

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ Z POHLEDU KLINIKA, MIKROBIOLOGA A FARMAKOLOGA

MUDr. Jindra Lochmannová jr.¹, doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.², MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.³,
doc. MUDr. Dagmar Koukalová, CSc.²

¹ Interní klinika 2. LF UK v Praze

² Ústav mikrobiologie FNO a LF UP v Olomouci

³ Ústav farmakologie FNO a LF UP v Olomouci

V práci jsou diskutovány výchozí zdroje antibiotické léčby bakteriálních infekcí, včetně vztahu k farmakokinetickým a farmakodynamickým vlastnostem antimikrobních léčiv. Na základě uvedených údajů jsou formulována možná schémata antibiotické léčby vybraných komunitních bakteriálních infekcí.

Klíčová slova: Bakteriální infekce, antibiotika, farmakodynamika, farmakokinetika.

Antibiotic therapy of the bacterial infections from the viewpoint of clinicians, microbiologists and pharmacologists

The sources of antibiotic therapy of bacterial infections are presented, including their correlations with pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of antibiotics. Antibiotic therapy of community-acquired bacterial infections is recommended based on the above-mentioned data.

Key words: Bacterial infections, antibiotics, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Aplikace antibiotik je nedílnou součástí terapie bakteriálních onemocnění, jejich nadměrná spotřeba má však negativní dopad na zvyšování četnosti rezistentních bakterií (3, 5, 8). Klinický dopad bakteriální rezistence spočívá především v případném selhání antibiotické

léčby. Jednou z možností, jak omezit zvyšování rezistence a s tím související problémy v terapii onemocnění vyvolaných multirezistentními kmeny, je racionální antibiotická léčba (4, 7). V řadě případů není možné aplikovat antibiotika cíleně, na základě identifikace bakteriálního pů-

vodce a stanovení jeho citlivosti k antibiotikům (cílená antibiotická léčba) a je nutné použít iniciální antibioterapii. To však neznamená, že lze aplikovat antimikrobní léčiva bez úvahy, ale naopak, vyžaduje to důsledné zhodnocení následujících podkladů (4, 12, 13):

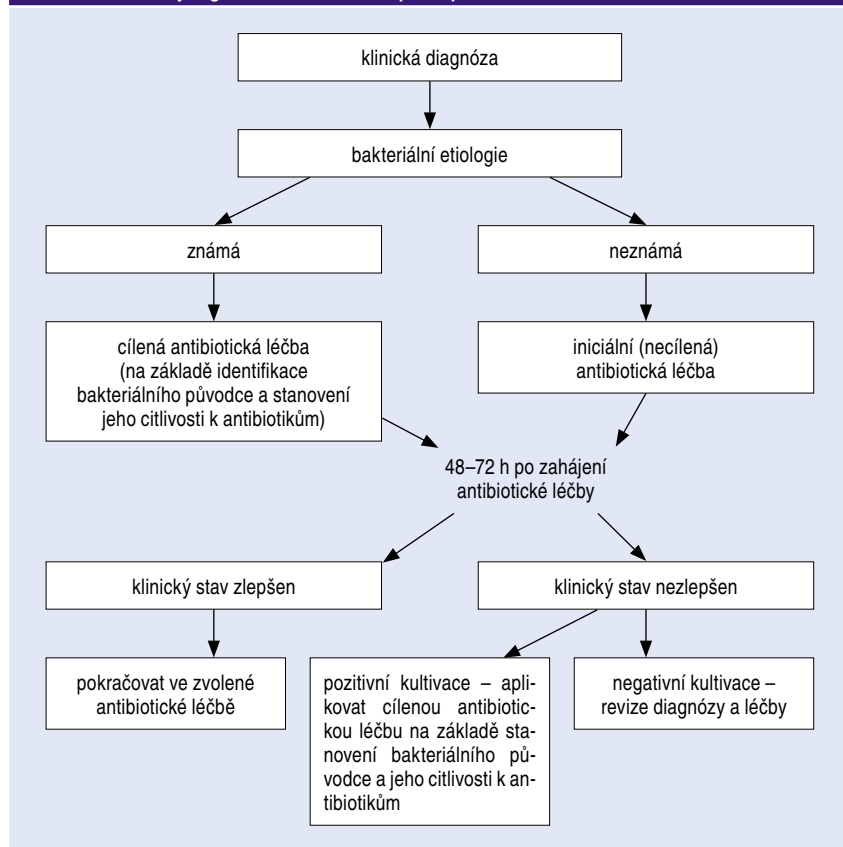
- znalosti o mikrobiálním osídlení místa infekce
- znalosti o mikrobech, které se při postižení daného orgánu nejčastěji uplatňují
- informace o epidemiologické situaci v demoinatůry vymezené epidemiologické jednotce
- informace o rezistenci nejčastějších a nejdůležitějších bakteriálních patogenů v demoinatůry vymezené epidemiologické jednotce, včetně jejího vývoje
- znalosti o mikrobiologických a farmakologických vlastnostech antibiotik, která přicházejí v úvahu (spektrum účinku, typ účinku, biologická dostupnost, průnik do tkání, možné nežádoucí účinky atd.)
- znalosti o pacientovi (věk, funkce ledvin a jater, alergická predispozice, předcházející antibiotická léčba atd.).

