

SPOTŘEBA ANTIMIKROBIK VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ V ČR:

DETAILNÍ SROVNÁNÍ SPOTŘEB ANTIMIKROBIK

2010 - 2015

Lucie Pokludová

Lenka Koutecká

Dalibor Dorn

Jana Wojtylová

Alfred Hera

Jiří Bureš

Úvod

Kompetentní autorita v oblasti veterinárních léčiv, ÚSKVBL, si je dlouhodobě vědoma významu sledování spotřeb veterinárních léčivých přípravků v kontextu celonárodní lékové politiky. Proto již v roce 2000 začala ve spolupráci s dotčenými subjekty budovat systém sledování prodeje veterinárních léčivých přípravků, který je stabilně a robustně nastaven od roku 2003.

V souvislosti s aktuálností řešení problematiky rezistence k antimikrobikům narůstá zejména v poslední dekádě tlak na sledování spotřeb antimikrobik. V rámci veterinární oblasti existuje systém sledování prodeje antimikrobik na evropské úrovni, jehož byla ČR spoluzakladatelem a při svém předsednictví EU v roce 2009, se zasadila o položení základů pro harmonizované sledování dat o prodejích antimikrobik. V rámci programu ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobials Consumption (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp) v období 7 let narůstal počet států Evropy, které byly schopny poskytnout do projektu konsolidovaná data. ČR se stabilním systémem sledování prodeje poskytuje validní data do systému od jeho počátků. V současné době se na úrovni EU diskutuje v rámci návrhu nařízení o VLP, jak do budoucna systémy sběru dat týkajících se používání a prodeje antimikrobik nastavit. V této souvislosti by bylo vhodné uvést, že ČR chce jít cestou, která bude nákladově efektivní a nabídne možnost nastavení národních opatření ke zvýšení racionalizace používání antimikrobik, které by ve výsledku spolu s dalšími opatřeními přispělo k minimalizaci rizik spojených s rezistencí k antimikrobikům.

Ve světovém měřítku bylo zahájeno sledování údajů o prodejích veterinárních antimikrobik v rámci projektu vedeného OIE (OIE annual data collection on the use of antimicrobial agents in animals), jenž si v posledních 3 letech klade za cíl shromáždit a analyzovat data o spotřebách antimikrobik (včetně spotřeb antimikrobiálních látek používaných jako stimulatory růstu - což se prozatím stále děje v řadě zemí - mimo EU).

Na webu OIE (<http://www.oie.int/our-scientific-expertise/veterinary-products/antimicrobials/>) jsou k dispozici zprávy z prvních dvou fází projektu.

První fáze:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_antimicrobial_agents_Dec2016.pdf

Druhá fáze:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_2.pdf

ČR poskytuje do projektu data shodná s těmi publikovanými v rámci projektu ESVAC.

System sběru dat v ČR

Údaje o spotřebách předložené v této zprávě byly vypočteny z dat o objemech prodeje veterinárních léčivých přípravků (dále VLP) obsahujících antimikrobika od distributorů (resp. z výkazů jejich jednotlivých distribučních skladů) a o objemech zamíchaných medikovaných premixů výrobců medikovaných krmiv, kteří jsou schváleni v souladu se zákonem o léčivech v platném znění. V roce 2015 do systému poskytlo data, která jsou využita k vyčíslení spotřeb, celkem **140 subjektů (93 distributorů a 47 výrobců medikovaných krmiv)**. Jsou získávány údaje o prodeji jednotlivých balení všech VLP (která jsou identifikována pomocí kódů balení). V případě premixů jsou kompletována data o kvantitě konkrétního VLP (zde medikovaného premixu) zamíchaného do medikovaného krmiva určeného pro hospodářská zvířata. System sběru dat je stabilizovaný a jeho výhodou je, že se dostáváme na úroveň blízkou koncovému spotřebiteli. Nevýhodou zůstává skutečnost, že bez získání dalších údajů nelze přesně stratifikovat prodeje VLP na jednotlivé druhy zvířat, kterým byla léčiva finálně podána (lze pouze získat kvalifikované odhady takové stratifikace).

Sledování spotřeb (prodeje) - změny systému používaného v ČR v čase

V ČR je zaveden systém sledování prodeje VLP od roku 2000. Nicméně od roku 2003 byl vytvořen standardizovaný a ustálený systém, na základě kterého byly získané záznamy analyzovány a vybraná data (zejména spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin) publikována. S ohledem na specifickou lékovou formu, způsob podání a získávání dat o finálních spotřebách byla mimo celkových objemů antimikrobik zvláštní pozornost věnována i datům pro medikované premixy. Předkládané údaje o spotřebě antimikrobik zachovávají v základních principech systém sledování prodeje a navazují na předchozí léta tak, aby bylo možno validně hodnotit trendy.

S ohledem na zavedení systému sledování v rámci mezinárodního programu ESVAC jsou v této publikaci uveřejněna data o spotřebách antimikrobik a okomentovány trendy za léta 2010 - 2015 v poněkud detailnějším rozkladu.¹

Spotřeby antimikrobik, které byly uveřejňovány na národní úrovni do roku 2010 zahrnovaly všechny VLP s obsahem účinných látek antimikrobní povahy (tedy i otologika, dermatologika a přípravky pro lokální použití) a to na rozdíl od systému ESVAC, který tyto skupiny do svých přehledů nezahrnuje. Tyto výše specifikované skupiny představují, co do celkového hmotnostního objemu, zanedbatelnou část celkových spotřeb kolísající v letech 2010 - 2015 v rozmezí 0,2 - 0,3 % celkových hmotnostních objemů léčivých látek. Proto se domníváme, že fakt, že nadále nejsou tato data zahrnuta na národní úrovni do celkových publikovaných přehledů, nesnižuje zásadním způsobem porovnatelnost v rámci sledování dlouhodobých trendů celkových spotřeb. Data o spotřebách VLP ze skupin otologik, dermatologik a VLP pro lokální použití, která nejsou v tomto přehledu zahrnuta a nejsou obsažena ani ve zprávách ESVAC, jsou i nadále sbírána a v případě odborné potřeby mohou být i hlouběji analyzována. Nejedná se tedy o posun ke ztrátě informací.

Rovněž je při této příležitosti vhodné sdělit, že jsou ústavu k dispozici data o prodeji všech VLP registrovaných v ČR a je možné je v případě potřeby podrobit odborné analýze.

Při srovnávání trendů v čase je potřebné vzít v úvahu, že v dřívějším systému sledování spotřeb byla u mnohých substancí uplatňována mírně odlišná pravidla pro vyjadřování množství léčivých látek (přepočty solí, esterů, koeficienty převodů mezinárodních jednotek na mg a další specifické záležitosti), která ve výsledku v jistém, byť limitovaném, rozsahu ovlivňují celková čísla vycházející ze statistik. Na tento fakt upozornujeme, protože přímé porovnání s daty publikovanými na národní úrovni co do vývojových trendů v předchozích letech (do roku 2009) bude vykazovat určité rozdíly, v řádu do jednotek procent, nikoliv v důsledku snížení či zvýšení spotřeb antimikrobik, ale v důsledku výše uvedených faktorů. Od roku 2013 navíc, v rámci harmonizace přístupu ke sběru dat a validace vstupních údajů pro systém ESVAC, jsou výsledné objemy v každém balení přepočteny tak, aby korespondovaly s údaji o síle přípravku uvedené na balení (a to i přesto, že ČR se snažila prosadit myšlenku, že by měla být data reportována v přepočtu na „bázi“ léčivé látky tak, aby bylo možno validně srovnávat mezi různými solemi a estery, dále meziročně, anebo při přejmenování VLP, kde bude nově vyjádřena síla jiným způsobem než v předchozím období).

