



Možnosti ovlivnění bolestivosti při podávání intramuskulárního benzathin penicilinu G

Kateřina Láďová^{1,2}, Petra Thomson², Milada Halačová¹, Petr Jiráček³

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Oddělení otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce, Praha

Podání intramuskulární injekce benzathin benzylpenicilinu (benzathin PNC G) je spojeno s bolestivostí či dyskomfortem, které mohou vést k non-adherenci v léčbě. Toto riziko může být výraznější u dětí a adolescentů a je tedy nezbytné bolest minimalizovat, zejména při nedostupnosti léčivých přípravků (LP) obsahujících vedle benzathin PNC G další složku zmírňující bolestivost. Předkládaný text popisuje na základě publikované literatury dva postupy, které mohou bolest snížit, a to i u pediatrické populace. Jednak smísení dvou dostupných monokomponentních LP obsahujících benzathin a prokain PNC G, a jednak použití roztoku lidokainu pro rekonstituci injekčního prášku benzathin PNC G. Doklady uvádějící oba postupy nenaznačují snížení bezpečnosti ani požadované sérové koncentrace PNC G. Na závěr je zmíněna i naše klinická zkušenost.

Klíčová slova: benzathin penicilin G, bolest, lidokain, prokain penicilin G.

Pain relief options during the intramuscular benzathine penicillin G administration

Administration of the intramuscular injection of benzathine benzylpenicillin (benzathine PNC G) is associated with pain or discomfort, which could lead to non-adherence to the therapy. This risk may be even greater in children and adolescents, therefore, it is desirable to minimize the pain, especially when medications containing benzathine PNC G alongside with other ingredients relieving pain are not registered and commercially



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Kateřina Láďová, Ph.D., ladovaka@faf.cuni.cz
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Akademika Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Pediatr. praxi. 2016; 17(4): 220–223
Článek přijat redakcí: 26. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 23. 6. 2016



unavailable. This paper reviews evidence of published literature, describing two alternatives which could be also employed in paediatric practice to alleviate the pain. Firstly, the procedure of mixing two available medicinal products containing benzathine and procaine PNC G, secondly, the use of a lidocaine solution for reconstitution of benzathine PNC G powder for injection. Reported evidence suggests both options are safe and does not lead to decrease in PNC G serum concentrations. Finally, a case study is described demonstrating our clinical experience.

Key words: benzathine penicillin G, lidocaine, pain, procaine penicillin G.

Úvod

Benzathin benzylpenicilin (benzathin PNC G) patří mezi peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem a jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií. Je podáván hlubokou intramuskulární (i. m.) injekcí, přičemž vytváří tkáňové depo, ze kterého se postupně uvolňuje a hydrolyzuje na PNC G. Maximálních plazmatických koncentrací je u dospělých, dětí i novorozenců dosaženo za 13–24 hodin a tyto koncentrace jsou nižší než například po podání ekvivalentních i. m. dávek draselné či sodné soli PNC G nebo prokain PNC G. Benzathin PNC G je v plazmě v závislosti na dávce detekovatelný až 4 týdny, v moči až 12 týdnů po podání. Obvyklá jednotlivá dávka pro dospělé je 900 mg, což odpovídá 720 mg PNC G, tj. 1 200 000 mezinárodních jednotek (IU). U dětí vážících méně než 30 kg je obvyklá jednotlivá dávka 450 mg, tj. 600 000 IU (1, 2, 3).

Spektrum účinku benzathin PNC G je stejné jako u sodné nebo draselné soli PNC G, ale vzhledem k produkovaným nízkým vrcholovým sérovým hladinám PNC G je jeho klinická účinnost omezena na infekce způsobené především *Streptococcus pyogenes* a *Treponema pallidum*. Hlavními indikacemi jsou prevence revmatické horečky nebo léčba syfilis.

Revmatická horečka (RH) se vyskytuje u malého procenta osob včetně dětských pacientů jako vážný důsledek neléčené tonzilofaryngitidy vyvolané zejména beta-hemolytickým streptokokem skupiny A.

