

REZISTENCIA ANTIBIOTÍK A ICH SPOTREBA

Pavol Jarčuška, Adriána Liptáková

¹ Klinika pre infekčné choroby FN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice

² Ústav lekárskej mikrobiológie LF UPJŠ Košice

Rezistencia na antibiotiká vzniká vplyvom výsledku génovej mutácie alebo expresiou exogénneho genetického materiálu. Rezistenciu baktérií na antibiotiká rozdeľujeme na prirodzenú a získanú. Spotreba antibiotík v humánnej a veterinárnej praxi má za následok nárast rezistencie. Vzťah medzi spotrebou a rezistenciou nie je lineárny. Najvýraznejšie problémy sú rezistencia *S. pneumoniae* na betalaktámy a makrolidy, rezistencia stafylokokov na oxacilín, rezistencia *N. gonorrhoeae* na cefalosporíny a chinolóny a rezistencia *M. tuberculosis* na antituberkulotiká. Selekcii rezistencie a vznik rezistencie ovplyvňuje celá rada faktorov zo strany makroorganizmu, mikroorganizmu a lieku. Medzi ne patria: génové mutácie vplyvom vonkajšieho prostredia, mobilné genetické nosiče, klonálna diseminácia, lokálna antibiotická politika, prítomnosť antibiotických prehľadov a smerníc, úhrada antibiotík a ich dostupnosť a samozrejme dostupnosť zdravotníckej starostlivosti. K prevencii rezistencie napomáha podanie dostatočnej dávky antibiotika, naopak dlhšie pretrvávajúce subinhibičné koncentrácie antibiotika rezistenciu neselektujú. Úlohou štátu v súčasných podmienkach je uplatňovanie racionálnej antiinfekčnej liečby, ktorá vedie k optimalizácii spotreby antibiotík a zníženiu rezistencie. Zlyhanie liečby často koreluje s rezistenciou, nie je to však pravidlo. **Kľúčové slová:** rezistencia, spotreba antibiotík, uroinfekcie, pneumokok, zlyhanie liečby, antibiotická politika.

Rezistencia na antiinfekčné liečivá je výrazným problémom, ktorý limituje účinnosť antibiotík. Je opisovaná ako jednosmerný, progresívny proces, ktorý je spojený s používaním antibiotík. Väčšinou sa rezistencia na antibiotiká zvyšuje pod vplyvom výsledku génovej mutácie alebo expresiou exogénneho genetického materiálu, ktorý bol získaný a inzerovaný do pôvodného genómu alebo klonálnou disemináciou.

Rezistenciu rozdeľujeme na:

1. **prírodnú rezistenciu (primárnu)** – baktérie sú prirodzene rezistentné na antibiotiká
2. **získanú rezistenciu (sekundárnu)** – baktérie boli pôvodne citlivé na antibiotiká, v priebehu ich používania však vznikli génové mutácie, ktoré spôsobujú rezistenciu.

Podľa miesta, v ktorom k vzniku rezistencie došlo rozoznávame rezistenciu:

1. získanú v komunite
2. získanú v nemocnici

K rezistencii na antiinfekčné liečivá prispieva spotreba antiinfektív nielen v humánnej, ale i vo veterinárnej praxi. Kým údaje o spotrebe antibiotík v humánnej praxi sú pomerne presne sledované a častokrát aj korelované s rezistenciou, podobné dáta sú vo veterinárnej a potravinárskej praxi skôr neznáme, v niektorých prípadoch i zatajované. Pritom rezistentné baktérie nepoznajú medzidruhovú bariéru a môžu sa bez problémov šíriť priamo alebo nepriamo zo zvierat na ľudí. Na tomto mieste je potrebné spomenúť nie celkom

populárne slovo **antiinfekčná politika**. Pod týmto pojmom si predstavujeme súhrn opatrení, ktoré upravujú predpisovanie a podávanie antiinfekčných liečiv. Kvôli monitorovaniu, modelovaniu a predpovedaniu antibiotickej rezistencie boli zavedené kontrolné systémy na lokálnej úrovni (najmä v nemocniciach) ako aj na regionálnej, celoštátnej a medzinárodnej (1). V mnohých, najmä rozvojových krajinách však antibiotická politika úplne chýba a nezriedka je možné zadovážiť si antiinfekčné liečivá i bez lekárskeho predpisu.

