

BOLA LIEČBA AKÚTNEJ TONZILITÍDY V NIEKTORÝCH REGIÓNOCH V SLOVENSKEJ REPUBLIKE V ROKOCH 1999 – 2002 RACIONÁLNA?

Magdaléna Kuželová¹, Milada Halačová¹, Zuzana Obšatníková³, Adriana Onuferová³,
Adriana Adameová¹, Katarína Baňasová², Magdaléna Fulmeková², Pavel Švec¹

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

²Katedra organizácie a riadenia Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

³Nemocnica s poliklinikou A. J. Reimana, Prešov

V práci sú prezentované výsledky analýzy antibiotickej liečby akútnej tonzilitídy v ambulantnej praxi na základe zrealizovaných lekárske predpisov v niektorých lekárňach v Bratislave a Prešove z hľadiska zásad racionálnej antibiotickej liečby. Cieľom bolo porovnať ako sa metodické listy a zásady o správnej terapii akútnej tonzilitídy uplatnili v klinickej praxi v rôznych regiónoch Slovenskej republiky.

Za štyri roky bolo analyzovaných 59 395 lekárske predpisov s preskripciou liekov na liečbu akútnej tonzilitídy. V poslednom sledovanom roku sa v Bratislave racionálne liečilo 63,3% pacientov, v Prešove sa podiel racionálne liečených pacientov významne nelíšil (59,5%). Percento racionálne liečených pacientov sa za sledované obdobie významne nezmenilo. Liečba akútnej tonzilitídy fenoxymetylpenicilínom (Bratislava 37,9%, Prešov 41,1%) a penameciliínom (Bratislava 3,3%, Prešov 2,3%) bola v roku 2002 veľmi nízka. Cefalosporíny II. generácie tvorili 4,9% resp. 4,2% z celkového počtu analyzovaných receptov. Preskripcia makrolidových antibiotík (18,3% resp. 13,0%) bola naopak neúmerne vysoká a neodpovedá percentuálnemu výskytu pacientov s alergiou na beta-laktámové antibiotiká. Použitie aminopenicilínov (4,6% resp. 14%) a ich kombinácií s inhibítormi beta-laktamáz (13,4% resp. 10,9%), sulfonamidov (0,9% resp. 1,1%), chinolónov (0,9% resp. 0,1%) a tetracyklínov (3% resp. 0,4%) bolo pri liečbe akútnej tonzilitídy z hľadiska dnešných poznatkov neracionálne.

Preskripcia antibiotík na liečbu akútnej tonzilitídy sa výrazne nezlepšila v žiadnom zo sledovaných regiónov napriek vydaniam viacerých metodických listov a zásad racionálnej terapie a poukazuje na to, že ešte stále sa vysoký podiel pacientov s diagnózou akútna tonzilitída lieči neracionálne.

Kľúčové slová: akútna tonzilitída, antibiotiká, racionálna liečba.

TREATMENT OF ACUTE TONSILLITIS IN SOME REGIONS OF SLOVAK REPUBLIC IN 1999–2002 – WAS IT RATIONAL?

The study evaluated antibiotic treatment of acute tonsillitis in primary care on the basis of realized prescriptions in some pharmacies in Bratislava and Prešov taking into consideration the principles of rational antibiotic treatment. The objective was to compare how the guidelines and rules for rational acute tonsillitis treatment were implemented in clinical practice in different regions of Slovak Republic.

In the well defined four-year span, 59,395 prescriptions for acute tonsillitis treatment were analyzed. In the last year of follow-up, 63.3% of patients were shown to be rationally treated in Bratislava, the proportion of patients treated properly in Prešov did not differ significantly from that in Bratislava (59.5%). The proportion of patients treated rationally did not change substantially within the four years. In 2002, the treatment of acute tonsillitis with phenoxymethylpenicillin (Bratislava 37.9%, Prešov 41.1%) and penicillin (Bratislava 3.3%, Prešov 2.3%) was very low. Second generation cephalosporines were not prescribed frequently (4.9% and 4.2%, respectively). On the other hand, the prescription of macrolides (18.3% and 13.0%, respectively) was inadequately high and does not reflect the number of patients allergic to beta-lactamase antibiotics. The use of aminopenicillins (4.6% and 14%) and their combinations with beta-lactamase inhibitors (13.4% and 10.9%), sulphonamides (0.9% and 1.1%), chinolones (0.9% and 0.1%) and tetracyclines (3% and 0.4%) for the treatment of acute tonsillitis was, according to current knowledge, irrational.

