



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav ošetrovatelství

Jozef Laštík

**Spotřeba antibiotik v dětské populaci
do 14 let v mezinárodním srovnání**

*Antimicrobial consumption in children aged
0-14, international comparison*

Diplomová práce

Praha, prosinec 2008

Autor práce: Jozef Lašík

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **PhDr. Eva Křížová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav ošetřovatelství 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 10.12.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1.XII.2008

Jozef Laštík

Poděkování

Rád bych se poděkoval PhDr. Evě Křížové, PhD., za umožnění výběru práce, za vedení, konzultace a trpělivost, Jarke za podporu a Klárce za korekce.

OBSAH

ÚVOD	5
METODIKA PRÁCE	6
1. PŘEHLED DĚTSKÝCH NEMOCÍ DLE VĚKU A ETIOLOGIE	7
2. PŘEHLED ANTIBIOTIK POUŽÍVANÝCH V PEDIATRICKÉ PRAXI	10
2.1 Betalaktamová antibiotika	10
2.1.1 Peniciliny	10
2.1.2 Cefalosporiny	11
2.2 Makrolidy, azalidy a jim příbuzná antibiotika	12
2.3 Glykopeptidy	12
2.4 Kotrimoxazol	12
2.5 Nitrofurantoin	12
2.6 Aminoglykozidy	13
2.7 Chinolony	13
2.8 Tetracykliny	13
2.9 Linkosamidy	13
3. BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE	14
3.1 Mechanismus účinku antibiotik	14
3.2 Rozvoj rezistence	14
3.3 Mechanizmy bakteriální rezistence	15
3.4 Nejčastější faktory vedoucí ke vzniku rezistence v komunitě	15
3.5 Možnosti omezení vzniku a šíření rezistence	16
4. SPOTŘEBA ANTIBIOTIK	18
4.1 Švédsko	19
4.2 Nizozemsko	21
4.3 Španělsko	22
4.4 Česká republika	23
4.5 Slovensko	24
DISKUZE	25
SOUHRN	27
SUMMARY	28
ZDROJE, LITERATURA	29

ÚVOD

Antibiotika jsou nejdůležitějším prostředkem, který má společnost v boji proti bakteriálním infekcím. Objev penicilinu Sirem A.Flemingem v roce 1928, jeho izolace Chainem a Floreyem v r. 1940 a následné klinické využití způsobily, že do té doby závažné či smrtelné bakteriální infekční onemocnění, jsou dnes léčitelné. V průběhu následujících let vzniklo mnoho dalších antibiotik či chemoterapeutik, které dále rozšířily možnosti léčby mikrobiálních infekcí.

Vysoká popularita antibiotik v klinické praxi si v průběhu několika málo desetiletí vyžádala svou daň. Značná spotřeba antimikrobiálních látek a jejich nesprávné užívání vedla ke vzniku bakteriální rezistence, se kterou se při objevu antibiotik nepočítalo. Nežádoucím důsledkem je snížená možnost ve výběru antibiotika při kauzální terapii infekcí. To představuje obrovské riziko pro současnou populaci, ale zejména pro příští generace. Může dokonce dojít až k tomu, že antibiotika dnes používaná ztratí v důsledku bakteriální rezistence účinnost, a nebudeme umět vůbec proti bakteriím bojovat.

Jedním z medicínských oborů, kde existuje trvale zvýšená spotřeba antibiotik, je pediatrie. Děti mají omezené imunitní mechanismy, a proto tvoří populaci, která je vnímavější k infekcím. Nejčastěji trpí dětské pacienti komunitními respiračními infekcemi. Přestože jsou tyto způsobeny hlavně virovou etiologií, při jejich terapii se často a zbytečně používají antibiotika.

Cílem této práce je mezinárodní srovnání spotřeby antibiotik v primární (mimonemocniční) pediatrické péči. Spotřeba antimikrobiálních léčiv patří mezi zdravotnické indikátory, sloužící ke snadnému porovnávání mezi státy. Práce srovnává data Nizozemska, jako evropské krajiny s nejnižší spotřebou antibiotik, Švédska, pro svůj výjimečný systém hodnocení, Španělska, jako krajiny s vysokou spotřebou a volným prodejem antibiotik, dále Slovenska jako zemi s velmi vysokou spotřebou antibiotik a Českou Republiku.

METODIKA PRÁCE

Tato práce v sobě zahrnuje sběr epidemiologických dat a komparace různých studií.

Zpracovaná data o spotřebě antibiotik jsou z webové databáze ESAC, informace a statistická data o lokální rezistenci bakterií jsou z webové databáze EARSS.

Informace o antimikrobiální spotřebě v dětské populaci ve Švédsku jsou z webové databáze STRAMA, a studie „Medicinal consumption in the Nordic countries 1999 – 2003“, pro Nizozemsko studie „Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005“ a „Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice“, informace o spotřebě antibiotik v dětské populaci v Španělsku ze studií „Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España“, „Análisis del consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante el período 2001 a 2005“ a „Consumo farmacéutico por grupos terapéuticos, edad y sexo I, II“. Data za Českou republiku ze studie „Improvements in antibiotic prescribing by community pediatricians in Czech Republic“, a pro slovenskou část „Analýza preskripcie liekov v ambulantnej pediatrickej praxi“.

Data ze zdrojů jsem následně zpracoval v programu Microsoft Excel a vytvořil odpovídající grafy.

Další literatura použitá v této práci je uvedena ve stati Zdroje a Citace.

1. PŘEHLED DĚTSKÝCH NEMOCÍ DLE VĚKU A ETIOLOGIE

Děti jsou více náchylnější k bakteriálním infekcím než dospělí, a to se odráží ve zvýšeném počtu nemocí. Riziko rozvoje bakteriální infekce je u kojenců a malých dětí vyšší ze tří důležitých důvodů:

- A.) funkce imunitního systému není plně rozvinuta a jedinci zatím nezískali plnou šíři protilátek požadovaných k odvrácení infekcí,
- B.) zvýšená expozice patogenům během jejich každodenních aktivit, ^[1]
- C.) omezené spektrum antibiotik schválených pro pediatrickou praxi, z důvodu odlišnosti v metabolismu dětí proti dospělým, pak z důvodu výzkumného – testovat léky na dětech je neetické, kromě toho složitější, časově i finančně náročnější.

Novorozenci nemají mnoho vlastních možností pro boj s infekcí. Díky nerozvinuté přirozené ani získané imunitě dochází mnohem snadněji k rozvoji infekce. Pro novorozence je proto velice důležitá laktace. Laktace, mimo nutriční funkce, slouží jako pasivní imunizace. Dítě v mateřském mléku dostává monocytové mikrořágy, lymfocyty, humorální specifické (IgA) a nespecifické proteiny (laktoferin, lysosym).

Nedonošení novorozenci jsou obzvláště náchylní k bakteriálním onemocněním, mají ještě méně rozvinutou imunitu, a navíc se jim nedostává mateřských imunoglobulinů transplacentárně.

Výskyt infekcí u novorozenců se uvádí různě. Ve velké míře závisí na sociálních podmínkách obyvatelstva, zdravotním stavu populace a na úrovni zdravotní péče^[2]. Publikované údaje o incidenci všech typů neonatálních infekcí se pohybují mezi 2–7 % a udávaná incidence sepsí je 2–5 %. Výskyt infekcí je zřetelně vyšší u nedonošených novorozenců a roste úměrně stupni nedonošenosti (20–70 % u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností < 1 500 g)^[3].

