

PENICILINY

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)*

* členové SKAP (v abecedním pořadí): Alfréd Hera, Jozef Hoza, Stanislav Konšťacký, Jiří Marek, Vilma Marešová, Otakar Nyč, Lucie Pokludová, Michal Prokeš, Jan Švihovec, Pavla Urbášková, Jiří Vlček, Helena Žemličková

ÚVOD

Správná praxe v používání antibiotik předpokládá přesné vymezení jejich indikačního prostoru a správného dávkování v jednotlivých indikacích 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 [10,19] a o aktuální stav rezistence nejvýznamnějších původců infekcí v ČR, u nichž použití penicilinů připadá do úvahy [11,20], 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 [23]. Návody k použití penicilinů vycházejí z renomovaných zdrojů pro [4,6,14,16,19,21,24], 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 velmi specifické indikace je uveden zdroj primární informace [1,2,3,7,8,13,15,17,18,22,25].

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Peniciliny jsou nejdéle používaná antibiotika, která spolu s cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy patří do skupiny beta-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*. 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.

MECHANISMUS ÚČINKU

Peniciliny, stejně jako ostatní beta-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 beta-laktamových antibiotik na PBP je vytvoření osmoticky nestabilních bakterií, které podléhají lýze.

REZISTENCE

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

- 1) změna PBP, která znemožní jejich vazbu s peniciliny,
- 2) produkce specifických inaktivujících enzymů, nebo

3) snížená schopnost penicilinů dosáhnout PBP v důsledku změny permeability stěny nebo efluxu.

Grampozitivní bakterie jsou nejčastěji k penicilinům 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 zisk 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 nejrůznějších beta-laktamáz. Specifické beta-laktamázy se od sebe odlišují substrátovou specificitou, neboli podle toho, která beta-laktamová antibiotika hydrolyzují. Vysoce nebezpečné jsou širokospektré enzymy označené jako ESBL (extended spectrum beta-lactamases) a karbapenemázy, inaktivující všechna beta-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 beta-laktamázy. Všechny tyto enzymy jsou obvykle kódované 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 (ATC J01C), registrovaných v ČR [23].

Název lékové skupiny	ATC skupina	Generický název	Forma
Peniciliny s úzkým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku beta-laktamáz	J01CE01	benzylpenicilin	i.v.
	J01CE09	prokain benzylpenicilin	i.m.
	J01CE08	benzathin-benzylpenicilin	i.m.
Peniciliny s úzkým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku beta-laktamáz, acidostabilní	J01CE02	penicilin V (fenoxymetylpenicilin)	p.o.
Peniciliny se širokým bakteriálním spektrem, citlivé k účinku beta-laktamáz	J01CA01	ampicilin	i.v.
	J01CA04	amoxicilin	p.o.
Kombinace penicilinů s inhibitory beta-laktamáz	J01CR01	ampicilin/sulbaktam	i.v.
	J01CR02	amoxicilin/klavulanová kyselina	i.v.
			p.o.
J01CR05	piperacilin/tazobaktam	i.v.	
Peniciliny rezistentní k penicilináze	J01CF04	oxacilin (isoxazolylpenicilin)	i.v.
			p.o.

Vysvětlivky: ATC Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System

1. benzylpenicilin

(penicilin G)

ATC skupina J01CE01

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-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 beta-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 beta-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

¹ benzylpenicilin G je lékem volby pro infekce invazivními bakteriemi, které jsou (se vzácnými výjimkami) trvale citlivé k nízkým koncentracím penicilinu (MIC < 0,125 mg/l): *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), 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*, nesporelující anaeroby (s výjimkou *Bacteroides* spp.)

² penicilin v příslušných dávkách je lékem volby pneumokokové pneumonie způsobené kmeny s MIC penicilinu \leq 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 **Tabulka 1.3.**)

1.2. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	1-5 MIU každých 4-6 h
	Novorozenci	Viz Tabulka 1.5.1. a 1.5.2.
	Děti ve věku > 1 měsíc	25-50-(100) kIU/kg každé 4-6 h
Způsob podání	Nitrožilně; pokud jedna dávka je rovna nebo vyšší než 3 MIU (u dětí 50 kIU), aplikuje se ve 30 minutové nitrožilní infuzi. Nitrosvalově se podává výjimečně	
Interval	Dospělí a děti \geq 1 měsíc věku obvykle 4-6 h, novorozenci viz Tabulka 1.5.	
Délka podání	Obvykle 7-10 dnů. Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění, dále viz níže uvedené indikace Tabulka 1.3. a Tabulka 1.4.	