Komentář k interpretaci dat

V rámci komplexního chápání statistik o prodeji VLP a spotřebách antimikrobik je nutno zdůraznit, že tato data je potřeba interpretovat obezřetně a využít je spíše jako východisko pro další hlubší analýzy, kde jeden z podstatných faktorů je zohlednění vývoje populací ošetřovaných hospodářských i společenských zvířat. Na tomto místě by bylo vhodné uvést informaci, že data za ČR, která jsou hlášena do projektu ESVAC, jsou dále zpracována (odečtení spotřeb lékových forem tablet, která je spotřebována nepotravinovými zvířaty) a následně korigována na populaci hospodářských zvířat (tzv. PCU). Taková data pak umožní vztáhnout spotřeby v hmotnostních objemech na populaci zvířat hospodářských a v případě dostupnosti validních dat o celkovém počtu koček a psů (jímž se může dostat veterinárního ošetření) i na data o populacích těchto druhů zvířat.

Stran srovnávání dat je potřebné vždy zvažovat účel a výstupy takových srovnání. Pokud se soustředíme na farmakologické skupiny antimikrobik a místo, jaké zaujímají v celkových objemech spotřeb, je vhodné hodnotit spotřeby z pohledu hmotnostních objemů, kdy jsou tato data přínosná zejména z pohledu možné zátěže pro životní prostředí. Je však nutno vzít v úvahu, že část či většina léčivé látky (u různých látek se poměry liší), která byla podána zvířeti, podléhá metabolizaci a že následně jsou vyloučeny buď mikrobiologicky stále aktivní metabolity, nebo částečně i původní látka, či metabolity inaktivní. Riziko zátěže pro životní prostředí je nutno zvažovat i s ohledem např. na možnosti biodegradability, či naopak akumulace v prostředí. Navíc rovněž část prodaných balení může zůstat nespotebována a být následně „neškodně likvidována“.

Musíme rovněž důrazně připomenout, že je vhodné se vyhnout jednoduchým srovnáním, neboť jednotlivá antimikrobika mají různá dávkovací schémata (tj. x mg léčivé látky/kg živé hmotnosti), a tak se z údajů o celkových spotřebách nedá jednoduchou aritmetikou přesně vyjádřit frekvence podání, či expozice zvířat určitým druhům látek a je obtížné vyčíslit, která antimikrobika jsou tzv. nejčastěji podávána.

Současný systém sledování neumožňuje zcela přesnou stratifikaci spotřeb podle cílových druhů zvířat a to zejména s ohledem na skutečnost, že řada přípravků je registrována pro více

cílových druhů současně a bylo by velmi náročné přesnou spotřebu na úrovni celé ČR dosledovat. Proto je třeba zdůraznit, že tato data nemají výpovědní hodnotu ve smyslu **expozice populace** (jednotlivých druhů či produkčních kategorií) **zvířat** chovaných na území ČR v daném časovém období **léčebným zásahům** veterinárními léčivými přípravky s obsahem antibiotik, chemoterapeutik a antiparazitik. Zavedení systému podrobného sledování by vyžadovalo velké finanční, expertní i časové investice všech zúčastněných subjektů, ale do budoucna to bude zejména z důvodů racionalizace používání antimikrobik potřebné.

Je však nutno zvažovat spíše vývoj a implementaci systémů na úrovni produkčních jednotek (hospodářství), které umožní sledovat celkovou spotřebu VLP (nejen antimikrobika, ale např. i vakcíny, NSAID, antiparazitika a další) tak, aby bylo možno vhodně řídit zacházení s léčivý v návaznosti na:

- zdravotní stav zvířat,
- indikace, kdy byly léky použity,
- stav citlivosti a rezistence k antimikrobikům u patogenů vyvolávající onemocnění zvířat včetně zohlednění dopadů AMR či přenosu genů rezistence z pohledu veřejného zdraví,
- počty a produkční kategorie ošetřených zvířat,
- řízení rizik pro životní prostředí.

Do budoucna by systém sledování používání na úrovni produkčních jednotek rovněž mohl představovat nástroj napomáhající vytváření chovů se sníženým používáním antimikrobik nebo nepoužíváním antimikrobik s kritickým významem pro humánní medicínu, při udržení dobrého zdravotního a produkčního stavu zvířat vedoucího k udržitelné, zdravotně nezávadné a kvalitativně lepší úrovni produkce potravin.

Data o celkových spotřebách by v širším měřítku měla napomoci sestavit vhodnou lékovou politiku státu, zatímco data o používání na hospodářstvích spolu s dalšími informacemi (např. o výskytu původců onemocnění a jejich citlivosti k antimikrobikům a vývoji rezistence, spolu se sledováním dalších vhodných ukazatelů stran zdravotního i produkčního stavu chovu) by měla sloužit k racionalizaci léčby všemi VLP s důrazem na obezřetné používání antimikrobik.

Komentář k veřejné dostupnosti vybraných dat

Ze vstupních detailních dat, která má Ústav k dispozici, můžeme generovat kvalifikované odhady, které nám umožní určitou specifikaci dat např. s ohledem na cílové druhy zvířat. V rámci mantinelů daných ochranou vstupních dat jsme rovněž schopni, v případě potřeby inspekčního oddělení či externích subjektů (MZe, SVS, Univerzitní pracoviště), uskutečnit podrobnější analýzy nasbíraných dat - neboť data jsou archivována a lze je dále odborně analyzovat.

Ústav publikuje data o spotřebách antimikrobních látek a antiparazitik kumulovaně a množství léčivých látek souhrnně tak, aby byly respektovány chráněné zájmy účastníků regulace.

Data jsou vždy publikována v souladu s pravidly ESVAC² a níže uvedenými národními pravidly.

Ústav respektuje omezení, která pro poskytování dat stanoví zákon č. 106/1999 Sb., v platném znění. To se týká například omezení pro poskytování informací, které mají povahu obchodního tajemství (viz § 9 zákona 106/1999 Sb. a příslušná ustanovení nového občanského zákoníku).

Při uvolňování dat pro potřeby externích subjektů uplatňujeme pravidla nerozkrývání detailních dat o jednotlivých VLP.

Třetím stranám můžeme poskytnout vždy pouze kumulovaná data, kdy nerozkrýváme prodeje jednotlivých VLP a balení. Data, která by umožnila prodeje jednotlivých VLP odvodit, jsou neveřejná a neposkytujeme je. Abychom mohli poskytnout detailnější data k jednotlivým léčivým látkám a/nebo lékovým formám, musí být splněna minimálně podmínka, že v rámci jednotlivé léčivé látky/farmakologické skupiny/lékové formy musejí být v daném reportovaném období registrovány alespoň 3 VLP různých držitelů registrace a že z těchto dat nelze odvodit prodej individuálních VLP (např. v jiných lékových formách, pro kterou není informace vyžádána), což nelze u všech léčivých látek vždy splnit.

Kumulace v rámci farmakologické skupiny znamená, že standardně reportujeme data např. pro skupinu tetracykliny (tedy souhrnně data získaná z VLP obsahujících tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin a doxycyklin). Při splnění výše uvedených podmínek však můžeme poskytnout i komentáře k jednotlivým látkám (viz níže).

Neposkytujeme data, která by mohla sloužit k marketingovým nebo komerčním záměrům (prodeje jednotlivých VLP, nebo data, ze kterých by se prodeje jednotlivých VLP daly odvodit), ale v těch případech, kdy to pravidla umožňují, se snažíme poskytnout data např. s ohledem na sledování rezistence k antimikrobikům nebo zátěže pro životní prostředí.

Získané výsledky

Konkrétní údaje jsou uváděny v přehledných tabulkách (1 - 7) a grafech (1 - 3).

