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* [12]. Bylo zjištěno, že penicilin v příslušných dávkách je lékem volby pro pneumokokové pneumonie způsobené kmeny s MIC penicilinu < 4 mg/l, tudíž celkem pro 96 % ze všech pneumokokových pneumonií v ČR [26].

MECHANISMUS ÚČINKU

Peniciliny, stejně jako ostatní β -laktamová antibiotika, inhibují syntézu buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (penicillin-binding proteins, PBP), které katalyzují transpeptidázové a karboxypeptidázové reakce při stavbě buněčné stěny. Důsledek vazby β -laktamových antibiotik na PBP je vytvoření osmoticky nestabilních bakterií, které podléhají lýze.

REZISTENCE

Rezistenci k penicilinům (a k ostatním β -laktamům) způsobují tři hlavní mechanismy:

- 1) změna PBP, která znemožní jejich vazbu s peniciliny,
- 2) produkce specifických inaktivujících enzymů,
- 3) snížená schopnost penicilinů dosáhnout PBP v důsledku změny permeability stěny nebo efluxu.

Grampozitivní bakterie jsou k penicilinům nejčastěji rezistentní v důsledku mutace vedoucí k produkci změněných PBP, nebo zisku genů pro produkci atypických PBP (např. "mozaikové geny" pneumokoků získané horizontálním přenosem od komenzálních viridujících streptokoků, nebo zisku genu *mecA* u stafylokoků).

Kmeny *Staphylococcus aureus* rezistentní k oxacilinu v důsledku přítomnosti *mecA* genu, které se označují jako MRSA (meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), jsou současně rezistentní ke všem penicilinovým antibiotikům.

Gramnegativní bakterie uplatňují obvykle současně více mechanismů rezistence, nejčastěji v kombinaci s produkcí nejrozličnějších β -laktamáz. Specifické β -laktamázy se od sebe odlišují substrátovou specifitou, 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). Dereprese nebo hyperprodukce přirozeně se vyskytujících enzymů AmpC uděluje vysoký stupeň rezistence i ke kombinacím penicilinů s inhibitory β -laktamázy. Všechny tyto enzymy jsou obvykle kódovány na genech zprostředkovaných plazmidy a jsou schopny se velmi rychle šířit i mezi různými druhy gramnegativních tyčků.

Vzestup a šíření antibiotické rezistence závisí zejména na způsobu zacházení s antibiotiky v dané geografické lokalitě. Země s celkově nízkou spotřebou antibiotik, které současně preferují používání základních penicilinů, mají celkově velmi nízkou frekvenci výskytu antibiotické rezistence.

Tabulka 1. Přehled skupin a forem penicilinů (ATC¹ J01C), registrovaných v ČR [30].

Název lékové skupiny	ATC skupina	Generický název	Forma
peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem, citlivé k účinku β -laktamáz	J01CE01	benzylpenicilin	i.v.
	J01CE09	prokain benzylpenicilin	i.m.
	J01CE08	benzatin-benzylpenicilin	i.m.
peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem, citlivé k účinku β -laktamáz, acidostabilní	J01CE02	penicilin V (fenoxymetylpenicilin)	p.o.
peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem	J01CA01	ampicilin	i.v.
	J01CA04	amoxicilin	p.o., i.v.
	J01CA08	pivmecilinam (mecilinam)	p.o.
kombinace penicilinů s inhibitory β -laktamáz	J01CR01	ampicilin/sulbaktam	i.v.
	J01CR02	amoxicilin/klavulanová kyselina	p.o., i.v.
	J01CR05	piperacilin/tazobaktam	i.v.
peniciliny rezistentní k penicilináze (isoxazolylpeniciliny)	J01CF04	oxacilin	i.v.
	J01CF05	flukloxacilin	p.o., i.v.

Vysvětlivky:

¹ ATC Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

1. benzylpenicilin (parenterální)

(penicilin G)

ATC skupina J01CE01

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β -laktamáz.

Spektrum účinku

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus agalactiae*, streptokoky ze skupin C a G, viridující streptokoky, *Streptococcus pneumoniae*, *Aerococcus sanguinicola*, *Aerococcus urinae*, *Staphylococcus aureus* a *Neisseria gonorrhoeae* neprodukující β -laktamázu, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix* spp., *Bacillus anthracis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella canis*, *Kingella kingae*, anaerobní koky, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces israelii* a další aktinomycety, orofaryngeální kmeny bakteroidů, *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*.

Účinnost na enterokoky je střední, synergická kombinace s aminoglykosidy působí stafylokoky a streptokoky letálně a využívá se při léčbě endokarditid.

Rezistentní jsou producenti β -laktamáz, dále gramnegativní střevní a nefermentující tyčky, *Bacteroides fragilis* a některá klostridia.

1.1. Indikace

Indikace volby ¹	Indikace alternativní	
pneumokoková pneumonie ²	alternativa ampicilinu	u enterokokové endokarditidy (v kombinaci s aminoglykosidy)
závažné celkové infekce (bakterémie, meningitida, endokarditida) způsobené citlivými druhy bakterií ^{1,2}	alternativa ceftriaxonu/cefotaximu	u neuroboreliózy
streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání se závažným průběhem (erysipel, impetigo, krepitující celulitida, myositida, gangréna) ²		
aktinomykóza		
neurosyfilis, kongenitální syfilis		
profylaxe novorozenecké sepse způsobené <i>Streptococcus agalactiae</i>		

Vysvětlivky:

- benzylpenicilin (penicilin G) je antibiotikem první volby pro infekce invazivními bakteriemi, které jsou (se vzácnými výjimkami) trvale citlivé k nízkým koncentracím penicilinu (MIC < 0,125 mg/l): *Neisseria meningitidis* (meningokok), β -hemolytické streptokoky sk. A (*Streptococcus pyogenes*), B (*Streptococcus agalactiae*), C, G, většina viridujících streptokoků, *Bacillus anthracis*, *Pasteurella* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Leptospira interrogans*, *Treponema pallidum*, *Streptobacillus moniliformis*, nesporulující anaeroby (s výjimkou *Bacteroides* spp.);
- Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) v příslušných dávkách je lékem volby pneumokokové pneumonie způsobené kmeny s MIC penicilinu ≤ 2 mg/l a pro klostridiové infekce, v kombinaci s gentamicinem je lékem volby pro infekční endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a alternativou ampicilinu u enterokokové endokarditidy (viz **Tab. 1.3.**).

1.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	1-5 MIU každých 4-6 h
	Děti > 1 měsíc	25-50-(100) kIU/kg každé 4-6 h
	Novorozenci	viz Tab. 1.5.1. a 1.5.2.
Způsob podání	nitrožilně; pokud jedna dávka je rovna nebo vyšší než 3 MIU (u dětí 50 kIU), aplikuje se ve 30 minutové nitrožilní infuzi, výjimečně nitrosvalově	
Interval	dospělí a děti ≥ 1 měsíc věku obvykle 4-6 h, novorozenci viz Tab. 1.5.1, 1.5.2.	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 1.3., 1.4., 1.5.1., 1.5.2.	

1.3. 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
pneumokoková pneumonie (MIC < 0,5 mg/l)	2 MIU	6 h	8 MIU	5-7 dnů
pneumokoková pneumonie (MIC 1 mg/l)	2 MIU	4 h	12 MIU	7-10 dnů
	nebo 4 MIU	6 h	16 MIU	
pneumokoková pneumonie (MIC 2 mg/l)	4 MIU	4 h	24 MIU	
meningitida nebo bakterémie způsobená meningokoky, pneumokoky (MIC < 0,125 mg/l) nebo <i>Streptococcus agalactiae</i>	3-4 MIU	4-6 h	18-24 MIU	10 -14 dnů
celkové infekce způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Pasteurella multocida</i> (monoinfekce, β -laktamáza negativní)	3-4 MIU	4-6 h	18-24 MIU	7-10 dnů
závažné celkové infekce způsobené <i>Leptospira interrogans</i>	1 MIU-1,5 MIU	4-6 h	6 MIU	5-7 dnů
bakterémie, myositida, nekrotizující fasciitida, Plaut-Vincentova angína (nekrotizující stomatitida) způsobená β -hemolytickými streptokoky nebo nesporulujícími anaeroby	penicilin 4 MIU + klindamycin ^{2,3} 900 mg i.v.	4 h	24 MIU	10-14 dnů
		8 h	2,7 g	
klostridiová gangréna, nekrotizující fasciitida, krepitující celulitida včetně dalších závažných infekcí způsobených <i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin 4 MIU + klindamycin ^{2,4} 900 mg i.v.	4 h	24 MIU	10-14 dnů
		8 h	2,7 g	
endokarditida způsobená pneumokoky	2-3 MIU	4-6 h	12-18 MIU	4 týdny
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky nebo <i>Streptococcus agalactiae</i> (MIC < 0, 5 mg/l)	penicilin 2-3 MIU +/- gentamicin ⁶ 3 mg/kg	4 h	12-18 MIU	4 týdny ⁵
		24 h ⁷	3 mg/kg/d	2 týdny
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC 0,5 mg/l)	penicilin 3 MIU + gentamicin ⁶ 3 mg/kg	4 h	18 MIU	4 týdny
		24 h ⁷	3 mg/kg/d	2 týdny
endokarditida způsobená enterokoky ^{8,9} (alternativa ampicilinu)	penicilin 4-5 MIU + gentamicin ¹⁰ 3 mg/kg	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
		24 h ⁷	3 mg/kg/d	
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC > 0,5 - \leq 4 mg/l) (alternativa ampicilinu) ⁹	penicilin 4-5 MIU + gentamicin ¹⁰ 3 mg/kg	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
		24 h ⁷	3 mg/kg/d	2 týdny
endokarditida způsobená <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2-3 MIU	4 h	12-18 MIU	4-6 týdnů
endokarditida způsobená <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	penicilin 600 KIU + gentamicin 3 mg/kg	6 h	2,4 MIU	4-6 týdnů
		24 h ⁷	3 mg/kg/d	1 týden
aktinomykóza	2-3 MIU	4-6 h	10-20 MIU	2-6 týdnů ¹¹
neurosyfilis	3-4 MIU	4 h	18-24 MIU	10-14 dnů
profylaxe novorozenecké sepse způsobené <i>Streptococcus agalactiae</i> ¹²	první dávka 5 MIU, pak 2,5-3 MIU	6 h	10-12 MIU	do porodu
neuroborelióza (alternativa ceftriaxonu/cefotaximu)	3-4 MIU	4 h	18-24 MIU	10-14 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ vyšší dávky kontinuální infuzí;
- ² inhibice toxinů produkovaných *Streptococcus pyogenes*;
- ³ anaerobní koky mohou být ve směsi s jinými anaeroby, klindamycin zde rozšiřuje spektrum penicilinu;
- ⁴ nebo metronidazol 500 mg i.v. každých 6 h;
- ⁵ s výjimkou *Str. agalactiae* u kmenů inhibovaných MIC penicilinu < 0,5 mg/l postačuje k léčbě samotný penicilin;
- ⁶ synergii penicilinu s gentamicinem lze očekávat pouze u kmenů které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC < 256 mg/l);
- ⁷ lze podat v jedné dávce 3 mg/kg/den každých 24 h [3,32];
- ⁸ s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům);
- ⁹ benzylpenicilin a ampicilin jsou u této indikace rovnocenné;
- ¹⁰ u této indikace se podává kombinace s aminoglykosidy vždy, při vysoké rezistenci ke gentamicinu (MIC > 128 mg/l) je alternativou streptomycin (7,5 mg každých 12 h), případně vankomycin (15 mg/kg každých 12 h);
- ¹¹ dalších 6-12 měsíců amoxicilin 500-750 mg každých 8 h;
- ¹² podrobnosti o zahájení profylaxe, viz Doporučené postupy v neonatologii [23].

