

## MAKROLIDY A AZALIDY

### ÚVOD

Široké antibakteriální spektrum makrolidů a azalidu azitromycinu, které zahrnuje mnohé bakterie včetně mykoplazmat 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 [3,18,21,29] 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 borreliová infekce [18, 22]. Je zapotřebí zdůraznit, že většina komunitních respiračních infekcí způsobených tzv. atypickými původci je samoúdržavná [22]. Podobně je tomu také u respiračních infekcí způsobených *Haemophilus influenzae*, neboť účinek nasazení těchto antibiotik nelze odlišit od spontánní úzdravy [14].

Návody k použití makrolidů a azitromycinu vycházejí z renomovaných zdrojů [3,4,7,10,11, 23,24,29,33,35,37] a opírají se především o recentní údaje o stavu rezistence získané standardními postupy [14] u nejvýznamnějších původců infekcí v ČR a zemích Evropy [13,28] pro něž připadá použití těchto léčiv do úvahy. V textu jsou stručné zmínky o všeobecně platných omezeních u této skupiny antibiotik (lékové interakce, úprava dávek při alteraci funkce ledvin či jater) [4,23]. Podrobnější farmakologické informace, stejně jako nežádoucí účinky, je v případě potřeby nutno vyhledat v relevantních zdrojích, např. v databázi léčiv SÚKL [36].

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 mikroby, 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 patogena 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 ribosomální metylázy (erytromycin ribosomal methylase), která modifikuje cílové místo účinku na ribozomu metylací 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 v léčbě infekcí jsou nezbytné aktuální lokální údaje o rezistenci příslušných původců k erytromycinu, který v testech *in vitro* zastupuje ostatní makrolidy a azitromycin (s výjimkou mykobakterií).**

Tabulka 1. Přehled skupin a forem makrolidů a azalidů (ATC J01F), registrovaných v ČR [36].

Název lékové skupiny	ATC skupina	Generický název	Forma
makrolidy	J01FA02	spiramycin	p.o.
	J01FA06	roxitromycin	p.o.
	J01FA09	klaritromycin	p.o., i.v.
azalidy	J01FA10	azitromycin	p.o., i.v.

## 1. erytromycin

„Prototypem“ celé skupiny makrolidů (tzv. „class drug“) je erytromycin (v ČR není k dispozici)  
Spektrum účinku erytromycinu na bakterie je výchozí informací pro ostatní antibiotika v této skupině.  
Odlišnosti ve spektru účinku 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*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella* spp., *Eikenella corrodens*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella (Rochalimea) henselae*, *Bartonella quintana*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*.

Erytromycin je nejvhodnější substrát pro laboratorní vyšetřování citlivosti bakterií k makrolidům a azitromycinu a získané výsledky vyšetření spolehlivě platí pro skupinu těchto antibiotik.

## 2. spiramycin (perorální)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* tytéž mikroby jako erytromycin. 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.

### 2.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
akutní toxoplazmóza v těhotenství: - prevence transplacentárního přenosu (monoterapie) - fetální toxoplazmóza (vždy střídavě s dvojkombinací pyrimethamin a sulfadiazin)	alternativní makrolid	u tonzilofaryngitidy způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
	alternativní makrolid u dětí	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce
kongenitální toxoplazmóza u novorozenců a kojenců, dle formy onemocnění střídavě s dvojkombinací pyrimethamin a sulfadiazin	alternativa doxycyklinu <sup>3</sup>	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce
infekce astmatických pacientů léčených teofylinem <sup>2</sup>		u negonokokové urogenitální infekce
infekce pacientů s transplantací ledvin léčených cyklosporinem <sup>2</sup>	alternativa penicilinu <sup>3</sup>	u streptokokové tonzilofaryngitidy
		u nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>
		u mírných a středně závažných bakteriálních respiračních infekcí - sinusitida, komunitní pneumonie
		u profylaxe revmatické horečky
	alternativa amoxicilinu <sup>3</sup>	u profylaxe bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem

### Vysvětlivky:

- pyrimethamin a sulfadiazin jsou k dispozici ve specifickém léčebném programu;
- preferenci spiramycinu pro nejnižší frekvenci výskytu interakcí;
- při přecitlivělosti k těmto antibiotikům.