The prescription of antibiotics in the treatment of acute tonsillitis has not improved in any of the regions studied even though new editions of guidelines and rules of rational treatment were issued. A considerably high proportion of patients with the diagnosis of acute tonsillitis was shown to be still treated irrationally.

Key words: acute tonsillitis, antibiotics, rational treatment.

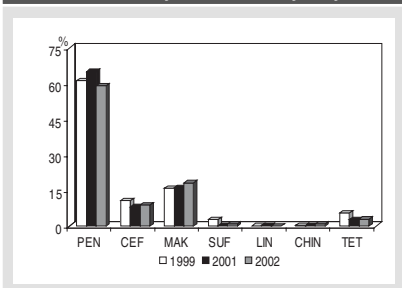
Úvod

Akútna tonzilitída predstavuje pre lekárov v ambulantnej praxi relatívne jednoduché ochorenie, pri ktorom je možné dodržať zásady racionálnej antiinfekčnej liečby (1). Ako ukazuje klinická prax terapia akútnej

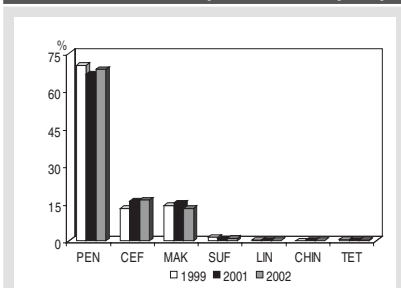
tonzilitídy nie je dostatočne racionálna (2) napriek publikovaným metodickým listom a narastá rezistencia vyvolávateľa ochorenia na niektoré používané antibiotiká (4). Metodický list č. 4 z roku 1998 odporúča pre iniciálnu liečbu akútnej tonzilitídy s predpokladanou

bakteriálnou etiológiou fenoxymetylpenicilín a pri výskute alergií na penicilín makrolidové antibiotiká prípadne linkozamidové antibiotiká. Racionálna antibiotická liečba akútnej tonzilitídy v metodickom liste č. 12 z roku 2000 bola rozšírená o ordináciu penicilínu a cefalo-

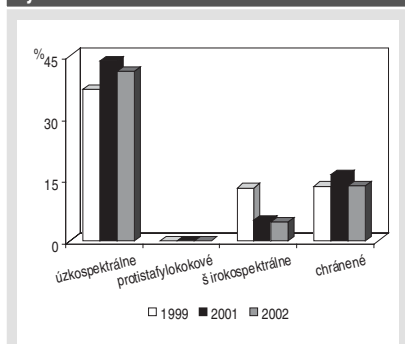
Graf 1. Terapie akútnej tonzilitídy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín antibiotík PEN – penicilíny, CEF – cefalosporíny, MAK – makrolidy, SUL – sulfonamidy, LIN – linkozamíny, CHIN – fluorované chinolóny, TET – tetracyklíny



Graf 2. Terapie akútnej tonzilitídy v Prešove v rokoch 1999 - 2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín antibiotík, PEN – penicilíny, CEF – cefalosporíny, MAK – makrolidy, SUL – sulfonamidy, LIN – linkozamíny, CHIN – fluorované chinolóny, TET – tetracyklíny



Graf 3. Terapie akútnej tonzilitídy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín penicilínových antibiotík



sporínov II. generácie, ktoré sa môžu indikovať po neadekvátnej odpovedi organizmu na prvé antibiotikum do 48–72 hodín alebo sa musí voliť antibiotikum podľa citlivosti. Pracovná skupina Medifóra v preskripčnom algoritme akútnej tonzilitídy uvádza možnosť alternatívne použiť namiesto fenoxymetylpenicilínu a penamecilínu cefalosporíny II. generácie po dobu 5 dní. Aminopenicilíny a ich kombinácie s inhibítormi beta-laktamáz sú kontraindikované, tetracyklíny, fluorované chinolóny a sulfonamidy nie sú vhodné (5, 6, 7). Možnosť krátkodobých terapeutických postupov v liečbe respiračných infekcií uvádza Krčméry a Hájková (8).