Etiologicky se na novorozeneckých infekcích účastní nejčastěji streptokoky skupiny B, stafylokoky, *E.coli*, klebsielly, enterobaktery, dále také *Candida albicans*, chlamýdie.

Růstem se zlepšuje funkce imunitního systému a rozvíjí se získaná imunita. V jejím rozvoji hraje významnou roli povinná vakcinace obyvatelstva. Stále však není dokončen

rozvoj imunity a děti od 3 měsíců do 3 let jsou tedy častými pacienty. Navíc děti se seznamují se světem „osaháváním a ochutnáváním“ všeho neznámého, proto mají vyšší riziko získání bakteriální infekce.

Respirační infekce patří mezi nejčastěji diagnostikované a antibiotiky léčené u dětské populace. V dětském věku je 70% antibiotik předepisováno na respirační infekce s maximem v zimních měsících. Převážná většina je infekcí je však virového původu.^[4]

Výskyt sinusitid závisí na věku a vývoji jednotlivých paranasálních dutin. Jen ve 0,5-2% se komplikují bakteriálním zánětem.^[4] Nejčastějšími původci jsou *Hemofilus influenzae* a *Str. pneumoniae*, mnohem řidčeji *Moraxella catarrhalis*, *Str. pyogenes*, *Staf. aureus*.

Mezi bakteriální onemocnění, které se vyskytují nejčastěji v této věkové skupině patří otitis media acuta. Do konce třetího roku života asi 80% dětí prodělá minimálně jednu epizodu středoušního zánětu, a nejméně 50% až tři epizody OMA.^[5] Bakteriální otitidy jsou v 80-90% způsobeny *Str. pneumoniae* a neopouzdřeným *Haemophilus influenzae*.^[4]

Dalším onemocněním, častým v tomto období, je akutní laryngitida. Laryngitida se nejčastěji vyskytuje u kojenců a batolat do 2 let věku s maximem v zimních měsících. Jde o onemocnění virového původu, ale je diferenciálně diagnostické odlišeno od akutní epiglottitidy.^[4] Incidence akutní epiglottitidy zaznamenala výrazný pokles po zavedení povinného očkování proti *Haemophilus influenzae* typu B.

Z infekcí močových cest má nejvyšší incidenci akutní pyelonefritida v období 1. roku života, dále se častěji vyskytují cystitidy, hlavně u dívek od 2-6 let. Celkově v populaci do 18 let věku na infekce močových cest trpí 3-5% děvčat a 1-2% chlapců. V 80-90% primoinfekcí jde etiologicky o *E.coli*, u recidivujících infekcí jsou to pseudomonas, proteus, klebsiella, enterokoky, *St. epidermidis*.

Pro školní věk jsou z respiračních infekcí typické akutní tonsilofaryngitidy. Opět ale platí, že nejčastějšími vyvolavateli jsou viry. Pouze ve 20% je onemocnění bakteriálního původu, kdy vyvolávající agens je β -hemolytický streptokok sk. A.^[4] (viz tab.1) Streptokokové tonsilofaryngitidy se mohou u školáků v zimních měsících epidemicky šířit a vyžadují antibakteriální terapii pro snížení rizika revmatické horečky.^[1]

tab. 1 Zastoupení bakterií vyvolávajících akutní faryngitidu

Bakterie		
<i>Str. pyogenes A</i>	faryngitida, tonsilitida spálová horečka	15-30%
<i>Str. pyogenes C</i>	faryngitida, tonsilitida	5%
<i>Neisseria gonorrhoe</i>	faryngitida	1%
<i>Corynebac. diptheriae</i>	difterie	<1%
<i>Arcanobac. haemolyticum</i>	faryngitida spálová vyrážka	1%
Mycoplasma		
<i>Myc. Pneumoniae</i>	pneumonie tracheobronchitida, faryngitida bulózní myringitida	1%

Lukáš, J., Atkutní faryngotonsilitida, *Čas.Lék.čes.*,2002, 141, 5 139-142

V rámci kolektivních nemocí je nutno připomenout (kromě výše uvedené streptokokové tonsilofaryngitidy) častější výskyt bakteriálních infekcí plic (etiologie viz tab.2), bronchů a gastrointestinálních infekcí v mateřských školách a podobných zařízeních, kde je taky vyšší riziko získání bakterií rezistentních na antibiotika. Uvádí se, že děti navštěvující školky mají více než 2krát větší pravděpodobnost získání průjmů než děti v domácí péči.

V období 10 až 12 let nejsou zranitelnější než dospělí, i když, jak je uvedeno výše, ještě pořád nezískali celý rozsah protilátek potřebných pro boj s infekcemi.^[1]

tab. 2 Etiologie zánětu plic dle věku

novorozenci	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , G-bakterie, streptokoky sk. A, B, respirační viry, u nedonošenců vzácně <i>Pneumocystis carinii</i>
kojenci, batolata, předškolní věk	do 6. měsíce věku respirační viry, <i>Chl. trachomatis</i> , <i>St. aureus</i> , G-bakterie po 6. měsíci věku <i>Str. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (opouzdřené i neopouzdřené kmeny)
školní věk a adolescenti	<i>Str. pneumoniae</i> , <i>Mycopl. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Chl. pneumoniae</i> , <i>Chl. Psittaci</i> , u i.v. narkomanů <i>St. aureus</i>

Blechová, Z., Časté komunitní infekce dětského věku a jejich léčba, *Pediatric pro praxi*, 2005,6, 2,71-75

2. PŘEHLED ANTIBIOTIK POUŽÍVANÝCH V PEDIATRICKÉ PRAXI

2.1 Betalaktamová antibiotika

2.1.1 Peniciliny

V pediatrické praxi patří k nejčastěji používaným již od novorozeneckého věku. Jejich výhodou je, že nejsou prakticky toxické.^[6] Za pozornost však stojí nežádoucí účinky (anafylaktická reakce, toxoalergický exantém) a komplikace u nesprávně podaných intramuskulárních forem (Hoigneho syndrom, Nicolauův syndrom).

Základní peniciliny

Formy – V-penicilin – užívá se perorálně v terapii infekcí vyvolaných *Str. pyogenes* – je lékem volby u terapie streptokokových tonzilitid, faryngitid a skarlatiny.^[2]

G-penicilin (krystalický penicilin) intravenózní aplikace, je účinný u infekcí vyvolaných streptokoky, pneumokoky, působí na i G+ tyče, neissérie, většinu anaerobů. Je lékem volby u meningitidy a sepse způsobené meningokoky a streptokoky, pneumokokové pneumonie, u těžších forem erysipelu, léčbě endokarditid, plynaté sněti.^[6]

Prokainpenicilin – intramuskulární aplikace, užívá se v případech, kdy není možné docílit pravidelného perorálního podávání.^[2]

Protistafylokokové peniciliny

Jsou stejně úzkospektrální jako základní peniciliny s účinkem i na stafylokoky (u prokázané etiologie a citlivosti). Lze je použít pro léčbu penicilin-rezistentní stafylokokové infekce. Jsou lékem volby u stafylokokové pyodermie a impetiga a u smíšených infekcí vyvolaných *Str. pneumoniae*. a *Str. pyogenes*.^[6] Mezi zástupce patří oxacilin, kloxacilin.

Aminopeniciliny

V současné době se užívají hlavně klavulanátem nebo sulbaktamem potencované aminopeniciliny. Amoxicilinklavulanát (ko-amoxicilin) je lékem první volby u empirické terapie

komunitních infekcí respiračního systému a ORL infekcí (bakteriální bronchitida, brocho pneumonie, akutní sinusitidy a otitidy).