### 2.2. Obvyklé dávkování

1 g spiramycinu odpovídá 3 miliónům J (3 MIU).

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

Obvyklá dávka	dospělí a děti ≥ 40 kg		500 mg-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, viz <b>Tab. 2.3.</b>
	děti	20-39 kg	.16,7-25 mg/kg každých 8 h, nebo 25-50 mg/kg každých 12 h, viz <b>Tab. 2.4.</b>
		< 20 kg	12,5 mg/kg každých 6-8 h, viz <b>Tab. 2.4.</b>
Způsob podání	perorálně jednu hodinu po jídle		
Interval	8-12 h		
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz <b>Tab. 2.3., 2.4.</b>		

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
akutní toxoplasmóza v těhotenství <sup>1</sup>	1 g (3 MIU)	8 h	3 g (9 MIU)	po dobu trvání rizika kongenitální toxoplasmózy
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativní makrolid)	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	5 dnů
chlamydiové a mykoplasmatické (atypické) pneumonie a respirační infekce dospělých (alternativa doxycyklinu <sup>2</sup> )	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	5 <sup>3</sup> -(7) dnů
	závažný průběh 2-2,25 g (6-7,5 MIU)	12 h	4-5 g (12-15 MIU)	
negonokoková urogenitální infekce (alternativa doxycyklinu <sup>2</sup> )	1 g (3 MIU)	12 h	2 g (6 MIU)	7 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu <sup>2</sup> )	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	5 <sup>3</sup> -(7) dnů
profylaxe revmatické horečky (alternativa penicilinu <sup>2</sup> )	500 mg (1,5 MIU)	12 h	1 g (3 MIU)	dlouhodobě
mírné a středně závažné respirační bakteriální infekce – otitida, sinusitida, komunitní pneumonie (alternativa penicilinu <sup>2</sup> )	1 g (3 MIU)	8-12 h	2-3 g (6-9 MIU)	5-7 dnů
profylaxe bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem (alternativa amoxicilinu <sup>2</sup> )	1 g (3 MIU)	1 h před výkonem	1 g (3 MIU)	jednorázově

#### Vysvětlivky:

- <sup>1</sup> při potvrzení fetální toxoplasmózy se indikuje kauzální dvojkombinace pyrimethamin a sulfadiazin, která může být střídána cykly spiramycinu;
- <sup>2</sup> při přecitlivělosti k těmto antibiotikům;
- <sup>3</sup> preferovaná délka podání.

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

50 mg odpovídá 150 KIU

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
kongenitální toxoplasmóza, vždy střídavě s dvojkombinací pyrimethamin a sulfadiazin <sup>1,2</sup>	100 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	4-6 týdnů; cykly se opakují až 1 rok
chlamydiové a mykoplasmatické (atypické) pneumonie a respirační infekce (alternativní makrolid)	50 mg/kg/den	rozděleně ve 2 - 3 dávkách každých 8-12 h	5 <sup>4</sup> -(7) dnů
	závažnější infekce 100-150 mg/kg/den		
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativní makrolid)	50 mg/kg/den	rozděleně ve 2-3 dávkách každých 8-12 h	5 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa penicilinu <sup>3</sup> )	50 mg/kg/den	rozděleně ve 2- 3 dávkách každých 8-12 h	5 <sup>3</sup> -(7) dnů
mírné a středně závažné bakteriální respirační infekce – otitida, sinusitida, komunitní pneumonie (alternativa $\beta$ -laktamů <sup>3</sup> )	50-100 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	5-7 dnů

### Vysvětlivky:

- 1 pyrimethamin a sulfadiazin jsou k dispozici ve specifickém léčebném programu;
- 2 schéma je odvozeno od formy onemocnění (asymptomatická, symptomatická), pro detailní doporučení nutno konzultovat specialisty, viz [17];
- 3 při přecitlivělosti k těmto antibiotikům;
- 4 preferovaná délka podání.

