

## MAKROLIDY A AZALIDY

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, Michal Prokeš, Tomáš Sechser, Jan Švihovec, Pavla Urbášková, Jiří Vlček, Helena Žemličková

### ÚVOD

Široké antibakteriální spektrum makrolidů a azalidu azitromycinu, které zahrnuje mnohé bakterie včetně mykoplasmat a chlamydií, může vzbuzovat mylný pocit jistoty účinku a být příčinou nadužívání těchto léčiv v monoterapii i v kombinacích s jinými antibiotiky, zejména u komunitních bakteriálních respiračních infekcí. Typickými příklady jsou neodůvodněné aplikace této skupiny antibiotik u streptokokové angíny místo léku volby penicilinu (3,16,30) u pacientů, kteří nejsou přecitlivělí k beta-laktamovým antibiotikům. Další chybou je jejich časté a opakované podávání u pacientů s pestrými příznaky, jejichž příčina není spolehlivě prokázána, a pouze podle sporného titru protilátek nesprávně diagnostikována jako chlamydiová, mykoplasmatická nebo boreliová infekce (16, 17). Je zapotřebí také zdůraznit, že většina komunitních respiračních infekcí způsobených tzv. atypickými původci je samoúzdavná (18). Podobně je tomu pravděpodobně také u respiračních infekcí způsobených *Haemophilus influenzae*, neboť MIC všech makrolidů a azitromycinu u tohoto druhu spadá do kategorie intermediární rezistence (14), a účinek nasazení těchto antibiotik nelze odlišit od spontánní údravy.

Návody k použití makrolidů a azitromycinu vycházejí z renomovaných zdrojů (3,4,7,11, 20,26,28,31) a opírají se především o recentní údaje o stavu rezistence získané standardními postupy (10,14) u nejvýznamnějších původců infekcí v ČR a zemích Evropy (13,23) pro něž připadá použití těchto léčiv do úvahy. V textu jsou stručně zmínky o všeobecně platných omezeních u této skupiny antibiotik (lékové interakce, úprava dávek při alteraci funkce ledvin či jater) (4,19). Podrobnější farmakologické informace, stejně jako nežádoucí účinky, je v případě potřeby nutno vyhledat v relevantním zdroji, např. v databázi léčiv SÚKL (29).

Pro přehlednost a snadné použití jsou informace zpracovány tabulkovou formou. Tabulky vymezují indikace volby a indikace alternativní, obvyklé dávkování u dospělých a dětí, způsob podání, interval a délku podávání. Pro léčbu příslušných infekcí jsou uvedeny jednotlivé a celkové denní dávky.

### STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Makrolidy se vyznačují makrocyclickým laktonovým kruhem, který dal název této skupině antibiotik. V současné době jsou u nás v klinickém používání přípravky se 14-členným laktonovým kruhem roxitromycin, klaritromycin a azalid azitromycin, a spiramycin se 16-členným laktonovým kruhem. I když je antibakteriální spektrum účinku makrolidů a azitromycinu velmi podobné, některé strukturální modifikace mají specifický účinek na bakterie, jako např. klaritromycin a azitromycin na *Mycobacterium avium* komplex, nebo spiramycin na *Toxoplasma gondii*.

Makrolidy mají výhodné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, nízký výskyt nežádoucích účinků a dobrou snášenlivost. **U pacientů přecitlivělých k penicilinům** mohou v přesně vymezených situacích (v závislosti na druhu patogenu a infekci) sloužit jako **alternativa léčby peniciliny**. Tato skupina antibiotik vytváří klinicky významné lékové interakce a jejich schopnost inhibovat cytochrom P450-3A4 klesá v řadě erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, spiramycin a azitromycin.

### MECHANIZMUS ÚČINKU

Makrolidy a azitromycin se vyznačují shodným mechanismem účinku na bakterie. U citlivých bakterií inhibují RNA-dependentní syntézu proteinů reverzibilní vazbou na 50S podjednotku ribozomu.

### REZISTENCE

Rezistence bakterií může být způsobena několika mechanismy:

- 1) konstitutivně ke všem makrolidům a k azitromycinu geny *erm* pro produkci ribozomální metylázy (erythromycin ribosomal methylase), která modifikuje cílové místo účinku na ribozomu methylocí 23S rRNA;

- 2) indukovaně k 14-členným makrolidům a k azitromycinu specifickými geny pro eflux antibiotik z buňky (např. u streptokoků geny *mef*, u stafylokoků geny *mrsA*);
- 3) bodovými mutacemi (poměrně vzácně) k jednotlivým makrolidům nebo k azitromycinu.

