

## Temeljni antimikrobni lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava

### *Basic Antimicrobial Agents for the Treatment of Bacterial Respiratory Infections*

Igor Francetić

Zavod za kliničku farmakologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Infekcije respiratornog sustava najčešći su razlog dolaska bolesnika liječniku primarne zdravstvene zaštite. Kako su najčešće virusnog podrijetla, ne zahtijevaju primjenu antimikrobnih lijekova te se stoga antimikrobni lijekovi nepotrebno propisuju u više od 50% infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava. U liječenju bakterijske infekcije respiratornog sustava pri odabiru antimikrobnog lijeka u obzir treba uzeti antimikrobni spektar, nuspojave, prikladnost primjene i cijenu. Na osnovi ovih kriterija u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava temeljnim antimikrobnim lijekovima mogu se smatrati: amoksicilin, penicilin G, doksiciklin, azitromicin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i cefuroksim. U članku se daje sustavni pregled antimikrobnih lijekova koji čine temelj u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava.

**Ključne riječi:** antimikrobni lijekovi, infekcije respiratornog trakta, liječenje

**Summary** Respiratory infections are the most common reason for visiting a primary care doctor. As their etiology is mostly viral, they do not require the administration of antimicrobial agents. However, these are unnecessarily prescribed in more than 50% of upper respiratory infections. In the treatment of bacterial respiratory infections, the antimicrobial spectrum, undesirable effects, suitability of use and price should be taken into account in the selection of the antimicrobial agent. Based on these criteria in the treatment of bacterial respiratory infections, the following drugs can be considered as basic antimicrobial agents: amoxicillin, penicillin G, doxycycline, azithromycin, amoxicillin with clavulanic acid and cefuroxime. This article provides a systematic review of basic antimicrobial agents in the treatment of bacterial respiratory infections.

**Key words:** antimicrobial agents, respiratory infections, treatment

Infekcije respiratornog sustava najčešći su razlog dolaska bolesnika liječniku primarne zdravstvene zaštite. Manje je poznato, a važno za primjenu antimikrobnih lijekova, da je najveći broj infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava virusnog podrijetla i ne zahtijeva primjenu antimikrobnih lijekova. Upravo podatak da je više od 80% infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava virusne etiologije objašnjava i tako veliku, a nepotrebnu potrošnju antimikrobnih lijekova u respiratornim infekcijama. Oko 70% antimikrobnih lijekova propisanih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti propiše se za neku od respiratornih infekcija, a preostalih 30% za sve ostale infekcije.

Dakako da je slijedom ovih podataka jasno da se antimikrobni lijekovi nepotrebno propisuju u više od 50% infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava. No, predmet ovog članka je dati sustavni pregled

antimikrobnih lijekova koji čine temelj u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava. Kako se može zaključiti na temelju brojnih radova u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava, adekvatan se učinak može postići dobro poznatim antimikrobnim lijekovima. Izuzetak mogu biti infekcije respiratornog sustava u imunokompromitiranih bolesnika te bolesnika koji infekciju respiratornog sustava akviriraju u bolnici ili ustanovi za zbrinjavanje starijih i/ili djece i omladine. U ove kategorije bolesnika značajno raste šansa da je infekcija respiratornog sustava izazvana nekom od rezistentnih bakterija. Ovi se bolesnici uglavnom liječe u bolnici i, bar u početku, primjenom parenteralnih antimikrobnih lijekova.

Objektivan razlog za neadekvatno propisivanje i primjenu antimikrobnih lijekova u liječenju respiratornih infekcija jest nemogućnost identifikacije uzročnika

kada se i radi o bakterijskoj infekciji. Biološki materijal za mikrobiološku analizu koji se lako dobiva (sputum, obrisak nosa, ždrijela) ograničene je vrijednosti i uglavnom se ne isplati uzimati. Reprezentativniji uzorci kao što je materijal uzet bronhoskopski mogu se uzimati samo u specijaliziranim ustanovama i ne rabe se u liječenju ambulantnih infekcija.

U liječenju bakterijske infekcije respiratornog sustava pri odabiru antimikrobnog lijeka u obzir treba uzeti antimikrobni spektar, nuspojave, prikladnost primjene i cijenu. Na osnovi ovih kriterija u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava temeljnim antimikrobnim lijekovima mogu se smatrati: amoksicilin, penicilin G, doksiciklin, azitromicin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i cefuroksim.