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

Onemocnění ¹	Specifikace	Jednotlivá dávka	Interval	Délka podání
pneumokoková pneumonie	MIC < 1 mg/l	25 kIU/kg	4-6 h	5-7 dnů
	MIC 1 mg/l	25-50 kIU/kg	4-6 h	7-10 dnů
	MIC 2 mg/l	50 kIU/kg	4 h	10-14 dnů
diftérie	+ antitoxin	50 kIU/kg	6 h	10-14 dnů
závažné celkové infekce ²	původci, viz Vysvětlivky k Tab. 1.1.	50-75 kIU/kg	4 h	1-2 týdny
endokarditida, způsobená	enterokoky ³	penicilin 50-75 kIU/kg + gentamicin ^{4,5} 3 mg/kg	4-6 h	4-6 týdnů
			24 h	
	viridujícími streptokoky, MIC > 0,5 - < 8 mg/l	penicilin 50-75 kIU/kg + gentamicin ^{4,5} 3 mg/kg	4-6 h	4-6 týdnů
			24 h	2 týdny

Vysvětlivky:

- ¹ další indikace, viz **Tab. 1.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- ² meningitida, bakterémie, endokarditida;
- ³ s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům);
- ⁴ lze podat v jedné dávce 3 mg/kg/den každých 24 h [3,32];
- ⁵ při MIC gentamicinu > 128 mg/l je alternativa každých 12 h streptomycin 7,5 mg nebo vankomycin 15 mg/kg.

1.5.1. Dávky u novorozenců (i.v.) pro infekce s výjimkou kongenitální syfilis

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	200 KIU/kg/den	300 KIU/kg/den	300 KIU/kg/den	400 KIU/kg/den
Interval	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h

1.5.2. Dávky u novorozenců (i.v.) s kongenitální syfilis

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	100 KIU/kg/den	150 KIU/kg/den	100 KIU/kg/den	150-200 KIU/kg/den
Interval	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h

1.6. Dávkování při snížené funkci ledvin¹

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dospělí		
	Onemocnění ²	Dávka	Interval
> 50	jakékoli	beze změny	beze změny
10-50	závažné infekce ³	2-3 MIU	4 h
	ostatní infekce	1-1,5 MIU	4 h
< 10	závažné infekce ³	2 MIU	4-6 h
	ostatní infekce	1 MIU	6 h

Vysvětlivky:

- ¹ po hemodialýze se podává obvyklá udržovací dávka;
- ² viz Tab. 1.3.;
- ³ endokarditida, meningitida, neurosyfilis a pod.

1.7. Dávkování při snížené funkci jater

Při závažné insuficienci jater je třeba denní dávku penicilinu G snížit na 20-50 % při obvyklých dávkovacích intervalech.

1.8. Interakce

Benzylpenicilin podaný ve vysokých dávkách u některých pacientů snižuje clearance methotrexátu zhruba o třetinu a může zvýšit hyperkalemický účinek jiných léků působících hyperkalémií. Kyselina acetylsalicylová, indomethacin a zřejmě i jiná antiflogistika prodlužují biologický poločas benzylpenicilinu zhruba o 20-60 %.

2. prokain benzylpenicilin (parenterální)

(prokain penicilin G)

ATC skupina J01CE09

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β -laktamáz.

Spektrum účinku

In vitro jako benzylpenicilin. Vzhledem k nízkým plazmatickým vrcholovým hladinám (1-2 mg/l) je klinická účinnost omezena pouze na infekce způsobené *Streptococcus pyogenes*, *Treponema pallidum*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Leptospira interrogans*, a dobře citlivými kmeny *Streptococcus pneumoniae*.

2.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
difterie	alternativa penicilinu V	nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC < 0,125 mg/l)
		u méně závažných infekcí způsobených <i>Streptococcus pyogenes</i> : (infekce měkkých tkání, tonzilofaryngitida, spála)
		u infekcí způsobených <i>Leptospira</i> spp. nevyžadujících hospitalizaci
	alternativa penicilinu G	u lokalizovaných a méně závažných infekcí způsobených <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
	alternativa penicilinu G	u kongenitální syfilis a neurosyfilis

2.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	0,75-1,5 MIU každých 24 h
	Děti < 40 kg	50-100 kIU/kg každých 12-24 h
	Děti > 3 roky	25-50 kIU/kg každých 24 h
	Novorozenci	viz Tab. 2.5.
Způsob podání	hluboko nitrosvalově	
Interval	24 (12) h, novorozenci viz Tab. 2.5	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 2.3., 2.4., 2.5.	

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interva l	Celková denní dávka	Délka podání
difterie	1,5 MIU	24 h	1,5 MIU	2 týdny
nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC < 0,125 mg/l) ² (alternativa penicilinu V)	1,5 MIU	12 h	3 MIU	10 dnů
infekce měkkých tkání, tonzilofaryngitida, spála způsobené <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu V) ²	0,75-1,5 MIU	24 h	0,75-1,5 MIU	10 dnů
infekce měkkých tkání, tonzilofaryngitida, spála způsobené <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu V) ²	0,75-1,5 MIU	24 h	0,75-1,5 MIU	5 dnů
infekce způsobené <i>Leptospira</i> spp. nevyžadující hospitalizaci (alternativa penicilinu V)	0,75-1,5 MIU	24 h	0,75-1,5 MIU	1 týden
lokalizované a méně závažné infekce způsobené <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (alternativa penicilinu V)	0,75-1,5 MIU	24 h	0,75-1,5 MIU	1 týden
neurosyfilis (alternativa penicilinu G)	2,4 MIU	24 h	2,4 MIU	10-14 dnů

Vysvětlivky:

- zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu prokain penicilinu;
- prokain penicilin a penicilin V jsou u této indikace rovnocenné.

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

Onemocnění ¹	Specifikace	Jednotlivá dávka ²	Interval	Délka podání
nekomplikovaná pneumokoková pneumonie ³	MIC < 0,125 mg/l	50 kIU/kg	12 h	7 -10 dnů
infekce měkkých tkání, faryngitida nebo spála způsobené <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu V) ³	-	prokain penicilin 100 kIU/kg 6. den léčby benzatin-penicilin 600 kIU	24 h	5 dnů jednorázově
kongenitální syfilis (alternativa penicilinu G)	novorozenci	100-150 kIU/kg	24 h	10-14 dnů

Vysvětlivky:

- 1 další indikace, viz **Tab. 2. 3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- 2 zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu prokain penicilinu;
- 3 prokain penicilin a penicilin V jsou u této indikace rovnocenné.

2.5. Dávky u novorozenců (i.m.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	50 KIU/kg/den	50 KIU/kg/den	50 KIU/kg/den	50 KIU/kg/den
Interval	každé 24 h	každé 24 h	každé 24 h	každé 24 h

2.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Nejsou údaje.

2.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

2.8. Interakce

Benzylpenicilin podaný ve vysokých dávkách u některých pacientů snižuje clearance methotrexátu zhruba o třetinu a může zvýšit hyperkalemický účinek jiných léků působících hyperkalémií. Kyselina acetylsalicylová, indomethacin a zřejmě i jiná antiflogistika prodlužují biologický poločas benzylpenicilinu zhruba o 20-60 %.

3. benzatin-benzylpenicilin (parenterální)

(benzatin-penicilin)

ATC skupina J01CE08

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β-laktamáz.

Spektrum účinku

In vitro jako benzylpenicilin G. Vzhledem k nízkým vrcholovým hladinám v séru (0.1-0.15 IU/ml) je klinická účinnost omezena pouze na infekce způsobené *Streptococcus pyogenes*, *Treponema pallidum*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium diphtheriae* a *Leptospira interrogans*.

3.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
sekundární profylaxe revmatické horečky	alternativa penicilinu V	u tonzilofaryngitidy způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i>
časný a pozdní syfilis		u infekcí způsobených <i>Leptospira</i> spp. nevyžadujících hospitalizaci
syfilis v těhotenství a u pacientů s HIV		u lokalizovaných a méně závažných infekcí způsobených <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
eliminace nosičství <i>Corynebacterium diphtheriae</i>		
profylaxe blízkých kontaktů s <i>Corynebacterium diphtheriae</i>		

3.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	1,2-2,4 MIU jednorázově
	Děti ≥ 30 kg	900 KIU-1,2 MIU jednorázově
	Děti < 30 kg	300 KIU-600 KIU jednorázově
	Novorozenci	viz Tab. 3.5.
Způsob podání	hluboko nitrosvalově	
Interval	jednorázově, nebo opakovaně v jedno-až třítydenních intervalech	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 3.3., 3.4., 3.5.	