Postihuje pojivové tkáně, srdce a mozek, přičemž příznaky postižení těchto tkání a orgánů se mohou vyskytnout buď ojediněle, nebo v různých kombinacích. Nejnebezpečnějším projevem RH je revmatické poškození srdečních chlopní, které může mít závažné důsledky. V průběhu uplynulých desetiletí se incidence RH ve vyspělých zemích významně snížila. Jedním z důvodů bylo prosazení zásad primární a sekundární antibiotické profylaxe s cílem zabránit vzniku reinfekce, která by mohla způsobit nebo aktivovat chorobu. Lékem volby pro primární a sekundární prevenci RH je penicilin, a to perorální fenoxymethylpenicilin (PNC V) nebo i. m. benzathin PNC G. V případě alergie na penicilin lze použít například klindamycin nebo makrolidy. U penicilinů byla prokázána účinnost a bezpečnost a výhoda je i v jejich úzkém spektru a ceně. Rezistence na peniciliny u tonzilofaryngitid vyvolaných *Streptococcus pyogenes* nebyla zaznamenána. Délka léčby pro většinu perorálních režimů je 10 dní. Zkrácení léčby může vést k recidivě onemocnění, což je jedním z důvodů, proč je vedle perorálního penicilinu používán v primární prevenci RH právě i. m. benzathin PNC G podávaný v jednorázové dávce. Intramuskulární forma benzathin PNC G je zpravidla vhodná u pacientů vystavených výraznému riziku vzniku RH. Jedná se nejen o pacienty, u kterých není pravděpodobné, že by dokončili desetidenní perorální léčbu, ale také o osoby, které mají



v rodinné anamnéze výskyt RH, trpí revmatickým onemocněním srdce nebo jsou ovlivňovány jinými faktory životního prostředí (žijí v přelidněném prostředí, mají nízký socio-ekonomický status apod.) (4, 5).

Sekundární profylaxe RH pomocí dlouhodobého kontinuálního podávání antibiotik je volena u rekurentních epizod RH, kdy opakované záchvaty mohou zhoršit závažnost stávajícího onemocnění nebo vyvolat nové projevy. Lékem volby v této indikaci je u většiny pacientů i. m. benzathin PNC G podávaný každé 4 týdny. U rizikových populací může být vhodnější zkrátit interval podání na 3 týdny, neboť sérová hladina PNC G může před čtvrtým týdnem klesnout pod ochrannou úroveň. Při alergii na penicilin lze jako sekundární profylaxi použít makrolidová antibiotika (4, 5, 6).

Nežádoucí účinek – bolestivost a dyskomfort při aplikaci intramuskulární injekce

Bez ohledu na indikaci je aplikace i. m. injekce benzathin PNC G spojena s významnou bolestivostí či dyskomfortem. To může vést k odmítnutí další léčby, zejména ze strany dětí a adolescentů, a proto je nezbytné toto riziko minimalizovat. Na evropském trhu jsou dostupné různé léčivé přípravky (LP) s obsahem benzathin PNC G, které mohou navíc obsahovat další složku zmírňující bolestivost při aplikaci. Při nedostupnosti těchto LP však nastává otázka, zda-li je možné bolestivost řešit i jiným způsobem, neboť non-adherence k léčbě pro bolest při podání injekce může být významným problémem zejména v dlouhodobém kontextu (např. u sekundární prevence RH) a může vyústit až v strach z lékařské péče a ve fobii z injekcí. V následujícím textu jsou na základě dostupné publikované literatury i zkušeností z klinické praxe popsány dva postupy, které mohou minimalizovat bolest po podání i. m. injekce

benzathin PNC G. V obou případech je nutné předem upozornit, že se jedná o postup, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) a jedná se o tzv. „off-label“ použití LP podle zákona o léčivech (7).

Snížení bolestivosti přidáním prokain PNC G k benzathin PNC G

První postup, jak snížit bolestivost při i. m. podání benzathin PNC G, představuje kombinace benzathin a prokain PNC G. Jako fixní se tato kombinace nachází například v LP Pendepon Compositum® (1 200 000 IU benzathin PNC G a 300 000 IU prokain PNC G), Bicillin G-R® (600 000 IU benzathin a 600 000 IU prokain PNC G) nebo Bicillin G-R® 900/300 (900 000 IU benzathin a 300 000 IU prokain PNC G) (1). Tyto LP však nejsou v České republice registrované, ani v současné době dostupné v rámci mimořádného dovozu neregistrovaných LP. Praxe některých pracovišť ukazuje, že směs dvou na trhu dostupných monokomponentních LP, tj. benzathin PNC G a prokain PNC G, připravená těsně před podáním, by mohla představovat alternativu pro snížení bolestivosti při aplikaci. Z těchto důvodů byla provedena rešerše literatury s cílem najít publikované důkazy o možnosti takového postupu.