## 2.5. Dávkování při snížené funkci ledvin

Není třeba žádných změn.

## 2.6. Dávkování při snížené funkci ledvin jater

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

## 2.7. Lékové interakce

Spiramycin prakticky neinhibuje cytochrom CYP3A4 ani jiné isoenzymy cytochromu P-450. Ve výjimečných případech může prodlužovat interval QT, avšak důkazy pro takové tvrzení nejsou dostatečné. Potenciál prodloužení QT intervalu je zřejmě nižší než u ostatních makrolidů a spiramycin je tedy vhodnou alternativou klaritromycinu, azitromycinu nebo roxitromycinu, které takové interakce vykazují (viz níže). Spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy a karbidopy, byly zaznamenány případy snížení účinku [8]. Jiné interakce spiramycinu nebyly zaznamenány.

## 2.8. Upozornění

**Spiramycin je makrolidem první volby u dospělých pro nejnižší frekvenci výskytu nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními antibiotiky této skupiny.**

Pro upřesnění pozice spiramycinu jako alternativy u pacientů přecitlivělých k penicilinu jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

Spiramycin je v ČR k dispozici pouze v perorální formě.

Při toxoplasmóze se v prvním trimestru těhotenství podává pouze spiramycin.

Pyrimethamin a sulfadiazin jsou k dispozici ve specifickém léčebném programu.

Sulfadiazin, stejně jako jiné sulfonamidy, se nepoužívá v posledním trimestru těhotenství pro riziko jádrového ikteru u plodu.

Pneumonie se závažným průběhem a jiné závažné infekce vyžadují vždy parenterální zahájení léčby antibiotiky. Spiramycin lze indikovat pro léčbu u žen v průběhu těhotenství. Spiramycin přechází placentou a dosahuje v ní koncentrace až 5 krát vyšší než v plazmě matky, což výrazně snižuje riziko přenosu toxoplasmózy na plod. Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (poměr koncentrací mateřské mléko/plazma matky je mezi 0,5-0,7).

### 3. azitromycin (perorální, parenterální)

#### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a streptokoky a stafylokoky 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. Azitromycin je *in vitro* účinnější (má nižší MIC) než erytromycin na *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. a *Shigella* spp. a je účinný na *Mycobacterium avium* komplex a další atypické mykobakterie.

#### 3.1. Indikace

Indikace volby		Indikace alternativní
infekce způsobené <i>Bartonella henselae</i> (nemoc z kočičího škrábnutí)	alternativa doxycyklinu <sup>1</sup>	u bacilární angiomatózy s adenopatií ( <i>Bartonella</i> spp.)
léčba a profylaxe infekce způsobené <i>Bordetella pertussis</i>		u chlamydiové cervicitidy, uretritidy negravidačních žen a uretritidy mužů
legionelová pneumonie u imunokompromitovaných pacientů (závažné případy v kombinaci s rifampicinem)	alternativa ceftriaxonu <sup>2</sup>	chancroid
chlamydiová konjunktivitida nebo pneumonie u novorozenců	alternativa klaritromycinu <sup>3,5</sup>	diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex
chlamydiová uretritida a cervicitida v graviditě		
závažné gastrointestinální infekce způsobené <i>Campylobacter</i> spp. u dětí, které vyžadují léčbu antibiotiky		
primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex (CD < 50) <sup>3,4</sup>		

#### Vysvětlivky:

- 1 při přecitlivělosti k tomuto antibiotiku;
- 2 jednorázová perorální alternativa nitrožilního ceftriaxonu;
- 3 konkrétní léčbu mykobakterióz volí příslušný specialista;
- 4 azitromycin je v profylaxi mykobakteriózy preferován před klaritromycinem;
- 5 klaritromycin je v léčbě mykobakteriózy antibiotikem první volby.