Cieľom práce bolo porovnať ako sa metódické listy a zásady o predpisovaní antiinfekčných liekov vydané v roku 1998, 2000 a 2001 uplatnili v praxi pri predpisovaní antibiotík na liečbu akútnej tonzilitídy v Bratislave a Prešove. Na Slovensku sa doteraz uskutočnilo iba niekoľko analýz tohto typu (9, 10).

Metodika

Potrebné údaje o liečbe akútnej tonzilitídy sa získali na základe vyčlenených lekárskeho predpisov s diagnózou J03, ktorá je uvedená na receptoch. Označenie J03 odpovedá podľa medzinárodnej štatistickej klasifikácie chorôb akútnej tonzilitídy. Autori sa v tejto práci zaoberali analýzou terapie, ale nie kontrolou stanovenia správnej klinickej diagnózy.

Údaje o preskripcii antibiotík na liečbu akútnej tonzilitídy v Bratislave sa získali z analýzy zrealizovaných lekárskeho predpisov v Univerzitnej lekární v Bratislave za obdobie december 1998 – máj 1999 a rovnaké obdobie rokov 2001 a 2002. Uvedená lekáreň slúži ako spádová oblasť pre špecifické preskripcie pre 200 tisíc obyvateľov Bratislavy. Údaje boli spracované elektronicky programom MS Excel, MS Access a databázovým systémom Seagate Crystal Reports, ktoré slúžili na vyčlenenie lekárskeho predpisov s diagnózou J03. Údaje o preskripcii antibiotík v Prešove sa získali z analýzy zrealizovaných lekárskeho predpisov vo verejných lekárnach v Prešove

v rovnakom období mesiacov január až jún v rokoch 1999, 2001 a 2002. Údaje z roku 1999 boli získané z dvoch najväčších verejných lekární v Prešove prostredníctvom lekárenského informačného systému podľa zadanej diagnózy. Údaje z roku 2001 a 2002 poskytol informačný systém Všeobecnej zdravotnej poisťovne v pobočke Prešov vo forme elektronicky spracovaných údajov o preskripcii antibiotík na lekárskeho predpisoch.

Celkovo sa zanalyzovalo 59 395 lekárskeho predpisov, ktoré boli za sledované obdobie predpísané na liečbu akútnej tonzilitídy. Liečba akútnej tonzilitídy bola vyjadrená v jednotlivých analyzovaných rokoch percentuálnym zastúpením použitých antibiotických skupín a jednotlivých antibiotík na celkovej antibiotickej liečbe zvlášť v Bratislave a Prešove.

Adekvátnosť terapie a racionálnosť preskripcie bola posudzovaná na základe porovnania získaných výsledkov s odporúčaniami metodických listov a zásad o predpisovaní antiinfekčných liekov vydaných v roku 1998, 2000 a 2001, jeden rok po zverejnení týchto dokumentov (5, 6, 7). Jednotlivé antibiotiká a skupiny antibiotík boli zaraďované medzi racionálne alebo neracionálne používané podľa kritérií uvedených v tabuľke 1.

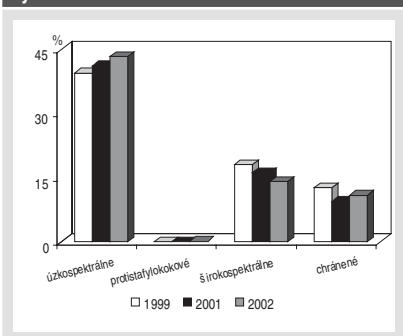
Výsledky

Porovnanie pomerného zastúpenia jednotlivých predpísaných skupín antibiotík

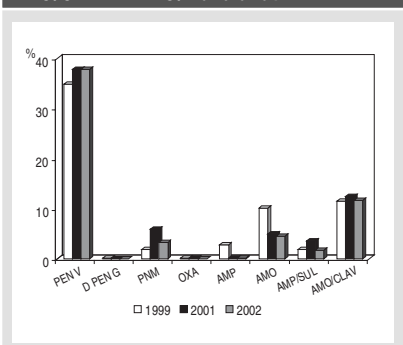
Tabuľka 1. Zaraďovanie jednotlivých antibiotík na liečbu akútnej tonzilitídy podľa kritéria racionálnosti terapie. Použité skratky odpovedajú skratkám v grafoch

racionálna terapia			neracionálna terapia		
1998	2000	2001	1998	2000	2001
	PEN V D PEN G MAK+LIN			protistafylokokové PEN širokospektrálne PEN chránené PEN	
				SUL CHIN TET	
	PNM	PNM	PNM		
	CEF II. gen.	CEF II. gen.	CEF	CEF I., III. gen.	CEF I., III. gen.