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Délka podání
sekundární profylaxe revmatické horečky	1,2 MIU	3-4 týdny ²	dlouhodobě ³
časný syfilis	2,4 MIU	jednorázově	
pozdní syfilis	2,4 MIU	jeden týden	3 týdny
syfilis ⁴ v těhotenství a u pacientů s HIV	2,4 MIU	3 týdny	dlouhodobě
eliminace nosičství nebo profylaxe blízkých kontaktů s <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,6-1,2 MIU	jednorázově	
tonzilofaryngitida způsobená <i>Streptococcus pyogenes</i> (alternativa penicilinu V) ⁵	1,2 MIU	jednorázově	
infekce způsobené <i>Leptospira</i> spp. nevyžadující hospitalizaci (alternativa penicilinu V) ⁵	1,2 MIU	jednorázově	
lokalizované a méně závažné infekce způsobené <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (alternativa penicilinu V) ⁵	1,2 MIU	jednorázově	

Vysvětlivky:

- zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu benzatin-penicilinu;
- 3 týdny pouze u pacientů s akutní revmatickou horečkou [21];
- 5-21 let u pacientů bez karditidy; 10-21 let s karditidou bez postižení chlopní; 10-40 let s karditidou a postižením chlopní [21];
- po počáteční aplikaci benzylpenicilinu G;
- benzatin-penicilin a penicilin V jsou u této indikace rovnocenné.

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

Onemocnění ¹	Specifikace	Jednotlivá dávka ²	Interval	Délka podání
akutní tonzilofaryngitida	< 27 kg	600 kIU	-	jednorázově
profylaxe revmatické horečky	< 27 kg	600 kIU	3-4 týdny ³	dlouhodobě
	≥ 27kg	1,2 MIU		
eliminace nosičství nebo profylaxe blízkých kontaktů s <i>C. diphtheriae</i>	< 6 let	600 kIU	jednorázově	

Vysvětlivky:

- ¹ další indikace, viz **Tab. 3.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- ² zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu benzatin-penicilinu;
- ³ 3 týdny pouze u pacientů s akutní revmatickou horečkou [21].

3.5. Dávky u novorozenců (i.m.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	50 KIU/kg	50 KIU/kg	50 KIU/kg	50 KIU/kg

3.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Nejsou údaje.

3.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky

3.8. Interakce

Benzylpenicilin podaný ve vysokých dávkách u některých pacientů snižuje clearance methotrexátu zhruba o třetinu a může zvýšit hyperkalemický účinek jiných léků působících hyperkalémii. Kyselina acetylsalicylová, indomethacin a zřejmě i jiná antiflogistika prodlužují biologický poločas benzylpenicilinu zhruba o 20-60 %.

4. fenoxymethylpenicilin(perorální)

(penicilin V)

ATC skupina J01CE02

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β -laktamáz, acidostabilní.

Spektrum účinku.

In vitro jako benzylpenicilin, avšak vzhledem k nižším plazmatickým hladinám (1-2 mg/l) je klinická účinnost omezena na *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (MIC < 0,125 mg/l), *Treponema pallidum*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Leptospira interrogans*, a na většinu anaerobů v ústní dutině.

4.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC < 0,125 mg/l) ¹	alternativa benzatin-penicilinu	u sekundární profylaxe revmatické horečky
tonzilofaryngitida a spála, způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{1,2}	alternativa amoxicilinu/klavulanové kys.	u méně závažné monoinfekce způsobené β-laktamáza negativní <i>Pasteurella</i> spp.
mírné a středně závažné infekce měkkých tkání (erysipel, impetigo) způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{1,2}	alternativa doxycyklinu	u infekcí způsobených <i>Leptospira</i> spp. nevyžadujících hospitalizaci
akutní otitis media způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
akutní sinusitida způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
profylaxe streptokokové celulitidy a chronického lymfedému		
lokalizované a méně závažné infekce způsobené <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>		
infekce ústní dutiny, stomatologické infekce		

Vysvětlivky:

- 1 penicilin V a prokain-penicilin jsou u této indikace rovnocenné;
- 2 penicilin V, prokain-penicilin, a benzatin-penicilin jsou u této indikace rovnocenné.

4.2. Obvyklé dávkování

Mezinárodní standard 1 IU (1 J) z roku 1959 je ekvivalentní 0,000590 mg báze fenoxymetylpenicilinu (1 MIU=590 mg). Skutečný obsah UI v přípravcích, které uvádějí obsah penicilinu v mg, je vždy uveden v příslušném SPC (Summary Product Characteristics) [30].

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	0,5-1,5 MIU každých 6-8 h
	Děti < 40 kg	25-30 kIU/kg
	Děti > 1 měsíc věku	7,5-15 mg/kg každých 6 h nebo 12,5-25 kIU/kg každých 8 h
Způsob podání		perorálně
Interval	terapeuticky	6-8 h
	profylakticky	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	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC $<0,125$ mg/l)	1 -1,5 MIU	8 h	3-4,5 MIU	7-10 dnů
tonzilofaryngitida ¹ způsobená <i>Streptococcus pyogenes</i>	0,8-1 MIU	8 h ²	2,4-3 MIU	5-10 dnů
akutní otitis media způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-1,5 MIU	8 h	3-4,5 MIU	5-7 dnů
akutní sinusitida způsobená <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-1,5 MIU	8 h	3-4,5 MIU	5-7 dnů
méně závažné infekce měkkých tkání způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> (erysipel, impetigo) ³	1,5 MIU	8 h	4,5 MIU	5-7 dnů
profylaxe streptokokové celulitidy a chronického lymfedému	0,5-1 MIU	12 h	1 -2 MIU	dlouhodobě
lokalizované a méně závažné infekce způsobené <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ⁴	1 MIU	6 h	4 MIU	7-10 dnů
infekce ústní dutiny, stomatologické infekce	1 MIU	8 h	3 MIU	5-7 dnů
sekundární profylaxe revmatické horečky ⁵ (alternativa benzatin-penicilinu)	0,4 MIU	12 h	0,8 MIU	dlouhodobě ⁶
infekce způsobené <i>Leptospira</i> spp. nevyžadující hospitalizaci (alternativa doxycyklinu)	1 MIU	6 h	4 MIU	7-10 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ včetně spály bez bakterémie;
- ² podle výsledků metaanalýzy je penicilin V podáváný pro léčbu streptokokové tonzilofaryngitidy dvakrát denně po 10 dnů stejně účinný jako při podávání 3 nebo 4 krát denně bez ohledu na celkovou denní dávku [21]; u spály zůstává interval 3 krát denně;
- ³ nelze-li vyloučit *Staphylococcus aureus*, pak plus klindamycin 300-400 mg každých 8 h;
- ⁴ rovnocenný je amoxicilin v dávce 500 mg každých 8 h po 7-10 dnů;
- ⁵ při pozitivní kultivaci *Streptococcus pyogenes* z tonzil; léčba penicilinem zabrání vzniku revmatoidní artritidy i při podání do 9. dne po vzniku infekce;
- ⁶ délka podávání, viz benzatin-penicilin.

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

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka	Interval	Délka podání
tonzilofaryngitida způsobená <i>S. pyogenes</i> ^{2,3}	15 kIU/kg	8 h ⁴	5-10 dnů
akutní otitis media způsobená <i>S. pneumoniae</i>	25-30 kIU/kg	8 h	5-7 dnů
akutní sinusitida <i>S. pneumoniae</i>	25-30 kIU/kg	8 h	5-7 dnů
infekce ústní dutiny, stomatologické infekce	25-30 kIU/kg	8 h	5-7 dnů
sekundární profylaxe revmatické horečky (alternativa benzatin-penicilinu)	0,4 MIU	12 h	dlouhodobě

Vysvětlivky:

- ¹ další indikace, viz **Tab. 4.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- ² včetně spály bez bakterémie;
- ³ děti s hmotností < 27 kg: 0,2-0,4 MIU (125-250 mg) každých 8-12 h po dobu 5-10 dnů, děti s vyšší hmotností jako dospělí [21];
- ⁴ podle výsledků metaanalýzy je penicilin V podáváný pro léčbu streptokokové tonzilofaryngitidy dvakrát denně po 10 dnů stejně účinný jako při podávání 3 nebo 4 krát denně bez ohledu na celkovou denní dávku [21]; u spály zůstává interval 3 krát denně.

4.5. Dávky u novorozenců (p.o.)

Perorálně se nepodává.

4.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Při závažné renální insuficienci (clearance endogenního kreatininu <10ml/min) se podává obvyklá dávka penicilinu V každých 8 h.

4.7. Dávkování při snížení funkci jater

Při hepatální insuficienci je třeba dávkování penicilinu V obdobně upravit jen při současné renální insuficienci, protože v tomto případě jsou játra hlavní cestou eliminace.

4.8. Interakce

Fenoxymetyl penicilin podaný s methotrexátem v ojedinělých případech může vyvolat toxickou reakci (ústní a kožní ulcerace), která je zřejmě způsobena zvýšením plazmatických koncentrací methotrexátu. Neomycin podaný p.o. snižuje plazmatické koncentrace fenoxymetyl penicilinu současně podaného p.o. zhruba na polovinu.

5. ampicilin (parenterální)

ATC skupina J01CA01

Peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β -laktamáz.

Spektrum účinku

Jako penicilin G, a dále má rozšířené spektrum na *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Eikenella corrodens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter fetus*, *Yersinia pseudotuberculosis*. Ve srovnání s penicilinem je *in vitro* účinnější na *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*. Rezistentní jsou ostatní gramnegativní tyčky, většina nemocničních kmenů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis*, kmeny *Neisseria gonorrhoeae* a *Staphylococcus spp.* produkující β -laktamázu, kmeny *Haemophilus influenzae* produkující β -laktamázu a s neenzymatickou rezistencí k ampicilinu, stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky rezistentní k penicilinu.

5.1. Indikace

Indikace volby		Indikace alternativní
iniciální ¹ léčba meningitidy nebo sepse novorozenců (do 3 měsíců věku) v kombinaci s cefotaximem/ceftriaxonem nebo aminoglykosidem	alternativa amoxicilinu	u léčby komunitních infekcí dýchacích cest vyžadujících parenterální aplikaci
iniciální ¹ léčba meningitidy osob starších 60 let v kombinaci s cefotaximem/ceftriaxonem nebo aminoglykosidem		u léčby infekcí močových cest vyžadujících parenterální aplikaci
závažné infekce ² způsobené <i>Haemophilus influenzae</i> neprodukujícím β -laktamázu nebo s neenzymatickou rezistencí		u profylaxe infekční endokarditidy vyžadující parenterální aplikaci
závažné infekce ³ způsobené <i>Listeria monocytogenes</i> , v kombinaci s gentamicinem	alternativa penicilinu G	u profylaxe novorozenecké sepse způsobené <i>Streptococcus agalactiae</i>
endokarditida způsobená enterokoky ⁴ nebo viridujícími streptokoky (MIC > 0,5 - < 8 mg/l), v kombinaci s gentamicinem ⁵		

Vysvětlivky:

- 1 do průkazu původce infekce, pak specifická léčba antibiotikem volby;
- 2 meningitida, bakterémie, epiglotitida, endokarditida;
- 3 meningitida, bakterémie, endokarditida, mozkový absces;
- 4 s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům);
- 5 pouze u kmenů, které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC <256 mg/l).