### 3.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	dospělí a děti $\geq 40$ kg		250-500 mg každé 24 h (obézní pacienti 500-600 mg/den), viz <b>Tab. 3.3.</b>
	děti	< 40 kg	10 mg/kg každé 24 h, viz <b>Tab. 3.4</b>
		novorozenci	10 mg/kg každé 24 h, viz <b>Tab. 3.4.1.</b>
Způsob podání			perorálně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle
Interval			24 h
Délka podání			dle typu infekce a klinického nálezu, viz <b>Tab.3.3., 3.4., 3.4.1.</b>

### 3.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností $\geq 40$ 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 <sup>1</sup> )	500 mg + rifampicin 300 mg	6 h	2 g	1 den i.v. pak 2-5 (10) dnů p.o.
		12 h	rifampicin 600 mg	
bacilární angiomatóza (alternativa doxycyklinu) <sup>2</sup>	500 mg	8 h	2 g	4-6 týdnů
chlamydiová cervicitida, uretritida v graviditě (u negravidních a uretritidy mužů alternativa doxycyklinu <sup>1</sup> )	1 g	24 h	1 g	jednorázově
chancroid (alternativa ceftriaxonu <sup>3</sup> )				

#### Vysvětlivky:

- alternativy rifampicinu (v této kombinaci s azitromycinem): levofloxacin 750 mg každé 24 h nebo moxifloxacin 400 mg každých 24 h po dobu 2-5 (10) dnů;
- při přecitlivělosti k tomuto antibiotiku;
- jednorázová perorální alternativa nitrožilního ceftriaxonu.

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

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 další 4 dny 5 mg/kg/den	24 h	1 den
			4 dny
závažné gastrointestinální infekce způsobené <i>Campylobacter</i> spp. <sup>1</sup>	10 mg/kg/den	24 h	3 dny
časná stadium lymfscé nemoci (alternativa amoxicilinu) <sup>2</sup>	první den 20 mg/kg/d další 4 dny 10 mg/kg/d	24 h	1 dny
			4 dny

#### Vysvětlivky:

- 1 které vyžadují léčbu antibiotiky;
- 2 při přecitlivělosti k β-laktamům.

#### 3.4.1. Dávky u novorozenců

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

### 3.5. 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 [39]. Výrobce v USA uvádí, že při glomerulární filtraci < 10 ml/min byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací azitromycinu zvýšena o 35 % [30,31].

### 3.6. Dávkování při snížené funkci jater

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

### 3.7. Lékové interakce

Azitromycin je pouze slabým inhibítozem cytochromu CYP3A4, proto klinicky významně neinteraguje s léčivými, která jsou tímto cytochromem metabolizována. Azitromycin je inhibítozem P-glykoproteinu, jehož substrátem je několik set léčivých látek, včetně statinů, jejichž plazmatické koncentrace může zvyšovat. I když azitromycin - na rozdíl od klaritromycinu - představuje bezpečnější variantu při kombinaci se statiny, zvyšuje riziko nežádoucích účinků včetně rhabdomyolýzy pravděpodobně u všech statinů včetně rosuvastatinu. Azitromycin inhibítozem P-glykoproteinu může zvýšit plazmatické koncentrace digoxinu [38] a cyklosporinu [30].

Azitromycin spolu s klaritromycinem patří do první třídy léků Crediblemeds [11], které prodlužují interval QT a které mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmiu torsade de pointes (TdP). Zvláště rizikové jsou interakce s dalšími léčivými prvky první třídy, které prodlužují QT interval na EKG (domperidon, ondansetron, amiodaron, dronedaron, sotalol, ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín, 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 azitromycinu 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. Opatrnosti je třeba při podávání azitromycinu u pacientů s výskytem prodloužení QT intervalu.



### 3.8. Upozornění

Pro upřesnění pozice azitromycinu jako alternativy u pacientů přecitlivělých k penicilinu jsou nezbytné aktuální údaje o rezistenci k erytromycinu v dané lokalitě.