Trendy, které jsou patrné v rámci sledování spotřeb v hmotnostním měřítku, jsou jednoznačně číselně a graficky vyjádřeny v Tabulce 1 a Grafu 1 a vztahují se k nim následující komentáře:

Srovnání období 2010 (71,64 tun antimikrobik) a 2015 (48,99 tun antimikrobik) se vyznačuje poklesem v absolutním objemu o 31,6 %, při korekci na populace zvířat (mg/PCU) se jedná o pokles o 27,8 % (Tabulky 2 a 3)

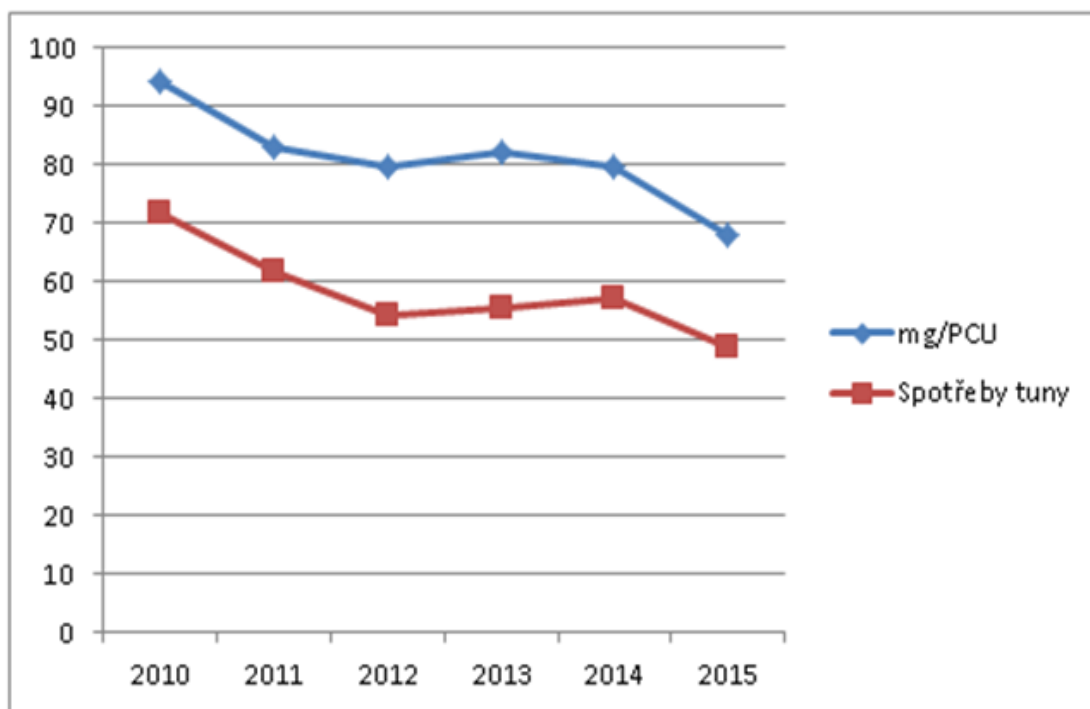
Tabulka 1:

Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2010 - 2015: korekce na populace hospodářských zvířat (mg/PCU), hmotnostní objemy (tuny).

| Rok | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Spotřeby (mg/PCU) | 94,34 | 83,04 | 79,75 | 82,23 | 79,55 | 68,09 |
| (tuny) | 71,64 | 61,64 | 54,36 | 55,50 | 57,07 | 48,99 |

Graf 1:

Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2010 - 2015: korekce na populace hospodářských zvířat (mg/PCU), hmotnostní objemy (tuny).



Graf 1: slouží k vyjádření určité korelace hmotnostních objemů a objemů korigovaných na populace zvířat, kde je z křivky mg/PCU patno, že pokles spotřeb není primárně determinován poklesem populací zvířat, ale že skutečně došlo ke snížení používání.

Celkově lze pozorovat klesající trend, nicméně v období 2012 a 2014 byl zaznamenán mírný vzestup v absolutním objemu o téměř 5 %, následoval výrazný pokles o 14 % (meziročně 2014 - 2015) - Tabulka 2.

Tabulka 2: Meziroční srovnání (%) trendů spotřeb v tunách.

| Spotřeba v tunách srovnání mezi roky | pokles (-)/nárůst(+) |
|---|----------------------|
| 2010 - 2011 | 13,9% (-) |
| 2011 - 2012 | 11,8% (-) |
| 2012 - 2013 | 2,1% (+) |
| 2013 - 2014 | 2,8% (+) |
| 2014 - 2015 | 14,1% (-) |
| 2010 - 2015 | 31,6% (-) |

Do trendů, kde jsou spotřeby vztaženy k populacím hospodářských zvířat, se promítá i stav populací zvířat chovaných či porážených v daném období (Tabulka 3).

Tabulka 3:

Meziroční srovnání (%) trendů spotřeb zkorigované na populaci zvířat produkujících potraviny - mg/PCU.

| Spotřeby v mg/PCU srovnání mezi roky | pokles (-)/nárůst(+) |
|---|----------------------|
| 2010 - 2011 | 11,9% (-) |
| 2011 - 2012 | 3,3% (-) |
| 2012 - 2013 | 3,0% (+) |
| 2013 - 2014 | 1,7% (+) |
| 2014 - 2015 | 14,4% (-) |
| 2010 - 2015 | 27,8% (-) |

Také druhy nejčastěji používaných skupin antimikrobik mají svoji vypovídací hodnotu. V ČR zůstává po dlouhá léta stabilní tzv. skupina „top 3“ s největší spotřebou (2010 - 2015). Obsahuje tetracykliny, peniciliny a sulfonamidy (Tabulka 4). Tyto 3 skupiny se v roce 2015 podílely ze 75,5 % na celkových spotřebách všech antimikrobik v hmotnostních objemech. Nicméně i spotřeba ve skupině tetracyklinů a sulfonamidů klesá. ČR patří mezi země, kde je dlouhodobě nejvyšší spotřeba tetracyklinů a vysoká spotřeba sulfonamidů používaných v lékových formách k medikaci skupin zvířat, na rozdíl od zemí severovýchodních (SE, NO, FI), kde převažují spotřeby úzkospektrých penicilinů s výrazným trendem individualizace léčby (vysoký podíl injekčně podávaných antimikrobik). Fakt dlouhodobé vysoké spotřeby tetracyklinů a sulfonamidů se určitým způsobem promítá rovněž do profilů rezistence bakterií (komensálních i patogenních), kde jsou často zjišťovány různé typy genů *tet* a *sul* kódujících rezistenci k antibiotikům těchto skupin.

Tabulka 4:

Trendy ve spotřebách tetracyklinů, penicilinů, sulfonamidů, ČR, 2010 - 2015 (kg).

| Skupina antimikrobik | 2010 [kg] | 2011 [kg] | 2012 [kg] | 2013 [kg] | 2014 [kg] | 2015 [kg] |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Tetracykliny ^a | 28206,58 | 28006,53 | 20018,10 | 19302,82 | 19999,52 | 16862,10 |
| Peniciliny ^b | 17766,90 | 12166,56 | 12653,13 | 14132,42 | 13589,16 | 12691,95 |
| Sulfonamidy ^c | 10279,18 | 9728,51 | 8620,64 | 9308,82 | 9122,54 | 7436,34 |

^atetracykliny (tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, doxycyklin)

^bpeniciliny celkově (citlivé i rezistentní k beta-laktamázám, s rozšířeným spektrem účinku – zde včetně amoxicilinu z VLP obsahujících kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová)

^csulfonamidy celkově (u sulfonamidů potencovaných - zde včetně sulfonamidu z VLP obsahujících kombinace sulfonamid/trimethoprim).