5.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	6-12 g/den rozděleně ve 4-6 dávkách (závažné infekce 18 g/den)
	Děti < 40 kg	100-200 mg/kg/den rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h, 300-400 mg/kg/den rozděleně ve 4-6 dávkách každé 4-6 h
	Novorozenci	viz Tab. 5.5.
Způsob podání	nitrosvalově nejvýše 1,5 g; nitrožilně; vyšší dávky krátkodobou infuzí	
Interval	4-6 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
meningitida, bakterémie, celkové infekce způsobené <i>H. influenzae</i> (neprodukující β-laktamázu, nebo s neenzymatickou rezistencí)	2-3 g	4 h	12-18 g	10-14 dnů
meningitida způsobená <i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilin 2-3 g + gentamicin 3 mg/kg ¹	4 h	12-18 g	≥ 3 týdny
		24 h	3 mg/kg/den	do negativní kultivace likvoru
endokarditida způsobená enterokoky ^{2,3}	ampicilin 2 g + gentamicin 3 mg/kg	4 h	12 g	4-6 týdnů
		24 h ⁴	3 mg/kg/den	
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC > 0,5 - ≤ 4 mg/l) ³	ampicilin 2 g + gentamicin 3 mg/kg	4 h	12 g	4-6 týdnů
		24 h ⁴	3 mg/kg/den	2 týdny
iniciální léčba meningitidy osob ≥ 60 let	ampicilin ^{5,6} 2-3 g	4-6 h	12-18 g	do znalosti původce ⁷ , jinak 10-14 dnů
profylaxe novorozenecké sepse způsobené <i>Streptococcus agalactiae</i> (alternativa penicilinu G)	první dávka 2 g i.v., pak 1 g	8 h	3 g	do porodu
parenterální léčba komunitní respirační infekce (alternativa amoxicilinu)	2-3 g	6 h	8-12 g	10-14 dnů ⁹
parenterální léčba komunitní infekce močových cest (alternativa amoxicilinu)	2 g	6 h	8 g	5-10 dnů ⁹
profylaxe infekční endokarditidy (alternativa amoxicilinu) ¹⁰	ampicilin 50 mg/kg + gentamicin 2 mg/kg	jednorázově	50 mg/kg/den	30' před zákrokem
			2 mg/kg/den	

Vysvětlivky:

- 1 i.v. aplikace;
- 2 s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům);
- 3 u této indikace se podává kombinace s aminoglykosidy vždy, při MIC gentamicinu > 128 mg/l je alternativa streptomycin 7,5 mg každých 12 h, případně vankomycin 15 mg/kg každých 12 h;
- 4 lze podat i v jedné dávce 3 mg/kg/den každých 24 h [3,32];

- ⁵ plus cefotaxim 2 g každé 4-6 h, nebo ceftriaxon 2 g každých 12 h;
⁶ nebo plus gentamicin 6-7 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h, nebo plus amikacin 20 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách každých 12-8 h;
⁷ antibiotika volby podle původce;
⁸ podrobnosti o zahájení profylaxe, viz [19] a Doporučené postupy v neonatologii [23];
⁹ parenterální aplikace po nezbytnou dobu, při možnosti perorální aplikace amoxicilin;
¹⁰ při možnosti perorálního podání je preferován amoxicilin pro výhodnější farmakokinetické vlastnosti.

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

Onemocnění	Specifikace	Jednotlivá dávka	Interval	Délka podání
meningitida nebo bakterémie způsobená <i>Haemophilus influenzae</i> neprodukcujícím β -laktamázu nebo s neenzymatickou rezistencí	věk > 1 měsíc	50 mg/kg	4-6 h	10 dnů
epiglotitida způsobená <i>Haemophilus influenzae</i> neprodukcujícím β -laktamázu nebo s neenzymatickou rezistencí		50 mg/kg	4-6 h	5-7 dnů
novorozenecká meningitida nebo bakterémie způsobená <i>Listeria monocytogenes</i> ¹ nebo <i>Streptococcus agalactiae</i>		50-100 mg/kg	4-6 h	2-3 týdny
enterokoková ² endokarditida ³		ampicilin 50-100 mg/kg + gentamicin 3 mg/kg	4-6 h 24 h	4-6 týdnů
profylaxe infekční endokarditidy ⁴		ampicilin 50 mg/kg + gentamicin 2 mg/kg	jednorázově	30' před zákrokem

Vysvětlivky

- ¹ u listeriové meningitidy doporučuje se kombinace s i.v. gentamicinem do negativní kultivace z likvoru: nedonošení 2,5 mg/kg gentamicinu každé 24 h, novorozenci a kojenci 4 mg/kg/den každé 24 h;
² s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům);
³ u této indikace se podává kombinace s gentamicinem vždy, alternativa při MIC gentamicinu > 128 mg/l je streptomycin 7,5 mg každých 12 h, případně vankomycin 15 mg/kg každých 12 h;
⁴ při možnosti perorálního podání je preferován amoxicilin.

5.5. Dávky u novorozenců (i.v., i.m.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
	Věk	Dávka	Interval	Dávka
	0-7 dnů	100 mg/kg/den	8-28 dnů	150 mg/kg/den
	0-7 dnů	150 mg/kg/den	8-28 dnů	150 mg/kg/den
	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h

5.6. Dávkování při snížené funkci ledvin¹

Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Děti		Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval		Dávka	Interval
> 50	obvyklá	4-6 h	> 50	1-2 g	4-6 h
30-50	obvyklá	6 h	10-50	1-2 g	6-8 h
10-29	obvyklá	8-12 h			
< 10	obvyklá	12 h	< 10	1-2 g	8-12 h

Vysvětlivky:

- ¹ úvodní dávka shodná s dávkou používanou u příslušné infekce, interval se prodlužuje podle pacientovy funkce ledvin.

5.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

5.8. Interakce

Při současném podávání ampicilinu s alopurinolem byl zaznamenán vyšší výskyt ampicilinových vyrážek. Ampicilin snižuje plazmatické koncentrace atenololu zhruba o 20-50%. V jedné studii u 6 žen ampicilin neovlivnil účinek ani farmakokinetické vlastnosti hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogen + progestin.

6. amoxicilin(perorální, parenterální)

ATC skupina J01CA04

Peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem citlivé k působení β -laktamáz.

Spektrum účinku

Jako ampicilin.

6.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
komunitní bakteriální infekce horních dýchacích cest: akutní otitis media, akutní sinusitida	alternativa nitrofurantoinu	u komunitní nekomplikované močové infekce
komunitní infekce dolních dýchacích cest, bronchopneumonie, AECB ¹	alternativa doxycyklinu	u Lymské boreliózy (erythema chronicum migrans)
komunitní pneumonie		
eradikace <i>Helicobacter pylori</i> v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem ²		
komplikovaná infekce močových cest způsobená <i>Enterococcus faecalis</i>		
dokončení parenterální léčby aktinomykózy		
profylaxe infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů		

Vysvětlivky:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy;
- konkrétní léčbu volí specialista.

6.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	0,5 g-1 g každých 6-8 h, nejvyšší dávka je 4 g denně
	Děti < 40 kg	45-75-(90) mg/kg/den, rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h
	Novorozenci	viz Tab. 6.5.
Způsob podání		perorálně
Interval		8 (6) h
Délka podání		dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 6.3 a 6.4.

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
komunitní pneumonie	0,5-(0,75) g	8 h	1,5-2,25 g	5-7 dnů
akutní otitis media	0,5-(0,75) g	8 h	1,5-2,25 g	5-7 dnů
další bakteriální respirační infekce ¹ (sinusitida, AECB ²)	0,5-0,75 g	8 h	1,5-2,25 g	5-7 dnů
součást komplexní eradikační terapie <i>Helicobacter pylori</i> v kombinaci ³	1 g	12 h	2 g	5-7 dnů
salmonelová infekce s těžkým průběhem nebo u osob s imunodeficitem	0,5-0,75 g	8 h	1,5-2,25 g	2-3 dny
dokončení léčby aktinomykózy ⁴	0,5-0,75 g	8	1,5-2,25 g	6-12 měsíců
lymská borelióza (erythema chronicum migrans) (alternativa doxycyklinu)	0,5 g	8 h	1,5 g	14 dnů ⁵
akutní nekomplikovaná močová infekce u žen ⁶ (alternativa nitrofurantoinu ⁷)	0,25-0,5 g	8 h	0,75-1,5 g	5-7 dnů
	nebo 1 g	12 h	2 g	5 dnů
komplikovaná močová infekce způsobená <i>Enterococcus faecalis</i>	0,5 g	8 h	1,5 g	7-14 dnů
profylaxe infekční endokarditidy před chirurgickým výkonem v lokální anestezii	2-3 g	jednorázově	2-3 g	30'-1 h před výkonem

Vysvětlivky:

- způsobené *Streptococcus pneumoniae* nebo kmeny *Haemophilus influenzae* neprodukujícími β -laktamázu;
- akutní exacerbace chronické bronchitidy;
- s omeprazolem 20-40 mg každých 12 h po dobu 7-14 dnů a s klaritromycinem 500 mg každých 12 h po dobu 7 dnů (nebo s metronidazolem 500 mg každých 12 h po dobu 7-14 dnů); konkrétní léčbu volí specialista;
- po parenterální léčbě penicilinem G, viz Tab. 1.3., méně závažné případy lze léčit jen amoxicilinem;
- délka léčby u lymfské artritidy bez neurologického postižení je 28 dnů, u acrodermatitis chronica atrophicans v průměru 21 dnů (14-28 dnů);
- způsobené kmeny *E. coli* nebo *Proteus mirabilis*, neprodukujícími β -laktamázu;
- nebo trimetoprimu nebo trimetoprimu/sulfametoxazolu.