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

Azitromycin lze používat v graviditě, převyšuje-li prospěšnost léčby nad jejími riziky [26]. Použití v laktaci je možné jen v naprosto nezbytných případech (poměr koncentrací mateřské mléko/plazma matky je 2,1-4,5).

## 4. klaritromycin (perorální, parenterální)

### Spektrum účinku

Zahrnuje *in vitro* (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a streptokoky a stafylokoky rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní ke klaritromycinu (úplně zkřížená rezistence). Korelace mezi MIC a klinickým účinkem klaritromycinu je u *Haemophilus influenzae* obtížná pro vysoký podíl spontánních úzdav. Klaritromycin je účinný na *Mycobacterium avium* komplex a další atypické mykobakterie.

### 4.1. Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
infekce způsobené <i>Helicobacter pylori</i> v trojkombinaci (inhibitor protonové pumpy a další antibiotikum) <sup>1</sup>	alternativa jiného makrolidu <sup>2</sup>	u streptokokové tonzilofaryngitidy
		u nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených <i>S. pyogenes</i>
		u mírných a středně závažných respiračních infekcí-otitida, sinusitida, komunitní pneumonie, AECB
	alternativní makrolid	u resp. chlamydiové a mykoplasmatické infekce u dětí < 9 let věku
		u tonzilofaryngitidy způsobené <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
	alternativa doxycyklinu <sup>3</sup>	u respirační chlamydiové a mykoplasmatické infekce dospělých včetně atypické pneumonie
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem (CD < 50) <sup>4,5</sup>	alternativa azitromycinu <sup>4,6</sup>	primární profylaxe infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex

#### Vysvětlivky:

- <sup>1</sup> je uvedena jedna z více možností, konkrétní léčbu volí příslušný specialista;
- <sup>2</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům;
- <sup>3</sup> při přecitlivělosti k tomuto antibiotiku;
- <sup>4</sup> konkrétní léčbu mykobakterióz volí příslušný specialista;
- <sup>5</sup> klaritromycin je v této indikaci lékem první volby, azitromycin je alternativa;
- <sup>6</sup> azitromycin je v profylaxi preferován před klaritromycinem.

#### 4.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	Dospělí a děti $\geq 40$ kg	250-500 mg každých 12 h, viz Tab. 4.3.
	Děti $> 6$ měsíců až $< 40$ kg	7,5 mg/kg každých 12 h, viz Tab. 4.4.
Způsob podání	perorálně, nitrožilně	
Interval	12 h	
Délka podání	dle typu infekce a klinického nálezu, viz Tab. 4.3., 4.4.	

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

Onemocnění	Jednotlivá dávka	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
infekce způsobené <i>Helicobacter pylori</i> (v trojkombinaci) <sup>1</sup>	500 mg	12 h	1 g	7 dnů
	+ amoxicilin <sup>2</sup> 1000 mg každých 12 h + omeprazol 20-40 mg každé 24 h			7-14 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa jiného makrolidu <sup>3</sup> )	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5 <sup>5</sup> -(7) dnů
středně závažné bakteriální respirační infekce - sinusitida, komunitní pneumonie, AECB (alternativa jiného makrolidu <sup>3</sup> )	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5-7 dnů
chlamydiové a mykoplasmatické infekce dýchacích cest včetně atypické pneumonie (alternativa doxycyklinu <sup>3</sup> )	250-500 mg	12 h	500 mg-1 g	5-7 dnů

#### Vysvětlivky:

- <sup>1</sup> je uvedena jedna z více možností, konkrétní léčbu volí příslušný specialista;
- <sup>2</sup> nebo metronidazol 500 mg každých 12 h;
- <sup>3</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům;
- <sup>4</sup> při přecitlivělosti k tomuto antibiotiku;
- <sup>5</sup> preferovaná délka podání.

#### 4.4. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí, věk > 6 měsíců až < 40 kg

Onemocnění	Denní dávka	Interval	Délka podání
chlamydiové a mykoplasmatické infekce dýchacích cest včetně atypické pneumonie	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5-7 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5 dnů
akutní tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo předpokládanou etiologií <i>S. pyogenes</i> (alternativa jiného makrolidu) <sup>1</sup>	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5 dnů
středně závažné bakteriální respirační infekce-sinusitida, komunitní pneumonie, AECB (alternativa jiného makrolidu) <sup>1</sup>	15 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5 dnů

#### Vysvětlivky:

<sup>1</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům.