Rezistencia na antibiotiká sa sleduje lokálne vo všetkých mikrobiologických laboratóriách pomocou testov stanovenia citlivosti na antibiotiká *in vitro*. Tieto dáta sú poskytované do celoštátnej informačnej siete a vyhodnocujú sa minimálne raz ročne. Aktuálne údaje o rezistencii v Slovenskej republike (národná surveillanca) sú uvedené na webovej stránke <http://www.snars.sk> (2).

Svetová zdravotnícka organizácia prikladá veľký význam sledovaniu rezistencie na antiinfekčné liečivá, pričom za najzávažnejšie problémy rezistencie v komunite považuje:

- rezistenciu *S. pneumoniae* na penicilín a ostatné antibiotiká (tzv. multidrug rezistentné pneumokoky)
- rezistenciu *S. aureus* na metilín (v našich podmienkach oxacilín)
- rezistenciu *M. tuberculosis* na antituberkulotiká
- rezistenciu *N. gonorrhoeae* na betalaktámy a chinolóny (3).

Ďalšími problémami v rezistencii komunitných baktérií sú:

- rezistencia *E. coli* na fluorované chinolóny, betalaktamázostabilné cefalosporíny, aminopenicilíny a kotrimoxazol
 - rezistencia *H. influenzae* a *M. catarrhalis* na nechránené aminopenicilíny
 - rezistencia *S. pyogenes* na makrolidové antibiotiká.
- Navyše u mnohých baktérií bolo zaznamenané zvýšenie priemeru inhibičných koncentrácií.

Aké sú teda najčastejšie faktory, ktoré vedú ku vzniku rezistencie v komunite:

1. Nerešpektovanie lokálnych prehľadov rezistencie – neadekvátne začatie empirickej antiinfekčnej liečby.
2. Liečba nedostatočnou dávkou antiinfekčného liečiva.
3. Príliš skorá zmena antiinfekčného liečiva za iné pri pretrvávajúcej ťažkosti.
4. Liečba antibiotikami u infekcií, ktoré nie sú spôsobené baktériami.
5. Liečba monoterapiou antiinfektív tam, kde je odporúčaná kombinačná liečba.
6. Nedostatočná izolácia pacientov s rezistentnými kmeňmi.
7. Nízka preočkovanosť populácie – najmä proti chrípke a pneumokokom.
8. Absencia antibiotickej politiky a kontroly spotreby antiinfekčných liečiv.

Veľakrát bola dokazovaná závislosť medzi spotrebou antibiotík u ľudí (aj u zvierat) a selekcii rezistentných mikroorganizmov. Je potrebné zdôrazniť, že **väčšinou nejde o jednoduchú lineárnu závislosť** typu – čím vyššia spotreba antibiotík – tým vyššia rezistencia a naopak po znížení preskripcie anti-

otík dôjde k poklesu rezistencie. Je to pochopiteľné, pretože rezistencia je kódovaná génmi a následne šírená v populácii. Gény kódujúce rezistenciu na jedno antibiotikum môžu byť podobné alebo identické s génmi, ktoré kódujú rezistenciu na iné antibiotiká. Napríklad rezistencia *S. pyogenes* na makrolidy v Dánsku, ktorá bola nízka (menej ako 5%), nekorelovala so spotrebou, korelovala však so súčasnou spotrebou makrolidov a tetracyklínov. Rezistencia *S. pyogenes* na tetracyklín bola vysoká (viac ako 30%) a spotreba tetracyklínov bola kofaktorom, ktorý selektoval rezistenciu *S. pyogenes* na makrolidy. (4). Podobných príkladov, keď zvýšená spotreba jednej skupiny antibiotík súčasne ovplyvňovala spotrebu iných antibiotík je v písomníctve viac.

V Európskych pomeroch bola opakovane dokázaná priama korelácia medzi:

- rezistenciu *E. coli* a spotrebou chinolónov.
- rezistenciu *S. pyogenes* a spotrebou makrolidov.
- rezistenciu *N. gonorrhoeae* a spotrebou chinolónov a cefalosporínov (5).