Klasické aminopeniciliny užíváme v terapii infekcí dýchacího a uropoetického systému jenom v případě ověření etiologického agens a potvrzení jeho citlivosti.^[2]

Protipseudomonádové klasické peniciliny

Tikarcilin, piperacilin se uplatňují u těžkých gram-negativních infekcí, nejčastěji se užívají v kombinaci s aminoglykozidy.

Potencované peniciliny

Zesilují účinky základní látky. Jde o peniciliny v kombinaci s inhibitory beta-laktamáz (kys. klavulanová, sulbaktam, tazobaktam). Ko-amixicilin – viz výše. Tikarcilinklavulanát a piperacilintazobaktam se užívají v terapii septických stavů známé i neznámé etiologie jako léčby počáteční i etiologická.^[2]

2.1.2 Cefalosporiny

Jsou většinou používány jako alternativa penicilinové terapie. Působí baktericidně. Oproti penicilinům jsou účinnější proti G- bakteriím, zato působí méně účinně proti G+.

Jednotlivé generace se v působení na mikroby liší. Obecně platí, že nižší generace jsou účinnější na G+ bakterie, vyšší generace mají výraznější účinek na G- bakterie a na některé bakterie rezistentní na běžná antibiotika.

Cefalosporiny I. generace

Jak perorální (cefalexin, cefaklor), tak parenterální (cefalotin, cefazolin) se u dětí užívají v cílené léčbě stafylokokových a streptokokových infekcí.

Cefalosporiny II. generace

Používají se v rámci profylaxe v dětské chirurgii, při léčbě stafylokokových, streptokokových nemocí a infekcí vyvolanými anaeroby (cefoxitin). Cefuroxim axetin je lékem volby u infekcí dýchacích a močových cest a ORL infekcí.^[2]

Cefalosporiny III. generace

Mají oproti II.g terapeutický účinek i na pseudomonády. Jejich preskripce je vázána na ATB střediska.^[6]

2.2 Makrolidy, azalidy a jim příbuzná antibiotika

Makrolidové antibiotika působí baktrebiostaticky. Jejich antibakterální spektrum zahrnuje G⁺ (streptokoky, stafylokoky), chlamydia ssp., *Mycopl. pneumoniae.*, *Legionella ssp.*, *Neiseria gonorrhoe.*, *Listeria ssp.*, *Helicobacter pylori.*, *Hemofillus ssp.*^[7]

V pediatrii jsou využívány pro svou nízkou toxicitu a velmi nízký počet alergických reakcí. Jsou indikovány jako iniciální léčba infekcí dýchacích cest a ORL oblasti.

Erytromycin a spiramycin se podává u empirické léčby komunitních pneumonií, pneumonií legionelových, mykoplazmatických, chlamydiových. Dalšími zástupci jsou josamycin, roxitromycin.

Z azalidů azytromycin, dle FDA je doporučován jako alternativní antibiotikum k předchozím makrolidům u dětí starších 6 měsíců.^[6] Azitromycin se s výhodou užívá jako once daily.

2.3 Glykopeptidy

Jsou úzkospektrální, baktericidní antibiotika účinné proti G⁺, vhodné k terapii hlavně infekcí stafylokokových a enterokokových a u těžkých infekcí (katetrové sepse, dialyzovaní pacienti a u nosokomiálních infekcí rezistentními stafylokoky). V praxi se užívá vankomycin a teikoplanin.

2.4 Kotrimoxazol

Je kombinací trimetoprimu a sulfometoxazolu. Je hepatotoxický, běžně se neužívá u novorozenců do 2 měsíců věku, pro možnost rozvoje jádrového ikteru.

V neonatologii je kotrimoxazol lékem první volby u pneumocystózy.^[2]

2.5 Nitrofurantoin

Bakteriostaticky působící, účinkující na G⁺ a G⁻ mikroorganismy. Je lékem volby pro nekomplikované močové infekce v komunitě.^[6]

2.6 Aminoglykozidy

Aminoglykozidy (gentamycin, tobramycin, amikacin) jsou výrazně ototoxická a nefrotoxická, proto se jejich užití v pediatrii, pokud je to možné, vyhýbáme.^[2] Streptomycin se užívá v terapii TBC.

2.7 Chinolony

V pediatrii nejsou používány rutinně.^[2]

2.8 Tetracykliny

Jsou do věku 12 let kontraindikovány. Jsou to širokospektrální bakteriostatika, působící na G+ i G- bakterie, spirochety, rickettsie, mykoplasmata a chlamýdie. Vzhledem k vysokému procentu rezistence G+ koků, je zcela nevhodné je užívat v empirické léčbě infekcí vyvolaných uvedenými kmeny.^[6] Jejich působení na chlamýdie a mykoplasmata lze nahradit makrolidy.^[2]

2.9 Linkosamidy

Působí bakteriostaticky, spektrum působení je podobné makrolidům, s výjimkou enterokoků, neisserií, a některých klostridií.^[2] V pediatrii se užívá klindamycin u infekcí kostí a měkkých tkání, zvláště v dutině břišní.^[7]

3. BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE

Bakteriální rezistence na antibiotika je schopnost bakterie přežít v prostředí s antibiotikem. Závažnost rezistence spočívá v tom, že účinek daného antibiotika snižuje, nebo jeho použitelnost pro léčbu infekce zcela vylučuje. [6]

3.1 Mechanismus účinku antibiotik

Obecně antibiotika účinkují těmito způsoby:

- a.) Působení na buněčnou stěnu (beta-laktamova skupina, glykopeptidy)
- b.) Inhibice syntézy proteinů (aminoglykozidy, makrolidy, tetracykliny)
- c.) Inhibice syntézy nukleových kyselin (rifampicin, chlorochin)
- d.) Interference s enzymatickým systémem (sulfametoxazol)
- e.) Působení na buněčnou membránu (polymixyny, polyeny) [7,8]

3.2 Rozvoj rezistence

Bakterie mají ve své genetické výbavě přirozenou rezistenci na antibiotika, stejně jako mají genetickou výbavu pro tvorbu antibiotik. To znamená, že bakterie jsou rezistentní vůči jimi produkovaným antibiotikům. [9]

Antibiotika užívána v medicíně vznikají jako deriváty přirozených antibiotik, nebo jako chemoterapeutika – vytvoření chemické látky s antimikrobiálním účinkem bez podobnosti s přirozenými antibiotiky.

Již brzy po začátku aplikace antibiotik v léčbě infekcí se na ně začala rozvíjet rezistence (tab. 3). Rychlost vzniku a šíření rezistence souvisí s množstvím spotřebovaných antibiotik, ale neplatí lineární závislost. Geny kódující rezistenci na jedno antibiotikum mohou být podobné nebo identické s geny, které kódují rezistenci na jiná antibiotika. [10] Tzn., že procento rezistence bakterií k danému antibiotiku nemusí odpovídat množství spotřebovaného antibiotika.

tab. 3 Vývoj antibiotik a rozvoj rezistence

Antibiotikum	Objev roku	Zavedení do klinické praxe	Identifikace rezistence
Penicilin	1940	1943	1940
Streptomycin	1944	1947	1947, 1956
Tetracykliny	1948	1952	1956
Erytromycin	1952	1955	1956
Vancomycin	1956	1972	1987
Gentamycin	1963	1967	1970

WHO 2001, Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, Antibiotic resistance

Geneticky podmíněná rezistence vzniká spontánní mutací a pokud tato mutace odolá selekčnímu tlaku, snadno se šíří vertikálním genetickým transferem na své potomky.