První významnější zmínka je uvedena v dokumentu Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 1999 pojednávajícím o léčivech používaných k terapii streptokokové faryngitidy a prevenci RH. V primární i sekundární prevenci RH je zde podání i. m. benzathin PNC G zmíněno jako nejúčinnější terapeutická alternativa a pro snížení dyskomfortu během podání injekce lze použít směs s prokain PNC G. Dávky je třeba vždy vztahovat na komponentu benzathin PNC G (6). Další report WHO z roku 2009 (8) zmiňující stejnou informaci pak odkazuje na originální práci Bass J. z roku 1996 (9). Tato studie byla provedena u 400 dětí se streptokokovou faryngitidou rozdělených do 4 skupin. První a druhé skupině byla podána kombinace obou



solí v podobě přípravku Bicillin C-R® (900 000 IU plus 300 000 IU; 600 000 IU plus 600 000 IU) a dalším dvěma skupinám byl podán samotný benzathin PNC G v síle 600 000 IU nebo 1 200 000 IU. S přídavkem prokain PNC G k benzathin PNC G zde bylo zjištěno statisticky signifikantní snížení bolestivosti o 5 až 10%, kdy účinnost byla totožná jako při podání samotného benzathin PNC G (9).

Monokomponentní (Bicillin LA® tj. benzathin PNC G) i kombinovaný (Bicillin C-R®) LP byly použity také v experimentální dvojité zaslepené studii se zkříženým designem z roku 2000 zahrnující 50 dospělých pacientů ve věku 21 let a více (10). Na vizuální analogové škále pacienti hodnotili bolest ihned, 1 hodinu a 12 hodin po podání i.m. injekce jednoho z LP. Za týden se podání opakovalo, přičemž pacienti obdrželi druhý LP. Bolestivost byla statisticky významně snížena ihned a hodinu po podání injekce s kombinovaným přípravkem oproti samotnému benzathin PNC G. V čase 12 hodin po podání injekce se bolestivost významně nelišila, což lze přičíst krátkému působení prokain PNC G ($T_{\max}$ = cca 2 hod. (11)), a potvrzuje také jeho roli jako lokálního anestetika v LP s benzathin PNC G (10).

Zmínku o tomto postupu lze nalézt v databázi UpToDate, ve které je s cílem zmírnit dyskomfort po aplikaci i.m. injekce odkazováno taktéž na kombinaci dvou solí PNC G v podobě přípravku Bicillin C-R® (12).

Snížení bolestivosti přidáním lokálního anestetika lidokainu k benzathin PNC G

V publikované literatuře byly identifikovány primární práce, doporučené postupy i monografie popisující snížení bolestivosti po i.m. injekci benzathin PNC G přidáním roztoku lokálního anestetika, lidokainu. Množství a koncentrace použitého anestetika se v těchto pracích pohybuje mezi 1

až 3 ml 1% nebo 2% roztoku lidokainu. Dostupné faktografické databáze, do kterých bylo nahlíženo z důvodu zjištění případných inkompatibilit, však možné použití roztoku lidokainu pro rekonstituci prášku benzathin PNC G pro i.m. podání nezmiňují (13, 14, 15, 16). Určitou výjimkou může být databáze Martindale, která uvádí možnost ředění PNC G pro subkonjunktivální injekci 2% lidokainem (1). Pro další informace se lze tedy odkázat pouze na nalezené primární práce, které popisují jednak dobrou toleranci benzathin PNC G s lidokainem a jednak dosažení cílových sérových koncentrací antibiotika. Z hlediska potenciální toxicity lidokainu jako rozpouštědla pro benzathin PNC G se může vyskytnout anafylaktická reakce po amidovém anestetiku, která je však méně častá než u esterových lokálních anestetik, jako např. prokain (17). Doporučené dávky lidokainu pro lokální injekční použití jsou 4,5 mg/kg/dávku (max. 300 mg) (18).