**Pro upřesnění pozice makrolidů nebo azitromycinu pro léčbu jsou nezbytné aktuální lokální údaje o rezistenci příslušných původců infekcí k erytromycinu (který v testech *in vitro* zastupuje ostatní makrolidy a azitromycin).**

## ERYTROMYCIN

**„Prototypem“ celé skupiny makrolidů (tzv. „class drug“) je erytromycin, který není v naší zemi k dispozici. U erytromycinu je uvedeno spektrum účinku na bakterie, které slouží jako výchozí informace pro ostatní antibiotika v této skupině. Odlišnosti ve spektru účinku od erytromycinu jsou u jednotlivých přípravků této skupiny vyjmenovány.**

### Spektrum účinku

*In vitro* je účinný na *Streptococcus pyogenes* (skupina A), streptokoky sk. B, C a G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, koaguláza-negativní stafylokoky, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* a další korynebakteria, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Actinomyces israelii* a další aktinomycety, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rhodococcus equi*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella* spp., *Eikenella corrodens*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella (Rochalimea) henselae*, *Bartonella quintana*, *Leptospira interrogans*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamyphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*.

**Erytromycin je nejvhodnější substrát pro laboratorní vyšetřování citlivosti bakterií. Výsledky vyšetření získané s erytromycinem spolehlivě platí pro ostatní makrolidy a azitromycin.**

## SPIRAMYCIN (perorální)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* tytéž mikroby jako erytromycin, navíc je účinný na *Toxoplasma gondii*. Kmeny bakterií s konstitutivní rezistencí k erytromycinu jsou rezistentní ke spiramycinu (úplně zkřížená rezistence), ale indukovaná rezistence u tohoto makrolidu se 16-členným laktonovým kruhem nemusí být fenotypově vyjádřena.

### Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
léčba (v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem*) a profylaxe primární toxoplasmózy v těhotenství	alternativní makrolid	u tonzylfaryngitidy způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
léčba (v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem*) a profylaxe kongenitální toxoplasmózy novorozence	alternativní makrolid u dětí < 9 let věku	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce
toxoplasmóza	alternativa doxycyklinu**	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce dospělých
infekce astmatických pacientů léčených teofylinem		u negonokokové urogenitální infekce
infekce pacientů s transplantací ledvin léčených cyklosporinem	alternativa penicilinu**	u streptokokové tonzylfaryngitidy
		u nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>
		u profylaxe revmatické horečky
		u stomatologických infekcí

	alternativa amoxicilinu**	u středně závažných bakteriálních respiračních infekcí*** - sinusitida, komunitní pneumonie
		u profylaxe bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem

\* sulfadiazin je v ČR registrován pouze pro veterinární medicínu; pro léčení neurotoxoplazmózy u pacientů s HIV/AIDS je k dispozici v specifickém léčebném programu

\*\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

### Obvyklé dávkování

1 g spiramycinu odpovídá 3 miliónům J (MIU)

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

Obvyklá dávka	dospělí	500-1 g (1,5-3 MIU) každých 8 hodin, nebo 1-2 g (3-6 MIU) každých 12 h, případně 2,5 g (7,5 MIU) každých 12 h	
	děti	> 40 kg	jako dospělí
		20- 40 kg	16,7 mg/kg každých 8 h, nebo 25 mg/kg každých 12 h
	< 20 kg	12,5 mg/kg každých 6-8 h	
Způsob podání		perorálně jednu hodinu po jídle	
Interval		8-12 h	
Délka podání		není- li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce	

### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností > 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
primární toxoplazmóza v těhotenství (v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem*)	1 g (3 MIU)	8 h	3 g (9 MIU)	3 týdny
	pak spiramycin 1 g (3 MIU) každých 8 h + pyrimethamin 25-50 mg/den každé 24 h + sulfadiazin* 3-4 g/den rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h			3 týdny
	pak spiramycin 1 g (3 MIU) každých 8 h + každý 10 den léčby pyrimethamin (25-50 mg/den v jedné dávce) + každý 10 den léčby sulfadiazin* 3-4 g/den rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h			do konce těhotenství
profylaxe kongenitální toxoplazmózy	1 g (3 MIU)	8 h	3 g (9 MIU)	po celé těhotenství
toxoplazmóza (v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem*)	1 g (3 MIU)	8 h	3 g (9 MIU)	3-4 týdny
	nebo 2-2,25 g (6-7,5 MIU)	12 h	4-5 g (12-15 MIU)	
	v kombinaci s pyrimethaminem 25-100 mg/den každé 24 h a sulfadiazinem* 1-1,5 g každých 6 h			
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativní makrolid)	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	7 dnů
chlamydiové a mykoplasmatické (atypické)	1 g (3 MIU)	8-12 h	2- 3 g (6-9 MIU)	pneumonie

pneumonie a respirační infekce dospělých (alternativa doxycyklinu**)	závažný průběh 2-2,25 g (6-7,5 MIU)	12 h	4-5 g (12-15 MIU)	10 dnů ostatní 5-7 dnů
negonokoková urogenitální infekce (alternativa doxycyklinu**)	1 g (3 MIU)	12 h	2 g (6 MIU)	10 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu**)	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	7-10 dnů
profylaxe revmatické horečky (alternativa penicilinu**)	500 mg (1,5 MIU)	12 h	1 g (3 MIU)	dlouhodobě
středně závažné respirační bakteriální infekce - sinusitida, komunitní pneumonie (alternativa amoxicilinu**,***)	1-2,5 g (3-7,5 MIU)	8-12 h	3-5 g (9-15 MIU)	10-14 dnů
profylaxe bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem (alternativa amoxicilinu**)	1 g (3 MIU)	1 h před výkonem	1 g (3 MIU)	jednorázově