Další možností jak získat rezistenci je horizontální genetický transfer – jde o přenos genetické informace mezi různými druhy bakterií. Jako mechanismus horizontálního genetického přenosu slouží například virová transdukce genu rezistence, dále transformace, při které je do bakterie přenesený gen z vnějšího prostředí a konjugace, to je výměna plazmidů mezi živoucími bakteriemi. Produkty genů rezistence zajišťují ochranu bakterií vícero způsoby.

3.3 Mechanizmy bakteriální rezistence

- a.) Změna vnější bakteriální membrány takovým způsobem, že antibiotiku je znemožněno vniknout do buňky.
- b.) Vytvoření biochemických pump odstraňujících antibiotikum ještě před dosažením cílového receptoru uvnitř buňky.
- c.) Změna bakteriálního receptoru.
- d.) Zahájení tvorby enzymů deaktivujících antibiotikum.

3.4 Nejčastější faktory vedoucí ke vzniku rezistence v komunitě

- a.) Nerespektování lokálních přehledů rezistence – neadekvátní začátek empirické antimikrobiální terapie.

- b.) Terapie nedostatečnou dávkou antiinfekčního léčiva.
- c.) Příliš časná změna antibiotika za jiné při přetrvávání potíží.
- d.) Léčba antibiotiky infekcí, jež nejsou vyvolány bakteriemi.
- e.) Monoterapie, kde se doporučuje kombinovaná léčba.
- f.) Nedostatečná izolace pacientů s rezistentními kmeny.
- g.) Nízká přeočkovanost obyvatelstva, zejména proti chřipce a pneumokokům.
- h.) Absence antibiotické politiky a kontroly spotřeby antiinfekčních léčiv. ^[10]

3.5 Možnosti omezení vzniku a šíření rezistence

Pro omezení vzniku a šíření rezistence byl vypracován Národní program antibiotické politiky (v ČR od r. 2008). Ten je definován jako souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe infekcí, při maximálním omezení rizika vzestupu antibiotické rezistence. ^[11]

Mezi opatření omezení vzniku a šíření bakteriální rezistence je surveillance (dohled) aktuální situace a trendy bakteriální rezistence jednotlivých států, jejich regionů. Pro tyto účely slouží antibiotická centra. Informace z jednotlivých států jsou pak integrovány do sítě EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System (tab. 3).

Dalším opatřením je surveillance spotřeby antibiotik, mimo jiné slouží jako vyjádření plošného selekčního tlaku antibiotik a zjišťování korelace s trendy v rezistenci. ^[11]

Následné vzdělávání lékařů předepisujících antibiotika, kontrola a konfrontace jejich léčby má hlavní roli při snižování zbytečné preskripce antibiotik. Dále je to tvorba doporučených terapeutických postupů odbornými společnostmi a jejich aplikace do běžné ambulantní praxe.

Samozřejmě k tomu je nutno počítat i s veřejnou kampaní proti nadbytečnému užívání antibiotik, která by informovala občany o rizicích spojených s nedbalým užíváním antibiotik.

V neposledné řadě je to vývoj nových antibiotik s jinými mechanismy účinku. ^[12]

tab. 3 Sledování změny rezistence k antibiotikům v čase, vyjádřeno v procentech

	2001	2003	2005		2001	2003	2005
<i>Str. pneumoniae, erytromycín necitlivý</i>				<i>E.coli necitlivá k flourochinolům</i>			
Česká republika	2,1	2	2,1	Česká republika	8,1	13,2	20,2
Španělsko	29,2	25,8	22,5	Španělsko	17,4	21	28,2
Nizozemsko	5,1	4,7	9,7	Nizozemsko	5,4	7,2	9,9
Švédsko	4,4	4,3	5,4	Švédsko	3,7	6,6	6,3
Slovensko	20	0	40	Slovensko	15,6	20,2	14,4
<i>Str.pneumoniae, necitlivý k penicilinům a erytromycinu</i>				<i>MRSA</i>			
Česká republika	1,4	0,5	0,5	Česká republika	5,9	6,1	12,9
Španělsko	21,5	17,6	12,8	Španělsko	23,2	24	27,2
Nizozemsko	0,5	0,4	0,9	Nizozemsko	0,5	1	0,9
Švédsko	0,5	1,1	0,8	Švédsko	0,9	0,9	0,1
Slovensko	-	-	-	Slovensko	5,4	12,6	19

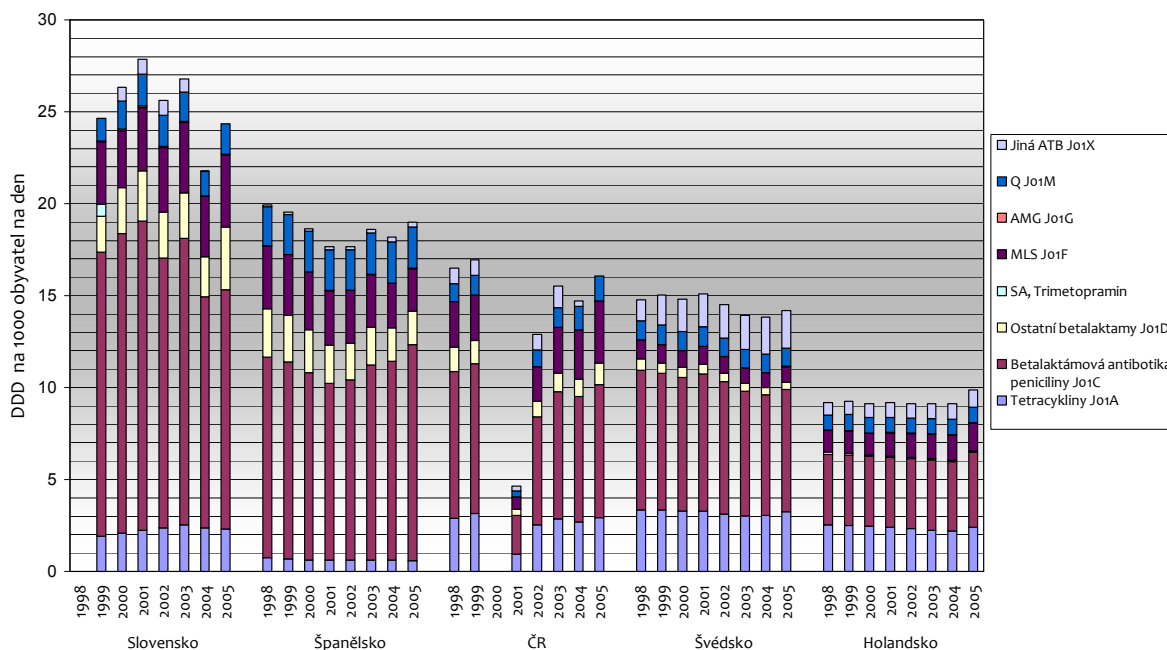
4. SPOTŘEBA ANTIBIOTIK

Spotřeba antibiotik, jak vyplývá z textu, úzce souvisí s rezistencí bakterií vůči antibiotikům. Přestože v průběhu 90. let docházelo k rychlému šíření antibiotické rezistence hlavních původců bakteriálních infekcí v celosvětovém měřítku, situace v jednotlivých zemích se značně liší. Šíře problému se odvíjí od průměrné roční spotřeby.