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

Onemocnění ¹	Celková denní dávka	Počet dávek/den a interval	Délka podání
komunitní pneumonie	45-75 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	5-7 dnů
akutní sinusitida, akutní otitis media	45-75 mg/kg/den		5-7 dnů
salmonelová infekce s těžkým průběhem nebo u dětí s imunodeficitem	35-50 mg/kg/den		5-7 dnů
akutní nekomplikovaná infekce močových cest u dívek (alternativa nitrofurantoinu ²)	30-50 mg/kg/den		2-3 dny
lymská borelióza (erythema chronicum migrans) (alternativa doxycyklinu)	50 mg/kg/den		14 dnů
profylaxe infekční endokarditidy před chirurgickým výkonem v lokální anestezii	50 mg/kg	jednorázově	30'-1 h před výkonem

Vysvětlivky:

- další indikace, viz Tab. 6.3. s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- nebo trimetoprimu.

6.5. Dávky u novorozenců (p.o.)

Perorální dávky se nepodávají.

6.6. Dávkování při snížené funkci ledvin¹

Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Děti		Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka	Interval		Dávka	Interval
≥ 30	obvyklá	8 h	> 30	0,25-0,5 g	8 h
10-29	nejvýše 20 mg/kg	12 h	10-30	0,25-0,5 g	12 h
< 10	nejvýše 20 mg/kg	24 h	< 10	0,5	24 h

Vysvětlivky:

¹ u hemodialyzovaných nemocných se podává denní dávka jako při závažné renální insuficienci, navíc se podává udržovací dávka ještě během dialýzy a po jejím ukončení.

6.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

6.8. Interakce

Při závažné renální insuficienci (clearance endogenního kreatininu <10ml/min) se podává 250 - 500 mg amoxicilinu každých 24 hodin. U hemodialyzovaných nemocných se podává denní dávka jako při závažné renální insuficienci, navíc se podává udržovací dávka ještě během dialýzy a po jejím ukončení.

7. ampicilin/sulbaktam¹(parenterální)

ATC skupina J01CR01

Kombinace aminopenicilinů s inhibitory β-laktamáz (ampicilin/sulbaktam v poměru 2/1)

¹ níže uvedené údaje platí pro parenterální formu, neboť perorální podávání kombinace ampicilin/sulbaktam neumožňuje dosažení dostatečných koncentrací ampicilinu

Spektrum účinku

Jako ampicilin, rozšířené o kmeny produkující některé β-laktamázy, jako je *Staphylococcus aureus* a další stafylokoky, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter baumannii* komplex (aktivitu vykazuje samotný sulbaktam), *Pasteurella multocida*, bakterie skupiny AACEK: *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella* (dříve skupina HACEK), *Capnocytophaga spp.*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides fragilis* a další bakteroidy.

Rezistentní jsou *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex, producenti chromozomální β-laktamázy (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*), stafylokoky rezistentní k oxacilinu a pneumokoky rezistentní k penicilinu.

7.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
závažné gynekologické infekce a infekce v pánevní oblasti způsobené β -laktamázu produkujícími kmeny <i>E. coli</i> a <i>Bacteroides</i> spp. včetně <i>B. fragilis</i>	alternativa cefotaximu/ceftriaxonu	u kultivačně negativní subakutní endokarditidy nativní chlopně nebo způsobené bakteriemi AACEK ²
intraabdominální infekce způsobené β -laktamázu produkujícími enterobakteriemi a <i>Bacteroides</i> spp. včetně <i>B. fragilis</i>		
infekce kůže a měkkých tkání způsobené <i>S. aureus</i> (MSSA ¹) ve směsi s jinými bakteriemi (např. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>)		
komunitní aspirační pneumonie		
nekrotizující infekce diabetické nohy s předpokládanou účastí anaerobů při vyloučení <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
profylaxe chirurgických výkonů v oblasti se smíšenou aerobní a anaerobní flórou		

Vysvětlivky:

- ¹ MSSA: meticilin-susceptible *Staphylococcus aureus* (citlivý k oxacilinu);
- ² dříve HACEK.

7.2. Obvyklé dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	1,5 g ¹ každých 6 h, závažné infekce až 3 g ¹ každých 6 h
	Děti < 40 kg	300 mg/kg/den ¹ rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h (nejvýše 1,5 g/dávku ¹ , závažné infekce až 600 mg/kg/den ¹)
Způsob podání	nitrožilně	
Interval	(4)-6-8 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 7.3, 7.4.	

Vysvětlivky:

- ¹ kombinovaného přípravku ampicilin/sulbaktam v poměru 2/1.

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka ¹	Délka podání
závažné gynekologické infekce a infekce v pánevní oblasti způsobené β -laktamázu produkujícími kmeny <i>E. coli</i> a <i>Bacteroides</i> spp. včetně <i>B. fragilis</i>	3 g	6 h	12 g	14 dnů ²
intraabdominální infekce způsobené β -laktamázu produkujícími enterobakteriemi a <i>Bacteroides</i> spp. včetně <i>B. fragilis</i>				
infekce kůže a měkkých tkání způsobené <i>S. aureus</i> (MSSA ³) ve směsi s jinými bakteriemi (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>)	1,5-3 g	6 h	6-12 g	
komunitní aspirační pneumonie	1,5-3 g	6 h	6-12 g	7-10 dnů ²
nekrotizující infekce diabetické nohy s předpokládanou účastí anaerobů při vyloučení <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 g	6 h	12 g	≥ 14 dnů ²
profylaxe chirurgických výkonů v oblasti se smíšenou aerobní a anaerobní flórou	3 g	30' před incizí	3 g	jednorázově
kultivačně negativní subakutní endokarditida nativní chlopně nebo způsobená bakteriemi AACEK ⁴ (alternativa cefotaximu/ceftriaxonu)	3 g	6 h	12 g	4-6 týdnů

Vysvětlivky:

- 1 kombinovaného přípravku ampicilin/sulbaktam v poměru 2/1;
- 2 ampicilin/sulbaktam lze 24 h po zlepšení stavu nahradit vhodnými perorálními antibiotiky (např. amoxicilin/klavulanová kyselina; perorální podávání kombinace ampicilin/sulbaktam neumožňuje dosažení dostatečných koncentrací aminopenicilinu);
- 3 MSSA: meticilin-susceptible *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* citlivý k oxacilinu);
- 4 dříve HACEK;
- 5 při déletrvajícím výkonu (>2 h) lze za 6 h od první dávky podat další dávku.

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

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka ²	Interval	Délka podání
infekce kůže a měkkých tkání způsobené <i>S. aureus</i> (MSSA ³) ve směsi s jinými bakteriemi (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>)	150-300 mg/kg	6 h	14 dnů ⁴
kultivačně negativní subakutní endokarditida nativní chlopně nebo způsobená bakteriemi AACEK ⁵ (alternativa cefotaximu/ceftriaxonu)	300-600 mg/kg	6 h	4-6 týdnů
profylaxe chirurgických výkonů v oblasti se smíšenou aerobní a anaerobní flórou	100 mg/kg	30' před incizí	jednorázově ⁶

Vysvětlivky:

- 1 další indikace, viz Tab. 7.3. s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- 2 dávky jsou uvedeny pro kombinaci ampicilin/sulbaktam v poměru 2/1;
- 3 MSSA: meticilin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* citlivý k oxacilinu;
- 4 ampicilin/sulbaktam lze 24 h po zlepšení stavu nahradit kombinací amoxicilin/klavulanová kyselina; perorální kombinace ampicilin/sulbaktam neumožňuje dosažení dostatečných koncentrací aminopenicilinu);
- 5 dříve HACEK;
- 6 při déletrvajícím výkonu (>2 h) lze za 6 h od první dávky podat další dávku.

7.5. Dávky u novorozenců

Nejsou k dispozici.

7.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Děti ¹		Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dospělí ²	
	Dávka	Interval		Dávka	Interval
≥ 30	obvyklá	6 h	> 50	obvyklá	6 h
15-29		12 h	$>30-50$		6 h
< 15		24 h	15-29 ³		12 h
			< 15		24 h

Vysvětlivky:

- ¹ dětem se po hemodialýze podává obvyklá dávka každých 24 h;
- ² dospělým na hemodialýze se podává 1,5 g každých 12 h a po dialýze + 2 g ampicilinu;
- ³ u infekcí vyžadujících maximální dávky (např. 9 g každých 8 h) se u pacientů s $Cl_{cr} < 30$ ml/min sníží dávka na polovinu a prodlouží se interval na 12 h.

7.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

7.8. Interakce

Při současném podávání s alopurinolem byl zaznamenán vyšší výskyt vyrážky způsobené ampicilinem. Předpokládá se, že mohou vyskytnout podobné lékové interakce jako u ampicilinu a amoxicilinu.

8. amoxicilin/klavulanová kyselina(perorální, parenterální)

ATC skupina J01CR02

Kombinace aminopenicilinů s inhibitory β -laktamáz (amoxicilin/ klavulanová kyselina v jednotlivých přípravcích v poměru 4:1, 5:1, 7:1, 16:1).

Spektrum účinku

Jako ampicilin/sulbaktam.

Dávky kombinovaného přípravku amoxicilinu s klavulanovou kys. v poměru 4:1 odpovídají nejnižší požadované dávce amoxicilinu 20-35 mg/kg/den. Konstantní poměr složek amoxicilin+klavulanová kys. v tomto přípravku neumožňuje zvýšit dávku amoxicilinu bez nežádoucího zvýšení obsahu klavulanové kys. U závažných infekcí je je nutno použít kombinované přípravky s vysokým obsahem amoxicilinu, nebo přidat samotný amoxicilin.

8.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
profylaxe nebo léčba infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem	alternativa. flukloxacilinu ²	u mírných a středně závažných infekcí kůže a měkkých tkání způsobených <i>Staphylococcus aureus</i> u dětí
akutní otitis media, sinusitida, AECB ¹ způsobená <i>Moraxella catarrhalis</i> nebo β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i>		
komunitní pneumonie způsobená β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
infekce močových cest způsobené kmeny produkujícími β -laktamázu		
perorální léčba infekce u pacientů s febrilní neutropenií v nízkém riziku, v kombinaci s ciprofloxacinem		

Vysvětlivky:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy;
- pro nedostupnost perorální pediatrické formy flukloxacilinu.

8.2. Obvyklé dávkování

8.2.1. Obvyklé dávky pro dospělé a děti o hmotnosti ≥ 40 kg: síla a formy kombinovaného přípravku amoxicilin/klavulanová kys., způsob podání, velikost dávek a interval podávání

Poměr ¹	Síla ¹	Forma	Způsob podání	Obvyklá jednotlivá dávka vztážená na obsah amoxicilinu	Interval
4:1	500 mg/125 mg	tbl	p.o.	500 mg	8 h
5:1	1000 mg/200 mg	inj	i.v.	1000 mg ²	8 h
7:1	875 mg/125 mg	tbl	p.o.	875 mg	8 h

Vysvětlivky:

- amoxicilin/klavulanová kyselina;
- maximálně 4 g amoxicilinu/den.