\* sulfadiazin je v ČR registrován pouze pro veterinární medicínu; pro léčení neurotoxoplazmózy u HIV/AIDS je k dispozici v specifickém léčebném programu

\*\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

#### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

50 mg odpovídá 150 KIU

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
toxoplazmóza (v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem*)	50-100 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	3-4 týdny
	+ pyrimethamin 2 mg/kg/den každé 24 h po první tři dny, pak 1 mg/kg/den každé 24 h (nejvýše 25 mg/den) + sulfadiazin* 25-50 mg/kg každých 6 h		
chlamydiové a mykoplasmatické (atypické) pneumonie a respirační infekce (alternativní makrolid)	50 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	pneumonie 10 dnů ostatní 5-7 dnů
	závažnější infekce 100-125 mg/kg/den		
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativní makrolid)	50 mg/kg/den	rozděleně ve 2-3 dávkách každých 8-12 h	10 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu**)	50 mg/kg/den	rozděleně ve 2-3 dávkách každých 8-12 h	10 dnů
středně závažné bakteriální respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie (alternativa amoxicilinu**,***)	50-100 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	10-14 dnů

\* sulfadiazin je v ČR registrován pouze pro veterinární medicínu; pro léčení neurotoxoplazmózy u HIV/AIDS je k dispozici v specifickém léčebném programu

\*\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

### Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

*Dávkování při snížené funkci ledvin:* Není třeba žádných změn.

*Dávkování při snížené funkci jater:* Při těžké poruše funkce jater nebo při obstrukci žlučových cest je třeba postupovat s opatrností, případně zvážit snížení dávky.

### Lékové interakce

Spiramycin prakticky neinhibuje cytochrom CYP3A4 ani jiné isoenzymy cytochromu P-450 a neprodlužuje interval QT, je tedy vhodnou alternativou klarithromycinu, azithromycinu nebo roxithromycinu, které takové interakce vykazují (viz níže). Spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy a karbidopy, byly zaznamenány případy snížení účinku (8). Jiné interakce spiramycinu nebyly zaznamenány.

### Upozornění

Spiramycin je v ČR k dispozici pouze v perorální formě.

Při toxoplazmóze se v prvním trimestru těhotenství podává pouze spiramycin.

Pyrimethamin není registrován, je však k dispozici v mimořádném dovozu.

Sulfadiazin je registrován pouze pro veterinární účely, pro humánní použití je nutno žádat o výjimku; sulfonamidy se nemají používat v posledním trimestru těhotenství pro riziko jadrového ikeru u plodu.

Pro upřesnění pozice spiramycinu u streptokokových infekcí jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby antibiotiky.

Spiramycin je považován za bezpečný v graviditě. Spiramycin přechází placentou a dosahuje v ní koncentrace až 5 krát vyšší než v plazmě matky, což výrazně snižuje riziko přenosu toxoplazmózy na plod. Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (poměr koncentrací mateřské mléko/plazma matky je mezi 0,5-0,7).

## AZITROMYCIN (PERORÁLNÍ, PARENTERÁLNÍ)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a kmeny těchto bakterií rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní k azitromycinu (úplně zkřížená rezistence). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) azitromycinu potřebné pro inhibici gram pozitivních koků (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky) jsou však obvykle 2-4 krát vyšší než MIC erytromycinu. Korelace mezi MIC a klinickým účinkem azitromycinu je u *Haemophilus influenzae* slabá a proto je divoká populace kategorizována jako intermediárně rezistentní. Azitromycin je *in vitro* účinnější (má nižší MIC) než erytromycin na *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* spp., a je účinný na *Mycobacterium avium* komplex a další atypické mykobakterie.

### Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
infekce způsobené <i>Bartonella henselae</i> (nemoc z kočičího škrábnutí)	alternativní makrolid	u počáteční léčby pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplasmových nebo chlamydiových infekcí s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo imunokompromitovaných osob, kde použití monoterapie může být nedostatečné
léčba a profylaxe infekce způsobené <i>Bordetella pertussis</i>		
legionelová pneumonie u imunokompromitovaných pacientů	alternativní makrolid u dětí < 9 let věku	u chlamydiové a mykoplasmatické infekce
chlamydiová konjunktivitida nebo pneumonie u novorozenců	alternativa penicilinu*	u streptokokové tonzilofaryngitidy
chlamydiová uretritida a cervicitida v graviditě		u nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>
závažné infekce způsobené <i>Campylobacter</i> spp. u dětí, které vyžadují léčbu antibiotiky	alternativa amoxicilinu*	u středně závažných respiračních infekcí** - sinusitida, komunitní pneumonie, AECB

		u časného stadia lymfické nemoci (ECM) u dětí
	alternativa klaritromycinu	primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD < 50) diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem****
	alternativa doxycyklinu*	u bacilární angiomatózy s adenopatií ( <i>Bartonella</i> spp.) u chlamydiové cervicitidy, uretritidy negravidních žen a uretritidy mužů u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce dospělých
	alternativa ceftriaxonu***	chancroid