#### 4.5. 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 klaritromycinu při  $Cl_{cr}$  v rozmezí 30-60 ml/min o 50 % a při  $Cl_{cr}$  pod 30 ml/min o 75 % [40].

#### 4.6. Dávkování při snížené funkci jater

Při středně závažné ani při těžké poruše funkce jater není třeba upravovat dávky klaritromycinu, pokud není funkce ledvin snížena. Závažné selhání jater provázené snížením funkce ledvin představuje kontraindikaci pro podávání klaritromycinu [1,40].

#### 4.7. Lékové interakce

Klaritromycin je silným inhibitorem cytochromu CYP3A4, proto klinicky významně interaguje s léčivými látkami, která jsou tímto cytochromem metabolizována. Klaritromycin 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 klaritromycinu a simvastatinu [30] i lovastatinu [27] je kontraindikované, doporučuje se podávat azitromycin nebo po dobu užívání klaritromycinu užívání uvedených statinů přerušit. Podobně výrobce atorvastatinu [5] nedoporučuje současné podávání atorvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4, jako je např. klaritromycin. Ostatní statiny (například rosuvastatin): V jedné populační studii i u těchto statinů klaritromycin zvýšil riziko rhabdomyolýzy, renálního selhání a úmrtí z jakékoli příčiny oproti pacientům s azitromycinem, mechanismus lékové interakce pravděpodobně spočívá v inhibici OATP způsobené klaritromycinem, zatímco azitromycin neinhibuje OATP [25]. Klaritromycin 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 azitromycinu [15].

Klaritromycin zvyšuje plazmatické koncentrace těchto substrátů P-gp: Digoxinu, glibenklamidu, trazodonu, sildenafilu a omeprazolu. Výskyt hospitalizací pro toxicitu digoxinu byl v jedné studii zvýšen dvanáctkrát [31,41], výskyt hypoglykemií u pacientů s glibenklamidem pětkrát [34]. Klaritromycin zvyšuje i účinek glipizidu, saxagliptinu a repaglinidu.

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

Klaritromycin a NOAC (non-vitamin K oral anticoagulants): Dabigatran: Zvýšení maximálních plazmatických koncentrací dabigatranu, respektive plochy pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu podle jeho výrobce o 15 %, respektive o 19 % [6]. Podle studie Gouin-Thibault dochází ke zvýšení maximálních plazmatických koncentrací dabigatranu průměrně o 80 % a ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu průměrně o 100 % [19]. Rivaroxaban: Zvýšení maximálních plazmatických koncentrací rivaroxabanu o 92 % a zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací rivaroxabanu o 94 % [6]. Výrobce rivaroxabanu uvádí, že dochází ke zvýšení maximálních plazmatických

koncentrací rivaroxabanu u o 40 % a zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací rivaroxabanu o 50 % [5]. Apixaban: v jedné studii klarithromycin zvýšil maximální koncentrace apixabanu o 30 % a plochu pod křivkou plazmatických koncentrací apixabanu o 60 % [16]. Podobně klarithromycin interaguje i s edoxabanem. V doporučeném postupu pro používání nových perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní Česká kardiologická společnost uvádí, že plocha pod křivkou edoxabanu při podávání erythromycinu, respektive klarithromycinu je zvýšena o 90 % a že při podávání edoxabanu a klarithromycinu má být snížena dávka edoxabanu na polovinu, tedy 30 mg denně [12]. V tomtéž dokumentu se u ostatních, výše uvedených NOAC doporučuje snížit jejich dávky při současném podávání klarithromycinu pouze v případě, že jsou u pacienta přítomny další rizikové faktory. V rozsáhlé populační studii u seniorů užívajících NOAC klarithromycin zvýšil riziko vzniku velké krvácivé příhody 1,71 krát (1,20-2,45 krát na 95 % hladině spolehlivosti oproti pacientům užívajících azithromycin [20].