Mnohokrát však i nízka spotreba určitého antibiotika v niektorej krajine alebo regióne môže byť združená s vysokou rezistenciou a naopak (6):

- v Škótsku je vysoká rezistencia *S. pyogenes* na oxacilín napriek celkovej nízkej spotrebe antibiotík
- v Írsku je vysoká rezistencia pneumokokov napriek celkovo nízkej spotrebe antibiotík (18 denných definovaných dávok / 1000 obyvateľov / deň)
- v Dánsku narastá výskyt *S. aureus*, ktoré sú rezistentné na oxacilín aj napriek pomerne nízkej spotrebe antibiotík (11 denných definovaných dávok / 1000 obyvateľov / deň)
- napriek pomerne stabilnej spotrebe makrolidov na Slovensku behom posledného roku došlo k poklesu rezistencie *S. pyogenes* na makrolidy temer o 5% (7). To však neplatí pre celé územie Slovenska – len pre zaujímavosť rezistencia v Košiciach a v Prešove, ktoré sú od seba vzdialené necelých 40 kilometrov sa líši temer 10 krát (4% vs. 38%). Neprekvapuje, že najvyššia rezistencia pyogénnych streptokokov na makrolidy na Slovensku je v prešovskom kraji, ktorý je známy vysokým podielom obyvateľov, ktorí majú sklon k nízkej compliance liečby a k väčšiemu zhľukovaniu – napríklad Rómovia.

Údaje o rezistencii nemusia vždy korelovať s reálnym stavom v celej skupine pacientov. Napríklad liečba akútnej cystitídy u inak zdra-

vých mladých žien je často empirická, izolované kmene testované v klinických laboratóriách sú teda skôr od pacientiek, u ktorých zlyhala predchádzajúca antibiotická terapia alebo majú iné rizikové faktory. Preto prehľady o rezistencii u kmeňov izolovaných z močových ciest majú tendenciu ku nárastu rezistentných kmeňov, a teda sa nedajú aplikovať na liečebné postupy u inak zdravých žien s nekomplikovanými infekciami močových ciest (8).

Otázkou ostáva metodológia štúdií a interpretácia získaných údajov. Korelovať nárast rezistencie s nárastom spotreby alebo s absolútnou spotrebou? Spotrebu antibiotika určovať v denných definovaných dávkach alebo v počte pacientov, ktorí začali liečbu? Aké dlhé má byť obdobie štúdie, aby sa vylúčila „sezonalita“ zberu dát (je jasné, že výskyt niektorých baktérií bude častejší v zimných mesiacoch ako v letných)? Podobných otázok, by sme si mohli položiť viac.

The British Society for Antimicrobial Chemotherapy analyzovala rezistenciu v súvislosti s predpisovaním antibiotík od roku 1980 (9). Z 360 štúdií bolo 215 (70%) vylúčených kvôli nekontrolovateľným údajom a ďalších 30 (10%) malo metodické chyby. Iba 8 štúdií obsahovalo relevantné údaje porovnávajúce rezistenciu so spotrebou antibiotík. Tieto štúdie dokazujú, že zníženie spotreby antibiotík môže redukovať rezistenciu u multirezistentných gramnegatívnych paličiek (napr. u baktérií produkujúcich β -laktamázy s rozšíreným spektrom-ESBL, AmpC β -laktamázu-produkujúci *Enterobacter spp.* a *P. aeruginosa*). Dve štúdie to isté potvrdzujú u *Clostridium difficile*. Avšak na druhej strane je málo dôkazov o efektívnosti zníženia spotreby antibiotík u meticilín-rezistentných *S. aureus* (MRSA) alebo vankomycín-rezistentných enterokokov (VRE) (10).