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

\*\*\* jednorázová perorální alternativa nitrožilního ceftriaxonu

\*\*\*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti

### Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	dospělí	250-500 mg každé 24 h (obézní pacienti 500-600 mg/den)	
	děti	> 40 kg	jako dospělí
		<= 40 kg	10 mg/kg každé 24 h
Způsob podání	perorálně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle		
Interval	24 h		
Délka podání	3-5 dnů		

### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností > 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
nemoc z kočičího škrábnutí ( <i>Bartonella henselae</i> )	první den 500 mg	24 h	500 mg	1 den
infekce způsobené <i>Bordetella pertussis</i>	další 4 dny 250 mg		250 mg	4 dny
legionelová pneumonie u imunokompromitovaných pacientů (závažné případy v kombinaci s rifampicinem nebo s levofloxacinem nebo s moxifloxacinem)	500 mg	6 h	2 g	1 den i.v. pak 2-5 (10) dnů p.o.
	plus rifampicin 300 mg	12 h	rifampicin 600 mg	
	nebo plus levofloxacin 750 mg	24 h	levofloxacin 750 mg	
	nebo plus moxifloxacin 400 mg	24 h	moxifloxacin 400 mg	
• počáteční léčba pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplasmových nebo chlamydiových infekcí (alternativní)	první den 500 mg	24 h	500 mg	1 den
	další 4 dny		250 mg	4 dny

makrolid) • středně závažné respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie, AEBC (alternativa amoxicilinu)*,**	250 mg			
bacilární angiomatóza (alternativa doxycyklinu)*	500 mg	8 h	2 g	4-6 týdnů
chlamydiová cervicitida, uretritida v graviditě (u negravidních a uretritidy mužů alternativa doxycyklinu*)	1 g	24 h	1 g	jednorázově
chancroid (alternativa ceftriaxonu)***				
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD < 50) (alternativa klaritromycinu)	1,2 g	jednou týdně	-	dlouhodobě
	nebo 600 mg	dvakrát týdně		
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (alternativa klaritromycinu), v kombinaci s ethambutolem, případně i s rifabutinem****	500-600 mg	24 h	500-600 mg	21 d
	plus ethambutol 15mg/kg/den každé 24 h, případně plus rifabutin 300 mg každé 24 h			

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

\*\*\* jednorázová perorální alternativa nitrožilního ceftriaxonu

\*\*\*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti

#### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
chlamydiová konjunktivitida nebo pneumonie u novorozenců	10 mg/kg/den	24 h	5 dnů
léčba a profylaxe infekce způsobené <i>Bordetella pertussis</i> , věk < 6 měsíců	10 mg/kg/den	24 h	5 dnů
léčba a profylaxe infekce způsobené <i>Bordetella pertussis</i> , věk ≥ 6 měsíců	první den 10 mg/kg/den	24 h	1 den
	další 4 dny 5 mg/kg/den		4 dny
• počáteční léčba pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplasmových nebo chlamydiových infekcí (alternativní makrolid) • středně závažné respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie, AEBC (alternativa amoxicilinu)*,**	první den 10 mg/kg/den	24 h	1 den
	další 4 dny 5 mg/kg/den		4 dny
	nebo 10 mg/kg/den		3 dny
časné stadium lymfské nemoci (alternativa amoxicilinu)*	první den 20 mg/kg/d	24 h	1 dny
	další 4 dny 10 mg/kg/d		4 dny
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD < 50) (alternativa klaritromycinu)	20 mg/kg/den	jednou týdně	dlouhodobě
	nebo 5 mg/kg/den	24 h	
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (alternativa klaritromycinu), v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem***	10-12 mg/kg/den	24 h	21 dnů
	plus ethambutol 15 mg/kg/den každé 24 h případně plus rifabutin 10-20 mg/kg/den každé 24 h		

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

\*\*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti

### Dávky u novorozenců

Hmotnost	≤ 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka a interval	10 mg/kg/den každých 24 h	10 mg/kg/den každých 24 h h	10 mg/kg/den každých 24 h	10 mg/kg/den každých 24 h

### Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

**Dávkování při snížené funkci ledvin:** Při clearance kreatininu >40 ml/min není třeba žádných změn v dávkování, pod 40 ml/min výrobce v ČR doporučuje opatrnost (33). Výrobce v USA uvádí, že při glomerulární filtraci < 10 ml/min byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací azithromycinu zvýšena o 35 % (25).

**Dávkování při snížené funkci jater:** Při těžké poruše funkce jater nebo při obstrukci žlučových cest je třeba snížit dávku, neboť azithromycin se vylučuje převážně hepatobiliární cestou. Výrobce v ČR udává, že azithromycin nemá být podáván pacientům se závažným jaterním onemocněním.