Klaritromycin zvyšuje plazmatické koncentrace i účinek následujících léčiv: prednison, methylprednisolon, cyklosporin, takrolimus, fenytoin, karbamazepin, midazolam a triazolam a ojedinelé i fluoxetin [23].

Klaritromycin spolu s azitromycinem patří do první třídy léků Crediblemeds, které prodlužují interval QT [11] a které mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmií 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 klaritromycinu 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. Klaritromycin nesmí být podán pacientům s výskytem prodloužení QT intervalu.

#### **4.8. Upozornění**

<b>Klaritromycin vykazuje u dospělých osob nejvyšší počet interakcí ve srovnání s jinými makrolidy.</b>
---

Pro upřesnění pozice klaritromycinu jako alternativy u pacientů přecitlivělých k penicilinu 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.

Klaritromycin 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 klaritromycin, vyšší četnost malformací nikoliv [2]. Výrobce v USA upozorňuje, že klaritromycin může být podán gravidním ženám pouze v případě, že jsou zváženy přínosy a možná rizika [26], nebo neexistuje-li 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).

## 5. roxitromycin (perorální)

### Spektrum účinku

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

### 5.1. 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>
		u streptokokové tonzilofaryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání <sup>1</sup>

#### Vysvětlivky:

<sup>1</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům.

### 5.2. Obvyklé dávkování

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

Obvyklá dávka	dospělí a děti $\geq 40$ kg	150- 300 mg každých 12 h, viz <b>Tab.5.3.</b>	
	děti	< 40 kg	5- 7,5-10 mg/kg/den rozděleně ve dvou dávkách každých 12 h, viz <b>Tab.5.4.</b>
		27-39 kg	100 mg každých 12 h, viz <b>Tab.5.4.</b>
		14-26 kg	50 mg každých 12, viz <b>Tab.5.4.</b>
		7-13 kg	25 mg každých 12 h, viz <b>Tab.5.4.</b>
Způsob podání		perorálně 15' před jídlem	
Interval		12 h	
Délka podání		dle typu infekce a klinického nálezu, viz <b>Tab.5.3., 5.4.</b>	

### 5.3. Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých s hmotností $\geq 40$ kg

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	5-7 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	150-300 mg	12 h	300-600 mg	5 dnů
streptokoková tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s etiologií <i>Streptococcus pyogenes</i> (alternativa jiného makrolidu) <sup>1</sup>	150-300 mg	12 h	300-600 mg	5 dnů

#### Vysvětlivky:

<sup>1</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům.

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

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	5-7 dnů
tonzilofaryngitida způsobená <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (alternativa jiného makrolidu)	5-10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5 dnů
streptokoková tonzilofaryngitida a infekce kůže a měkkých tkání s etiologií <i>Streptococcus pyogenes</i> (alternativa jiného makrolidu) <sup>1</sup>	5-10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	5 <sup>2</sup> -(7) dnů

#### Vysvětlivky:

- <sup>1</sup> při přecitlivělosti k  $\beta$ -laktamům;
- <sup>2</sup> preferovaná délka podání.

#### 5.5. 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.

#### 5.6. Dávkování při snížené funkci jater

Roxitromycin 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 roxitromycin podáván s opatrností.

#### 5.7. Lékové interakce

Roxitromycin 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 klaritromycinem. To bylo prokázáno například u digoxinu [10] 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 roxitromycin zvýšit účinek warfarinu.

Roxitromycin patří do druhé třídy léků [11], 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 roxitromycinu považuje za nedoporučené (amiodaron, moxifloxacin, fenothiazinová neuroleptika, tricyklická antidepresiva, citalopram, flukonazol, telaprevir) a je vhodné se jim vyhnout [32].

#### 5.8. Upozornění

Pro upřesnění pozice roxitromycinu jako alternativy u pacientů přecitlivělých k penicilinu 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 (roxitromycin je k dispozici jen v perorální formě).