Testovanie *in vitro* je užitočným nástrojom, ale nekoreluje vždy s *in vivo* výsledkami. Klinickú účinnosť liečby ovplyvňuje viacero faktorov zo strany pacienta, antibiotika a patogéna – okrem rezistencie mikroorganizmov to je ich invazivita, stav imunity hostiteľa, biofilm v ktorom sa často baktérie nachádzajú, farmakokinetika a farmakodynamika daného antibiotika. Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) určuje minimálnu inhibičnú koncentráciu antibiotika bez prítomnosti imunitného systému a na kultivačnej pôde. MIC bola, je a bude vodítkom pre zistenie citlivosti (a tým aj klinickej účinnosti) pre tzv. typické patogény. MIC veľmi dobre koreluje s klinickou účinnosťou u antibiotík, ktorých hladiny v tkanivách zodpovedajú hladinám v sére. U antibiotík, ktorých hladiny v tkanivách dosahujú vyššie hladiny ako hladiny v sére (tzv. antibiotiká s tkanivovo orientovanou farmakokinetikou), MIC podstatne hor-

šie koreluje s klinickou účinnosťou. Situácia pri infekcii v konkrétnom tkanive môže byť iná, preto účinnosť a bezpečnosť antiinfekčných liečiv použitých na liečbu klinických infekcií vyvolaných baktériami musí byť dokázaná kontrolovanými štúdiami. Liečebný postup pre pacientov so suspektnou alebo manifestnou infekciou by mal byť založený na symptómoch, relevantnej anamnéze a v súlade s lokálnymi trendami v antibiotickej rezistencii. Jednotlivé *in vitro* výsledky testov stanovenia citlivosti môžu ale aj nemusia korelovať s klinickou úspešnosťou. Na druhej strane by mali byť brané do úvahy pri liečbe pacientov s potvrdenou alebo suspektnou infekciou. Veľmi nízke hodnoty MIC môžu predpovedať vyliečenie, ale nikdy ho negarantujú (11, 12). Rezistencia môže viesť ku terapeutickému zlyhaniu, predĺženiu doby hospitalizácie, zvýšenej morbidite a aj ku smrti. Výhodou testovania MIC počas liečby je odhalenie rezistencie u patogéna, najmä v prípade pacientov s vážnymi infekciami alebo u imunokompromitovaných (13). Existujú však i situácie keď infekcia rezistentným kmeňom nepredikuje zlyhanie liečby. U pacientov s pneumokokovými infekciami v mnohých štúdiách riziko mortality nebolo závislé na tom, či infekcia bola spôsobená citlivými alebo rezistentnými pneumokokmi (14).

Ďalším hľadiskom je údaj o tom, že cca 75% spotrebovaných antibiotík je v komunite, kým údaje o rezistencii sú získavané najmä z nemocničných laboratórií. Sú teda tieto údaje relevantné pre lekára prvého kontaktu? Samozrejme, že mikrobiologické laboratória prijímajú vzorky aj od komunitných pacientov, avšak väčšina pacientov, ktorí užívajú antibiotiká, nemajú vyšetrené vzorky na kultiváciu a citlivosť ich kmeňov tak ostáva neznáma (15).

Na tomto mieste si dovoľíme uviesť aj niektoré teoretické úvahy o selekcii antimikrobiálnej rezistencie. Hodne sa diskutuje, **čo je viac spojené so selekciou rezistencie – krátke podávanie alebo dlhé podávanie antiinfekčných liečiv?** Vysoké koncentrácie antibiotika alebo subinhibičné koncentrácie? Liečba vysokými dávkami antibiotík, ktorá trvá kratšie je vo väčšine štúdií spojená s nižšou selekciou rezistencie ako ako liečba nižšími dávkami rovnakého antibiotika po dlhšiu dobu (16). Pri podávaní amoxicylínu v dávke 90 mg/kg/deň po dobu 5 dní u detí s nosičstvom rezistentných pneumokokov bol po 28 dňoch liečby výskyt rezistentných pneumokokov v nosohltane o 8% nižší ako u detí, ktoré užívali to isté antibiotikum v dávke 40 mg/kg/deň po dobu 10 dní. (17). Použitie iniciálnej vyššej dávky antiinfekčného liečiva vedie k usmrteniu väčšieho množstva baktérií, čo minimalizuje selekciu rezistencie. Niektorí autori hovoria o tom, že „mŕtve baktérie nemôžu selektovať