První primární prací je izraelská randomizovaná kontrolovaná dvojité zaslepená studie z roku 1998. Zde byly porovnávány bolestivost a farmakokinetický profil benzathin PNC G v dávce 1 200 000 IU ředěného 1% lidokainem u 18 dětí starších 9 let v rámci profylaxe RH (19). Studie navázala na klinicky ověřenou praxi, kde je lidokain s úspěchem používán pro ředění antibiotika ceftriaxonu pro i.m. podání (20, 21). Zkřížený design studie zajistil, že jedné skupině bylo první měsíc podáno 1 200 000 IU benzathin PNC G rozpuštěného ve 3,2 ml vody na injekci a druhý měsíc stejné množství benzathin PNC G rozpuštěného v 3,2 ml 1% roztoku hydrochloridu lidokainu. Druhá skupina obdržela stejné intervence, nicméně v opačném pořadí. Bolest byla měřena na vizuální analogové škále několikrát během 24 hodin od podání i.m. injekce a byly provedeny odběry krve a moči pro detekci hladiny penicilinu. Autoři došli k závěru, že benzathin PNC G s obsahem lidokainu statisticky významně přispěl k menší bolestivosti v místě vpichu



ihned po aplikaci ($p = 0,0002$), aniž by byla významně změněna koncentrace antibiotika v séru či moči. Hodnocení bolesti v následujících hodinách po aplikaci se již oproti vodnému roztoku depotního penicilinu nelišilo (19).

Podobné závěry shrnuje i další studie provedená v roce 2012, kde byla použita totožná metodika u 100 dětských pacientů starších 10 let užívajících i. m. benzathin PNC G v sekundární prevenci RH. I zde byla bolestivost po přidání lidokainu významně nižší ihned po aplikaci ($p < 0,0001$), v dalších hodinách se však již výrazně nelišila (22).

Jiná koncentrace lokálního anestetika byla použita v novozélandské dotazníkové studii z roku 2014 (23). V této studii bylo pomocí cílených otázek zaměřených na bolest a strach z injekce dotazováno 118 pacientů starších 5 let léčených i. m. benzathin PNC G podávaným jednou měsíčně v sekundární prevenci RH. Hodnocení proběhlo před a po podání směsného roztoku 0,25 ml 2% roztoku lidokain hydrochloridu a benzathin PNC G, který byl připraven přímo před podáním. Někteří pacienti navíc dostali vibrační chladicí zařízení, tzv. systém Buzzy (Atlanta, USA), ke snížení bolesti v místě vpichu. Průměrné skóre bolesti ihned po aplikaci injekce s lidokainem pokleslo z 5,4 bodů (z 10 možných) na 2,4. Efekt pak klesal s dobou od podání injekce, rozdíl oproti bolestivosti po benzathin PNC G bez anestetika byl však vždy statisticky signifikantní. Větší profit v přidání anestetika udávali adolescenti a dospělé osoby (pokles průměrně o 2,8 bodů), než děti ve věku ≤ 13 let (pokles průměrně o 1,6 bodu), což si autoři vysvětlovali nižší kognitivní zralostí ocenit analgetický efekt lidokainu. Tito pacienti více kladně hodnotili, pokud zároveň dostali systém Buzzy (pokles o 3,7 bodů). Po podání penicilinu s anestetikem bylo zaznamenáno i statisticky významné snížení strachu z injekce. Ve studii nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky (3 pacienti zaznamenali lokální reakce

v místě vpichu či nauzeu a zvracení po aplikaci), anafylaxe či relaps RH. Při dalších aplikacích benzathin PNC G si 71 % pacientů žádalo nějakou analgetickou intervenci a více než polovina pacientů (66 %) preferovala přidání lidokainu (23).

Postup z poslední uvedené studie byl standardizován v novozélandských doporučených postupech pro léčbu streptokokové faryngitidy Australské a novozélandské kardiologické společnosti. Tabulka 1 uvádí překlad postupu ředění. Tyto doporučené postupy navíc zmiňují i bezpečnost této kombinace u těhotných nebo kojících žen (24, 25).

Možné ředění benzathin PNC G roztokem lidokainu zmiňují i dvě monografie z let 1993 a 2010. Starší publikace věnovaná primární prevenci RH uvádí pro zmírnění bolesti možnost použití 1–2 ml 1% roztoku lidokainu, přičemž zmiňuje i druhý, výše uvedený postup – přidání malého množství prokain PNC G (26, 27).