V rámci skupin makrolidů, diterpenů (pleuromutilinů) a aminoglykosidů (včetně aminocyclitolu spektinomycinu) ve sledovaném období 2010 - 2015 objemy spotřeb kolísají a nevykazují trvale se snižující trend (Tabulka 5). I v této skupině tvoří hlavní část objemů spotřeb VLP v lékových formách určených k medikaci skupin zvířat.

Tabulka 5:

Trendy ve spotřebách diterpenů, makrolidů a aminoglykosidů, ČR, 2010 - 2015 (kg).

| Skupina antimikrobik | 2010 [kg] | 2011 [kg] | 2012 [kg] | 2013 [kg] | 2014 [kg] | 2015 [kg] |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Diterpeny ^a | 4276,80 | 2806,89 | 3156,92 | 2737,45 | 3379,77 | 2745,19 |
| Makrolidy ^b | 4007,50 | 2475,29 | 3855,98 | 2622,17 | 4108,68 | 2684,20 |
| Aminoglykosidy ^c | 2439,16 | 2325,52 | 1745,45 | 2430,50 | 1651,58 | 1829,62 |

^a diterpeny (tj. pleuromutiliny - tiamulin, valnemulin)^b makrolidy a příbuzné látky (erytromycin, gamithromycin, spiramycin, tildipirosin, tilmikosin, tulathromycin, tylosin, tylvalosin)^c aminoglykosidy a příbuzné látky (apramycin, dihydrostreptomycin, framycetin, gentamicin, kanamycin, neomycin, streptomycin a spektinomycin)

Z analýz spotřeb je zřejmé, že největší objemy jsou spotřebovávány pro hromadnou či skupinovou medikaci. Z lékových forem VLP jsou tedy v této skupině zastoupeny premixy, perorální prášky (pro medikaci krmiva individuálních zvířat, či malých skupin), perorální prášky a koncentráty pro přípravu perorálních roztoků a zvířatům jsou antimikrobika podávána ve formě medikovaných krmných směsí či ve formě medikované pitné vody.

Z celkových spotřeb v roce 2015 v ČR činila spotřeba premixů 17,4 %, perorálních prášků 26 % a prášků či koncentrátů, které jsou finálně použity k medikaci pitné vody, 40,5 %. Sumárně tedy VLP určené k hromadné medikaci/medikaci skupin zvířat tvořily 84 % celkových spotřeb veterinárních antimikrobik.

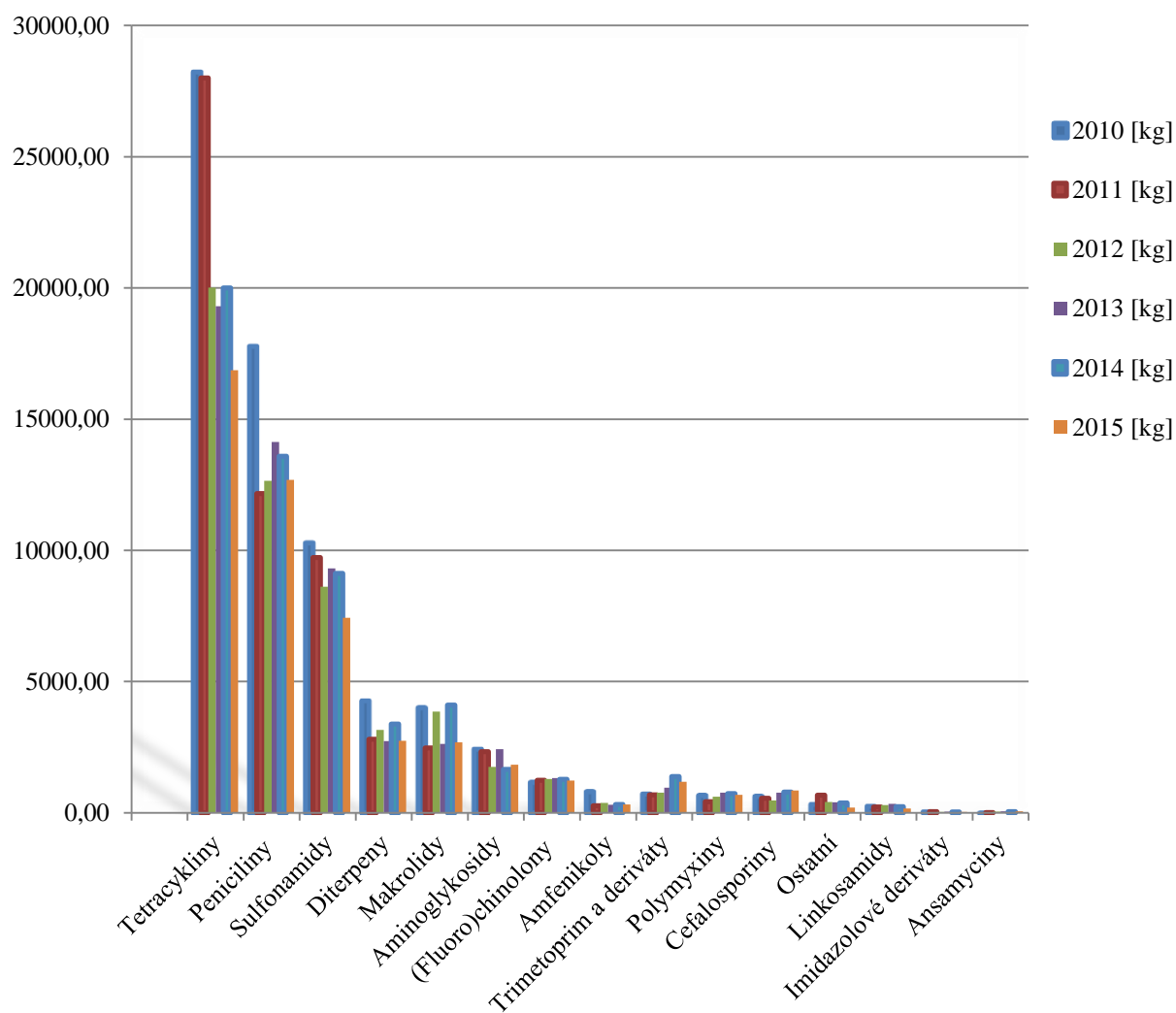
Tabulka 6:

Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2015 (kilogramy).

| Skupina antimikrobik | 2010 [kg] | 2011 [kg] | 2012 [kg] | 2013 [kg] | 2014 [kg] | 2015 [kg] |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Tetracykliny | 28 206,58 | 28 006,53 | 20 018,10 | 19 302,82 | 19 999,52 | 16 862,10 |
| Peniciliny | 17 766,90 | 12 166,56 | 12 653,13 | 14 132,42 | 13 589,16 | 12 691,95 |
| Sulfonamidy | 10 279,18 | 9 728,51 | 8 620,64 | 9 308,82 | 9 122,54 | 7 436,34 |
| Diterpeny | 4 276,80 | 2 806,89 | 3 156,92 | 2 737,45 | 3 379,77 | 2 745,19 |
| Makrolidy | 4 007,50 | 2 475,29 | 3 855,98 | 2 622,17 | 4 108,68 | 2 684,20 |
| Aminoglykosidy | 2 439,16 | 2 325,52 | 1 745,45 | 2 430,50 | 1 651,58 | 1 829,62 |
| (Fluoro)chinolony | 1 174,07 | 1 244,50 | 1 294,22 | 1 320,91 | 1 277,15 | 1 235,40 |
| Amfenikoly | 815,53 | 274,62 | 377,06 | 312,04 | 324,08 | 324,10 |
| Trimetoprim a deriváty | 738,48 | 690,28 | 764,59 | 958,77 | 1 384,52 | 1 183,11 |
| Polymyxiny | 673,53 | 421,71 | 615,99 | 769,32 | 736,50 | 690,84 |
| Cefalosporiny | 633,55 | 557,32 | 472,71 | 766,47 | 797,54 | 849,50 |
| Ostatní | 326,60 | 674,50 | 410,32 | 397,87 | 377,37 | 196,76 |
| Linkosamidy | 254,62 | 226,21 | 299,94 | 343,80 | 235,13 | 169,50 |
| Imidazolové deriváty | 41,04 | 41,63 | 33,39 | 43,72 | 39,40 | 39,25 |
| Ansamyciny | 2,88 | 4,43 | 42,50 | 54,41 | 49,09 | 52,10 |
| CELKEM | 71 636,42 | 61 644,50 | 54 360,95 | 55 497,63 | 57 072,02 | 48 989,96 |