Obecný algoritmus léčebného postupu bakteriálních onemocnění je uveden ve schématu 1.

Význam klinické a mikrobiologické diagnózy

Základním předpokladem úspěšné antibiotické léčby je včasná a přesná klinická diagnóza. K jejímu stanovení je nutný sled informací o celkových a lokálních příznacích infekčního

Schéma 1. Obecný algoritmus léčebného postupu bakteriálních onemocnění



onemocnění a příslušné laboratorní výsledky. K celkovým příznakům lze řadit základní obecnou symptomatologii akutního infekčního onemocnění, jako jsou například horečka, třesavka, myalgie, regionální lymfadenopatie. Lokální symptomy jsou určovány specifickým orgánovým postižením. Z laboratorních výsledků jsou posuzovány nejčastěji zvýšení sedimentace červených krvinek, leukocytóza s posunem doleva, C-reaktivní protein a ostatní faktory časného zánětu. Rozhodujícím ukazatelem cílené antibioterapie však zůstává přesná mikrobiologická diagnóza. Ta je vázána na včasné a vhodné odebraný materiál na vyšetření. Chyby, které se zde uskuteční, mohou ovlivnit laboratorní výsledek a vést k mylné diagnóze s následnými negativními medicínskými i ekonomickými dopady. Průkaz infekčního agens je tedy jedním z rozhodujících faktorů pro cílenou léčbu. Je však nutné vzít na zřetel časovou náročnost mikrobiologického vyšetření a rovněž skutečnost, že v mnoha případech toto vyšetření není provedeno vůbec. Ordinance antibiotik pak závisí na osobních klinických zkušenostech ošetřujícího lékaře a jeho znalostech základních vlastností jednotlivých antimikrobních přípravků, včetně jejich farmakokinetiky a farmakodynamiky. Nedílnou součástí rozhodování o adekvátní antibiotické léčbě by měla být i znalost frekvence nejčastějších bakteriálních patogenů u konkrétních infekcí, včetně úrovně jejich rezistence k antimikrobním přípravkům v denominátory vymezené epidemiologické jednotce.

Kdy podáváme antibiotika

Zásadní otázkou je indikace antibiotické léčby. Je nezbytné zdůraznit, že aplikace antibiotik je rizikovým faktorem z pohledu selekce bakteriálních kmenů s vyšší mírou přirozené rezistence a rovněž bakterií se sekundární, získanou rezistencí (1, 6, 9). Z tohoto důvodu by měla být antibiotická léčba omezena pouze na klinicky prokázané bakteriální infekce, případně velmi pravděpodobné. Aplikaci antimikrobních přípravků jen z důvodu tzv. „pokrytí pacienta“ je nutné odmítnout jako neopodstatněnou a rizikovou.

Antibiotika jsou indikována především u akutních bakteriálních infekcí. Zcela neúčinná jsou u horečnatých virových onemocnění, kde je indikována běžná antipyretická léčba. Rovněž u některých chronických bakteriálních infekcí je antimikrobní terapie diskutabilní. Důvodem je zhoršená penetrace do chorobného ložiska a vlastní imunosupresivní charakter antibiotik, který může nepříznivě ovlivnit již porušenou imunologickou rovnováhu pacienta. V těchto případech je vhodnější posílení imunity než antimikrobní terapie. Antibiotika jsou indikována spíše u akutních exacerbací, a to podle stanovení bakteriálního původce a jeho citlivosti.