8.2.2. Obvyklé dávky pro děti o hmotnosti < 40 kg: síla a formy kombinovaného přípravku amoxicilin/klavulanová kys., způsob podání, velikost dávek a interval podávání

Poměr ¹	Síla ¹	Forma	Způsob podání	Celková denní dávka vztážená na obsah amoxicilinu ²	Počet dávek/den a interval
4:1	250 mg/62,5 mg	tbl	p.o.	20-30 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h
	250 mg/62,5 mg/5 ml	sus			
	125mg/31,25 mg/5 ml	sus			
5:1	600 mg/100 mg	inj	i.v.	45-50 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h
7:1	400 mg/57 mg/5 ml	sus	p.o.	25-70 mg/kg/den ³	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h

Vysvětlivky:

- amoxicilin/klavulanová kyselina;
- maximálně 4 g amoxicilinu/den;
- u závažných infekcí, nebo nelze-li vyloučit jako původce pneumokoka s MIC penicilinu 0,5-2 mg/l je nutno přidat samotný amoxicilin tak, aby celková denní dávka amoxicilinu odpovídala množství 90 mg/kg/den a byla aplikovaná ve třech dílčích dávkách každých 8 h.

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 ¹	Délka podání
profylaxe infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem	1 g	12 h	2 g	3-5 dnů ²
léčba lokalizované infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem	1 g	8 h	3 g	1-2 týdny
otitis media, sinusitida, bronchitida, AECB ³ způsobená <i>Moraxella catarrhalis</i> nebo β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i>	625 mg-1 g	8 h	1,875-3 g	5-7 dnů
komunitní pneumonie způsobená β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	625 mg-1 g	8 h	1,875-3 g	5-10 dnů
infekce močových cest způsobená kmeny produkujícími β -laktamázu	625 mg-1 g	8 h	1,875-3 g	7-10 dnů
perorální léčba infekce u pacientů s febrilní neutropenií v nízkém riziku	1 g + ciprofloxacin 500 mg	8 h ciprofloxacin 12 h	3 g ciprofloxacin 1 g	≥ 1 týden
méně závažné infekce kůže a měkkých tkání (alternativa perorálního flukloxacilinu)	625 mg-1 g	8 h	1,875-3 g	5-7 dnů

Vysvětlivky:

- 1 kombinovaného přípravku; 625 mg=500 mg amoxicilinu a 125 mg kyseliny klavulanové; 1 g=875 mg amoxicilinu + 125 mg kyseliny klavulanové; při nezbytnosti intravenózně: 1,2 g = 1 g amoxicilinu + 200 mg kyseliny klavulanové;
- 2 při rozsáhlém pokousání 7-10 dnů
- 3 akutní exacerbace chronické bronchitidy.

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

Onemocnění ¹	Celková denní dávka ²	Počet dávek/den a interval	Přípravek	Délka podání
akutní otitis media, akutní sinusitida,	35 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	4:1 ³	5-10 dnů
	70 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	7:1 ³	
komunitní pneumonie se závažným průběhem	45-50 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	5:1 ^{3,4}	5-10 dnů
infekce močových cest způsobená kmeny produkujícími β -laktamázu	20-35 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	4:1	7-10 dnů
mírné a středně závažné stafylokokové infekce ⁵ kůže a měkkých tkání (alternativa flukloxacilinu)	45 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	7:1 ³ (5:1) ^{3,4}	5-10 dnů

Vysvětlivky:

- ¹ další indikace, viz **Tab. 8.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti
- ² vztaženo na obsah amoxicilinu
- ³ je nutno přidat samotný amoxicilin tak, aby celková denní dávka amoxicilinu odpovídala množství 90 mg/kg/den a byla aplikovaná ve třech dílčích dávkách každých 8 h
- ⁴ pro závažné infekce vyžadující parenterální podání je nutno přidat odpovídající množství ampicilinu
- ⁵ pro nedostupnost pediatrické formy perorálního flukloxacilinu.

8.5 Dávky u novorozenců (p.o.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	-	-	30 mg/kg/den ¹	30 mg/kg/den ¹
Interval	-	-	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h

Vysvětlivky:

- ¹ vztaženo na amoxicilin.

8.6. Dávkování při snížené funkci ledvin¹

Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Děti		Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Dospělí	
	Dávka ²	Interval		Dávka ²	Interval
≥ 30	beze změny	beze změny	> 30	beze změny	beze změny
10-29	8-20 mg/kg	12 h	10-30	0,25-0,5 g	12 h
< 10	8-20 mg/kg	24 h	< 10	0,5 g	24 h

Vysvětlivky:

- ¹ u hemodialyzovaných nemocných se podává denní dávka amoxicilinu a kyseliny klavulanové jako při závažné renální insuficienci, navíc se podává udržovací dávka ještě během dialýzy a po jejím ukončení;
- ² vztaženo na amoxicilin.

8.7. Dávkování při snížené funkci jater

Nejsou údaje.

8.8. Interakce

U pacientů léčených warfarinem, kterým byl pro infekční onemocnění podáván amoxicilin (samotný nebo v kombinaci s inhibitorem β-laktamázy), byl pozorován vyšší výskyt hospitalizací pro krvácivou příhodu. Ve studii u zdravých dobrovolníků však amoxicilin účinek warfarinu nijak neovlivnil, proto se předpokládá, že účinek warfarinu bývá ovlivněn spíše infekčním onemocněním než amoxicilinem. Ve zcela ojedinělých případech však amoxicilin sám o sobě zřejmě účinek warfarinu zvýšil. Při nasazení amoxicilinu warfarinovanému pacientovi nemají být dávky warfarinu měněny, ale obecně se považuje za vhodné provést vyšetření INR 5. den užívání amoxicilinu (spíše kvůli možnému ovlivnění INR infekčním onemocněním). Amoxicilin může snížit clearance a zvýšit plazmatické koncentrace methotrexátu, což zvyšuje jeho toxicitu, ovlivnění bylo vzácně pozorováno i při běžných terapeutických dávkách amoxicilinu 4 g denně p.o. Při současném podávání s alopurinolem byl zaznamenán vyšší výskyt vyrážky po amoxicilinu. Ve zcela ojedinělých případech snad může amoxicilin u pacientů léčených simvastatinem přispět ke vzniku rhabdomyolýzy.

9. oxacilin(parenterální)

ATC skupina J01CF04

Peniciliny rezistentní k penicilináze, isoxazolylpeniciliny.

Spektrum účinku

Staphylococcus aureus, koaguláza-negativní stafylokoky, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (pouze kmeny dobře citlivé k penicilinu).

Kmeny stafylokoků rezistentní k oxacilinu jsou rezistentní ke všem β-laktamovým antibiotikům, s výjimkou protistafylokokových cefalosporinů s aktivitou i proti MRSA (ceftarolin).

9.1. Indikace

Indikace volby	Alternativní indikace	
stafylokokové infekce způsobené kmeny citlivými k oxacilinu (MSSA ¹): — bakterémie — endokarditida — meningitida — osteomyelitida — infekce měkkých tkání a kloubů — pneumonie — infekce způsobené producenty TSST ² — závažné formy pyodermie, impetiga, mastitidy — infekce v souvislosti s cizím tělesem (v kombinaci s gentamicinem ± rifampicinem)	alternativa klindamycinu nebo kombinace aminopenicilinu s inhibítorem β-laktamázy	u smíšené infekce způsobené stafylokoky a <i>Streptococcus pyogenes</i>

Vysvětlivky

¹ MSSA - Meticillin susceptible *Staphylococcus aureus*;

² Toxin Shock Syndrome Toxin.

9.2. Obvyklé dávkování [13]

Obvyklá dávka	Dospělí a děti s hmotností ≥ 40 kg	0,25-0,5 g každé 4-6 h, závažné infekce 1-3 g každé 4-6 h
	Děti s hmotností < 40 kg	100-150-200 mg/kg/den rozděleně ve 4-6 dávkách každých 4-6 h
	Děti ve věku ≥ 4 týdny	100-150 mg/kg/den, závažné infekce 200 mg/kg/den; rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h
	Novorozenci	viz Tab. 9.5.
Maximální dávka	12 g, výjimečně dospělí 18 g/den, děti do 17 let 400 mg/kg/den	
Způsob podání	nitrožilně; nitrosvalově jen výjimečně u dospělých do 1 g na dávku	
Interval	4-6 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 9.3., 9.4., 9.5.	

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 ¹	Délka podání
bakterémie	2 g	4-6 h	8-12 g	2 týdny
endokarditida	oxacilin 2-3 g	4-6 h	12-(18) g	2 týdny ²
endokarditida, umělá chlopeč ³	oxacilin 2-3 g	4-6 h	12-(18) g	≥ 6 týdnů

	+ gentamicin 3mg/kg	24 h	3 mg/kg/den	2 týdny
meningitida	2-3 g	4 h	12-(18) g	≥ 2 týdny
osteomyelitida	1,5-2 g	4 h	6-12 g	≥ 3 týdny ⁴
infekce kloubů	2 g	4-6 h	8-12 g	≥ 3 týdny ⁵
infekce způsobené producenty TSST ⁶	oxacilin 2 g + klindamycin 600 mg	4 h	12 g	≥ 10 dnů
		8 h	1,8 g	
infekce měkkých tkání, pyodermie, mastitida ⁷	1-2 g	4-6 h	6-8 g	1 týden
impetigo (závažná forma) ⁷	1-2 g	4-6 h	6-8 g	5 dnů
bulózní impetigo (závažná forma) ⁷				10 dnů

Vysvětlivky:

- nejvyšší dávky se aplikují u velmi závažných infekcí;
- platí pro nekomplikovanou pravostrannou endokarditidu; komplikovaná pravostranná endokarditida a levostranná endokarditida 6 týdnů;
- ± rifampicin 300 mg každých 8 h po ≥ 6 týdnů; gentamicin lze podat v jedné dávce 3 mg/kg každých 24 h [3,32];
- po parenterální aplikaci, jejíž délka závisí na závažnosti infekce, následuje perorální aplikace (např: amoxicilin/klavulanová kyselina, klindamycin);
- ≥ 6 týdnů u infekce v souvislosti s umělým tělesem;
- Toxin Shock Syndrome Toxin;
- včetně smíšených infekcí způsobených stafylokoky a *Streptococcus pyogenes*.