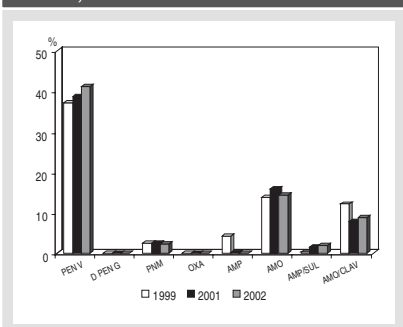
Graf 4. Terapie akutnej tonzilitidy v Prešove v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín penicilínových antibiotík



Graf 5. Terapie akutnej tonzilitidy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých penicilínových antibiotík PEN V – fenoxymetylpenicilín, D PEN G – depotné penicilíny G, PNM – penamencilín, OXA – oxacilín, AMP – ampicilín, AMO – amoxycilín, AMP/SUL – AMP/sulbaktam, AMO/CLAV – AMO/klavulanát



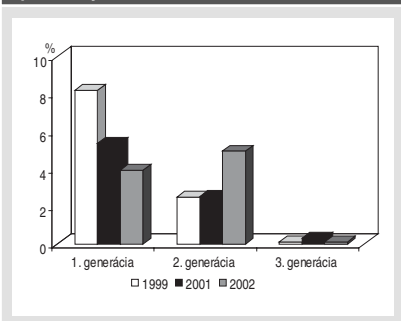
Graf 6. Terapie akutnej tonzilitidy v Prešove v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých penicilínových antibiotík PEN V – fenoxymetylpenicilín, D PEN G – depotné penicilíny G, PNM – penamencilín, OXA – oxacilín, AMP – ampicilín, AMO – amoxycilín, AMP/SUL – AMP/sulbaktam, AMO/CLAV – AMO/klavulanát



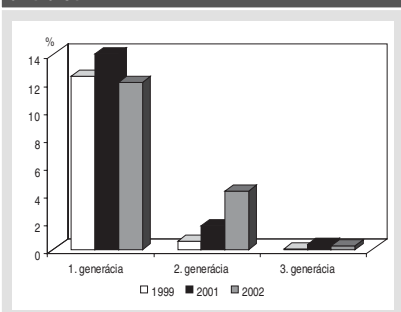
v Bratislave 13,3% a v Prešove u 12,6% pacientov a ich podiel na terapii sa v priebehu troch rokov výrazne neznižil (grafy 3, 4, 5, 6).

Cefalosporínové antibiotiká sa v analyzovanom období predpisovali tiež na terapiu akútnej tonzilitidy. Cefalosporínové antibiotiká I. generácie sa častejšie používali v Prešove. Podiel predpísaných cefalosporínov I. generácie na liečbe akútnej tonzilitidy poklesol a podiel cefalosporínov II. generácie vzrástol.

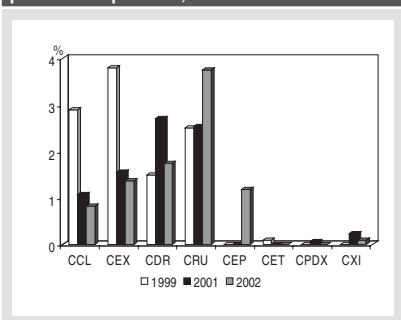
Graf 7. Terapie akutnej tonzilitidy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých generácií cefalosporínových antibiotík



Graf 8. Terapie akutnej tonzilitidy v Prešove v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých generácií cefalosporínových antibiotík