rezistenciu! (16). Druhou otázkou je, **či môžu subinhibičné koncentrácie koncentrácie antibiotika, najmä ak pretrvávajú dlhšiu dobu výraznejšie prispievať k selekcii rezistencie?** V jednej zo štúdií, v ktorej sa autori venovali riešeniu tejto otázky, pasážovali 38 kmeňov *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli* a *S. enteritidis*. Vyššie uvedené kmene boli vystavené subinhibičným koncentráciám siedmich antibiotík a boli 9x pasážované. Ani u jedného z testovaných kmeňov nebola dokázaná selekcia rezistencie v prítomnosti antibiotík, ktoré mali dlhší čas merateľné subinhibičné koncentrácie (18). Existuje viac štúdií, v ktorých krátkodobé podávanie antibiotík s dlhým eliminačným polčasom nevedlo k selekcii rezistencie.

Penicilíny boli liekmi voľby u širokého spektra baktériových infekcií. Avšak je známa zvyšujúca sa rezistencia na ne za posledných 50 rokov. Okrem baktérií, ktoré sú známe už roky ako penicilín-rezistentné, napr.: *S. aureus*, druhy z čeľade Enterobacteriaceae, sa objavujú nové, ktoré boli predtým citlivé na penicilíny. Jedným z získaných mechanizmov, pomocou ktorých sa stali rezistentnými, je produkcia enzýmu β -laktamázy. Takýto mechanizmus majú *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, pigmentovaná *Prevotella*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* a ďalšie druhy.

β -laktamázy-produkujúce baktérie (BLPB) môžu mať významnú klinickú úlohu pri infekciách. Tieto mikroorganizmy môžu byť patogénne, pretože vyvolávajú ochorenie, ale môžu mať aj nepriamy účinok tým, že produkujú β -laktamázu. BLPB prežijú podávanie penicilínových antibiotík a zároveň môžu chrániť iné penicilín-citlivé baktérie pred penicilínmi tak, že uvoľňujú voľné β -laktamázy do prostredia. Produkcia β -laktamázy aeróbnymi a anaeróbnymi baktériami je významným mechanizmom nepriamej patogenity, ktorá je obzvlášť zjavná u polymikróbných infekciách. β -laktamázy sú týmito organizmami uvoľňované do infikovaných tkanív a abscesov v dostatočných množstvách, aby mohli inaktivovať β -laktamový kruh penicilínov ešte predtým, ako tie usmrúta citlivé baktérie.

BLPB kolonizujú viac ako 83% tonzíl u detí s chronickou adenotonzilitídou. Ich prítomnosť vysvetľuje perzistenciu mnohých patogénov, napr. *Str. pneumoniae*, keďže môžu ťažiť z ich aktivity proti penicilínom. Bol sledovaný účinok na adenoidnú bakteriálnu flóru po 10 dňoch podávania amoxicilínu, amoxicilín-klavulanátu a klindamycínu. Počty potenciálnych patogénov a BLPB boli signifikantne nižšie ($p < 0,001$) u tých, ktorí boli liečení amoxicilín-klavulanátom a klindamycínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení iba amoxicilínom (19).

Rezistencia nesúvisí v tomto prípade so spotrebou antibiotík, ale práve tu zohráva významnú úlohu ekosystém kde sa prítomnosť BLPB nepriamym mechanizmom podieľa na zvyšovaní rezistencie.

Nárast rezistencie je skutočným problémom v krajinách Európskej únie. Tento problém má však niekoľko dimenzií a je parciálne asociovaný so zvýšenou spotrebou antibiotík. U niektorých antibiotík bol nárast rezistencie priamo úmerný spotrebe antibiotík (chinolóny v Španielsku, makrolidy v Taliansku), ale opísané boli aj negatívne korelácie, ako napríklad vysoká spotreba vankomycínu a nízka rezistencia enterokokov na vankomycin. Preto je chybou spájať vysokú rezistenciu iba s vysokou spotrebou antibiotík. Sú tu ďalšie významné faktory, ktoré aktívne participujú na náraste rezistencie. Sú to faktory hostiteľa, baktérie a samotného antibiotika. Medzi ne patria: génové mutácie vplyvom vonkajšieho prostredia, mobilné genetické nosiče, klonálna diseminácia, lokálna antibiotická politika, prítomnosť antibiotických prehľadov a smerníc, úhrada antibiotík a ich dostupnosť a samozrejme dostupnosť zdravotníckej starostlivosti (6)