1.3. 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
Pneumokoková pneumonie (MIC \leq 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
Závažné celkové infekce způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Pasteurella multocida</i> (monoinfekce, beta-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	4 h	24 MIU	10-14 dnů
	+ klindamycin ^{2,3} 900 mg i.v.	8 h	2,7 g	
Klostridiová gangréna, nekrotizující fasciitida, krepitující celulitida včetně dalších závažných infekcí způsobených <i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin 4 MIU	4 h	24 MIU	10-14 dnů
	+ klindamycin ^{2,4} 600 mg i.v.	8 h	2,4 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 ≤ 0,25 mg/l)	penicilin 2-3 MIU	4 h	12-18 MIU	4 týdny ⁵
	+/- gentamicin ⁶ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	2 týdny
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC 0,5 mg/l)	penicilin 3 MIU	4 h	18 MIU	4 týdny
	+ gentamicin ⁶ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	2 týdny
Endokarditida způsobená enterokoky ^{8,9} (alternativa ampicilinu)	penicilin 4-5 MIU	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin ¹⁰ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC > 0,5 - ≤ 4 mg/l) (alternativa ampicilinu) ⁹	penicilin 4-5 MIU	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin ¹⁰ 1mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	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	6 h	2,4 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	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 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 *Streptococcus agalactiae* u kmenů inhibovaných MIC penicilinu ≤ 0,25 mg/l postačuje k léčbě samotný penicilin; podává-li se v kombinaci s gentamicinem, pak lze dobu podávání penicilinu zkrátit na 2 týdny

⁶ pouze u kmenů které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC ≤ 128 mg/l)

⁷ lze podat i v jedné dávce 3 mg/kg/den každých 24 h [3]

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, alternativa při vysoké rezistenci ke gentamicinu (MIC > 128 mg/l) je 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 [17]

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 ≤ 0,5 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
Difterie	+ antitoxin	50 kIU/kg	6 h	10-14 dnů
Závažné celkové infekce meningitida, bakterémie, endokarditida	seznam původců, viz Tabulka 1.1. Vysvětlivky	50-75 kIU/kg	4 h	1-2 týdny
Endokarditida	způsobená enterokoky ²	penicilin 50-75 kIU/kg	4-6 h	4-6 týdnů
		+ gentamicin ³ 1 mg/kg	8 h	
	způsobená viridujícími streptokoky MIC > 0,5 mg/l a ≤ 4 mg/l	penicilin 50-75 kIU/kg	4-6 h	4-6 týdnů
		+ gentamicin ³ 1 mg/kg	8 h	2 týdny

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz **Tabulka 1.3** s příslušně upravenými dávkami pro děti

² s výjimkou *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům)

³ pouze u kmenů, které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC ≤ 128 mg/l), pak alternativa je streptomycin 7,5 mg každých 12 h, případně vankomycin 15 mg/kg každých 12 h

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

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	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 **tabulka 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

(prokain penicilin G)

ATC skupina J01CE09

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-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	
Nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC < 0,125 mg/l)	Alternativa penicilinu V	u méně závažných infekcí způsobených <i>Streptococcus pyogenes</i> : (infekce měkkých tkání, tonzilofaryngitida, spála)
Diftérie		u infekcí způsobených <i>Leptospira</i> spp. nevyžadujících hospitalizaci
	Alternativa penicilinu G	u lokalizovaných a méně závažných infekcí způsobených <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
		u kongenitální syfilis

2.2. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	0,75-1,5 MIU každých 24 h
	Novorozenci	Viz Tabulka 2.5
	Děti > 3 roky	25-50 kIU/kg každých 24 h
Způsob podání	Hluboko nitrosvalově	
Interval	24 (12) h, novorozenci viz Tabulka 2.5	
Délka podání	Není-li uvedeno jinak, pak 7-10 dnů	

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní	Délka podání
------------	-------------------------------	----------	---------------	--------------

			dávka	
Nekomplikovaná pneumokoková pneumonie (MIC < 0,125 mg/l) ²	1,5 MIU	12 h	3 MIU	10 dnů
Difterie	1,5 MIU	24 h	1,5 MIU	2 týdny
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
	6. den jednorázově 1,2 MIU benzathin-penicilinu			
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

Vysvětlivky

¹ zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu prokain penicilinu

² 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	24 h	5 dnů
		6. den léčby benzathin-penicilin 600 kIU	jednorázově	
Kongenitální syfilis (alternativa penicilinu G)	novorozenci	100-150 kIU/kg	24 h	10-14 dnů

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz **Tabulka 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 prodlouží biologický poločas benzylpenicilinu zhruba o 20-60 %.