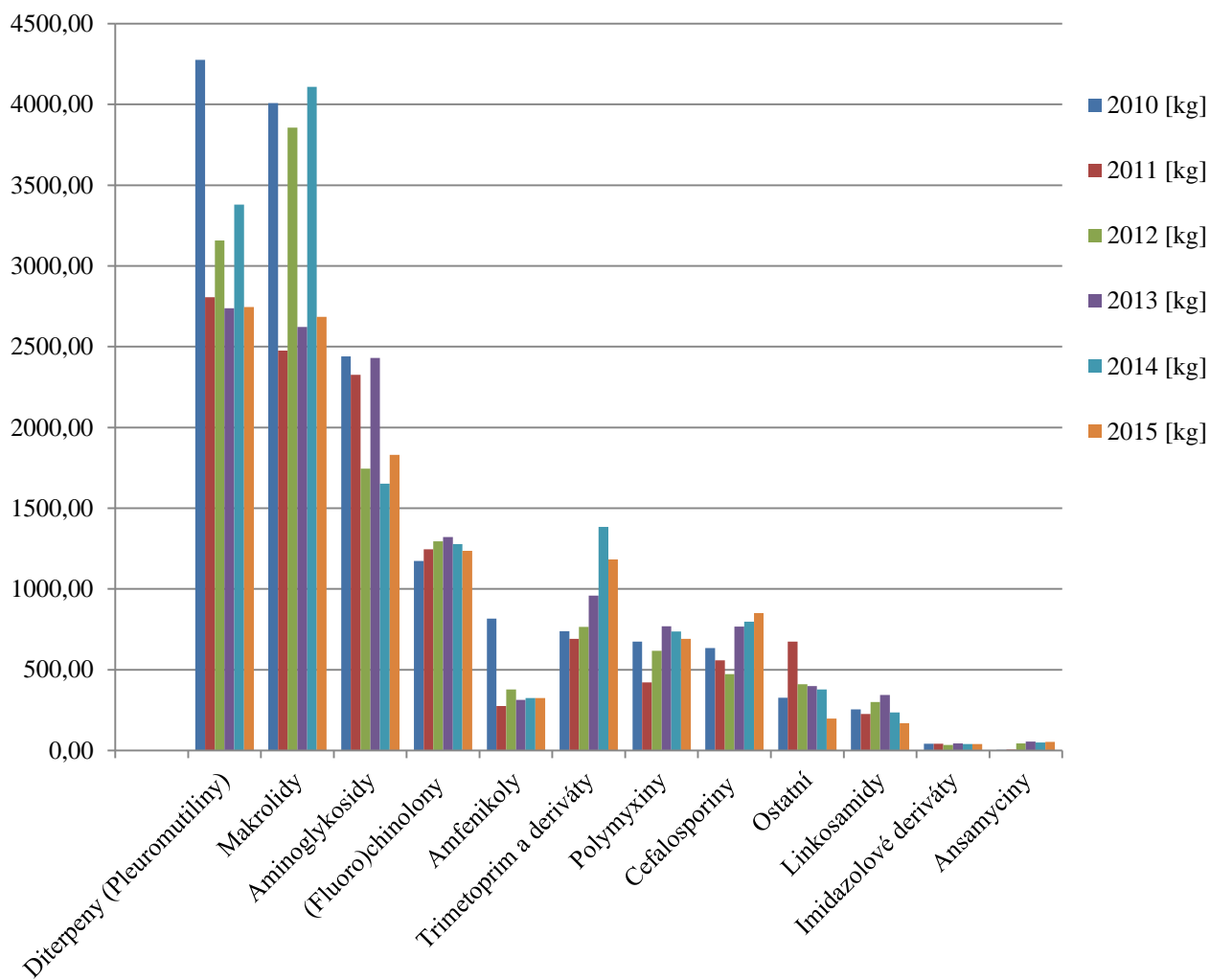
Graf 2:

Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2015 (kilogramy).

Spotřeba antimikrobik - porovnání let 2010 - 2015 [kilogramy]

Graf 3:

Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP: detail spotřeb pro skupiny s objemy spotřeb pod 5000 kg/ročně - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2015 (kilogramy).

Detail trendů ATM se spotřebou pod 5000 kg

Analýza farmakologických skupin s nejvyššími objemy spotřeb

Při podrobnější analýze skupiny **tetracyklinů** nejvíce zastoupené v rámci objemů prodeje a tedy i spotřeb lze pro rok 2015 a celkově v trendech od roku 2010 sumarizovat:

- Perorálně podávané tetracykliny v lékových formách pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat (prášky a premixy) tvoří 78,5 % spotřeb tetracyklinů.
- Nejvyšší objemy dlouhodobě vykazoval chlortetracyklin (přibližně 70 % celkového objemu prodeje perorálních tetracyklinů pro hromadnou medikaci/medikaci skupin).
- Při posouzení rozložení spotřeb v rámci portfolia tetracyklinů je ale nutno vzít v úvahu fakt, že dávka na kg živé hmotnosti ošetřovaného zvířete je u vybraných VLP obsahujících chlortetracyklin nebo oxytetracyklin až čtyřnásobně vyšší v porovnání např. s doxycyklinem, jehož spotřeba i používání v terapii onemocnění zvířat v posledních letech stoupá (v roce 2015 již tvořila téměř 24 % objemu spotřebovaných perorálních tetracyklinů pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat). Takže i údaj o poklesu používání v rámci skupiny tetracyklinů o 40 % v rozmezí let 2010 - 2015 je nutno brát se zřetelem k výše uvedeným skutečnostem.
- Doxycyklin, který je možno pro jeho farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti podat v nižší dávce na kg živé hmotnosti zvířat než starší tetracykliny tak v roce 2015 tvořil již 24 % objemů perorálních tetracyklinů (pro srovnání v roce 2011 to bylo > 10 %) a zatímco v roce 2011 zaujímal doxycyklin společnou pozici s oxytetracyklinem, spotřeba oxytetracyklinu trvale klesá (pokles spotřeb VLP s OTC na 5 % perorálně podávaných tetracyklinů v roce 2015).
- Původní molekula tetracyklinu tvoří jen minimální část celkových objemů spotřeb v rámci tetracyklinové skupiny.
- Pro interpretaci těchto dat ve smyslu expozice cílových zvířat dávkám tetracyklinových antibiotik musíme provést ještě kalkulaci dávek, doby podání a exponovaných druhů zvířat, abychom získali informaci, jak často a v jaké míře jsou jednotlivé druhy zvířat těmito antimikrobikům vystaveny. I bez tohoto výpočtu je zřejmé, že tetracykliny jako skupina ve všech dostupných lékových formách tvořily v roce 2015 34 % celkových spotřeb antimikrobik v ČR. Vzhledem k relativně vysoké prevalenci rezistence k tetracyklinu a doxycyklinu a výskytu ko-rezistence k dalším skupinám antimikrobik u cílových patogenů prokázané *in vitro* je nutno zvážit,³ zda podání antimikrobik této skupiny v tak rozsáhlém měřítku má své skutečné medicínské opodstatnění, či zda naprostá většina těchto podání není spíše „rutinní prevencí“ onemocnění.