Stejně jako u prvního postupu je třeba pro úplnost problematiky zmínit existenci LP obsahujících lidokain jako pomocnou látku (např. Tardocillin® 1200, Pendysin® 1,2 Mio I. E.), v České republice však opět neregistrovaných. Přípravek Tardocillin® obsahuje 35 mg lidokainu, kdy maximální dávka anestetika je uvedena 5 mg/kg a u dětí mladších 4 let je nutné daný LP podávat s opatrností (1, 28).

Závěr

Sdělení poukázalo na základě publikované literatury na možnosti směřující ke snížení bolestivosti a dyskomfortu při aplikaci i. m. injekce benzathin PNC G. Představeny byly dva postupy, které mají hned několik evidencí včetně dokladů, že jsou bezpečné a není narušena sérová koncentrace penicilinu. Potenciální inkompatibility nebyly popsány v žádném zdroji.



Přidání prokain PNC G je zmíněno v dokumentech WHO a existuje mnoho LP s danou kombinací, případně i dlouhodobé zkušenosti v klinické praxi. Dohledány byly dvě experimentální studie z roku 1996 a 2000; první byla provedena na relativně velké populaci dětských pacientů, druhá pouze na 50 osobách dospělého věku. Obě studie pro své analýzy použily již existující LP v různých silách a v obou případech byla statisticky signifikantně snížena bolestivost, především ihned a v prvních hodinách od aplikace injekce.

Ředění benzathin PNC G lokálním anestetikem lidokainem představují 3 studie z let 1998, 2012 a 2014 a taktéž existují LP s obsahem lidokainu jako pomocné látky. První dvě studie s téměř shodnou experimentální metodikou byly provedeny u dětských a dospělých pacientů (min. 9 let) s přídávkem 3,2 ml 1% roztoku lidokainu. Hlavním závěrem bylo snížení bolestivosti zejména ihned po podání injekce. Nejnovější dostupná studie dotazníkového charakteru použila ředění s 0,25 ml 2% lidokainu a analyzovala jej u pacientů ve věku 5 let a více. Pacienti udávali, že po použití anestetika vnímají menší bolest a dokonce bylo popsáno i snížení strachu z injekce po této intervenci.

Na základě uvedeného lze konstatovat, že oba postupy jsou možným řešením bolestivosti vpichu depotního PNC G i v dětské populaci. Studie zahrnovaly dětské pacienty, kteří byli starší, než je uváděno v SPC registrovaných LP (např. u LP s lidokainem je podání omezeno na věk >4 roky, resp. v nižším věku by měl být podán s opatrností). Oba výše

Tab. 1. Ředění benzathin benzylpenicilinu 2% lidokainem (přeloženo z 24 a 25)

Připravit injekci těsně před podáním pacientovi.

1. Požadované množství naředěného penicilinu odtáhnout do 3 ml stříkačky.
2. Jehlou odtáhnout 0,25 ml 2% lidokainu do 1ml stříkačky.
3. Přidat lidokain z 1ml stříkačky do stříkačky s benzathin benzylpenicilinem.
4. Jemně promíchat převrácením stříkačky.
5. Zajistit, aby ve stříkačce nebyl žádný vzduch.
6. Připojit ke stříkačce intramuskulární jehlu a aplikovat do svalu.*

*Podat přísně intramuskulárně; při náhodné intravaskulární aplikaci riziko kardiopulmonální zástavy a smrti.

popsané postupy jsou „off-label“, tj. při podání nese ošetřující lékař plnou zodpovědnost a pacient či jeho zákonný zástupce nebo opatrovník musí s léčbou souhlasit.

Na úplný závěr zmiňujeme i naši zkušenost, kdy jsme na oddělení otorinolaryngologie u tří pediatrických pacientů ve věku 6, 9 a 11 let po opakovaných streptokokových tonzilo-faryngitidách aplikovali s klinickým úspěchem a bez jakýchkoli komplikací postup uvedený v tabulce 1, tj. kombinaci depotního penicilinu s lidokainem.