### Lékové interakce

Azithromycin je pouze slabým inhibitorem cytochromu CYP3A4, proto klinicky významně neinteraguje s léčivými látkami, která jsou tímto cytochromem metabolizována. Azithromycin je inhibitorem P-glykoproteinu, jehož substrátem je několik set léčivých látek, včetně statinů, jejichž plazmatické koncentrace může zvyšovat. I když azithromycin - na rozdíl od klarithromycinu - představuje bezpečnější variantu při kombinaci se statiny, zvyšuje riziko nežádoucích účinků včetně rhabdomyolýzy pravděpodobně u všech statinů včetně rosuvastatinu. Azithromycin inhibicí P-glykoproteinu může zvýšit plazmatické koncentrace digoxinu (32) a cyklosporinu (24).

Azithromycin spolu s klarithromycinem patří do první třídy léků Crediblemeds (12), které prodlužují interval QT a které mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmiu torsade de pointes (TdP). Zvláště rizikové jsou interakce s dalšími léčivými látkami první třídy, které prodlužují QT interval na EKG (domperidon, ondansetron, amiodaron, dronedaron, sotalol, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, flukonazol, sevofluran, chlorpromazin, haloperidol, citalopram, escitalopram, donepezil). Řada vzájemných kombinací uvedených léčiv je kontraindikována. Pokud je nezbytné takové kombinace podávat, je třeba korigovat mineralogram a vyšetřit EKG před a několik dní po nasazení takové kombinace. Opatrnosti je třeba též při kombinaci azithromycinu s léky, které zřejmě mohou za určitých podmínek k vyvolání arytmiie TdP přispět (léky druhé a třetí třídy, <http://www.crediblemeds.com>), zvláště pokud jsou přítomny další rizikové faktory, zejména hypokalémie, hypomagnezémie, poškození a/nebo hypertrofie myokardu, více náchylné k TdP jsou ženy.

Opatrnosti je třeba při podávání azithromycinu u pacientů s výskytem prodloužení QT intervalu.

### Upozornění

Pro upřesnění pozice azithromycinu u streptokokových infekcí jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby.

Azithromycin je považován za bezpečný v graviditě. Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (poměr koncentrací mateřské mléko/plazma matky je 2,1-4,5).

## KLARITROMYCIN (PERORÁLNÍ, PARENTERÁLNÍ)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a kmeny těchto bakterií rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní ke klaritromycinu (úplně zkřížená rezistence). Korelace mezi MIC a klinickým účinkem klaritromycinu je u *Haemophilus influenzae* slabá a proto je divoká populace kategorizována jako intermediárně rezistentní. Klaritromycin je účinný na *Mycobacterium avium* komplex a další atypické mykobakterie.

### Indikace



Indikace volby	Indikace alternativní	
infekce způsobené <i>Helicobacter pylori</i> v trojkombinaci (inhibitor protonové pumpy a další antibiotikum)**	alternativní makrolid	u počáteční léčby komunitní pneumonie, s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo imunokompromitovaných osob, kde použití monoterapie může být nedostatečné
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex	alternativní makrolid u dětí < 9 let věku	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem*** (CD < 50)	alternativní makrolid	u tonzilofaryngitidy způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
	alternativa penicilinu*	u streptokokové tonzilofaryngitidy
		u nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>
	alternativa amoxicilinu*	u středně závažných respiračních infekcí**** - sinusitida, komunitní pneumonie, AECB
	alternativa doxycyklinu*	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce dospělých včetně atypické pneumonie

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\* je uvedena jedna z více možností, další léčebné režimy lze najít v příslušné odborné literatuře

\*\*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti

\*\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

### Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	dospělí	250-500 mg každých 12 h
	děti	> 40 kg jako dospělí ≤ 40 kg, věk > 6 měsíců 7,5 mg/kg každých 12 h
Způsob podání		perorálně, nitrožilně
Interval		12 h
Délka podání		není- li uvedeno jinak, pak 48-72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností > 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce způsobené <i>Helicobacter pylori</i> (v trojkombinaci)**	500 mg	12 h	1 g	7 dnů
	plus amoxicilin 1000 mg každých 12 h (nebo metronidazol 500 mg každých 12 h) plus omeprazol 20-40 mg každé 24 h			7-14 dnů
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem	750 mg-1 g	12 h	1,5 g-2 g	> 12 týdnů
	plus ethambutol 15mg/kg/den každé 24 h			

případně i s rifabutinem***	případně plus rifabutin 300 mg každé 24 h			
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD<50)	500 mg	12- 24 h	1 g	dlouhodobě
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	10 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu)*	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	10 dnů
středně závažné bakteriální respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie, AECB (alternativa amoxicilinu)*,****	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	pneumonie 10-14 dnů, ostatní 7-10 dnů
chlamydiové a mykoplasmatické infekce dýchacích cest včetně atypické pneumonie (alternativa doxycyklinu)*	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	pneumonie 10 dnů, ostatní 5-10 dnů