Volba antibiotik

Při rozhodování, které antibiotikum použít, je nutné komplexně zvážit klinický stav pacienta. U těžších infekcí s perakutním průběhem a u pacientů s oslabenou imunitou je vhodnější použít antibiotika baktericidní, která zastavují růst a množení a v konečné fázi infekční agens usmrcují. U lehčích či středně těžkých infekcí lze volit léky bakteriostatické, které reverzibilně zastavují růst a množení bakterie. Je nutné mít na paměti, že léčebný efekt po podání bakteriostatického antibiotika se dostavuje později (po 3–4 dnech aplikace), než po podání baktericidního přípravku (2–3 dny). Rozdělení antibiotik na primárně baktericidní a bakteriostatická uvádí tabulka 1.

V některých případech lze vyčkat na závěr mikrobiologického vyšetření, jehož orientační výsledek je k dispozici do 24 hodin po odběru biologického materiálu. Například v případě tonzilitidy je možné odebrat výtěr z tonzil a antibiotickou léčbu zahájit pouze v případě pozitivní kultivace *Streptococcus pyogenes*, event. některých dalších, málo frekventních bakteriálních původců (β -hemolytické streptokoky skupin C a G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*).

Mezi důležité předpoklady pro výběr vhodného antimikrobního léčiva patří činnost antibiotických středisek, poskytujících ošetřujícím lékařům údaje směřující k racionální antibioterapii (4). Tyto jsou představovány informacemi o frekvenci bakteriálních patogenů, včetně jejich rezistence k antibiotikům, v přesně definovaných epidemiologických jednotkách za současného vymezení příslušnými denominátory (např. konkrétní bakteriální onemocnění, věkové kategorie, časová období).

Zásady dávkování antimikrobních léčiv

Dávkování antimikrobních přípravků musí být takové, aby byl cíleně postižen bakteriální původce onemocnění a současně zaručen minimální vedlejší efekt na makroorganismus. Má-li být dosažena účinná koncentrace antibiotika ve tkáních, je nutné dosáhnout sérových hladin 2–5× vyšších než je minimální inhibiční koncentrace (MIC) příslušného antibiotika vůči bakteriálnímu původci. U lokalizovaného infekčního procesu musí být koncentrace mnohokrát vyšší (až 20×). To je standardní pravidlo, znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých přípravků však umožní racionálnější rozvahu při vhodné volbě i dávkování.

Dodržování dávkovacích intervalů antibiotik patří stále k velmi důležitým faktorům úspěšné antimikrobní léčby. Je nutné si uvědomit, že jejich nedodržení vede k poklesu účinných sérových koncentrací a vytváří podmínky

Tabulka 1. Přehled primárně baktericidních a bakteriostatických antibiotik

Primárně baktericidní antibiotika	Primárně bakteriostatická antibiotika
peniciliny cefalosporiny monobaktamy karbapenemy aminoglykosidy peptidy glykopeptidy ansamyciny nitroimidazoly fluorochinolony nitrofurantoin oxazolidinony streptograminy	chloramfenikol tetracykliny makrolidy linkosamidy sulfonamidy imidazoly glycylcycliny

pro selekci rezistentních bakteriálních mutant. Stejně i délka podávání musí být taková, aby patogenní bakterie byla zcela eliminována. Obecně lze doporučit aplikaci antibiotika ještě 2–3 dny po vymizení klinických příznaků (u běžných infekcí tato doba nejčastěji činí 7–10 dní), s výjimkou nekomplikovaných cystitid u žen, kde lze akceptovat 3 dny léčby.

Farmakologické vlastnosti antimikrobních přípravků

V současné době je zřejmé, že v racionální antibiotické léčbě mají vedle mikrobiologických výsledků a vlastností bakterií důležitou úlohu i farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti antibiotik. Farmakokinetiku lze obecně charakterizovat jako popis pohybu antibiotika v makroorganismu (absorbce, distribuce, metabolismus, eliminace). Farmakodynamické vlastnosti definují způsob a spektrum účinku, hodnoty MIC lze zařadit právě do této skupiny. Klinický účinek, včetně dávkovacího režimu, je podmíněn vztahem všech uvedených parametrů. Pro základní pochopení farmakokinetiky antimikrobních léků je nutné vzít v úvahu následující parametry:

Vazba na bílkoviny

Antimikrobní látky se váží reverzibilně na sérové i tkáňové bílkoviny v různém procentu (např. vazba amikacinu se pohybuje mezi 3–5 %, naopak oxacilin se váže na bílkoviny až v 90 %). Tento údaj je velmi důležitý, protože pouze volný, na bílkoviny nenávaný přípravek, má antibakteriální účinek. Literární údaje potvrzují, že pokud vazba nepřesáhne 50 %, nemá zásadní dopad (11, 14). Pouze u antibiotik, kde je vazba na bílkoviny vyšší než 80 %, je nutné k tomuto údaji přihlížet a zajistit dostatečné dávkování, aby byla zaručena účinná koncentrace v extravaskulárním prostoru. Standardně prováděné testy bakteriální citlivosti s tímto faktem nepočítají, protože se provádějí v prostředí bez bílkovin a při terapeutické rozvaze je nutné vzít tuto skutečnost v úvahu.

CEFZIL

Tabulka 2: Antibiotická léčba vybraných komunitních bakteriálních infekcí

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
Akutní tonzilitidy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin nevhodný je amoxicilin pro možný výskyt makulo-papulózního exantému při infekční mononukleóze	makrolidy (erytromycin, spiramycin, roxitromycin, azitromycin, klaritromycin)
Akutní sinusitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy kotrimoxazol doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let) aminopenicilin/inhibitor beta-laktamázy (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam) cefalosporiny II. generace (cefuroxim, cefprozil)
Akutní otitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy kotrimoxazol aminopenicilin/inhibitor beta-laktamázy cefalosporiny II. generace
Akutní bronchitidy	až 90 % případů je virové etiologie	antimikrobní preparáty nejsou primárně indikovány	
Akutní exacerpace chronické bronchitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	amoxicilin	makrolidy (při prokázané nebo pravděpodobné etiologii chlamydií či mykoplasmat se jedná o léky I. volby)
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy
	<i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i>	doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	makrolidy	
Infekce dolních močových cest	především <i>Escherichia coli</i> méně často: <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	nitrofurantoin, kotrimoxazol, trimetoprim, amoxicilin	cíleně na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům

Rozpustnost v tucích

Rozpustnost antimikrobního léku v tucích je dalším důležitým údajem určujícím průnik biologickými bariérami (např. průnik do likvoru). Lze konstatovat, čím větší je rozpustnost v tucích, tím lepší je průnik. Nízkou rozpustnost v tucích mají například betalaktamová antibiotika a aminoglykosidy, naopak vysokou metronidazol a rifampicin.

Metabolismus antimikrobních látek

Metabolismus probíhá převážně v játrech. Vzniklé metabolity jsou většinou málo účinné nebo zcela neúčinné. Tento proces je však u antibiotik rozdílný. Zatímco podíl metabolitů je u ampicilinu asi 10 %, u chloramfenikolu se pohybuje kolem 90 %.

Po podání antibiotika dochází ke vzestupu jeho koncentrace v séru, která po dosažení vrcholu postupně klesá. Doba, za kterou poklesne maximální koncentrace antibiotika v séru na polovinu, je označována jako sérový (biologický) poločas. Často dochází k disproporcii sérových a tkáňových koncentrací. Ve většině případů jsou tkáňové koncentrace nižší než sérové (výjimku tvoří některé novější přípravky jako je azitromycin, kde je tomu naopak).

Vylučování antimikrobních látek nebo jejich metabolitů se děje převážně močí. Insuficience ledvin může znamenat omezení eliminace těchto léků z organismu, což má za následek jejich kumulaci spojenou s možným výskytem toxických projevů. Proto je nutné dávkování těchto léčiv upravit tak, aby se jejich hladiny i při snížené činnosti ledvin pohybovaly v žádoucím terapeutickém rozmezí. Toho lze dosáhnout buď redukcí velikosti jednotlivých dávek, prodloužením aplikačních intervalů nebo současnou kombinací obou těchto postupů. Farmakokinetika léků při hemodialýze a peritoneální dialýze je odvislá od molekulární hmotnosti preparátu, jeho rozpustnosti ve vodě, od vazby na sérové bílkoviny a typu dialyzačního aparátu. Je tedy zcela pochopitelné, že ne všechny léky jsou stejně dialyzovatelné. V praxi lze uplatnit obecnou zásadu, která předpokládá podání obvyklé léčebné dávky před dialýzou, po jejím ukončení pak aplikaci udržovací dávky, nahrazující vyloučené množství antibiotika.