Baktericidni učinak svih navedenih lijekova ovisi o vremenu u kojem je koncentracija antimikrobnog lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije za uzročnika infekcije. To znači da je važno pridržavati se uputa o vremenu primjene s obzirom na to da je za baktericidni učinak i time smanjenu vjerojatnost selekcije rezistentnih uzročnika nužno da koncentracija odabranog antimikrobnog lijeka u intervalu između dvije doze bude više od 60% vremena iznad minimalne inhibitorne koncentracije za uzročnika. U liječenju bakterijskih infekcija donjih dijelova respiratornog sustava (bronhitis, pneumonija) važna je i farmakokinetika antimikrobnih lijekova. Postizanje adekvatne koncentracije u tkivu pluća, osobito u alveolarnim makrofazima, bitno utječe na klinički učinak antimikrobnih lijekova. Celularna kinetika antimikrobnih lijekova veoma je važna, osobito u infekcijama respiratornog sustava izazvanim *C. pneumoniae*, *Legionellom pneumophilom* jer je adekvatna celularna kinetika preduvjet za uspjeh terapije. Od posebnog je značenja prodiranje i kumulacija antimikrobnog lijeka u alveolarnim makrofazima s obzirom na njihovu ulogu u rješavanju pneumonija. Za infekcije respiratornog trakta uzrokovane *C. pneumoniae* važno je postizanje intracelularnih koncentracija u dovoljno dugom vremenu kako bi se tijekom cijeloga dugačkog biološkog ciklusa klamidije unutar polimorfonukleara našla adekvatna koncentracija antimikrobnog lijeka.

Usprkos već dugo poznatoj činjenici da lokalnoj primjeni antimikrobnih lijekova nema mjesta u liječenju infekcija respiratornog sustava, još se uvijek u nekim ORL ustanovama rabe u obliku inhalacije pri liječenju sinusitisa. Ovakav način primjene antimikrobnih lijekova, osim što nema terapijskog učinka, potiče preosjetljivost na antibiotik koji se tako primjenjuje.

Poželjna svojstva antimikrobnih lijekova za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava uvjetovana su činjenicom da se većina tih infekcija liječi ambulantno pa je poželjno da se primjenjuju peroralno. Zatim, kako se za većinu infekcija respiratornog trakta terapija provodi na osnovi iskustva (empirijski), poželjno je da antimikrobni lijek djeluje na najčešće uzročnike: *S. pneumoniae*, BHSa, *H. influenzae*, *Moraxella*

*catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*.

Kako su bakterijske infekcije respiratornog sustava najčešći razlog za propisivanje antimikrobnih lijekova, poželjno je da cijena antimikrobnog lijeka bude prihvatljiva i za pojedinog bolesnika i za društvo. Većinu navedenih svojstava imaju amoksicilin, doksiciklin, penicilin G (alternativa penicilin V), azitromicin, cefaleksin i kombinacija amoksicilina s klavulanskom kiselinom.

U svrhu smanjenja troška za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava sve se više favorizira kraće trajanje liječenja. Brojne kontrolirane kliničke studije pokazale su jednak klinički učinak i eradikaciju uzročnika pri "kratkotrajnoj" primjeni antimikrobnih lijekova 1-3 i 5 dana u odnosu na dugotrajniju primjenu 7-10 dana (1, 2).

Tako npr. metaanaliza (3) 31 kontrolirane studije djelotvornosti 1 doze ceftriaksona ili trodnevne terapije azitromicinom ima jednak učinak kao 10-dnevna primjena amoksicilina, uz manje nuspojave. Na temelju rezultata kontroliranih kliničkih studija Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je kratkotrajnu terapiju u sljedećim indikacijama (tablica 1).

Tablica 1. Kratkotrajna terapija antimikrobnim lijekovima odobrena od FDA

Lijek	Bolesnici	Indikacija	Trajanje terapije
ceftriakson	djeca	AOM	1 doza
moksifloksacin	odrasli	AEKB	5 dana
azitromicin	odrasli	AEKB	3 dana
azitromicin	odrasli	ABS	3 dana
azitromicin	djeca	AOM	1 dan/ jednokratno

Legenda:

AOM – akutni otitis media

AEKB – akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa

ABS – akutni bakterijski sinusitis

## Primjena temeljnih antimikrobnih lijekova u liječenju bakterijskih infekcija respiratornog sustava

### Streptokokni tonzilofaringitis

Lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa je penicilin G. Uobičajena doza penicilina G za odrasle je 1.600.000 i.j. im., a za djecu <30 kg 600.000 i.j. Djelotvornost penicilina V (fenoksimetilpenicilin) jednaka je pod uvjetom da je osigurana suradljivost bolesnika. Uobičajena doza penicilina V je 125 mg svakih 12 h za djecu <30 kg ili 250 mg svakih 12 h za onu >30 kg (4).

U lakšim oblicima streptokoknog tonzilofaringitisa može se primijeniti jednokratna doza benzatinpenicilina G u dozi od 1,200.000 im. (5, 6).

U preosjetljivih na penicilin lijek izbora je azitromicin (Sumamed®, PLIVA) u dozi od 500 mg na dan tijekom 3 dana za odrasle. Za djecu uobičajena je doza 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana.