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

\*\* je uvedena jedna z více možností, další léčebné režimy lze najít v příslušné odborné literatuře

\*\*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti

\*\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

#### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí, věk > 6 měsíců

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem (alternativa klaritromycinu) případně i s rifabutinem**	15 mg/kg/den plus ethambutol 15 mg/kg/den každé 24 h případně plus rifabutin 10-20 mg/kg/den každé 24 h	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	> 12 týdnů
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD<50)	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	dlouhodobě
chlamydiové a mykoplasmatické infekce dýchacích cest včetně atypické pneumonie	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	pneumonie 10 dnů, ostatní 5- 10 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	10 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu)*	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	10 dnů
středně závažné bakteriální respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie, AECB (alternativa amoxicilinu)*,***	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	pneumonie 10- 14 dnů, ostatní 7- 10 dnů

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

- \*\* další antibiotika pro případné kombinace se volí podle výsledků vyšetření citlivosti  
\*\*\* lze-li vyloučit *Haemophilus influenzae*

### Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

*Dávkování při snížené funkci ledvin:* Při  $Cl_{cr}$  nad 30 ml/min není třeba upravovat dávkování, při  $Cl_{cr}$  pod 30 ml/min je třeba dávku snížit na 50 % obvyklé dávky. Pokud však je současně užíván ritonavir nebo atazanavir, je třeba snížit dávky klarithromycinu při  $Cl_{cr}$  v rozmezí 30-60 ml/min o 50 % a při  $Cl_{cr}$  pod 30 ml/min o 75 % (1,34).

*Dávkování při snížené funkci jater:* Při středně závažné ani při těžké poruše funkce jater není třeba upravovat dávky klarithromycinu, pokud není funkce ledvin snížena. Závažné selhání jater provázené snížením funkce ledvin představuje kontraindikaci pro podávání klarithromycinu (1,34).

### Lékové interakce

Klarithromycin je silným inhibitorem cytochromu CYP3A4, proto klinicky významně interaguje s léčivy, která jsou tímto cytochromem metabolizována. Klarithromycin je též inhibitorem transportních proteinů P-glykoproteinu (P-gp) a přenašečů organických aniontů (OATP), jehož substráty jsou sta léčiv včetně statinů, jejichž plazmatické koncentrace jsou tímto způsobem zvyšovány.

Statiny metabolizované na CYP3A4: Podávání klarithromycinu a simvastatinu (24) i lovastatinu (22) je kontraindikované, doporučuje se podávat azithromycin nebo po dobu užívání klarithromycinu užívání uvedených statinů přerušit. Podobně výrobce atorvastatinu (25) nedoporučuje současné podávání atorvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4, jako je např. klarithromycin. Ostatní statiny (například rosuvastatin): V jedné populační studii i u těchto statinů klarithromycin zvýšil riziko rhabdomyolýzy, renálního selhání a úmrtí z jakékoli příčiny oproti pacientům s azithromycinem, mechanismus lékové interakce pravděpodobně spočívá v inhibici OATP způsobené klarithromycinem, zatímco azithromycin neinhibuje OATP (21).

Klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace blokátorů kalciových kanálů, které jsou metabolizovány na CYP3A4 (verapamil, diltiazem, amlodipin, felodipin, nifedipin), a zvyšuje výskyt jejich nežádoucích příznaků ve smyslu hypotenze a renálního selhání a byla zjištěna i vyšší úmrtnost oproti azithromycinu (15).

Klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace těchto substrátů P-gp: Digoxinu, glibenklamidu, trazodonu, sildenafilu a omeprazolu. Výskyt hospitalizací pro toxicitu digoxinu byl v jedné studii zvýšen dvanáctkrát (35), výskyt hypoglykemií u pacientů s glibenklamidem pětkrát (27). Klarithromycin zvyšuje i účinek glipizidu, saxagliptinu a repaglinidu.

Klarithromycin u některých pacientů zvyšuje účinek warfarinu, proto se doporučuje několik dní po nasazení klarithromycinu warfarinizovaným pacientům provést kontrolní vyšetření INR a dávku warfarinu v případě potřeby následně upravit.

Klarithromycin a NOAC: Zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu o 15 až 20 % (6), rivaroxabanu o 30 až 54 % (5), údaje o apixabanu nejsou dostupné.

Klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace i účinek následujících léčiv: prednison, methylprednisolon, cyklosporin, takrolimus, fenytoin, karbamazepin, midazolam a triazolam a ojedinele i fluoxetin (19).