Spotřeba antibiotik v ambulantní péči (tj. mimo nemocniční prostředí) je vyjádřena počtem definovaných denních dávek (DDD) na 1000 obyvatel a den (DID). Dle definice WHO by hodnota DDD měla odpovídat průměrné udržovací dávce léku užívaného v hlavní indikaci u dospělých osob. Protože průměrná dávka závisí i na kulturních zvyklostech a nelze ji tudíž jednoduše odhadnout, je stanovena skupinou expertů WHO (zastoupených ze všech světadílů). Hodnota DDD je proto pouze technickou jednotku a nemusí nutně odpovídat účinné dávce používané u konkrétního člověka. ^[13]

Hodnoty DDD pro jednotlivé skupiny antibiotik dle ATC klacifikace: tetracykliny (J01A), aminofenikoly (J01B), peniciliny (J01C), cefalosporiny (J01D), sulfonamidy (J01E), makrolidy (J01F), aminoglykozidy (J01G), chinolony (J01M), kombinace antibiotik (J01R) a jiné antibiotika (J01X).

Graf 1. Tendence spotřeby antibiotikv DID v jednotlivých zemích z let 1998 - 2005



Od roku 1997 se sběru národních dat věnuje ESAC projekt (European Surveillance of Antimicrobial consumption). Spotřeba antibiotik je v jednotlivých státech různá. Dá se říct, že funguje jakýsi severojižní gradient spotřeby antibiotik, tzn., čím je krajina jižněji, tím více antibiotik se spotřebuje. Pro rok 2003 je Francie se svými 32.2 DDD/1000 obyv./den státem nejvíce užívajícím antibiotika. Oproti tomu stojí Holandsko, které má dlouhodobě nejnížší spotřebu antibiotik 10 DDD/1000 obyv./den (viz graf 1). Další fenomén v krajinách s vysokou spotřebou jsou sezónní změny se zvýšením spotřeby v zimních měsících. Toto se dává do souvislosti s zvýšeným počtem respiračních infekcí v zimních měsících a tendencí lékařů v krajinách s vysokou spotřebou vést tyto nemoci jako bronchitidy, zatímco v krajinách s nízkou preskripcí ji lékaři vedou jako chřipku, nebo nachlazení.^[14]

V pediatrické praxi je nadbytečná preskripce antibiotik způsobena nejčastěji léčbou virových infekcí antibiotiky, antimikrobiální terapií příznaků onemocnění a antibiotická léčba „obtížné matky“. Ve Skandinávii se dělal průzkum, jehož výsledky lze, s jistým karikujícím pohledem, shrnout takto: Stráví-li nemocný v ordinaci praktického lékaře s horečkou a bolestmi krku méně než 5 minut, odchází s antibiotiky, je-li tam do 10 minut, odchází s paracetamolem, a je-li tam přes 15 minut, odchází bez receptu s doporučením, aby kloktal šalvěj a absolvoval potní kůry v sauně.^[15]

4.1 Švédsko

Jako jedna z mála evropských krajin má rozvinutý systém monitorování spotřeby antibiotik a surveillance bakteriální rezistence a jejich hodnocení - STRAMA.

Spotřeba antibiotik se ve Švédsku se svým 14,6 DDD/obyv./den (pro rok 2004) blíží k evropskému průměru. Ambulantní preskripce tvoří 90% preskripce všech antibiotik. Nejčastěji předepisovanou skupinou antibiotik jsou peniciliny (J01C), z čehož úzkospektrální peniciliny (J01C E) jsou předepisovány více než širokospektrální peniciliny (J01C A).

Po poklesu spotřeby antibiotik, který byl zaznamenán od r. 1995 do r. 2004 (ze 17,3 na 14,6 DDD/obyv./den) se v posledních třech letech sleduje mírný každoroční nárůst spotřeby (v r. 2007 15,6 DDD/obyv./den) a výrazněji se to týká pediatrické populace.

Téměř ¼ švedské populace v roce 2007 podstoupila 1 cyklus terapie antibiotiky v ambulantní péči (254 uživatelů/1000 obyvatel) z čehož 2. největší skupinou konzumentů byly

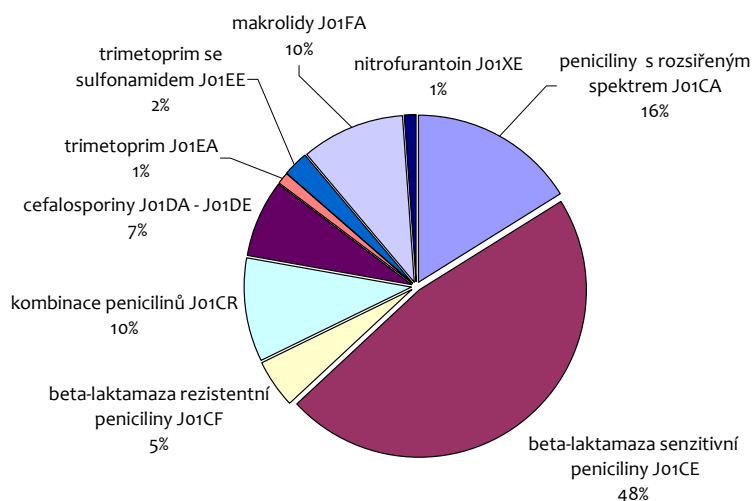
děti ve skupině 0-6 let (349 uživatelů/1000 obyvatel). Více antibiotik bylo spotřebováno jenom ve skupině 80+ let.

Ve věkové skupině 0–6 let se z r. 2004 do r. 2007 zvýšila spotřeba antibiotik (ze 7,2 na 8,6 DDD/obyv./den). Zajímavý je i severojižní gradient ve spotřebě antibiotik i v rámci samotného Švédska, kdy dětem z jihu krajiny jsou antibiotika předepisována o 1/3 častěji (393 uživatelů/1000 dětí) než dětem na severu krajiny (233 uživatelů/1000 dětí).

Pro rok 2003 se pro spotřebu všech léků ve věkové skupině 0–14 let uvádí 214,2 DDD/obyv./den pro chlapce, a 119,5 DDD/obyv./den pro děvčata. Peniciliny byly v r. 2003 nejpředepisovanějšími antibiotiky (27% preskripcí). Ve věkové skupině 0-14 let byla skupina penicilinů 5,4 DDD/obyv./den pro chlapce, a 5,1 DDD/obyv./den pro děvčata.

Poměry jednotlivých antibiotik užívaných v primární péči pro děti jsou uvedeny v grafu 2.