Poděkování: Téma bylo zpracováno ve spolupráci s Lékovým informačním centrem Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

LITERATURA

1. Brayfield A (ed.). Martindale: The complete drug reference. 38th edition. London: Pharmaceutical Press 2014: 4596 p.
2. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, et al. Konsensus používání antibiotik I: Penicilinová antibiotika [on line]. Společnost infekčního lékařství. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z [www: http://infekce.cz/Standardy/ATBkonsens1DP.pdf](http://infekce.cz/Standardy/ATBkonsens1DP.pdf).

3. Penicillin G Benzathine. [on line] AHFS - Drug Information May 2016 via MedicinesComplete. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z [www: http://www.medicinescomplete.com/](http://www.medicinescomplete.com/)
4. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. Circulation 2009; 119(11): 1541–1551.



5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55(10): e86–102.
6. Drugs used in the treatment of streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever [on line]. Geneva: World Health Organisation, c1999. [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2252e/s2252e.pdf>.
7. Zákon MZ ČR č. 378/2007 Sb., o léčivech [on line]. c2016 [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>
8. Bell R. Review of the efficacy and safety of procaine benzylpenicillin in neonates. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [on line]. Geneva: World Health Organisation, c2009. [cit. 2016-01-25]. Dostupný z www: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/Procainebenzylpenicillin.pdf.
9. Bass JW. A review of the rationale and advantages of various mixtures of benzathine penicillin G. Pediatrics. 1996; 97(6 Pt 2): 960–963.
10. Bycroft TC, O'Connor T, Hoff C, et al. When choosing injectable penicillin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, there is a less painful choice. Pediatr Emerg Care 2000; 16(6): 398–400.
11. SPC Prokain Penicilin G 1,5 Biotika, revize textu 9/2013. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
12. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis [on line]. UpToDate, Inc, c2016. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-tonsillopharyngitis>.
13. SPC Retarpen 2,4 Mega IU, revize textu 5/2013. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Lexi-Comp: Internet database. Lexi-Comp Inc, 1978–2016. Updated periodically.
15. Trissel LA. Handbook of Injectabel Drugs. 15th Ed. Bethesda: ASHP. 2009. 1681 p.
16. Micromedex® Healthcare Series: Internet database. Greenwood Village, Colo: Truven Health Analytics Inc, c2016. Updated periodically.
17. Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. Ann Pharmacother 1996; 30(7–8): 851–857.
18. Lidocaine (systemic) [on line]. UpToDate, Inc, c2016. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: http://www.uptodate.com/contents/lidocaine-systemic-drug-information?source=search_result&search=lidocaine&selectedTitle=1%7E145.
19. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(10): 890–893.
20. Patel IH, Weinfeld RE, Konikoff J, et al. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21(6): 957–962.
21. Schichor A, Bernstein B, Weinerman H, et al. Lidocaine as a diluent for ceftriaxone in the treatment of gonorrhea. Does it reduce the pain of the injection? Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148(1): 72–75.
22. Morsy M, Mohamed MA, Abosedira MM. Lidocaine as a dilutant for benzathine penicillin G reduces injection pain in patients with rheumatic fever: a prospective, randomized, double-blinded crossover study. Australian J Basic Appl Sci 2012; 6: 236–240.
23. Russell K, Nicholson R, Naidu R. Reducing the pain of intramuscular benzathine penicillin injections in the rheumatic fever population of Counties Manukau District Health Board. J Paediatr Child Health 2014; 50(2): 112–117.
24. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Diagnosis, Management and Secondary Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease [on line]. The Cardiac Society of Australia and New Zealand and Heart Foundation of New Zealand, c2014. [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: http://www.heartfoundation.org.nz/uploads/HF2227A_Rheumatic_Fever_Guideline_v3.pdf.
25. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline [on line]. The Cardiac Society of Australia and New Zealand and Heart Foundation of New Zealand, c2014 [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: http://www.heartfoundation.org.nz/uploads/sore_throat_guideline_14_10_06_FINAL-revised.pdf.
26. Wighley RD. The Primary Prevention of Rheumatic diseases. Camforth: Pantheon Publishing Group 1993: 370 p.
27. Pattman R, Sankar N, Handy P, et al. Oxford Handbook of Genitourinary Medicine, HIV, and Sexual Health. New York: Oxford University Press 2010: 656 p.
28. Rote Liste 2015. Frankfurt/Main: Herausgeber und Verlag 2015, 55. Aufgabe: 1984 s.