3. benzathin-benzylpenicilin

(benzathin-penicilin)

ATC skupina J01CE08

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-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. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	1,2-2,4 MIU jednorázově
	Novorozenci	Viz Tabulka 3.5.
	Děti < 30 kg	300 kIU-600 kIU jednorázově
	Děti ≥ 30 kg	900 kIU-1,2 MIU jednorázově
Způsob podání	Hluboko nitrosvalově	
Interval	Jednorázově, nebo opakovaně v jedno-až třítydenních intervalech	
Délka podání	Při opakovaném podání jednou týdně po dobu 3 týdnů, při podávání každý 3. týden dlouhodobě nejméně po dobu 1 roku	

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

¹ zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu benzathin-penicilinu

² 3 týdny pouze u pacientů s akutní revmatickou horečkou [15]

³ 5-21 let u pacientů bez karditidy; 10-21 let s karditidou bez postižení chlopní; 10-40 let s karditidou a postižením chlopní [15]

⁴ po počáteční aplikaci benzylpenicilinu G

⁵ benzathin-penicilin a penicilin V jsou u této indikace rovnocenné

3.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Onemocnění ¹	Specifikace	Jednotlivá dávka ²	Interval	Délka podání
Profylaxe revmatické horečky	< 30 kg	600 kIU	3-4 týdny ³	dlouhodobě
	≥ 30 kg	1,2 MIU		
Eliminace nosičství nebo profylaxe blízkých kontaktů s <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	< 6 let	600 kIU	jednorázově	

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz **Tabulka 3.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti

² zvýšení dávky nemá vliv na plazmatickou hladinu benzathin-penicilinu

³ 3 týdny pouze u pacientů s akutní revmatickou horečkou [15].

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 hyperkalémií. Kyselina acetylsalicylová, indomethacin a zřejmě i jiná antiflogistika prodlužují biologický poločas benzylpenicilinu zhruba o 20-60 %.

4. fenoxymethylpenicilin

(penicilin V)

ATC skupina J01CE02

Peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-laktamázy 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 benzathin-penicilinu	u sekundární profylaxe revmatické horečky
Tonzilofaryngitida a spála, způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> ²	Alternativa amoxicilinu/klavulanové kys.	u méně závažné monoinfekce způsobené beta-laktamáza negativní <i>Pasteurella</i> spp.
Méně závažné infekce měkkých tkání (erysipel, impetigo) způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{1,2}	Alternativa doxycyklinu	u infekcí způsobených <i>Leptospira</i> spp. nevyžadujících hospitalizaci
Profylaxe streptokokové celulitidy a chronického lymfedému		
Lokalizované a méně závažné infekce způsobené <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>		
Infekce ústní dutiny, stomatologické infekce		

¹ penicilin V a prokain penicilin jsou u této indikace rovnocenné

² penicilin V, prokain penicilin, a benzathin-penicilin jsou u této indikace rovnocenné

4.2. Dávkování

Mezinárodní standard 1 IU z roku 1959 je ekvivalentní 0,000590 mg báze fenoxymethylpenicilinu (1 MIU=590 mg). Skutečný obsah UI v přípravcích, které uvádějí obsah penicilinu v mg, je vždy uveden v příslušném SPC (Summary Product Characteristics) [23].