Při detailním pohledu na skupinu **penicilinových** antibiotik lze shrnout:

- Na celkových spotřebách penicilinových antibiotik se podílejí z 11 % peniciliny citlivé k beta-laktamázám (především benzylpenicilin, dále fenoxypenicilin a peneticilin), 3,5 % peniciliny rezistentní k penicilinázám (kloxacin, dikloxacin, nafcilin), největší část - 82,7 % - je tvořena peniciliny s rozšířeným spektrem (zde především amoxicilin a v malém

rozsahu i ampicilin) a 2,8 % pak amoxicilinová složka v rámci kombinací s kyselinou klavulanovou.

- Hlavním zástupcem, co se týká absolutních objemů, je amoxicilin (v roce 2015 84 % celkového objemu penicilinů), který patří mezi peniciliny s rozšířeným spektrem účinku do tzv. skupiny aminopenicilinů. Na spotřebovaných celkových hmotnostních objemech se nejvíce podílí lékové formy pro hromadnou či skupinovou medikaci, avšak významné jsou i spotřeby injekčních přípravků s obsahem této účinné látky.
- Je sledován rovněž objem spotřeb VLP s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová, kde je započítáván pouze amoxicilin jako účinná antimikrobní látka (další složka kyselina klavulanová funguje jako inhibitor beta-laktamázy a není do spotřeb vlastních antimikrobik započítána).
 - Nárůst byl zaznamenán ve spotřebě tablet (amoxicilin/kyselina klavulanová), kdy v roce 2010 tvořila cca 3 %, v roce 2015 pak 4,8 % z celkové spotřeby amoxicilinu, což svědčí o jejich stále rozsáhlejšímu používání v praxích malých zvířat. U lékové formy tablet však údaje o celkové spotřebě amoxicilinu v kombinaci s kyselinou klavulanovou mohou být zavádějící, neboť u této kombinace léčivých látek bývají veterinárními lékaři předepisovány humánní léčivé přípravky (HLP). Při této příležitosti je vhodné připomenout jiný poměr léčivých látek amoxicilinu a kyseliny klavulanové u VLP a HLP.
 - Spotřeba intramamárních VLP s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová se dlouhodobě pohybuje kolem 0,5 % z celkové spotřeby amoxicilinu (data 2010 - 2015).
- Druhým nejvíce zastoupeným penicilinovým antibiotikem je benzylpenicilin, jehož celkový hmotnostní objem je výrazně nižší než amoxicilinu (což je dáno převažující lékovou formou injekčních a intramamárních přípravků), ale jeho používání je stále velmi časté (včetně tradiční kombinace s aminoglykosidy v injekčních přípravcích).
- Další antibiotika řazená do penicilinové skupiny (ampicilin, kloxacilin, nafcilin, fenoxymetylpenicilin, peneticilin) netvoří vysoké procento v rámci objemů, ale jejich využívání v praxi je stále významné (zejména v rámci intramamárních přípravků, u vybraných i v perorální či injekční lékové formě).

Třetí významnou skupinou v celkových objemech jsou chemoterapeutika ze skupiny **sulfonamidů**:

- Zde je co do objemů nejvýznamnějším zástupcem sulfadimidin s podílem okolo 50 % na celkových objemech spotřeb sulfonamidů, následován skupinou zástupců - sulfametoxazol, sulfadiazin a sulfamerazin.
- Antimikrobika z této skupiny jsou významná nejen z pohledu terapie bakteriálních onemocnění, kde jsou využívána jako samostatné účinné látky či v kombinaci nejčastěji s trimethoprimem (jehož spotřeba je od roku 2010 zvláště také analyzována), ale jsou využívána pro své vlastnosti také jako antikocidika.

Další dvě skupiny antimikrobik **makrolidy** a **diterpeny** (pleuromutiliny) jsou v hmotnostních spotřebách oscilujících od 2500 do 4000 kg ročně, což je způsobeno opět především faktem, že jsou používány v hromadné či skupinové medikaci v lékových formách vodorozpustných prášků či premixů.

Skupina **aminoglykosidů** (zde započítán i spektinomycin) a **fluorochinolony** jsou posledními skupinami, jejichž spotřeby se pohybují v hmotnostních objemech nad hranicí jednoho tisíce kilogramů ročně.

Shrnutí k nejvíce používaným skupinám antimikrobik

U všech výše uvedených skupin antimikrobik jsou jejich vysoké spotřeby dány především používáním pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat. Bylo by vhodné zjistit přesně míru profylaktického používání těchto skupin, přičemž by měl být kladen důraz na postupné vyfázování profylaktického podávání (na což bude velký tlak i v rámci nové legislativy k VLP).

Z pohledu srovnání dat s publikacemi k AMR (zejména těch v rámci ČR) je nutné zdůraznit, že rezistence ke třem nejvíce spotřebovaným skupinám antimikrobik jsou prokázány nejen fenotypovými metodami, ale i molekulárními, kdy v genomu bakterií bývají často detekovány geny rezistence k tetracyklinům (*tet*), sulfonamidům (*sul*), k beta-laktamům (geny beta-laktamáz - *bla*).⁴⁻⁶ Tuto informaci potvrzuje rovněž zpráva EFSA,⁷ která uvádí, že v mnoha reportujících zemích Evropy byla prokázána vysoká prevalence rezistence k tetracyklinům, sulfamethoxazolu, trimethoprimu a ampicilinu u izolátů *E. coli* pocházejících z výkrmových prasat a telat do jednoho roku věku, přičemž častý výskyt rezistence k těmto látkám odráží intenzivní používání těchto léčiv v daných zemích po mnoho let. Geny kódující rezistenci k těmto výše uvedeným čtyřem antimikrobikům se také často společně vyskytují na stejném mobilním genetickém elementu (plazmidu), což je spojeno s ko-selekcí rezistence (Příklad: Ko-selekcce rezistence spočívá v udržování genů rezistence k nepříbuzným látkám na základě působení jedné z těchto nepříbuzných látek. Pokud bychom zcela přestali používat tetracykliny, ale pokračovali v používání některé ze zbývajících třech léčivých látek, společný výskyt genů rezistence ke všem 4 antimikrobikům na jednom mobilním genetickém elementu umožňuje udržování a přenášení i genu rezistence k tetracyklinům).⁶

Analýza spotřeb (skupin) antimikrobik s indikačním omezením

S ohledem na významnost skupin antimikrobik, pro něž platí tzv. indikační omezení, jsou detailně analyzována data o spotřebách v rámci těchto skupin, přestože s výjimkou fluorochinolonů není jejich podíl na celkových hmotnostních objemech vysoký.

Výsledky pro **cefalosporiny 3. a 4. generace** celkově i pro jednotlivé skupiny vykazují nárůst spotřeb v porovnání s rokem 2010 o téměř 10 %.

Skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace tvořily v roce 2015 dohromady již 51,5 % z objemových množství všech spotřebovaných cefalosporinů všech generací. Při srovnání s rokem 2010 (44 %) můžeme vysledovat posun k vyššímu používání cefalosporinů vyšších generací. Mělo by být vyvinuto úsilí, aby tento trend nepokračoval a aby se cefalosporiny 3. a 4. generace používaly zejména tam, kde léky tzv. první volby nezabírají. Data o rezistenci, např. u izolátů *Streptococcus suis* izolovaných z nemocných zvířat v rámci chovů prasat v ČR

např. ukazují velmi dobrou citlivost k základním penicilinům nebo amoxicilinu.³ Proto se jeví jako neodůvodněné podávat např. selatům injekční VLP obsahující ceftiofur při této indikaci. Obdobně by mělo být velmi dobře zváženo podávání látek z těchto skupin mléčnému skotu, kde jsou VLP ze skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace rovněž s ohledem na určité indikace nadužívány. Alarmující je, že předběžná data o používání těchto látek v roce 2016 ukazují na další nárůst jejich spotřeb.