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

Onemocnění	Celková denní dávka ¹	Počet dávek/den a interval	Délka podání
bakterémie	200 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	2 týdny
endokarditida	oxacilin 200 mg/kg/den		2 týdny ²
endokarditida, umělá chlopeč ³	oxacilin 200 mg/kg/den + gentamicin 3 mg/kg/den ³	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	≥ 6 týdnů
		jedna dávka každých 24 h	2 týdny
meningitida	200 mg/kg/den	rozděleně v 6 dávkách každé 4 h	≥ 2 týdny
osteomyelitida	150-200 mg/kg/den	rozděleně v 6 dávkách každé 4 h	≥ 3 týdny ⁴
infekce kloubů	200 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	≥ 3 týdny ⁵
infekce měkkých tkání, pyodermie	100-150 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	1 týden
impetigo (závažná forma)	75-150 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	5 dnů
bulózní impetigo (závažná forma)			10 dnů

Vysvětlivky:

- mimořádně lze krátkodobě aplikovat dávky 400 mg/kg/den u velmi závažných infekcí;
- platí pro nekomplikovanou pravostrannou endokarditidu; komplikovaná pravostranná endokarditida a levostranná endokarditida 6 týdnů;
- ± rifampicin 20 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h po ≥ 6 týdnů; gentamicin lze podat v dávce 3 mg/kg každých 24 h [3,32];
- po parenterální aplikaci, jejíž délka závisí na závažnosti infekce, následuje perorální aplikace flukloxacilinu (při jeho nedostupnosti amoxicilinu/kyseliny klavulanové);
- ≥ 6 týdnů u infekce v souvislosti s umělým tělesem.

9.5. Dávky u novorozenců (i.v., i.m.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	50 mg/kg/den	75 mg/kg/den	75 mg/kg/den	100 mg/kg/den
Interval	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h

9.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Dávkování oxacilinu není třeba upravovat, snad s výjimkou snížení vysokých dávek u pacientů s clearance endogenního kreatininu < 10 Cl_{cr} ml/min.

9.7. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

9.8. Interakce

Ojedinele byl v souvislosti s nasazením oxacilinu 2 g denně zaznamenán případ snížení plazmatických koncentrací fenytoinu. U jednoho pacienta, jemuž byl podán methotrexát 15 gramů denně první a osmý den cyklu chemoterapie, po podávání oxacilinu 3 g denně i.v. došlo ke zvýšení plazmatických koncentrací methotrexátu a k selhání ledvin, aplazii kostní dřeně a k úmrtí.

10. flukloxacilin(perorální, parenterální)

ATC skupina J01CF05

Peniciliny rezistentní k penicilináze, isoxazolympeniciliny

Spektrum účinku

jako oxacilin

10.1. Indikace¹

Indikace volby	Alternativní indikace	
perorální léčba mírných a středně závažných stafylokokových infekcí způsobených kmeny citlivými k oxacilinu — infekce měkkých tkání (např. pyodermie, impetigo, mastitida, infekce ran) — infekce kloubů a kostí — respirační infekce (např. pneumonie, otitida, sinusitida) — sekvenční léčba po parenterální aplikaci oxacilinu	alternativa klindamycinu nebo kombinace aminopenicilinu s inhibítorem beta-laktamázy	u smíšené infekce způsobené stafylokoky a <i>Streptococcus pyogenes</i>

Vysvětlivky:

¹ pro perorální aplikaci flukloxacilinu; indikace pro nitrožilní podání, viz oxacilin Tab. 9.3., 9.4., dávky viz flukloxacilin Tab. 10.2.).

10.2. Obvyklé dávkování [13]

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	perorálně: 500-1 g každých 6-8 h, nejvýše 4 g/den nitrožilně ¹ : 1 g každé 4 h, nebo 2 g každých 4-6 h ² , nejvýše 12 g/d
	Děti < 40 kg	perorálně: 50 mg/kg/d rozděleně ve třech dávkách každých 8 h nitrožilně: 12,5-25 mg každých 6-8 h, nejvýše 33,3 mg ¹ každých 6 h
Způsob podání	perorálně, nitrožilně	
Interval	6-8 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 10.3, 10.4.	

Vysvětlivky:

- závažné infekce;
- jednotlivá dávka nejvýše 2 g.

10.3. Dávky¹ u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění ¹	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce měkkých tkání (např. pyodermie, impetigo, mastitida, infekce ran) ²	500 mg	6-8 h	1,5-2 g	5-7 dnů
infekce kostí a kloubů	500 mg-(1 g)	6-(8 h)	1,5-(3 g)	7-14 dnů
respirační infekce (např. pneumonie, otitida, sinusitida)	500 mg	6-8 h	1,5-2 g	7-10 dnů
sekvenční léčba po parenterální aplikaci oxacilinu	500 mg-(1 g)	6-(8 h)	1,5-(3 g)	7-10 dnů

Vysvětlivky:

- platí pro mírné a středně závažné infekce; u závažných infekcí se aplikuje nitrožilně oxacilin, (případně parenterální flukloxacilin, indikace viz oxacilin Tab. 9.3., 9.4., dávky viz flukloxacilin Tab. 10.2.);
- včetně smíšených infekcí způsobených stafylokoky a *Streptococcus pyogenes*.

10.4. Dávky¹ u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s hmotností < 40 kg

Onemocnění ¹	Celková denní dávka	Počet dávek/den a interval	Délka podání
infekce měkkých tkání (např. pyodermie, impetigo, infekce ran) ²	50-100 mg/kg/den	rozděleně ve čtyřech dávkách každých 6 h	5-7 dnů
infekce kostí a kloubů	100 mg/kg/den		7-14 dnů
respirační infekce (např. pneumonie, otitida, sinusitida)	50-100 mg/kg/den		7-10 dnů
sekvenční léčba po parenterální aplikaci oxacilinu	100 mg/kg/den		

Vysvětlivky:

- platí pro mírné a středně závažné infekce; u závažných infekcí se aplikuje nitrožilně oxacilin;
- včetně smíšených infekcí způsobených stafylokoky a *Streptococcus pyogenes*.

10.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Dávkování flukloxacilinu není třeba upravovat s výjimkou snížení vysokých dávek u pacientů s clearance endogenního kreatininu < 10 Cl_{cr} ml/min nebo prodloužení intervalu mezi dávkami na 12 h..

10.6. Dávkování při snížené funkci jater

Obvyklé dávky.

10.7. Interakce

Výrobce flukloxacilinu uvádí [34]: probenecid, fenybutazon, oxyfenbutazon, kyselina acetylsalicylová, indometacin a sulfapyrazon snižují renální tubulární sekreci flukloxacilinu. Současné podávání probenecidu zpomaluje renální vylučování flukloxacilinu.

Bakteriostatické léky (chloramfenikol, erytromyciny a tetracykliny) mohou interferovat s baktericidním účinkem flukloxacilinu. Při současném podávání methotrexátu s flukloxacinem může dojít ke sníženému vylučování flukloxacilinu (zvýšené riziko toxicity). Pokud je flukloxacin podáván současně s paracetamolem, je nutno dbát opatrnosti, protože jejich současné podávání je vzácně spojován s vysokou metabolickou acidózou s aniontovou mezerou (HAGMA, respektive high anion gap metabolic acidosis), a to zejména u pacientů s rizikovými faktory. Ohrožení jsou zejména pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, se sepsí nebo s malnutricí, zejména pokud jsou podávány maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů včetně stanovení 5-oxoprolinu v moči. Význam HAGMA je též hodnocen v přehledové práci Liss et al [35]. Flukloxacin může ovlivnit výsledek Guthrie-testu (falešně pozitivní). Před podáním flukloxacilinu je nutné odebrat vzorky krve. Peniciliny mohou produkovat falešně pozitivní výsledky s přímým antiglobulinovým (Coombsovým) testem, falešně vysoké výsledky glukózy v moči s testem síranu měďnatého a falešně vysoké nálezy proteinů v moči, ale enzymatické testy glukózy (např. Clinistix) a testy s bromfenolovou modří (např. Multistix nebo Albustix) nejsou ovlivněny.

11. mecilinam - pivmecilinam (perorální)

ATC skupina J01CA08

Peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem.

Spektrum účinku

Escherichia coli, *Klebsiella* spp., (kromě *K. aerogenes*), *Raoultella* spp., *Proteus mirabilis*. Některé další bakterie mohou být citlivé *in vitro*, nejsou však ve spektru klinického účinku pivmecilinamu.

11.1. Indikace

Indikace volby	Alternativní indikace
nekomplikované infekce močových cest	žádné

11.2. Obvyklé dávkování [13,16]

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	200-400 mg každých 8 h, nejvýše 1,2 g/den (400 mg/dávka)
	Děti < 40 kg	22,5 mg/kg/den (jedna dávka 7,5 mg/kg)
Způsob podání	perorálně	
Interval	8 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 11.3., 11.4.	

11.3. Dávky u jednotlivých infekcí¹ a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
nekomplikovaná cystitida	200 mg ¹	8 h	800 mg	3 dny
infekce močových cest u těhotných	200 mg ¹	8 h	800 mg	5-7 dnů
cystitida u mužů	200 ¹ -400 mg	8 h	800 mg-1,2 g	7 dnů
infekce u osob ve věku ≥ 16 let se zavedeným katetrem bez postižení horních močových cest	200 ¹ -400 mg	8 h	800 mg-1,2 g	7 dnů

Vysvětlivky:

¹ první dávka 400 mg.

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

Onemocnění ¹	Celková denní dávka	Počet dávek/den a interval	Délka podání
akutní cystitida	22,5 mg/kg/den	rozděleně ve třech dávkách (po 7,5 mg/kg) každých 8 h	3 dny

11.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Úprava běžné dávky není nutná.

11.6. Dávkování při snížené funkci jater

Úprava dávky není nutná.

11.7. Interakce

Výrobce pivmecillinamu uvádí [36]: clearance methotrexátu může být snížena při současném užívání penicilinů. Jestliže je současné užívání penicilinu považováno za nutné, hladiny methotrexátu je potřeba pečlivě sledovat. Probenecid snižuje vylučování penicilinů a tím zvyšuje plazmatické koncentrace tohoto antibiotika v krvi. Riziko deficiencie karnitinu se může zvýšit u pacientů, kteří jsou léčeni pivmecillinamem a současně i valproátem. Ohrožení jsou pacienti se známou karnitinovou deficiencí, nestabilním diabetem mellitem a abnormálně malým množstvím svalové hmoty.