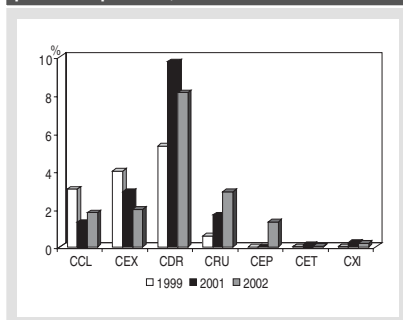
Graf 9. Terapie akutnej tonzilitidy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých cefalosporínových antibiotík CCL – cefaclor, CEX – cefalexín, CDR – cefadroxil, CRU – cefuroxim axetil, CEP – cefprozil, CET – ceftibutén, CPDX – cefpodoxim – proxetil, CXI – cefixím



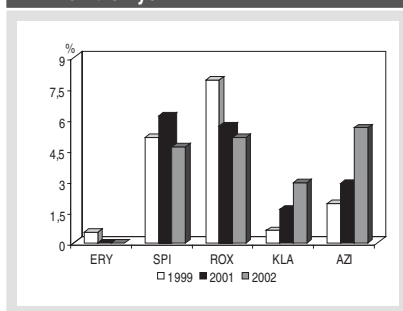
Aj cefalosporíny III. generácie boli každoročne predpísané na terapiu akútnej tonzilitidy (grafy 7, 8). Preskripcia cefacloru a cefalexínu, cefalosporínov I. generácie sa v priebehu 4 rokov znižovala a cefuroxim axetil a cefprozil, cefalosporíny II. generácie sa na liečbu akútnej tonzilitidy používali postupne častejšie (grafy 9, 10).

Makrolidové antibiotiká boli predpisované často a ich podiel na celkovej preskripcii sa každoročne zvyšoval a v roku 2002 dosiahol v Bratislave 18,3%. Najčastejšie predpisovaným makrolidovým antibiotikom na liečbu akútnej tonzilitidy bol roxitromycín. Podiel predpísaného roxitromycínu mal klesajúcu tendenciu. V roku 2001 a 2002 sme v Bratislave

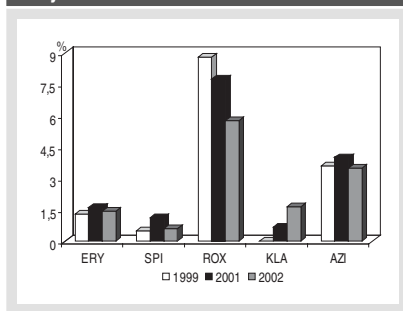
Graf 10. Terapie akutnej tonzilitidy v Prešove v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých cefalosporínových antibiotík CCL – cefaclor, CEX – cefalexín, CDR – cefadroxil, CRU – cefuroxim axetil, CEP – cefprozil, CET – ceftibutén, CPDX – cefpodoxim – proxetil, CXI – cefixím



Graf 11. Terapie akutnej tonzilitidy v Bratislave v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých makrolidových antibiotík ERY – erytromycín, SPI – spiramycín, ROX – roxitromycín, KLA – klaritromycín, AZI – azitromycín



Graf 12. Terapie akutnej tonzilitidy v Prešove v rokoch 1999–2002, percentuálne zastúpenie jednotlivých makrolidových antibiotík ERY – erytromycín, SPI – spiramycín, ROX – roxitromycín, KLA – klaritromycín, AZI – azitromycín



nezaznamenali použitie erytromycínu. Aj spiramycín sa v Bratislave použil na liečbu akútnej tonzilitidy relatívne často (5,1%, 6,1% a v roku 2002 4,7%). Preskripcia klaritromycínu vykázala stúpajúcu tendenciu. Podobný trend sme zaznamenali pri liečbe akútnej tonzilitidy azitromycínom v Bratislave (grafy 11, 12).

Diskusia

Analýza antibiotickej liečby akútnej tonzilitidy bola zameraná na kontrolu dodržiavania zásad racionálnej liečby v troch rovnakých obdobiach v priebehu 4 rokov, v návaznosti

Tabuľka 2. Podiel racionálnej a neracionálnej terapie akútnej tonzilitídy

rok	racionálna terapia (%)		neracionálna terapia (%)	
	Bratislava	Prešov	Bratislava	Prešov
1999	53,6	55,1	46,4	44,9
2001	62,9	58,5	37,1	41,5
2002	64,5	60,9	35,5	39,1

na vydanie metodických listov MZ SR a zásad tejto liečby v dvoch regiónoch v Slovenskej republike.