Výsledky pro skupinu **chinolonů a fluorovaných chinolonů** ukazují na celkový nárůst spotřeb (2015 o 5 % v porovnání s rokem 2010). Narůstají zejména spotřeby fluorochinolonů (nárůst o 22 %) a zde pak zejména enrofloxacinu, ale i marbofloxacinu. Obdobně jako v předchozích letech je více než 60 % z celkové spotřeby enrofloxacinu spotřebováno u drůbeže dle podložených kvalifikovaných odhadů. Výše uvedené údaje je nutno vnímat zejména ve spojitosti se stavy drůbeže, které stále klesají (2010–2015: pokles o 14 %).⁸ Zvyšuje se však také spotřeba marbofloxacinu - na český trh nastoupilo několik nových generických přípravků obsahujících tuto účinnou látku. Na tomto místě je nutno uvést, že fluorochinolony patří mezi látky, u kterých je baktericidní účinek závislý na koncentraci účinné látky v místě infekce. Tato koncentrace musí být vyšší než je MIC cílového patogenního mikroorganismu, který vyvolal onemocnění. Pokud jsou tyto látky indikovaně použity (s podložením citlivosti cílového agens) je tedy zcela zásadní, aby byla dávka správně adjustována, na živou hmotnost zvířete a v případě VLP perorálně podávaných v pitné vodě i na aktuální příjem vody zvířaty. Z dat získaných v rámci monitoringu cílových patogenů prasat, skotu a kura, který probíhá od roku 2015 je rovněž zřejmé, že u řady izolátů nám již dnes laboratorní vyšetření indikují sníženou citlivost nebo rezistenci k enrofloxacinu.³ Nabízí se tedy otázka, jaká účinná látka zůstane k dispozici pro léčbu onemocnění drůbeže, pokud se bude zvyšovat procento rezistentních mikroorganismů k enrofloxacinu. Je třeba tedy věnovat maximální pozornost opatřením, která sníží potřebu použití těchto antimikrobik a v případě nutnosti jejich použití je potřeba v maximální míře kontrolovat nejen správnou výšku dávky, ale i další faktory, které mohou snižovat výsledný efekt léčby (znečištění napájecích zařízení, chemické inkompatibility vedoucí ke vzniku precipitátů apod.).

Přestože další dvě skupiny ansamyciny a vybrané aminoglykosidy (gentamicin a kanamycin) tvoří jen zlomek celkových spotřeb antimikrobik, u skupiny **aminoglykosidů** - při pohledu na jednotlivé substance - spotřeba gentamicinu i kanamycinu víceméně stagnují, u **ansamycinů** se spotřeba (která je k celkovým objemům veterinárních antimikrobik zanedbatelná) signifikantně zvýšila (2010 - 2015: nárůst o 95 %).

Shrnutí k antimikrobikům s indikačním omezením

Používání výše uvedených skupin antimikrobik s indikačním omezením by mělo být do budoucna výrazně sníženo.

U cefalosporinů 3. a 4. generace se jedná o léčivé látky, které mají schopnost selektovat nebezpečné profily rezistence (např. ESBL = beta-laktamázy s rozšířeným spektrem účinku, které hydrolyzují peniciliny, úzkospektré a širokospektré cefalosporiny i monobaktamy). Je potřebné si uvědomit důležitost skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace pro léčbu život ohrožujících infekcí lidí, a proto se naučit s těmito látkami velmi obezřetně zacházet v humánní i veterinární medicíně.

U fluorochinolonů je velmi nebezpečný fakt, že k nástupu rezistence může dojít již v průběhu léčby a že data z národního programu monitoringu rezistencí cílových patogenů v ČR indikují nárůst snížené citlivosti/rezistence. U těchto látek bude výrazné snížení frekvence jejich podávání ještě daleko obtížnější, neboť s ohledem na farmakokinetiku a možnost perorálního podání v pitné vodě se jedná o léčivou látku, která těžce hledá ekvivalent z pohledu klinického i z pohledu využití v rámci intenzivních chovů zvířat.

U cefalosporinů 3. a 4. generace i u fluorochinolonů je potřeba velmi intenzivně hledat preventivní nástroje, které budou minimalizovat použití těchto látek i při vědomí vyšší finanční náročnosti, která by však mohla být kompenzována tím, že v chovy, kde tyto látky nebudou používány, budou moci toto deklarovat jako přidanou hodnotu kvality jimi produkovaných zvířat a potravin s možností uplatnit požadavek na vyšší cenu potravin z těchto zvířat/chovů. Tato zodpovědná antibiotická politika v chovu může také přispět k zachování účinnosti těchto významných antibiotik pro další desetiletí.

Spotřeby medikovaných premixů

Co se týká spotřeby antimikrobik, antiparazitik a oxidu zinečnatého v lékové formě premix určené k zamíchání do krmných směsí došlo:

- v období 2010 - 2015 k výraznému poklesu celkových hmotnostních objemů spotřeb premixů obsahujících antimikrobika o 66 %,
- k meziročnímu poklesu (2014 - 2015) celkových objemů u všech reportovaných antibiotik (s výjimkou nárůstu spotřeb VLP - premixů obsahujících amfenikoly - konkrétně florfenikol a tetracykliny),
- k meziročnímu signifikantnímu poklesu (43 %) spotřeby u tzv. chemoterapeutik (dnes již pouze skupina sulfonamidů a trimethoprim),
- k meziročnímu poklesu objemů premixů s obsahem oxidu zinečnatého, kde pokračuje sestupný trend spotřeb od roku 2007.

Trend poklesů spotřeb medikovaných premixů koreluje s celkovým evropským trendem, kdy se spotřeba léčiv určených pro hromadnou/skupinovou medikaci spíše přesouvá do oblasti registrovaných veterinárních léčivých přípravků určených pro medikaci pitné vody a data v této kategorii je tedy opět nutno uvádět v celkovém kontextu spotřeb všech lékových forem, které lze použít k medikaci většího počtu zvířat.

Rovněž se na signifikantním dlouhodobém poklesu spotřeby této lékové formy podílí jistě také snížení počtu hospodářských zvířat - zejména prasat, ke kterému v posledních letech dochází ve větším měřítku.

Protože premixy stále patří mezi významnou složku celkových spotřeb antimikrobik a z důvodu, že je zde velmi významné profylaktické podání, které by do budoucna mělo být razantně minimalizováno, uvádíme v přehledu komentovaná data za delší období (než u celkových spotřeb) a tedy kontinuální přehled od roku 2008. Od roku 2010 jsou již vyjádřeny spotřeby v souladu s reportováním dat v programu ESVAC.