Antimikrobní léčiva, která se vylučují z organismu játry, mají při poruše jaterní činnosti rovněž změněné farmakokinetické parametry. Mohou se proto kumulovat v organismu a působit na něj toxicky (a to i na vlastní jaterní

parenchym). Úprava dávkování není ještě zcela spolehlivě vyřešena a je podmíněna následujícími parametry:

- průtokem krve játry
- vychytáváním preparátů z krve a tvorbou metabolitů
- vylučováním metabolitů do žluče.

Z praktického hlediska lze antimikrobní léky, podávané u pacientů s poruchou funkce jater, rozdělit do čtyř skupin:

1. skupina přípravků, jejichž dávkování není nutné upravovat (betalaktamová antibiotika, s výjimkou oxacilinu a cefoperazonu, aminoglykosidy, kolistin, vankomycin, teikoplanin)
2. skupina přípravků, u nichž je nutná zvýšená opatrnost (oxacilin, cefoperazon, chloramfenikol, perorální tetracykliny, kotrimoxazol)
3. skupina přípravků, u nichž je úprava dávkování nutná (linkomycin, klindamycin, rifampicin)
4. skupina přípravků, které jsou kontraindikovány (tetracykliny v injekční formě, erytromycin estolát).

Antibiotika lze podle vztahu farmakokinetiky a farmakodynamiky rozdělit na látky

Tabulka 3. Dávkovací režimy vybraných antimikrobních léčiv u komunitních bakteriálních infekcí dospělých pacientů

Antimikrobní přípravek	Dávkování*
penicilin V (fenoxymethylpenicilin)	3 × 1,2–1,5 MIU 4 × 600 000 IU
penamecilin	3 × 0,5–1 MIU
amoxicilin	3 × 0,75–1,5 g
amoxicilin/kys. klavulanová	3 × 0,625–1 g
ampicilin/sulbactam	2–3 × 375–750 mg
cefuroxim	2 × 500 mg
cefprozil	2 × 500 mg
erytromycin	4 × 500 mg
spiramycin	2–3 × 1 g
roxitromycin	2 × 150–300 mg
klaritromycin	2 × 250–500 mg
azitromycin	1 × 500 mg po dobu 3 dnů 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny
doxycyklin	200 mg/den v jedné nebo dvou dávkách
kotrimoxazol	2 × 960 mg
trimetoprim	300 mg/den ve dvou dávkách
nitrofurantoin	3–4 × 100 mg

* uváděné dávky se pohybují v průměrných rozmezích a platí pro normální vylučovací funkci ledvin. Při jejím snížení je nutné dávkování redukovat nebo přípravek nepodávat (např. nitrofurantoin nebo doxycyklin v případě těžké poruchy funkce ledvin). V případě funkční nedostatečnosti jater je nezbytná zvýšená opatrnost při aplikaci makrolidů, doxycyklinu a kotrimoxazolu (s výjimkou erytromycinu estolátu, který je kontraindikován).

s účinkem závislým na čase a látky s účinkem závislým na koncentraci.

Účinek závislý na čase

Patří sem většina betalaktamových antibiotik (především peniciliny a cefalosporiny) a některé makrolidy (erytromycin, roxitromycin). Cílem dávkovacího režimu je zajištění maximální doby expozice bakteriálního původce onemocnění účinné koncentraci antibiotika.

Účinnost antibiotika je závislá na době, po kterou převyšuje plazmatická koncentrace volného antibiotika hodnotu MIC_{90} , definovanou jako koncentraci antibiotika inhibující 90 % kmenů daného bakteriálního druhu ($T > MIC_{90}$). Optimální účinek antibiotika je dosažen, pokud je $T > MIC_{90}$ delší než 50–80 % dávkovacího intervalu.

Účinek závislý na koncentraci

Do této skupiny patří aminoglykosidy, fluorochinolony, metronidazol, karbapenemy, z makrolidů azitromycin a klaritromycin. Cílem dávkovacího režimu je dosažení maximální koncentrace antibiotika, která je ještě bezpečná pro pacienta (10).