Obvyklá dávka	Dospělí	0,5-1,5 MIU každých 6-8 h
	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		Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

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	10 dnů
Méně závažné infekce měkkých tkání způsobené <i>Streptococcus pyogenes</i> (erysipel, impetigo) ³	1 MIU	6 h	4 MIU	10 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 benzathin-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 4krát denně bez ohledu na celkovou denní dávku [15]; u spály zůstává interval 3krát denně
- ³ nelze-li vyloučit *Staphylococcus aureus*, pak 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 nasazení do 9. dne po vzniku infekce
- ⁶ délka podávání, viz benzathin-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}	25-30 kIU/kg	8 h ⁴	10 dnů
Infekce ústní dutiny, stomatologické infekce	25-30 kIU/kg	8 h	5-7 dnů
Sekundární profylaxe revmatické horečky (alternativa benzathin-penicilinu)	0,4 MIU	12 h	dlouhodobě

Vysvětlivky

- ¹ další indikace, viz **Tabulka 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 10 dnů, děti s vyšší hmotností jako dospělí [15]
- ⁴ podle výsledků metaanalýzy je penicilin V podáváný pro léčbu streptokokové tonzilofaryngitidy dvakrát denně po 10 dnů stejně účinný jako při podávání 3 nebo 4krát denně bez ohledu na celkovou denní dávku [15]; u spály zůstává interval 3krát denně

4.5. Dávky u novorozenců (p.o.)

Perorální dávky se nepodávají.

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

ATC skupina J01CA01

Peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-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 beta-laktamázu, kmeny *Haemophilus influenzae* produkující beta-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> neprodukcujícím beta-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 - ≤ 4 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 ≤ 128 mg/l)

5.2. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	6-12 g/den rozděleně ve 4-6 dávkách (závažné infekce 18 g/den)
	Novorozenci	Viz Tabulka 5.5
	Děti	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
Způsob podání	Nitrosvalově, nitrožilně. Jednotlivá nitrosvalová dávka nepřevyšuje 1,5 g. Nitrožilní dávky se podávají krátkodobou infuzí, zejména převyšuje-li jednotlivá dávka 1 g	
Interval	4-6 h	
Délka podání	Obvykle 7-10 dnů. Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění, dále viz níže uvedené indikace Tabulka 5.3 a Tabulka 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 beta-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	4 h	12-18 g	≥ 3 týdny
	+ gentamicin 1 mg/kg ¹	8 h	3 mg/kg/den	do negativní kultivace z likvoru
Endokarditida způsobená enterokoky ^{2,3}	ampicilin 2 g	4 h	12 g	4-6 týdnů
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h ⁴	3 mg/kg/den	
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC > 0,5- ≤ 4 mg/l) ³	ampicilin 2 g	4 h	12 g	4-6 týdnů
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h ⁴	3 mg/kg/den	2 týdny
Iniciální léčba meningitidy osob starších 60 let	ampicilin ^{5,6} 2-3 g	4-6 h	12-18 g	do znalosti původce, jinak 10-14 dnů
Profylaxe novorozenecké sepse způsobené <i>Streptococcus agalactiae</i> (alternativa penicilinu G)	první dávka 2 g i.v., pak 1 g každých 8 h do porodu ⁷			
Parenterální léčba komunitní respirační infekce (alternativa amoxicilinu)	2-3 g	6 h	8-12 g	10-14 dnů ⁸
Parenterální léčba komunitní infekce močových cest (alternativa amoxicilinu)	2 g	6 h	8 g	5-10 dnů ⁸
Profylaxe infekční endokarditidy (alternativa amoxicilinu) ⁹	ampicilin 50 mg/kg	jednorázově	50 mg/kg/den	30' před chirurgickým zákrokem
	+ gentamicin 2 mg/kg		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, alternativa při rezistenci ke gentamicinu (MIC > 128 mg/l) je 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]

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 rozdělené ve 3 dávkách každých 8 h, nebo plus amikacin 20 mg/kg/den rozdělené ve 2-3 dávkách každých 12-8 h

⁷ podrobnosti o zahájení profylaxe, viz Doporučené postupy v neonatologii [17]

⁸ parenterální aplikace po nezbytnou dobu, při možnosti perorální aplikace amoxicilin

⁹ při možnosti perorálního podání je preferován amoxicilin pro výhodnější farmakokinetické vlastnosti