Tabulka 7:

Trendy spotřeb medikovaných premixů obsahujících antibiotika a chemoterapeutika ČR (2008 - 2015, kilogramy):

| | 2008 [kg] | 2009 [kg] | 2010 [kg] | 2011 [kg] | 2012 [kg] | 2013 [kg] | 2014 [kg] | 2015 [kg] |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Amfenikoly | 138,03 | 62,61 | 171,76 | 28,36 | 45,80 | 42,16 | 17,80 | 81,62 |
| Aminoglykosidy ² | 0,00 | 43,39 | 36,50 | 31,39 | 73,48 | 47,65 | 42,28 | 42,50 |
| Pleuromutiliny | 1 345,83 | 1 288,89 | 1 412,89 | 881,15 | 692,23 | 738,37 | 813,40 | 656,76 |
| Linkosamidy | 170,77 | 109,28 | 56,30 | 81,99 | 163,06 | 55,57 | 42,83 | 52,60 |
| Makrolidy | 3 029,65 | 2 081,99 | 2 111,36 | 1 575,29 | 1 465,39 | 1 551,85 | 1 402,98 | 1 306,70 |
| Penicilinová | 3 811,41 | 3 433,39 | 7 443,05 | 2 452,98 | 3 301,02 | 3 195,57 | 2 244,55 | 1 781,90 |
| Polypeptidy | 171,49 | 135,23 | 180,37 | 124,39 | 356,63 | 303,43 | 251,67 | 149,23 |
| Tetracykliny | 10 293,58 | 8 349,23 | 8 861,79 | 4 172,72 | 5 669,45 | 3 892,17 | 2 244,55 | 2 663,50 |
| (Fluoro)Chinolony | 2,45 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Sulfonamidy | 5 261,25 | 5 435,62 | 3 293,38 | 2 030,50 | 2 096,90 | 1 907,59 | 2 090,70 | 1 189,20 |
| Trimetoprim ³ | NA | NA | 273,62 | 273,60 | 315,20 | 310,92 | 375,24 | 213,64 |
| Celkem⁴ | 24 224,45 | 20 939,63 | 23 841,00 | 11 652,38 | 14 179,16 | 12 045,28 | 9 526,00 | 8 137,65 |

²aminoglykosidy včetně spektinomycinu

³trimetoprim (VLP v kombinaci se sulfonamidy, do roku 2010 zvlášť nesledován)

⁴celkové spotřeby jsou zakalkulovány do úplných celkových spotřeb všech VLP

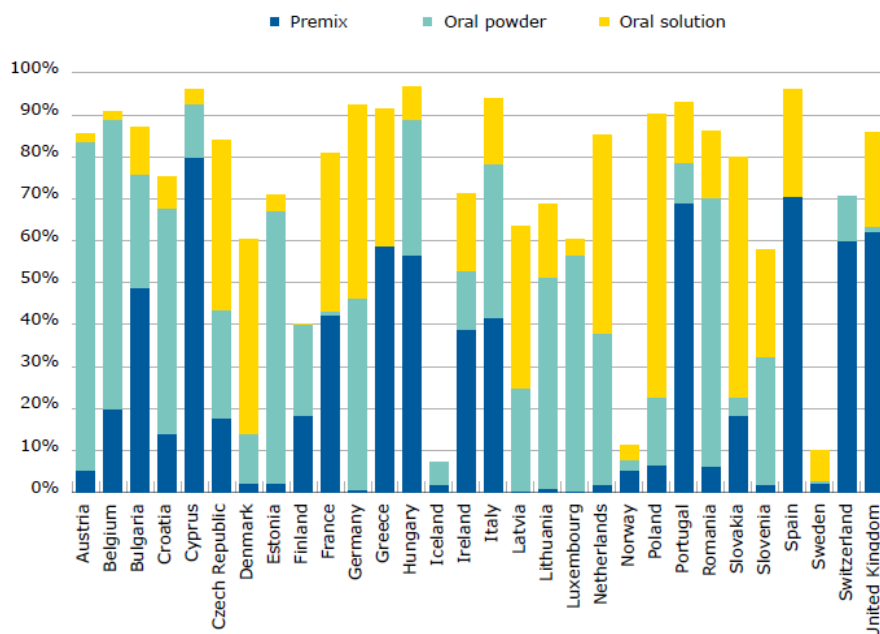
Na níže uvedeném obrázku 1 (převzatém ze zprávy ESVAC¹) je dobře patrné rozvrstvení používání VLP pro medikaci skupin zvířat/hromadnou medikaci, včetně postavení ČR.

Jak již bylo uvedeno výše ve zprávě, medikace pomocí premixů je v řadě případů zacílena jako profylaktické/metafylaktické podání v chovech. To lze dát do souvislosti i se skutečností, že státy s enormně vysokými spotřebami medikovaných premixů (CY, HU, ES, PT, IT) často rovněž figurují jako státy s nejvyššími celkovými spotřebami antimikrobik. Jako příklad, kde, dle uváděných oficiálních dat, dramaticky snížili celkové spotřeby antimikrobik lze uvést NL, ve kterém za poslední léta došlo i k dramatickému snížení spotřeb medikovaných premixů.

Forma medikovaného premixu stále má své místo v medikaci zvířat (především prasat), ale mělo by být omezeno především medikování skupin/chovů s odůvodněním profylaxe. Při léčebném podání perorálního VLP se více směřuje k podání medikovanou pitnou vodou i z důvodu jejího příjmu zvířaty, která mají v důsledku onemocnění snížený příjem krmiva. Pokud dojde i ke snížení příjmu vody, měla by zvířata být léčena, kde je to možno, injekčními VLP.

Obrázek 1. Srovnání spotřeb premixů vs. ostatní perorální lékové formy.¹

Figure 10. Oral solutions, oral powders and premixes as percentages of total sales, in mg per population correction unit (mg/PCU), of veterinary antimicrobial agents for food-producing animals, in 30 European countries for 2015



Závěr

Cílem publikování komentovaného přehledu spotřeb antimikrobik na národní úrovni je zvýšení povědomí o rozsahu používání veterinárních antimikrobik v České republice. Přehled, díky stabilní formě zpracování dat, poskytuje solidní základ pro validní zhodnocení trendů. Zároveň by měla tato zpráva být i upozorněním - pobídkou k maximálně zodpovědnému podávání antimikrobik a snížení potřeby a následně i spotřeby především v oblasti antibiotik s kritickým významem pro humánní medicínu (zejména cefalosporiny 3. a 4. generace a fluorochinolony). Do budoucna se předpokládá detailnější sledování údajů o používání u koncových uživatelů - tedy přímo v chovech zvířat a provázání na lokální (epidemiologicky související) data k AMR tak, aby bylo možno používání antibiotik ještě lépe zacílit.

Poděkování:

Autoři děkují kolegům z praxe (distribuční firmy, míchárný medikovaných krmiv) za mnohaletou spolupráci.

Literatura:

1. EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. (EMA/184855/2017). 2017. [Cit. dne 19. 1. 2018]; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Principles for ensuring the confidentiality of data supplied to the European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Agent Consumption (ESVAC) project. EMA/327935/2010-Rev.1. 2016. [Cit. dne 1. 2. 2018]; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500104214.pdf.
3. STÁTNÍ VETERINÁRNÍ SPRÁVA. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů. [Informační bulletin č. 4/2017], 2017. [Cit. dne 19. 1. 2018]; URL: <https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu/>.
4. M. DOLEJSKA, D. SENK, A. CIZEK, J. RYBARIKOVA, O. SYCHRA, I. LITERAK. Antimicrobial resistant Escherichia coli isolates in cattle and house sparrows on two Czech dairy farms. Research in Veterinary Science 2008, 3: 491-494.
5. I. LITERAK, M. DOLEJSKA, J. RYBARIKOVA, A. CIZEK, P. STREJCKOVA, M. VYSKOCILOVA, M. FRIEDMAN, J. KLIMES. Highly variable patterns of antimicrobial resistance in commensal Escherichia coli isolates from pigs, sympatric rodents, and flies. Microbial Drug Resistance 2009, 3: 229-237.
6. M. DOLEJSKA, E. DUSKOVA, J. RYBARIKOVA, D. JANOSZOWSKA, E. ROUBALOVA, K. DIBDAKOVA, G. MACECKOVA, L. KOHOUTOVA, I. LITERAK, J. SMOLA, A. CIZEK. Plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnr genes in Escherichia coli isolates from an equine clinic and a horseback riding centre. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011, 4: 757-764.
7. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. EFSA Journal 2017, 2.
8. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Vývoj stavů hospodářských zvířat v letech 1987 až 2016. [Cit. dne 1. 2. 2018]; URL: <https://www.czso.cz/documents/10180/36741279/2701421601.pdf/6297f435-e95a-44fc-9daa-bea4bfcd5afd?version=1.0>.