Žiada sa v úvode do diskusie zdôrazniť, že autori sa v tejto práci nezaoberali analýzou správnej klinickej diagnózy akútnej tonzilitídy, pretože vychádzali zo stanovenej diagnózy, ktorú uviedli lekári na lekárskych predpisoch. Správne stanovená diagnóza významne prispieva k racionálnej farmakoterapii a znižuje farmakoterapeutické pochybenie. Práca neberie do úvahy ani fakt, že po neadekvátnej odpovedi organizmu na prvé antibiotikum do 48–72 hodín sa môže zmeniť liečba použitím cefalosporínových antibiotík II. generácie alebo sa zvolí antibiotikum podľa citlivosti.

Výsledky analýzy poukazujú na nedostatočné využívanie fenoxymetylpenicilínu ako lieku prvej voľby v liečbe akútnej tonzilitídy. Racionálna preskripcia by mala byť vyššia pre 100% citlivosť *Streptococcus pyogenes* na fenoxymetylpenicilín (11). Výsledky z obidvoch sledovaných miest potvrdili, že liečba fenoxymetylpenicilínom nedosahuje ani polovicu kalkulovaného podielu racionálnej antibiotickej farmakoterapie. Preskripcia penamecilínu zostala napriek odporúčaniu v metodickom liste č. 12 z roku 2000 na nízkej úrovni, aj keď sa v Bratislave používal penamecilín častejšie (6). Použitie protistafylokokového antibiotika oxacilínu nebolo v liečbe akútnej tonzilitídy vôbec opodstatnené.

Aminopenicilíny a ich kombinácie s inhibítormi beta-laktamáz nie sú v liečbe akútnej tonzilitídy indikované pre možnosť vzniku komplikácií pri nespoznanej infekčnej mononukleóze, ktoré môžu vyústiť až do rozvoja Lyellovho syndrómu (5, 6). Napriek tomu, aminopenicilíny a ich kombinácie tvorili v roku 2002 17,9% antibiotík predpísaných v liečbe streptokokových tonzilitíd v Bratislave a v Prešove až 25%. V tejto skupine antibiotík sme v terapii akútnej tonzilitídy zaznamenali výrazné regionálne rozdiely. V Bratislave lekári predpisovali predovšetkým potencovaný amoxycilín a v menšej miere samotný amoxycilín, v Prešove bol tento pomer opačný. Znížila sa predovšetkým terapia ampilicilínom, dôvodom bolo ukončenie výroby ampilicilínu v perorálnej forme v prvom polroku 2001 (12).

Použitie cefalosporínov 2. generácie sa odporúčalo v metodickom liste z roku 2000

pri neadekvátnej odpovedi na indikované antibiotikum v iniciálnej liečbe po 48–72 hodinách po dobu 5 dní (6). Podiel druho-generačného cefuroxim axetilu na liečbe akútnej tonzilitídy v roku 2001 môže zodpovedať používaniu antibiotika v druhej línii. V poslednom sledovanom období podiel cefalosporínov II. generácie vzrástol, pretože sa môžu používať ako alternatívne lieky k liečbe V-penicilínom (7).

Lekári v sledovaných regiónoch predpisovali každoročne aj cefalosporíny tretej generácie na liečbu tonzilitídy ako lieky prvej voľby. Tento postup nie je racionálny a vedie k nárastu rezistencie a zvyšovaniu finančnej náročnosti liečby (13).

Makrolidové antibiotiká boli v liečbe akútnej tonzilitídy často predpisované, preskripcia tejto skupiny antibiotík sa v priebehu štyroch rokov zvyšovala a neodpovedala počtu pacientov alergických na beta-laktámové antibiotiká. Je potrebné zdôrazniť, že predovšetkým v Bratislave sa zvyšuje preskripcia novších makrolidových antibiotík azitromycínu a klaritromycínu. Zbytočná preskripcia makrolidových antibiotík by mohla mať súvislosť so zvýšenou rezistenciou *Streptococcus pyogenes* na tieto antibiotiká, ktorá je obzvlášť

vysoká v Prešove. V poslednom sledovanom roku 2002 sa zistila v Prešove 51,8% rezistencia *S. pyogenes* na makrolidové antibiotiká, v Bratislave bola 13,7% (3, 14, 15).