5.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Onemocnění	Specifikace	Jednotlivá dávka	Interval	Délka podání
Meningitida nebo bakterémie způsobená <i>Haemophilus influenzae</i> neprodukcí beta-laktamázu nebo s neenzymatickou rezistencí	věk > 1 měsíc	50 mg/kg	4-6 h	10 dnů
Epiglotitida způsobená <i>Haemophilus influenzae</i> neprodukcí beta-laktamázu nebo s neenzymatickou rezistencí	věk > 1 měsíc	50 mg/kg	4-6 h	5-7 dnů
Novorozenecká meningitida nebo bakterémie způsobená <i>Listeria monocytogenes</i> ¹ nebo <i>Streptococcus agalactiae</i>	věk > 1 měsíc	50-100 mg/kg	4-6 h	2-3 týdny
Enterokoková ² endokarditida ³	věk > měsíc	ampicilin 50-100 mg/kg	4-6 h	4-6 týdnů
		+ gentamicin 1 mg/kg	8 h	
Profylaxe infekční endokarditidy ⁴	věk > měsíc	ampicilin 50 mg/kg	8 h	jednorázově 30' před chirurgickým zákrokem
		+ gentamicin 2 mg/kg	6 h	

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 rezistenci ke gentamicinu (MIC > 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	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	100 mg/kg/den	150 mg/kg/den	150 mg/kg/den	150 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

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 bez ohledu na funkci ledvin je 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

ATC skupina J01CA04

Peniciliny se širokým antibakteriálním spektrem citlivé k působení beta-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	Lymfská borelióza (erythema chronicum migrans)
Komunitní pneumonie		
Eradikace <i>Helicobacter pylori</i> v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem		
Komplikovaná infekce močových cest způsobená <i>Enterococcus faecalis</i>		
Dokončení léčby aktinomykózy ³		
Profylaxe infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů		

Vysvětlivky

¹ akutní exacerbace chronické bronchitidy

6.2. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	0,5 g-1 g každých 6-8 h, nejvyšší dávka je 4 g denně
	Novorozenci	Viz Tabulka 6.5.
	Děti < 40 kg	50-90 (maximálně 150) mg/kg/den, rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h
Způsob podání		Perorálně
Interval		8 (6, 12) h
Délka podání		Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, viz Tabulka 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	1 g	8-6 h	3-4 g	10 dnů
Akutní otitis media	0,75-1 g	8-6 h	2,25-4 g	7-10 dnů
Další bakteriální respirační infekce ¹ (sinusitida, AECB ²)	0,5-0,75 g	8 h	1,5-2,25 g	7-10 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
Lymeská 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
	nebo 3 g	12 h	6 g	celkem dvě dávky
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	jedno- rázově	2-3 g	30´-1 h před výkonem

Vysvětlivky

¹ způsobené *Streptococcus pneumoniae* nebo kmeny *Haemophilus influenzae* neprodukujícími beta-laktamázu

² akutní exacerbace chronické bronchitidy

³ 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)

⁴ po parenterální léčbě penicilinem G, viz tabulka 1.3., méně závažné případy lze léčit jen amoxicilinem

⁵ délka léčby u lymeské artritidy bez neurologického postižení je 28 dnů, u acrodermatitis chronica atrophicans v průměru 21 dnů (14-28 dnů)

⁶ způsobené kmeny *E. coli* nebo *Proteus mirabilis*, neprodukujícími beta-laktamázu

⁷ 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	75-90 mg/kg/den		10 dnů
Akutní sinusitida, akutní otitis media	75-90 mg/kg/den		7-10 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
Lymeská borelióza (erythema chronicum migrans) (alternativa doxycyklinu)	50 mg/kg/den		14 dnů
Profylaxe infekční endokarditidy před chirurgickým výkonem v lokální anestezii	50 mg/kg	-	30´-1 h před výkonem

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz Tabulka 6.3 s příslušně upravenými dávkami pro děti

³ nebo trimetoprimu nebo trimetoprimu/sulfametoxazolu

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/sulbaktam*

ATC skupina J01CR01

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

* 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, *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga spp.*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides fragilis* a další bakteroidy.

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

7.1. Indikace¹

Indikace volby	Indikace alternativní	
Závažné gynekologické infekce a infekce v pánevní oblasti způsobené beta-laktamázu produkujícími kmeny <i>E. coli</i> a <i>Bacteroides spp.</i> včetně <i>B. fragilis</i>	Alternativa cefotaximu/ceftriaxonu	u kultivačně negativní subakutní endokarditidy nativní chlopně nebo způsobené bakteriemi HACEK
Intraabdominální infekce způsobené beta-laktamázu produkujícími enterobakteriemi a <i>Bacteroides spp.</i> včetně <i>B. fragilis</i>	Alternativa kolistinu	u infekcí způsobených multirezistentními kmeny <i>Acinetobacter baumannii</i> komplex
Infekce kůže a měkkých tkání způsobené <i>S. aureus</i> (MSSA ¹), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <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: metilicilin-susceptible *Staphylococcus aureus* (citlivý k oxacilinu)