Graf 2. Distribuce (DDD/1000 obyv./den v procentech) skupin antibiotik v ambulantní péči u dětí 0-6 let ve Švédsku, 2003



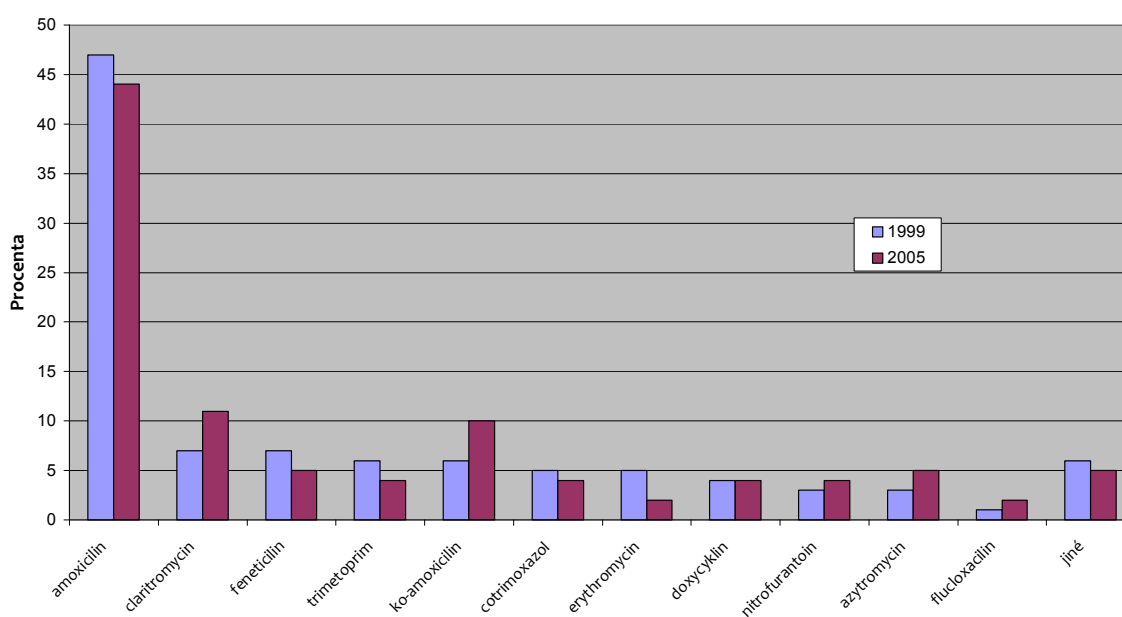
4.2 Nizozemsko

Nizozemsko je co se týče množství spotřeby antibiotik vzorem pro celou Evropu. Množství antibiotik je dlouhodobě kolem 10 DDD/1000 obyv./den (od 10,21 DDD/1000 obyv./den pro rok 1997 do 9,78 DDD/1000 obyv./den v r.2003). Nejčastěji užívanou skupinou antibiotik jsou peniciliny (39 %).

Dle studie de Jonga et al. Spotřeba antibiotik u dětí v Holandsku od 1999 – 2005 se v pediatrické skupině (0-19 let) za dané období počet preskripcí antibiotik výrazně neměnil. Za hranice můžeme uvést 282 preskripcí/1000 dětí v roce 2004 a 307 preskripcí/1000 dětí v roce 2001. Množství preskripce je silně ovlivněno sezonou – v zimních měsících nejvíce, v letních nejméně. Největší podíl byl předepsán pro léčbu infekcí horních a dolních dýchacích cest.

Z daleka nejpredepisovanějším antibiotikem pro populaci 0–19 za toto období byl amoxicilin (graf 3). Prevalence preskripcí byla nejvyšší ve skupině 0–4 roky 29%, pak 19,6% pro 5–9 leté, 10–14 leté 10,4% a 15,1% pro skupinu 15–19 letých. Byla pozorována nežádoucí změna předepisovaných antibiotik z úzkošpektrálních penicilinů na širokošpektrální ko-amoxicilin, což je opačně než se doporučuje v guidelines. Podobné závěry byly popsány ve studii Otters et al. Trendy v preskripci antibiotik u dětí v primární péči, které zahrnuje období 1987 – 2001.

Graf 3. Procentuální zastoupení předepsaných antibiotik v Nizozemsku pro populaci 0-19 let, za rok 2004

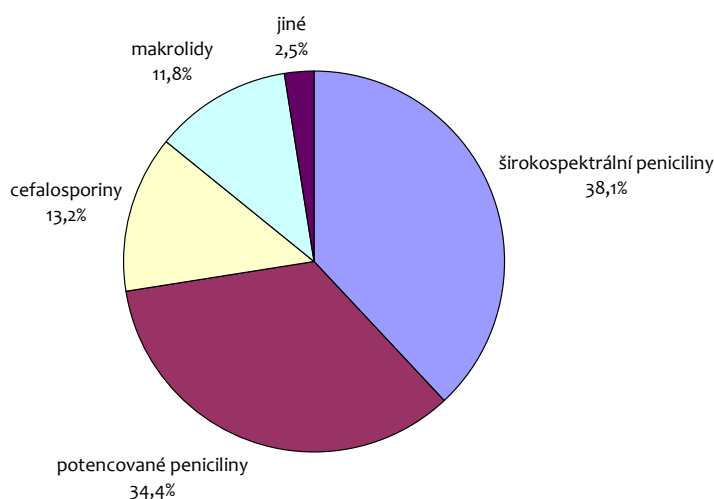


4.3 Španělsko

Španělsko má v rámci Evropské Unie vysoké hodnoty spotřeby antibiotik, které se pohybují v posledních letech kolem hodnot 17,5 DDD/1000 obyv./den do 20 DDD/1000 obyv./den (graf 1)., resp. 21,21 DID. Pro rok 2003 zdaleka nejpředepisovanějšími léky jsou širokospektrální peniciliny a potencované peniciliny. Statistiky se shodují v 90 – 92% spotřebě antibiotik v mimonemocniční péči.

Spotřeba antibiotik v dětské populaci byla sledována v ambulantních praxích v autonomi Castília a León v období 2001–2005 pod vedením Vázquez Fernández et al. Průměrná hodnota spotřeby antibiotik pro dětskou populaci byla stanovena na 21,21 DDD/1000 obyv./den. Na DID to je 19,5 DID pro 2001 a 2002, prudký vzrůst r. 2003 na 25,1 DID, následně de spotřeba stabilizovala na hodnotách kolem 21 DID (r. 2004 21,0 DID, 2005 20,9 DID). Podíl širokospektrálních penicilinů je 8,08 DID, což představuje 38% podíl z celkové DDD, potencované peniciliny 7,39 DID, což je 34,4% z celkové DDD. Z dalších léčiv to byli cefalosporiny ve 13,2% z DDD total., makrolidy v 11,8% DDD total. Ostatní ATB skupiny tvořily dohromady 2,5% DDD total (graf 4).

Graf 4. Preskripce antibiotik v primární pediatrické péči v Kastilii a Leone dle DDD na tisíc obyvatel a den, v roku 2005



Z roku 2001 jsou známá data, které uveřejnil Institut zdravotnických informací, který vychází z preskripcí z celého Španělska. Z těchto informací vyplývá, že ve skupině ve věku 0–4 roky je spotřeba antibiotik 2,96 DDD/1000 obyv./den pro chlapce a 2,56 DDD/1000 obyv./den pro děvčata z celkové spotřeby antibiotik v populaci. Zajímavé na tom je, že skupina ve věku 5–14 let má vyšší spotřebu – 4,38 DDD/1000 obyv./den a 4,33 DDD/1000 obyv./den. DDD antibiotik z celkového množství léčiv pak tvoří pro skupinu 0–4 roky věku 12,25 DDD/1000 chlapců/den a 10,6 DDD/1000 děvčat/den, a ve skupině 5–14 let je to 9,16 DDD/1000 chlapců/den a 9,06 DDD/1000 děvčat/den. Tyto statistiky však neuvádí distribuce dle ATC skupin.

Ve Španělsku se však statistická data mohou odlišovat od spotřeby antibiotik a to z důvodu volného prodeje antibiotik bez preskripce. V práci Surveillance spotřeby antibiotik v primární péči ve Španělsku dle dat prodejců a pojišťoven od Campose et al. se tyto údaje mohou lišit až o 30%.