Pivmecillinam nesmějí užívat pacienti, kteří trpí porfyrií, neboť užívání pivmecillinamu je spojeno s výskytem záchvatů akutní porfyrie.

12. piperacilin/tazobaktam (parenterální)

ATC skupina J01CR05

Širokospektré ureidopeniciliny, potencované inhibitorem β -laktamázy.

Způsob účinku

Piperacilin inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBP), tazobactam inhibuje některé β -laktamázy.

Spektrum účinku

Pseudomonas aeruginosa, anaerobní bakterie (*Bacteroides fragilis* a další bakteroidy, *Clostridium* spp.) grampozitivní koky (s výjimkou *Enterococcus faecium*, stafylokoků rezistentních k oxacilinu a pneumokoků s MIC penicilinu ≥ 4 mg/l), dále Enterobacterales (s výjimkou hyperproducentů chromozomálních β -laktamáz a producentů karbapenemáz).

Piperacilin/tazobaktam neúčinkuje na bakterie patřící do skupin *Acinetobacter baumannii* komplex, *Burkholderia cepacia* komplex a *Stenotrophomonas maltophilia*.

12.1. Indikace

Indikace volby	Alternativní indikace	
závažné smíšené infekce s účastí anaerobů: — nemocniční aspirační pneumonie — závažné infekce kůže a měkkých tkání (např. infekce diabetické nohy) — nitrobřišní infekce — endometritida — peritonitida	alternativa cefepimu	u septických epizod u neutropenických pacientů bez zjevného ložiska, v kombinaci s aminoglykosidem
	alternativa cefepimu, ceftazidimu nebo karbapenemu	u závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP ¹ způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními enterobakteriemi, v kombinaci s aminoglykosidem
	alternativa při rezistenci k jiným antibiotikům	u infekce močových cest způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo gramnegativními tyčkami

Vysvětlivky:

¹ VAP (ventilator-associated pneumonia): ventilátorová pneumonie.

12.2. Dávkování¹ [13,18]

Obvyklá dávka	Dospělí a děti ≥ 40 kg	2,25 g každých 6-8 h, pseudomonádové nebo jiné závažné infekce 4,5 g každé 4-6 h
	Děti 2-9 měsíců	80/10 ² mg/kg každých 8 h (240/30 ² mg/kg/d)
	Děti > 9 měsíců < 40 kg	100/12,5 ² mg/kg každých 8 h (300/37,5 ² mg/kg/d)
	Novorozenci	viz Tab. 10.5.
Způsob podání	nitrožilně; nitrožilní infuzí každých 6 h nebo každých 8 h nitrožilní infuzí trvající 3-4 h	
Interval	6-8 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 10.3, 10.4.	

Vysvětlivky:

¹ kombinace piperacilin/tazobaktam v poměru 8:1 (např. dávka 2,25 g obsahuje 2 g piperacilinu a 0,25 g tazobaktamu);

² piperacilin/tazobaktam.

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interva l	Celková denní dávka ¹	Délka podání
aspirační pneumonie s účastí anaerobů	2,25-4,5 g	6-8 h	6,75-18 g	7-10 dnů ²
závažné infekce kůže a měkkých tkání způsobené směsí bakterií (např. diabetická noha)	2,25-4,5 g	6-8 h	6,75-18 g	7-10 dnů ²
nitrobřišní infekce ³ (peritonitida, apendicitida, cholecystitida)	2,25-4,5 g	6-8 h	6,75-18 g	7-10 dnů ²
infekce pánve ³ , endometritida ⁴	2,25-4,5 g	6-8 h	6,75-18 g	7-10 dnů ²
septické epizody u neutropenických pacientů (alternativa ceftazidimu, cefepimu nebo karbapenemu)	piperacilin/tazobaktam 4,5 g + gentamicin ⁵ 6-7 mg/kg	6 h	18 g	2 týdny ⁶
		24 h	6-7 mg/kg/den	
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními enterobakteriemi (alternativa ceftazidimu, cefepimu nebo karbapenemu)	piperacilin/tazobaktam 4,5 g + gentamicin ⁵ 6-7 mg/kg	6 h	18 g	7-10 dnů
		24 h	6-7 mg/kg/den	
infekce močových cest způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo gramnegativními tyčkami	2,25-4,5 g	6-8 h	6,75-18 g	7-10 dnů ⁷

Vysvětlivky:

- kombinace piperacilin/tazobaktam v poměru 8:1 (2,25=2 g piperacilinu a 0,25 g tazobaktamu, 4,5 g=4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu);
- po parenterální aplikaci, jejíž délka závisí na závažnosti infekce, následuje perorální aplikace podle původce (např. amoxicilin/klavulanová kyselina, klindamycin), celková délka léčby závisí na klinickém stavu;
- kombinace s doxycyklinem, nelze-li vyloučit chlamydie;
- parenterální aplikaci u endometritidy lze případně ukončit dříve, odezní-li známky infekce;
- nebo amikacin 25-30 mg/kg/d; gentamicin lze podat v dávce 3 mg/kg každých 24 h [3,32];
- léčbu lze ukončit dříve v závislosti na klinickém stavu, nebo případně změnit při průkazu původce;
- pyelonefritida 2 týdny; parenterální aplikaci je žádoucí co nejdříve změnit na perorální, existuje-li alternativa.

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

Onemocnění ¹	Specifikace věk	Jednotlivá dávka ²	Interval	Délka podání
peritonitida, apendicitida	< 9 měsíců	80/10 mg/kg	8 h	7-10 dnů ³
	≥ 9 měsíců	100/12,5 mg/kg	8 h	

Vysvětlivky:

- další indikace, viz Tab. 10.3. s příslušně upravenými dávkami pro děti;
- piperacilin/tazobaktam v poměru 8:1.

12.5. Dávky u novorozenců (i.v.)

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	300 mg/kg/den ¹	300 mg/kg/den ¹	320 mg/kg/den ¹	320 mg/kg/den ¹
Interval	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h

Vysvětlivky:

- vztaženo na piperacilin.

12.6. Dávkování při snížené funkci ledvin

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Děti		Dospělí			
	Dávka	Interval	Dávka	Interval	Velmi závažné infekce ¹	
					Dávka	Interval
≥ 40	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny
20-40	70 % obvyklé dávky	6 h	2,25 g	6 h	4,5 g	6 h
< 20		8 h	2,25 g	8 h	2,25 g	6 h

Vysvětlivky:

¹ včetně infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*.

12.7. Dávkování při snížené funkci jater

Poločas se zvyšuje přibližně o 25 % pro piperacilin a o 18 % pro tazobaktam, což omezuje použití vysokých dávek.

12.8. Interakce

Piperacilin v jednom případě snížil clearance methotrexátu o 67 % a v jiném případě snížil poločas tobramycinu z předpokládaných 70 hodin na 10,5 hodin, přičemž došlo k výraznému snížení plazmatických koncentrací tobramycinu. Byl zaznamenán jeden případ, kdy piperacilin prodloužil účinek vekuronia o 46 %, avšak ve studii u 27 pacientů nebylo zjištěno klinicky významné prodloužení účinku vekuronia. Protože piperacilin může snižovat vylučování methotrexátu, výrobce doporučuje sledovat plazmatické koncentrace methotrexátu, aby se předešlo toxicitě této látky.

Literatura

1. **Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Roberts JA.** Ampicillin/sulbactam: its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:384-389.
2. **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, et al.** Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-1486.
3. **Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, et al.** Infective endocarditis in childhood: 2015 update a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1487-1515.
4. **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].
5. **Baxer K, Preston CL.** *Stockley's drug interactions*. 10th ed, Pharmaceutical Press 2013.
6. **Bradley JS, Nelson JD.** *Nelson's pediatric antimicrobial therapy* 2015. 21th ed, American Academy of Pediatrics 2015.
7. **Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, et al.** Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195-283.
8. **Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE.** Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432-436.
9. **CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, Pa, USA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
10. **INFOFARM.** Kompendum lékových interakcí INFOFARM, verze 2022.
11. **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>
12. **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>.
13. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Clinical breakpoints and dosing. [on-line]. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (český překlad Klinické breakpointy-breakpointy a návody, Dostupný na WWW: <http://www.szu.cz/klinicke-breakpointy>)
14. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Rationale Documents. Amoxicilin. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
15. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Rationale Documents. Benzylpenicilin. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
16. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Rationale Documents. Mecillinam. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
17. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Rationale Documents. Phenoxymethylpenicilin. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
18. **EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Rationale Documents. Piperacillin/tazobactam. Dostupný na WWW: https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/.
19. **Fairlie T, Zell ER, Schrag S.** Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2013; 121:570-577.
20. **Garcia C, McCracken GH Jr.** Antibacterial therapeutic agents. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed, Saunders 2013.
21. **Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Anne H. Rowley AH, et al.** Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009; 119:1541-1551.
22. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.

23. **Macko J, Zach J.** Postup péče o novorozence *Streptococcus agalactiae* (GBS) negativních, pozitivních nebo nevyšetřených matek. Česká neonatologická společnost České lékařské společnosti J.E.Purkyně. Doporučené postupy v neonatologii, 2008. Dostupný z WWW: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislativa/Postupy/qbsfinal.pdf>
24. **Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett GD, Campbell D, et al.** Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *CID* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
25. **Micromedex® 2.0, (electronic version).** Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (vstup: 02/15/2022)
26. **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.
27. **NICE. National Institute for Health and Care Experience.** Antimicrobial stewardship. Dostupný na WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardsh>
28. **Reese RE, Betts RF.** Antibiotic use. Penicillin, penicillinase-resistant penicillins, broad-spectrum penicillins and β -lactam- β -lactamase combinations. In Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds): Reese and Betts a practical approach to infectious diseases. 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, s.1097-1111, 2003.
29. **Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, et al.** Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133-164.
30. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.olecich.cz/modules/medication/> [on-line].
31. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, Wolters Kluwer, 2013.
32. The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Europ Heart J* 2015;34:3075-3123; doi:10.1093/eurheartj/ehv319
33. **Traugott KA, Echevarria K, Maxwell P, Green G, Lewis JS.** Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy* 2011;31(6):598–608.
34. **SPC ČR.** Flucloxacillin Fresenius Kabi (flukloxacilin), Fresenius Kabi s.r.o. 7/2021 Dostupný z WWW: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
35. **Liss DB, Paden MS, Schwarz ES, Mullins ME.** What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(9):817-827.
36. **SPC ČR. Pivnorm (pivmecilinam).** Herbacos Recordati s.r.o., 5/2020 Dostupný z WWW: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

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