7.2. Dávkování

Obvyklá dávka	Dospělí	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		Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění

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 beta-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 beta-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), <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 výkonem (obvykle dostačuje), případně za 2 h další dávka 3 g, celkem 1-2 dávky			
Kultivačně negativní subakutní endokarditida nativní chlopně nebo způsobená bakteriemi HACEK (alternativa cefotaximu/ceftriaxonu)	3 g	6 h	12 g	4-6 týdnů
Infekce způsobené multirezistentními kmeny <i>Acinetobacter baumannii</i> komplex (alternativa kolistinu)	4,5 g	4 h	27 g ⁴	≥ 10 dnů
	nebo 9 g	8 h		

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 nejvyšší podaná denní dávka byla 36 g/den (tj. 24 g ampicilinu a 12 g sulbaktamu) [8]

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), <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 HACEK (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 výkonem (obvykle dostačuje), případně za 2 h další dávka 100 mg/kg, celkem 1-2 dávky		

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz **Tabulka 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 vhodnými perorálními antibiotiky (např. amoxicilin/klavulanová kyselina; perorální podávání kombinace ampicilin/sulbaktam neumožňuje dosažení dostatečných koncentrací aminopenicilinu).

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
			15-29 ³		12 h
< 15		24 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

ATC skupina J01CR02

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

8.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
Profylaxe nebo léčba infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem	Alternativa oxacilinu	u méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání způsobených <i>Staphylococcus aureus</i>
Akutní otitis media, sinusitida, AECB ¹ způsobená <i>Moraxella catarrhalis</i> nebo beta-laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i>	Alternativa amoxicilinu	u infekcí močových cest způsobených kmeny produkujícími β-laktamázu
Komunitní pneumonie způsobená beta-laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Perorální léčba infekce u pacientů s febrilní neutropenií v nízkém riziku, v kombinaci s ciprofloxacinem		

Vysvětlivky

¹ akutní exacerbace chronické bronchitidy

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

8.2. Dávkování

8.2.1. Obvyklé dávky pro dospělé a děti o hmotnosti ≥ 40 kg: síla a formy kombinovaného přípravku amoxicilin/kyselina klavulanová, 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	8-12 h
7:1	875 mg/125 mg	tbl	p.o.	875 mg	8-12 h
16:1	1000 mg/62,5 mg	tbl	p.o.	1000 mg ²	12 h

Vysvětlivky

¹ amoxicilin/klavulanová kyselina

² maximálně 4 g amoxicilinu/den

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

Poměr ¹	Síla ¹	Forma	Způsob podání	Celková denní dávka vztahovaná 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 2 dávkách každých 12 h
7:1	400 mg/57 mg/5 ml	sus	p.o.	30-45 mg/kg/den ³	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h

Vysvětlivky

¹ amoxicilin/klavulanová kyselina

² maximálně 4 g amoxicilinu/den

³ u závažných infekcí, nebo nelze-li vyloučit jako původce pneumokoka necitlivého k penicilinu (MIC 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, AECS ³ způsobená <i>Moraxella catarrhalis</i> nebo β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i>	1 g	8 h	3 g	7-10 dnů
Komunitní pneumonie způsobená β -laktamázu produkujícími kmeny <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 x 1,0625 g	12 h	4,250 g	7-14 dnů
Perorální léčba infekce u pacientů s febrilní neutropenií v nízkém riziku	amoxicilin/ klavulanová kys. 2 x 1,0625 g	12 h	4,250 g	≥ 1 týden
	+ ciprofloxacín 0,5 g	12 h	1 g	
Méně závažné infekce kůže a měkkých tkání (alternativa perorálního oxacilinu)	2 x 1,0625 g	8 h	4,250 g	1-2 týdny
Infekce močových cest způsobená kmeny produkujícími β -laktamázu (alternativa amoxicilinu)	1 g	8 h	3 g	10-14 dnů

Vysvětlivky

¹ kombinovaného přípravku; 1 g = 0,875 mg amoxicilinu + 0,125 g kyseliny klavulanové; 1,2 g = 1 g amoxicilinu + 0,2 g kyseliny klavulanové; 1,0625 g = 1 g amoxicilinu a 62,5 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, komunitní pneumonie se závažným průběhem	90 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	7:1 ³ (5:1) ^{3,4}	10-14 dnů
Močová infekce	20-30 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	4:1	5-7 dnů