4.4 Česká republika

Spotřeba antibiotik v České republice je ve srovnání dle ESAC mírně nadprůměrná. Od r. 1998 kdy se ČR připojila k ESAC projektu se sleduje každoroční pokles hodnot DDD ze 18,27 DID na 15,58 DID v r. 2004. Pro rok 2005 je ale zaznamenáno zvýšení na hodnoty 17,32 DID. Nejčastěji předepisovaná antibiotika jsou peniciliny (J01C) a celá skupina tvoří něco málo přes 40% všech preskripcí antibiotik z nichž nejčastěji potencované peniciliny.

Nečastěji předepisována antibiotika jsou ko-amoxicilin, doxycyklin a amoxicilin. Do roku 2001 bylo nejčastěji předepisovaným antibiotikem amoxicilin s 3,24 DID, následován doxycyklinem s 3,19 DID a fenoxymetylpenicilinem s 2,19 DDD/1000 oby./den. Do roku 2005 je možné sledovat pokles spotřeby amoxicilinu (2,51 DID), vzestup potencovaného amoxicilinu (2,78 DID) a nejčastěji předepisovanější je doxycyklin (2,9 DID).

V Čechách je zatím jediná známá dlouhodobá studie spotřeby antibiotik v pediatrické mimonemocniční péči pod vedením MUDr. Jindráka. Studie metodou auditu preskripce probíhala od roku 1998 do roku 2002 a věnuje se hlavně oblasti preskripce antibiotik u respiračních onemocnění. Je patrná změna typu předepisovaného antibiotika ve prospěch penicilinů za poklesu preskripce makrolidů u dětí s tonzilitidou. Studie se nedá aplikovat pro celou populaci, nedá se z ní odvodit regionální či národní DDD pro dětskou populaci.

4.5 Slovensko

Slovensko je v rámci uvádených zemí ta, která má nejvyšší spotřebu antibiotik. Od doby účasti v ESAC byla nejvyšší spotřeba antibiotik v roce 2001 (27,99 DID). Do roku 2004 je sledován kontinuální sestup (22,43 DID). V roce 2005 byl zaznamenán opět vzestup na 25,03 DID. Nejpředepisovanější skupinou byly peniciliny, následují makrolidy a tetracykliny.

Pro pediatrickou populaci v mimonemocniční péči na Slovensku aktuálně nejsou známé nebo jinak dostupné výsledky žádné dlouhodobé studie.

Analýza preskripce léčiv v ambulantní pediatrické péči vypracovaná pod vedením Krajňákové et al. z r. 1999 prováděna dotazníkovou metodou nám ukazuje, že v dětské populaci byla systémová antibiotika druhou nejčastější preskripcí (24% všech léčiv). Co se týká zkoumané populace, až 62% pacientů odešlo s preskripcí na antibiotikum (WHO doporučuje maximálně 30%).^[16] Nejčastěji byla antibiotika předepisována pacientům se záněty horních a dolních dýchacích cest. V této skupině byly nejvíce předepisovány základní peniciliny, amoxicilin a ko-amoxicilin.

Vzhledem ke krátkodobosti a neaktuálnosti studie se nedají uvést závěry.

DISKUZE

Spotřeba antibiotik v DDD/1000 obyv./den je jedním ze zdravotnických ukazatelů, který se využívá k snadnému srovnání mezi státy. Dle statistických dat je patrný obecný trend nežádoucího přechodu od používání úzkospektrálních antibiotik ke zvýšené preskripci širokospektrálních penicilinů.

Z prezentovaných údajů vyplývá, že tyto statistiky jsou v relevantní formě vedeny pro dětskou populaci jenom ve Švédsku, kde je spotřeba penicilinů, jako nejředepisovanějšího antibiotika, ve skupině 0-14 let 5,4 DID pro chlapce a 5,1 DID pro děvčata (r.2004)

Ve Španělsku je spotřeba antibiotik ve věkové kategorii 0–4 roky pro chlapce je 2,96 DID a 2,56 DID pro děvčata, a ve věkové kategorii 5-14 let 4,38 DID chlapci, a 4,33 DID děvčata (pro rok 2001). Tyto hodnoty však nelze brát absolutně, protože v něm nejsou zahrnuty hodnoty z volného prodeje.

Nizozemsko, Česká republika ani Slovensko zatím podobnými statistikami na celonárodní úrovni, nebo na reprezentativní vzorce dětské populace nedisponují. Naději ale vzbudzuje účast v ESAC projektu a rozšiřování statistických údajů.

Ze statistik se dá usuzovat na změnu preskripce druhu antibiotik v dětské populaci z úzkospektrálních penicilinů na širokospektrální potencované peniciliny bez racionálního základu.

Denní definovaná dávka slouží jako dobrý ukazovatel spotřeby antibiotik pro dospělou populaci. V tom vážne její využití pro dětskou populaci. Při přepočtu spotřeby antibiotik pro celou populaci se můžou uměle navýšit hodnoty nad normy DDD pro dětskou populaci a ty pak ztrácí význam. Děti mají jinou fyziologii, je u nich odlišná farmakodynamika a farmakokinetika. Například 1g DDD amoxicilinu odpovídá více běžné terapii dítěte než dospělého a DDD antibiotika se hodnotou přibližuje k DDD dospělého, až když dítě váží kolem 25 kg.

Pro pediatrickou populaci tedy v současné době neexistuje srovnávací parametry, jež by se dali použít. Z těchto důvodů by se měla posoudit metodika měření spotřeby antibiotik pro děti a v budoucnu by se mohl vypracovat systém hodnocení který by byl standardem pro dětskou populaci ve všech státech.

Ve snaze snížit antibakteriální preskripci v dětské populaci je důležitý národní antimikrobiální program a mezinárodní spolupráce. Důležitá je kooperace mezi ředepisujícími lékaři a antibiotickým střediskem, znalost epidemiologické situace. Při

vzdělávání laiků sehrává stát významnou roli, jak je to patrné na příkladě Švédska. Neméně důležité je omezování farmaceutické reklamy jak na veřejnosti, tak v samotných ambulancích.

Výborný způsob, jak snižovat spotřebu antibiotik v dětské populaci je i metoda preskripčního auditu, kde je lékař konfrontován s výsledky ze své praxe. Cílem praktických lékařů nemá být snížení spotřeby antibiotik za každou cenu, ale předepisování antibiotik jenom v nutných případech, a to vždy dle etiologie a citlivosti.

SOUHRN

Antibiotika jsou nedůležitějším prostředkem, který má společnost v boji proti bakteriálním infekcím. Značná spotřeba antimikrobiálních látek a jejich nesprávné užívání vedla ke vzniku bakteriální rezistence. V 90. letech bylo mezinárodně pozorováno rychlé šíření rezistence k antibiotikům hlavních původců bakteriálních infekcí, ale situace v jednotlivých zemích je značně odlišná.

Děti jsou více náchylnější k bakteriálním infekcím než dospělí, a to se odráží ve zvýšeném počtu nemocí. Respirační infekce patří mezi nejčastěji diagnostikované a antibiotiky léčeny v dětské populaci. V dětském věku je 70% antibiotik předepisováno na komunitní respirační infekce, ale ty jsou nejčastěji virového původu.

V komparativní práci jsou data ze statistik, dlouhodobých i jednorázových studií ze Švédska, Španělska, Nizozemska, Slovenska a České republiky.

V pediatrické praxi je nadbytečná preskripce antibiotik způsobena nejčastěji léčbou virových infekcí antibiotiky. Spotřeba antibiotik v ambulantní péči je vyjádřena počtem definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den.