Tetracyklíny sú v iniciálnej liečbe akútnej tonzilitídy kontraindikované a pre časté nežiaduce účinky by sa nemali v tejto indikácii používať (5). Napriek tomu sa doxycyklín predpisoval vo všetkých analyzovaných rokoch. Analýza terapie akútnej tonzilitídy potvrdila aj preskripciu ciprofloxacínu a ofloxacínu v tejto indikácii. Použitie chinolónov v liečbe akútnej tonzilitídy je neracionálne z dôvodu ich neúčinnosti (5, 16). Streptokoky sú rezistentné na sulfonamidy, preto bola v porovnávaných obdobiach ich preskripcia neopodstatnená.

Výsledky analýzy preskripcie antibiotík v terapii akútnej tonzilitídy poukazujú na to, že v prvom polroku 2002 bolo v Bratislave racionálne liečených 64,5% pacientov a v Prešove 60,9% pacientov (tabuľka 2). Žiada sa ale poznamenať, že toto číslo zahŕňa aj celú preskripciu makrolidových antibiotík a predpoklad, že všetci pacienti liečení týmito antibiotikami boli alergickí na beta-laktámové antibiotiká.

Naše výsledky poukazujú na to, že podiel racionálne liečených pacientov je stále veľmi nízky. Možno konštatovať, že v rozpätí štyroch rokov sa preskripcia antibiotík v liečbe akútnej tonzilitídy v Bratislave ani v Prešove výrazne nezlepšila aj napriek opätovnému vydaniu metodických pokynov a zásad pre racionálnu liečbu akútnej tonzilitídy.

Literatúra

- Pichichero ME. Group A beta – hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev* 1998; 19: 291–302.
- Foltán V, Švec P. Realizácia antibiotickej politiky v praxi. *Slovakofarma Rev* 2001; XI: 70–72.
- Langšádl L, Lišková A. Rezistencia významných patogénov akútnych infekcií dýchacích ciest v komunite Slovenskej republiky. *Antibiotiká a rezistencia* 2002; 1: 32–36.
- Lišková A, Benčatová A, Dubajová V, et al. Stav in vitro citlivosti najčastejších bakteriálnych respiračných patogénov v roku 2002. *Acta chemother* 2004; 13: 13–16.
- Bálint O. Antibiotická liečba akútnych nákaz horných dýchacích ciest a priedušiek. *Metodický list Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku MZ SR*, č. 4, 1998. *Liek Bull* 1998; 7: 1–4.
- Krištúfek P. Metodický list racionálnej farmakoterapie – Akútne respiračné infekcie. *ML Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky*. Herba, Bratislava, 2000; 12: 1–4.
- Mediforum. Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií. 3. prepracované a doplnené vydanie. *Acta chemother* 2001; 10: 1–32.
- Krčméry V, Hájková M. Krátkodobé terapeutické postupy v liečbe respiračných infekcií. *Med monitor* 2000; 1: 32–34.
- Bálint O. Problémy antibiotickej politiky v ambulantnej praxi. *Med monitor* 1998; 5: 21–23.
- Michalovičová M, Kriška M, Biss B. Analýza preskripcie antibiotík pri tonsillitis acuta. *Zdrav nov*, 1999; 4: 8.
- Langšádl L. Ktoré sú najčastejšie patogény respiračného traktu a čo o nich vieme? (Prehľad). *Acta chemother* 2001; 10: 4–5.
- Wawruch M, Božeková L, Hudec R, Kriška M. Antibiotiká v ambulantnej praxi na Slovensku v rokoch 1999–2001. *Čes slov Farm* 2003; 52: 166–170.
- Jarčuška P, Hügecová D, Schrétter I, Jakab A, Jarčušková M, Adamkovičová E. Použitie cefadroxilu v liečbe akútnej tonzilitídy u detí. *Acta chemother* 2000; 9: 39–43.
- Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azitromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S129–134.
- Tarlow MJ. Macrolides in the management of streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 444–448.
- Krčméry V, ed. *Manuál antimikrobiálnej chemoterapie*. Martin: Osveta, 1998: 277.