U zvířat nebyl pozorován teratogenní nebo fetotoxický účinek roxitromycinu. 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. **Baxter 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. **Corallo CE, Rogers IR.** Roxithromycin-induced digoxin toxicity. *Med J Aust* 1996; 165:433-444.
11. **Crediblemeds.** Dostupný z WWW: <https://www.crediblemeds.org/>, vstup 18.2.2022.
12. **Čihák R, Haman L, Táborský M:** The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guidelines on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2018;60: e421-e-447.
13. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data (18.11.2021) [on-line]. Dostupný z WWW: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2020>.
14. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Clinical breakpoints and dosing. Dostupný na WWW: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) ( český překlad Klinické breakpointy-breakpointy a návody, Dostupný na WWW: <http://www.szu.cz/klinicke-breakpointy>).
15. **Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG.** Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA* 2013; 310(23):2544-53.
16. **Garonzik S, Byon W, Myers E, et al:** The effects of clarithromycin on the pharmacokinetics of apixaban in healthy volunteers: a single-sequence crossover study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19:561-567.
17. **Geleneky M, Prášil P, Kodym P.** Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu toxoplasmózy. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP. 2017; Dostupný na WWW: <https://www.infekce.cz/DoporToxo17.htm>, vstup 18.2.2022.
18. **Gjelsdtd S, Hoye 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.
19. **Gouin-Thibault J, X Delavenne X, A Blanchard A, et al.** Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Thromb Haemost* 2017;15:273-383.
20. **Hill K, Sucha E, Rhodes E, et al.** Risk of hospitalization with hemorrhage among older adults taking clarithromycin vs azithromycin and direct oral anticoagulants. *JAMA intern med* 2020;180(8): 1052-1060

21. **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.
22. **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.
23. **INFOPHARM.** Kompendium lékových interakcí INFOPHARM, verze 2022.
24. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.
25. **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):174-180. doi: 10.1503/cmaj.140950. Epub 2014 Dec 22.
26. **Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency.** Safety of macrolide antibiotics in pregnancy: a review of the epidemiological evidence. Dostupný na WWW: <https://www.gov.uk/government/publications/public-assessment-report-safety-of-macrolide-antibiotics-in-pregnancy-a-review-of-the-epidemiological-evidence/safety-of-macrolide-antibiotics-in-pregnancy-a-review-of-the-epidemiological-evidence#conclusions>
27. **Medichemie.** SPC přípravku Medostatin (lovastatin) 2014. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
28. **Národní referenční laboratoř pro antibiotika.** Státní zdravotní ústav Praha. Surveillance antibiotické rezistence [online]. Dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/surveillance-atb-rezistence-1>, vstup 24.2.2022.
29. **NICE. National Institute for Health and Care Experience.** Antimicrobial stewardship. Dostupný na WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardship/products?Status=Published>, vstup 20.2.2022.
30. **Page RL 2nd, Ruscini JM, Fish D, Lapointe M.** Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1436-1443.
31. **Pfizer, s.r.o.** SPC přípravku Sortis (atorvastatin) 2021. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
32. **Ratiopharm GmbH:** SPC Roxithromycin ratiopharm. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 18.2.2022.
33. **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.
34. **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.
35. **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>.
36. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 18.2.2022.
37. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, místo vydání: Wolters Kluwer, 2013.
38. **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: 61-64.
39. **Teva Pharmaceuticals.** SPC Sumamed. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.



**40. Teva Pharmaceuticals.** SPC Clarithromycin-Teva. Dostupný z WWW:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

**41. 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.

---

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

členové SKAP (od roku 2020, v abecedním pořadí):

*Olga Džupová, Milada Halačová, Jiří Marek, Vilma Marešová, Otakar Nyč, Lucie Pokludová, Michal Prokeš, Marek Štefan, Jan Švihovec, Milan Trojánek, Pavla Urbášková, Zuzana Vančíková, Helena Žemličková*

---

**Datum poslední revize: září 2022**