Ve Švédsku ve věkové skupině 0–6 let se z r. 2004 do r. 2007 zvýšila spotřeba antibiotik (ze 7,2 na 8,6 DDD/1000 obyv./den). Nečastěji předepisovány byly peniciliny (27%). V Nizozemsku se v období 1999–2005 v pediatrické skupině (0-19 let) počet preskripcí antibiotik neměnil. Roční hodnoty jsou od 282 preskripcí/1000 dětí do 307 preskripcí/1000 dětí. Nejpředepisovanějším antibiotikem byl amoxicilin. Ve Španělské Kastílii a Leoně byla pro období 2001 – 2005 stanovena hodnota spotřeby antibiotik pro dětskou populaci na 21,21 DDD/1000 obyv./den. Podíl širokospektrálních představuje 38%. Pro území České republiky a Slovenska zatím nejsou dostupná celonárodní statistická data spotřeby antibiotik dle DID ani počet preskripcí/1000 dětí.

V současné době neexistují pro dětskou populaci parametry, které by se daly použít na srovnávání spotřeby antibiotik. Použití DDD na 1000 obyvatel a den je nevyhovující jako ukazatel konzumpce antibiotik pro dětskou populaci.

SUMMARY

The most powerful arm against bacterial infections we have are antibiotics. Substantial consumption and inappropriate use of antimicrobials led to rise of bacterial resistance to antibiotics. The rapid spread of bacterial resistance was observed internationally in 90's but the situation differs in each country.

Children are prone to bacterial infections more than adults, what is reliably reflected in higher morbidity. The group of respiratory infections are most commonly diagnosed in children. Over 70% of antibiotics are prescribed for community acquired respiratory infections but they are mostly caused by virus.

This comparative study contains statistic data and results form other studies from Sweden, Spain, Netherlands, Slovakia and Czech Republic.

In pediatric out-patients care is high antimicrobial consumption caused by prescribing antibiotics for treatment of viral infectios. The antibiotic consumption is expressed in defined daily doses per 1000 inhabitants per day.

In Sweden, in age group 0-6years rose antibiotic consumption in period 2004-2007 from 7,2 to 8,6 DDD/1000 inh./day. Penicilines were the most presribed antibiotic group (27%). In Netherlands from 1999 to 2005 was amount of prescriptios in pediatic population (0-19) stable. The annual rates varied from 282 to 307 prescriptions/1000 children. The most prescribed was amoxicilin. In Spanish Castilla y Leon was average consumption of antibiotics for children 21,21 DDD/ 1000 children/day in period 2001-2005. Broad-spectrum penicilines represent 39% of antibiotic prescriptions. There aro no official statistics for antibiotic consumption in age groups in Slovakia and Czech Republic.

Nowadays, the comparative indicators for antibiotic consumption in children are missing or nonexistent. The DDD/1000 inh. per day is unobjectionable parameter for antibiotic cosumption in children.

ZDROJE

Nordic Medico Statistical Committee 2004, *Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999-2003*, [online], NOMESCO 61:2001, ISBN 87-89702-52-2 [citace 17.11.2008], dostupno na <http://www.nomesco-eng.nomos.dk/filer/publikationer/medicines%20consumption.pdf>,

JONG, Josta de, et. al., Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005, *European Journal of Clinical Pharmacology* [online], 2008, [citace 24.10.2008], ISSN 1432-1041, dostupno na <http://web.medvik.cz/han/springer/www.springerlink.com/content/100413/>

OTTERS, H. et. al., Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice, *journal of antimicrobial chemotherapy*, [online], 2004, [citace 12.9.2008], dostupno na <http://jac.oxfordjournals.org/>

SWEDRES 2004, SWEDRES 2007 A report on Swedish Antimikrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine, 2008 [online], last up-date 18.9.2008, [citace 24.10.2008], dostupno na <http://en.strama.se/dyn//,92,4.html>

Instituto de información sanitaria, Consumo farmacéutico por grupos terapéuticos, edad y sexo, [online] 2004, [citace 15.7.2008], dostupno na <http://www.msc.es/>

KRAJŇÁKOVÁ, H., et. al., Analýza preskropcie liekov v ambulantnej pediatickej praxi. *Detský lekár*, 1999, 3, 8-12

VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, M. E., et. al., Análisis del consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante el período 2001 a 2005, *Anales de Pediatría* [online] 2007, [citace 20.4.2008], ISSN: 1695-4033, dostupno na http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7032&revistaid=37

Jindrák V, Marek J, Vaniš V, Urbaskova P, Vlček J, Janiga L, Marešová V. Improvements in antibiotic prescribing by community paediatricians in the Czech Republic. *Euro Surveill.* 2008;13(46):pii=19040. [citace 19.11.2008] dostupno ze: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19040>

LITERATURA

1. SHEA, K., FLORINI, K., BARLAM, T., *Environmental defense fund* [online], 2001, [citace 28.4.2004] When wonder drugs don't work, http://www.edf.org/documents/162_abrreport.pdf.

2. ŠAŠINKA, Miroslav, ŠAGÁT, Tibor, *Pediatric [elektronický zdroj]*, Košice : Status, 1999, CD-ROM, ISBN 80-967963-0-5 (CD-ROM)

3. ŠVIHOVEC, Petr, Novorozenecké infekce, *Medicína po promoci*, 2006, 7, 2, 89
4. BLECHOVÁ, Zuzana, Časté komunitní infekce dětského věku a jejich léčba, *Pediatric pro praxi*, 2005, 6, 2, 71-75
5. MIHÁL, Vladimír, Antibiotika u akutní otitis media, *Pediatric pro praxi*, 2004, 5, 3, 157
6. MAREŠOVÁ, Vilma, Použití antibiotik v primární pediatrické praxi, *Pediatric pro praxi*, 2007, 8, 5, 292-298
7. HYNIE, Sixtus, *Farmakologie v kostce*, 2.vyd. Praha : Triton, 2001, 1-520, ISBN: 80-7254-181-1
8. GRACE, Yim, *The science Creative Quarterly* [online].
<http://www.scq.ubc.ca/attack-of-the-superbugs-antibiotic-resistance/>
9. TODAR, Kenneth, *Todar's Online Textbook of Bacteriology* [online], 2008, Written and edited by Kenneth Todar, Ph.D. All rights reserved. [citace 2008-11-04] dostupno ze <http://www.textbookofbacteriology.net/>
10. JARČUŠKA, Pavol, Rezistencia antibiotik a ich spotreba, *Via Practica*, 2004, 1, 4, 211-214
11. Národní program lékové politiky [online], 2008 [citace 1.11.2008], dostupno na http://www.nemocnicepribram.cz/pdf/NAPAP_VR.pdf
12. URBÁŠKOVÁ, Pavla, Význam sledování stavu rezistence k antibiotikům u bakteriálních původců infekcí v komunitě, *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 1998, 4, 8-9, 242-244
13. ESAC 2001-2010, *Stránka pro veřejnost* [online], 2008 [cit. 23.09.2008], dostupno na www.esac.ua.ec.be
14. Johnson A. Outpatient consumption of antibiotics is linked to antibiotic resistance in Europe: results from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption. *Euro Surveill.* 2005;10(8):pii=2652. Available online:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2652>
Date of submission: 23.09.2008 [citace 19.11.2008]
15. NOVÁK, Ivan, Chyby při léčbě antibiotiky u dětí v primární péči, *Pediatric pro praxi*, 2004, 5, 1, 10-12
16. KRAJŇÁKOVÁ, H., et. al., Analýza preskropcie liekov v ambulantnej pediatrickej praxi. *Detský lekár*, 1999, 3, 8-12