Vysvětlivky

¹ další indikace, viz **Tabulka 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

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 beta-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

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 beta-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 (umělá chlopeň, umělé orgány)	Alternativa klindamycinu nebo kombinace aminopenicilinu s inhibítorem beta-laktamázy	u smíšené infekce způsobené stafylokoky a <i>Streptococcus pyogenes</i>

Vysvětlivky

¹ MSSA - Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*

² Toxin Shock Syndrome Toxin

9.2. Dávkování

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
	Novorozenci	Viz Tabulka 9.5.
	Děti ve věku ≥ 4 týdny	100-150 mg/kg/den, závažné infekce 200 mg/kg/den; rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h
	Děti s hmotností < 40 kg	100-150-200 mg/kg/den rozděleně ve 4-6 dávkách každých 4-6 h
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	Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění; viz Tabulka 8.3 a Tabulka 8.4	

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 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 1 mg/kg	8 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	4 h	12 g	≥ 10 dnů
	+ klindamycin 600 mg	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

¹ nejvyšší dávky se aplikují u velmi závažných infekcí

² platí pro nekomplikovanou pravostrannou endokarditidu; komplikovaná pravostranná endokarditida a levostranná endokarditida 6 týdnů

³ \pm rifampicin 300 mg každých 8 h po ≥ 6 týdnů

⁴ po parenterální aplikaci, jejíž délka závisí na závažnosti infekce, následuje perorální aplikace (např. amoxicilin/klavulanová kyselina, klindamycin)

⁵ ≥ 6 týdnů u infekce v souvislosti s umělým tělesem

⁶ Toxin Shock Syndrome Toxin

⁷ 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	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h nebo v 6 dávkách každé 4 h	≥ 6 týdnů
	+ gentamicin 3 mg/kg/den ³	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 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

¹ mimořádně lze krátkodobě aplikovat dávky 400 mg/kg/den u velmi závažných infekcí

² platí pro nekomplikovanou pravostrannou endokarditidu; komplikovaná pravostranná endokarditida a levostranná endokarditida 6 týdnů

³ ± rifampicin 20 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h po ≥ 6 týdnů

⁴ po parenterální aplikaci, jejíž délka závisí na závažnosti infekce, následuje perorální aplikace (např.: amoxicilin/klavulanová kyselina, klindamycin)

⁵ ≥ 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 prvý 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. piperacilin/tazobaktam

ATC skupina J01CR05

Širokospektré ureidopeniciliny, potencované inhibitorem beta-laktamázy

Způsob účinku

Piperacilin inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBP), tazobactam inhibuje některé beta-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 Enterobacteriaceae (s výjimkou hyperproducentů chromozomálních beta-laktamáz a producentů karbapenemáz). Klinický účinek u infekcí způsobených kmeny produkujícími širokospektré beta-laktamázy (ESBL) je nejistý, přestože se tato kombinace může jevit aktivní *in vitro*. Piperacilin/tazobaktam neúčinkuje na bakterie patřící do skupin *Acinetobacter baumannii* komplex, *Burkholderia cepacia* komplex a *Stenotrophomonas maltophilia*

10.1. Indikace

Indikace volby	Alternativní indikace	
Závažné smíšené infekce s účastí anaerobů: — nemocniční aspirační pneumonie	Alternativa cefepimu	u septických epizod u neutropenických pacientů bez zjevného ložiska, v kombinaci s

<ul style="list-style-type: none"> — závažné infekce kůže a měkkých tkání (např. infekce diabetické nohy) — nitrobršňní infekce — endometritida — peritonitida 		aminoglykosidem
	Alternativa cefepimu, ceftazidimu nebo karbapenemu	u závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP 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

10.2. Dávkování¹

Obvyklá dávka	Dospělí	2,25-3,375 g každých 6-8 h, pseudomonádové nebo jiné závažné infekce 3,375 g každé 4 h nebo 4,5 g každé 4-6 h
	Děti > 40 kg	3,375 g každých 6 h
	Novorozenci	Viz Tabulka 10.5.
	Děti věk 2-9 měsíců	80/10 ² mg/kg každých 8 h (240/30 ² mg/kg/d)
	Děti věk > 9 měsíců < 40 kg	100/12,5 ² mg/kg každých 8 h (300/37,5 ² mg/kg/d)
Způsob podání	Nitrožilně	
Interval	4-6 h	
Délka podání	Není-li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění, viz Tabulka 10.3 a Tabulka 10.4	