Účinnost antibiotika závisí na hodnotě poměru maximální plazmatické koncentrace a MIC_{90} (C_{max}/MIC_{90}). Účinnost lze také hod-

notit pomocí poměru velikosti plochy pod křivkou v čase 0–24 h a MIC_{90} . Tento poměr se nazývá „Area under the inhibition curve“ ($AUIC = AUC_{0-24}/MIC_{90}$).

Na základě uvedených obecných poznatků lze stanovit dávkovací schéma, aplikační intervaly i délku podávání antimikrobních léků.

Lékové formy a aplikace

Při rozhodování jakou lékovou formu antibiotika použít je nutné mít na zřeteli dvě hlavní zásady:

- zaručit cílenou distribuci antibiotika v lidském organismu, aby mohlo účinkovat v místě patogenního působení bakterie
- přizpůsobit formu aplikace klinickému obrazu a stavu pacienta.

Parenterální podávání vytváří vyšší sérové i tkáňové koncentrace než perorální. Některé infekce, jako například sepse, endokarditidy a meningitidy, musí být léčeny parenterálně.

Jakmile to dovolí klinický stav pacienta, je vhodné přejít na formu perorální, která tolik pacienta nezatěžuje (sekvenční antibiotická léčba). Je nutné pamatovat, že perorálně jsou antibiotika aplikována většinou 1 hodinu před jídlem. U některých antibiotik (chloramfenikol, tetracykliny) nelze podávat současně mléčné výrobky, protože urychlují střevní pasáž a snižují resorpci preparátu.

Lokální podávání antibiotik je diskutabilní. Důvodem je zvýšená možnost alergizace pacienta a narůstání bakteriální rezistence. K lokální aplikaci jsou indikována baktericidní antibiotika, která se nevstřebávají (nebo jen omezeně) z postiženého ložiska (např. neomycin, bacitracin). U ostatních antibiotik podávaných lokálně musí být dodržena zásada, že totéž antibiotikum musí být podáno i celkově, protože nestejněměrné hladiny v místě infekce (v případě lokální aplikace) by se staly selekčním faktorem pro vznik rezistentních mutant. To platí především pro gentamicin aplikovaný perorálně při průjemových onemocněních nebo gentamicinové kuličky vkládané do infikované kostní dřeně. Daleko racionálnější je při lokální léčbě aplikace moderních antiseptik.

Antibiotická léčba komunitních bakteriálních infekcí

Z uvedených údajů vyplývá, že racionální antibiotická léčba je podmíněna nejen klinickými znalostmi, ale i mikrobiologickými a farmakologickými parametry. Tabulka 2 uvádí jako příklad schémata antibiotické léčby nejčastějších komunitních bakteriálních infekcí.

Přehled dávkovacích režimů jednotlivých antimikrobních přípravků u komunitních bakteriálních infekcí dospělých pacientů je uveden v tabulce 3 (2, 15).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 151100002

Literatura

1. Ballou CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the national nosocomial resistance surveillance group. *Diag Microbiol Dis* 1992; 15: 37–42.
2. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, et al. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. *Prakt Lék* 2002; 82: 251–260.
3. Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible β -lactamase mediated resistance to third-generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 7–20.
4. Kolář M, Láta T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Praha: Trios 2002; 110 s.
5. Kolář M, Urbánek K, Láta T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
6. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557–584.
7. Lochmann O. Základy antimikrobní terapie. Praha: Triton 1999; 127 s.
8. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 19–45.
9. Neu HC. The crisis of antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–1072.
10. Příborský J. Makrolidy. *Farmakologie a klinická farmakologie*. Maxdorf 2001; 107 s.
11. Příborský J. Cefalosporiny. *Farmakologie a klinická farmakologie*. Maxdorf 1999; 107 s.
12. Reese RE, Betts RF. A practical approach to infectious diseases. Fourth Edition. Boston New York Toronto London: Little, Brown and Company 1996; 1461 s.
13. Simon C, Stille W. Antibiotika v současné lékařské praxi. Praha: Grada 1998; 711 s.
14. Sweetman SC (Ed.), Martindale. The complete drug reference. 33rd edition. Great Britain, Pharmaceutical Press, 2002; 110–270.
15. Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. *Pediatr Prax* 2000; 1: 105–107.