Klarithromycin spolu s azithromycinem patří do první třídy léků Crediblemeds, které prodlužují interval QT (12) a které mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmii torsade de pointes (TdP). Zvláště rizikové jsou interakce s dalšími léčivy první třídy, které prodlužují QT interval na EKG (domperidon, ondansetron, amiodaron, dronedaron, sotalol, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, flukonazol, sevofluran, chlorpromazin, haloperidol, citalopram, escitalopram, donepezil). Řada vzájemných kombinací uvedených léčiv je kontraindikována. Pokud je nezbytné takové kombinace podávat, je třeba korigovat mineralogram a vyšetřit EKG před a několik dní po nasazení takové kombinace. Opatrnosti je třeba též při kombinaci klarithromycinu s léky, které zřejmě mohou za určitých podmínek k vyvolání arytmie TdP přispět (léky druhé a třetí třídy, <http://www.crediblemeds.com>), zvláště pokud jsou přítomny další rizikové faktory, zejména hypokalémie, hypomagnezémie, poškození a/nebo hypertrofie myokardu, více náchylné k TdP jsou ženy. Klarithromycin nesmí být podán pacientům s výskytem prodloužení QT intervalu.

### Upozornění

Pro upřesnění pozice klarithromycinu u streptokokových infekcí jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby antibiotiky. Klarithromycin je považován za pouze relativně bezpečný v graviditě, je třeba pečlivě zvážit přínosy a možná rizika. V jedné studii byla zjištěna vyšší četnost spontánních potratů u žen užívajících klarithromycin, vyšší

četnost malformací nikoliv (2). Výrobce v USA upozorňuje, že klarithromycin může být podán gravidním ženám pouze v případě, že neexistuje jiná alternativní léčba (1). Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (poměr koncentrací mateřské mléko/plazma matky není znám, u krys převyšují koncentrace v mateřském mléce koncentrace plazmatické).

## ROXITROMYCIN(PERORÁLNÍ)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* tytéž mikroby jako erytromycin, a kmeny rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní k roxitromycinu (úplně zkřížená rezistence).

### Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
není lékem volby	alternativní makrolid	u středně závažné respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce
		u tonzilofaryngitidy způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
	alternativa penicilinu*	u streptokokové tonzilofaryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>

\* při přecitlivělosti k těmto antibiotikům

### Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	dospělí	150- 300 mg každých 12 h	
	děti	> 40 kg	jako dospělí
		<= 40 kg	5- 7,5-10 mg/kg/den rozděleně ve dvou dávkách každých 12 h.
		27- 40 kg	100 mg každých 12 h
		14- 26 kg	50 mg každých 12 h
	7- 13 kg	25 mg každých 12 h	
Způsob podání		perorálně 15' před jídlem	
Interval		12 h	
Délka podání		není- li uvedeno jinak, pak 48- 72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce	

### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
středně závažné respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce (alternativa jiného makrolidu)	150-300 mg	12 h	300-600 mg	pneumonie 10 dnů ostatní 5-7 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	150-300 mg	12 h	300-600 mg	10 dnů
streptokoková tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s etiologií <i>Streptococcus pyogenes</i>	150-300 mg	12 h	300-600 mg	10 dnů

(alternativa penicilinu)*				
---------------------------	--	--	--	--

\* při přecitlivělosti k penicilinu

#### Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
středně závažné respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce (alternativa jiného makrolidu)	5-10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	pneumonie 10 d ostatní 5– 7 d
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	5-10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	10 d
streptokoková tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s etiologií <i>Streptococcus pyogenes</i> (alternativa penicilinu)*	5-10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	10 d

\* při přecitlivělosti k penicilinu

#### Dávkování při snížené funkci ledvin nebo jater

*Dávkování při snížené funkci ledvin:* Při  $Cl_{cr}$  nad 15 ml/min není třeba upravovat dávkování, při  $Cl_{cr}$  pod 15 ml/min je třeba prodloužit obvyklý interval podávání na dvojnásobek.

*Dávkování při snížené funkci jater:* Roxithromycin nemají užívat pacienti se závažnou poruchou jater. Pokud je takové užívání nutné, při závažné poruše funkce jater je třeba snížit dávku na polovinu obvyklé dávky. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou jater musí být roxithromycin podáván s opatrností.

#### Lékové interakce

Roxithromycin je inhibitorem glykoproteinu P (P-gp) a inhibitorem cytochromu CYP3A4. Kombinace s léčivými látkami, která prostřednictvím P-gp transportována, respektive na CYP3A4 metabolizována, mohou vést k podobnému zvýšení jejich plazmatických koncentrací jako při interakcích s klarithromycinem. To bylo prokázáno například u digoxinu (11) a lovastatinu (9), což tedy platí i pro simvastatin a do jisté míry i pro atorvastatin, je zmiňován i midazolam. Podobně u některých pacientů může roxithromycin zvýšit účinek warfarinu.

Roxithromycin patří do druhé třídy léků (12), které zřejmě mohou prodloužit interval QT a tím se podílet na vzniku potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP). Proto je třeba opatrnosti při jeho podávání s léky první třídy (domperidon, ondansetron, amiodaron, dronedaron, sotalol, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, flukonazol, sevofluran, chlorpromazin, haloperidol, citalopram, escitalopram, donepezil), je vhodné provést korekci mineralogramu a natočení EKG před a několik dní po začátku souběžného podávání. Některé z kombinací však výrobce roxithromycinu považuje za nedoporučené (amiodaron, moxifloxacin, fenothiazinová neuroleptika, tricyklická antidepresiva, citalopram, flukonazol, telaprevir) a je vhodné se jim vyhnout.