Vysvětlivky

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

² piperacilin/tazobaktam

10.4. 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
Aspirační pneumonie s účastí anaerobů	3,375-4,5 g	6-8 h	13,5 g	7-10 dnů ²
Závažné infekce kůže a měkkých tkání způsobené směsí bakterií (např. diabetická noha)	3,375-4,5 g	6-8 h	13,5 g	7-10 dnů ²
Nitrobršňňní infekce ³ (peritonitida, apendicitida, cholecystitida)	3,375-4,5 g	6-8 h	13,5 g	7-10 dnů ²
Infekce pánve ³ , endometritida ⁴	3,375-4,5 g	6-8 h	13,5 g	7-10 dnů ²
Septické epizody u neutropenických pacientů (alternativa ceftazidimu, cefepimu nebo karbapenemu)	piperacilin/tazobaktam 4,5 g	6 h	18 g	2 týdny ⁶
	+ gentamicin ⁵ úvodní dávka 3 mg/kg, pak 2 mg/kg	8 h	6-7 mg/kg/den	
Závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními enterobakteriemi (alternativa ceftazidimu, cefepimu nebo	piperacilin/tazobaktam 4,5 g	6 h	18 g	7-10 dnů
	+ gentamicin ⁵ úvodní dávka 3 mg/kg, pak 2 mg/kg	8 h	6-7 mg/kg/den	

karbapenemu)				
Infekce močových cest způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo gramnegativními tyčkami	3,375-4,5 g	6-8 h	13,5 g	7-10 dnů ⁷

Vysvětlivky

¹ kombinovaného přípravku piperacilin/tazobaktam v poměru 8:1 (např. dávka 4,5 g obsahuje 4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)

² 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

³ kombinace s doxycyklinem, nelze-li vyloučit chlamydie

⁴ parenterální aplikaci u endometritidy lze případně ukončit dříve, odezní-li známky infekce

⁵ nebo amikacin, úvodní dávka 8-12 mg/kg, pak 7,5-10 mg/kg ve 3-2 dávkách každých 8-12 h, celková denní dávka 20 mg/kg/den

⁶ léčbu lze ukončit dříve v závislosti na klinickém stavu, nebo případně změnit při průkazu původce

⁷ pyelonefritida 2 týdny; parenterální aplikaci je žádoucí co nejdříve změnit na perorální, existuje-li alternativa

10. 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

¹ další indikace, viz **Tabulka 10.3.** s příslušně upravenými dávkami pro děti

² piperacilin/tazobaktam v poměru 8:1

10.5. 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

¹ vztaheno na piperacilin

10.6. Dávkování při snížené funkci ledvin¹

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 %	6 h	2,25 g	6 h	3,375 g	6 h
< 20	obvyklé dávky	8 h	2,25 g	8 h	2,25 g	6 h

Vysvětlivky

¹ včetně infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*

10.7. Dávkování při snížené funkci jater

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

10.8. 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 vekuronu o 46 %, avšak ve studii u 27 pacientů nebylo zjištěno klinicky významné prodloužení účinku vekuronu. 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, Tleyjehet 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. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement M100-S. Wayne, Pa, USA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
10. **Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s.,** verze 2017.
11. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) [on-line]. Dostupný z WWW: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/publications-documents/Pages/publications.aspx
12. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Antimicrobial susceptibility testing of bacteria. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria [on-line]. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, český překlad dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/vysetreni-antibioticke-citlivosti-bakterii> [on-line].
13. **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.
14. **Garcia C, McCracken GH Jr.** Antibacterial therapeutic agents. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed, Saunders 2013.
15. **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.
16. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.

17. **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. Dostupné Dostupný z WWW: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislativa/Postupy/gbsfinal.pdf>
18. **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.
19. **Micromedex® 2.0, (electronic version).** Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 05/15/2017)
20. **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> [on-line].
21. **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.
22. **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.
23. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.olecich.cz/modules/medication/> [on-line].
24. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, Wolters Kluwer, 2013.
25. **Traugott KA, Echevarria K, Maxwell P, Green G, Lewis JS.** Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy* 2011;31(6):598–608.