Lekárske spoločnosti na pomoc lekárom prvého kontaktu by mali vypracovať národné odporúčania pre antibiotickú liečbu a odporúčania o vhodnej antibiotickej preskripcii na základe výskytu rezistencie za danej klinickej situácie (dokumentované infekcie) v dobre de-

finovaných epidemiologických súvislostiach. Napríklad pri bežných infekciách (infekcie močových ciest, infekcie dolných dýchacích ciest, akútne otitis media) a čiastočne aj u vážnych infekcií (komunitné pneumónie alebo meningitídy u pacientov prijatých na jednotky intenzívnej starostlivosti). V tejto súvislosti je vhodné poskytovať prehľady rezistencie nielen u jednotlivých baktériových druhov zvlášť (napr. citlivosť na kotrimoxazol u *E. coli* spôsobujúcich cystitídu u žien bez inej nedávnej infekcie, antibiotickej liečby alebo hospitalizácie) ale aj pre všetky druhy spôsobujúce dané ochorenie (citlivosť baktérií spôsobujúcich komunitné alebo nemocničné bakteriémie na cefalosporíny 3. generácie, aminoglykozidy a fluorochinolóny). Samozrejme je nevyhnutné okrem týchto prehľadov brať do úvahy aj ďalšie rizikové faktory asociované s rezistenciou, a to vek, predchádzajúcu antibiotickú terapiu, predchádzajúcu hospitalizáciu, ktoré ovplyvňujú antibiotickú preskripciu.

Na záver si dovoľíme uviesť citát klasika slovenskej mikrobiológie i modernej cesty k skúmaniu rezistencie na antibiotiká V. Krčméryho st.: „Mikroorganizmy nie sú nečinní pozorovatelia, čakajúci na svoju príležitosť, vznikajúcu pohyblivosťou ľudí, ich nedbanlivosťou alebo ignoranciou. Vykazujú výraznú premenlivosť alebo genetickú variabilitu, ktorou unikajú imunizácii vytváraním nových antigénov a antibiotikám vytváraním novej rezistencie.“

Literatúra

1. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 502–512.
2. <http://www.snars.sk>
3. WHO. Fact Sheet No 194. 2002. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html>
4. Nielsen HU, Hammerum AM, Ekelund K a kol. Tetracycline and macrolide co-resistance in *Streptococcus pyogenes*: co-selection as a reason for increase in macrolide-resistant *S. pyogenes*? *Microb Drug Resist* 2004; 10: 231–238.
5. Dan M. The use of fluoroquinolones in gonorrhoea: the increasing problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 829–854.
6. Krčméry V, Grey E. Zjednodušenie veľkého problému malými vzorcami: súvisí spotreba atb s rezistenciou na atb? *Acta chemother* 2004; 13: 3–8.
7. Lišková A. Micromed: Výsledky projektu za rok 2002 a 2003. <http://www.gskmednet.sk>
8. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1): S1–S4.
9. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 764–771.
10. Cornaglia G and Participants in the Conference. Report from the European Conference on the Role of Research in Combating Antibiotic Resistance, 2003. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 473–498.
11. Raz R, Chazan B, Kennes Y, a kol. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165–1169.
12. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, a kol. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520–528.
13. Davidson R, Cavalanti R, Brunton JL, a kol. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747–750.
14. Drgoňa L. Prehľad paradoxov v ambulantnej liečbe respiračných infekcií – Patrí azitromycín medzi lieky 1. línie? *Review. Acta chemother* 2002; 11: 19–23.
15. Masterton RG. Surveillance studies: how can they help the management of infection? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl B): 53–58.
16. Straton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 10–16.
17. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, a kol. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 49–56.
18. Retsema JA, Girard AE, Brennan LA, a kol. Lack of emergence of significant resistance in vitro and in vivo to the new azalide antibiotic azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 843–846.
19. Brook I. β -Laktamase-producing bacteria in mixed infections. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 777–785.