#### Upozornění

Pro upřesnění pozice roxithromycinu u streptokokových infekcí jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby antibiotiky (roxithromycin je k dispozici jen v perorální formě).

Roxithromycin je považován za bezpečný v graviditě. Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (do mateřského mléka přechází méně než 0,05% podané dávky).

## LITERATURA

1. **Abbvie.** Biaxin (klarithromycin). FDA Label Information 2015. Dostupný z WWW: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/050662s057,050698s037,050775s025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050662s057,050698s037,050775s025lbl.pdf).
2. **Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al.** Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. PLOS ONE 2013; 8 (1):e53327. doi:10.1371/journal.pone.0053327.
3. **Bartlett, JG.** John Hopkins ABX Guide [on-line]. Dostupný z WWW: [http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/All\\_Topics/A](http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A).
4. **Baxer K, Preston CL.** **Stockley's drug interactions. 10th ed.**, místo vydání: Pharmaceutical Press 2013.
5. **Bayer Pharma.** SPC Xarelto. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
6. **Boehringer-Ingelheim.** SPC Pradaxa. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
7. **Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's pediatric antimicrobial therapy 2014. 20th ed., místo vydání: American Academy of Pediatrics 2014.
8. **Brion N, Kollenbach K, Marion MH, et al.** Effect of a macrolide (spiramycin) on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa in healthy volunteers. Clin Neuropharmacol 1992; 15:229-235.
9. **Bucher M, Mair G, Kees F.** Effect of roxithromycin on the pharmacokinetics of lovastatin in volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2002; 57:787-791.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-sixth informational supplement. CLSI Document M100-S26. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2016.
11. **Corallo CE, Rogers IR.** Roxithromycin-induced digoxin toxicity. Med J Aust 1996; 165:433-444.
12. **Crediblemeds.** Dostupný z WWW: <https://www.crediblemeds.org/>, vstup 26.2.2016
13. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) [on-line]. Dostupný z WWW: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400).
14. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, valid from 2016-01-01 [on-line]. Dostupný z WWW: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/), český překlad dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/tabulky-breakpointu-eucast>.
15. **Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG.** Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA 2013; 310(23):2544-53.
16. **Gjelsdtd S, Hoyer S, Straand J, Brekke M, et al.** Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study. BMJ 2013;347:f4403.
17. **Hinnerskov M, Therkildsen JM, Cordoba G, Bjerrum L.** Macrolide overuse for treatment of respiratory tract infections in general practice. Danish Med Bull 2011;58(11):A4356.
18. **Holzman RS, Simberkoff MS.** Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and practice of infectious diseases. 8th ed., místo vydání: Elsevier Saunders. 2015, s.2183:2189. <https://expertconsult.inkling.com/read/mandell-douglas-bennetts-infectious-diseases-8/chapter-185/mycoplasma-pneumoniae>.
19. **INFOFARM.** Kompendium lékových interakcí INFOPHARM, verze 2015.

20. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.
21. **Li DQ, Kim R, McArthur E, et al.** Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. CMAJ. 2015 Feb 17;187(3):174-80. doi: 10.1503/cmaj.140950. Epub 2014 Dec 22.
22. **Medichemie.** SPC přípravku Medostatin (lovastatin) 2014. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
23. **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>.
24. **Page RL 2nd, Ruscini JM, Fish D, Lapointe M.** Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine. Pharmacotherapy 2001; 21:1436-1443.
25. **Pfizer, s.r.o.** SPC přípravku Sortis (atorvastatin) 2014. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
26. **Reese RE, Betts RF.** Antibiotic use. Macrolides: Erythromycin, clarithromycin and azithromycin. In Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds): Reese and Betts a practical approach to infectious diseases. 5th ed., místo vydání: Lippincott, Williams & Wilkins 2003, s.1097-1111.
27. **Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al:** Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. Clin Pharmacol Ther 2010; 88(2):214-222.
28. **Sivapalasingam S, Steigbigel NH.** Macrolides, Clindamycin, Ketolides. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and practice of infectious diseases. 8th ed., místo vydání: Elsevier Saunders, 2015, s. 358-376. Dostupný z WWW: <https://expertconsult.inkling.com/read/mandell-douglas-bennetts-infectious-diseases-8/chapter-29/chapter029-reader-6>.
29. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
30. **Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP a kolektiv autorů.** Doporučený postup pro antibiotickou léčbu respiračních infekcí v primární péči. Prakt. lék. 2003;83(9):502-515.
31. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, místo vydání: Wolters Kluwer, 2013.
32. **Ten Eick AP, Sallee D, Preminger T, et al.** Possible drug interaction between digoxin and azithromycin in a young child. Clin Drug Invest 2000; 20: 61-4.
33. **Teva Pharmaceuticals.** SPC Sumamed. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
34. **Teva Pharmaceuticals.** SPC Clarithromycin-Teva. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
35. **Zapater P, Reus S, Tello A, et al.** A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 601-606.