## Akutna upala srednjeg uha

Usprkos mnogobrojnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima nema jedinstvenog stava da li odmah započeti s antimikrobnom terapijom s obzirom na to da u 40%-80% oboljele djece dolazi do spontane eliminacije bakterija. To je osobito slučaj ako je izoliran *H. influenzae*. Čak 60% djece s akutnom upalom srednjeg uha virusnog ili bakterijskog podrijetla i bez primjene antimikrobnih lijekova nakon 24 h više nema boli. Čini se da je učinak antimikrobnih lijekova skroman i procjenjuje se da je potrebno liječiti antimikrobnim lijekovima pri prvom posjetu 17-ero djece da bi se spriječila pojava boli u jednog djeteta 2-7 dana (7). U djece koja nemaju općih simptoma (povišena temperatura, povraćanje) nije potrebno odmah započeti s antimikrobnom terapijom. Racionalno je u djece starije od 2 godine prvih 48 h primijeniti samo simptomatsku terapiju, a zatim reevaluirati stanje ako su tegobe i dalje prisutne.

U prisutnosti općih simptoma akutne bakterijske upale srednjeg uha lijek izbora je amoksicilin (Amoxil®, PLIVA), 60-90 mg/kg podijeljeno u 3 doze (8). U preosjetljivih na penicilin lijek izbora je azitromicin 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana.

U sredinama gdje je učestalost intermedijarne rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin visoka ili gdje je visok postotak *H. influenzae* ili *Moraxella catarrhalis* koji produciraju beta-laktamaze lijek izbora je kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline (Klavocin® bid, PLIVA) 20 – 45 mg/kg u dvije dnevne doze (9).

Prema rezultatima više studija ostaje nejasno je li uopće potrebna antimikrobna terapija akutne upale srednjeg uha (10, 11), nejasno je zatim postoji li značajna razlika u djelovnosti "starih" i "novih" antimikrobnih lijekova, nema ni jednoznačnog odgovora na pitanje koliko dugo treba primjenjivati antimikrobni lijek. Sve ove nedoumice upućuju na to da je mjesto antimikrobne terapije u akutnoj upali srednjeg uha manje važno negoli bi se moglo zaključiti na temelju svakidašnje prakse prema kojoj se antimikrobni lijekovi daju gotovo u pravilu svakom djetetu sa simptomima akutne upale srednjeg uha (12). Uza sve dobro poznate štetne posljedice pretjerane primjene antimikrobnih lijekova kao što su porast rezistencije, nuspojave antimikrobne terapije, nepotreban trošak, određenu utjehu ili možda argument koji umanjuje sveukupnu štetu pruža epidemiološki podatak da je vjerojatna kolateralna

korist od široke primjene antimikrobnih lijekova u akutnoj upali srednjeg uha manje komplikacija kao što su gubitak sluha, mastoiditis, rekurirajući purulentni otitis.

## Akutni bakterijski sinusitis

Samo 3% akutnog sinusitisa koji je virusnog podrijetla ili je posljedica alergijske diateze komplicira se bakterijskom infekcijom. Zaključak je prilično jasan. Liječenje akutnog sinusitisa zahtijeva prije svega simptomatsku terapiju, ponajprije dekonjestive u obliku kapi. Na bakterijsku komplikaciju upućuju trajanje simptoma >7 dana, unilateralna bol u predjelu sinusa i bolnost zubiju na udarac. Slično kao kod akutne upale srednjeg uha i u akutnome bakterijskom sinusitisu značajna je tendencija spontanog izlječenja. Nakon 14 dana u kontroliranim kliničkim studijama u 70% bolesnika s akutnim bakterijskim sinusitisom koji su dobivali placebo došlo je do spontanog izlječenja. Antimikrobna terapija preporučuje se ako su prisutna barem 3 od sljedećih simptoma ili znakova:

- trajno prisutan gnojni iscjedak (7-10 dana)
- slab učinak dekonjestiva
- unilateralna bol
- bol pri perkusiji gornjih molara i premolara
- bol lica
- začepljenost nosa/ smetnje njuha

Lijek izbora u liječenju akutnoga bakterijskog sinusitisa je amoksicilin (Amoxil®, PLIVA) u dozi od 500 mg svakih 8 h. Za djecu 15 mg/kg (maksimalno 500 mg) svakih 8 h.

Za *H. influenzae* i *Moraxella catarrhalis* koje produciraju beta-laktamaze preporučuje se amoksicilin s klavulanskom kiselinom (Klavocin® bid, PLIVA), odrasli 2 x 1 g, a djeca 20 – 45 mg/kg svakih 12 sati.

U preosjetljivih na penicilin lijek izbora je azitromicin 500 mg na dan tijekom 3 dana za odrasle, 10 mg/kg na dan tijekom 3 dana za djecu ili doksiciklin 2x100 mg na dan za odrasle i djecu >12 godina.

Važno je napomenuti da primjena tzv. prve linije antimikrobnih lijekova u koju pripada i amoksicilin ima jednak učinak kao i tzv. druga linija antimikrobnih lijekova (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, azitromicin, cefuroksim) (13). Stavovi o trajanju primjene antimikrobnih lijekova u bakterijskom sinusitisu nisu ništa jasniji od stavova o indikacijama za njihovu primjenu. Opća je preporuka da se antimikrobni lijekovi u liječenju bakterijskog sinusitisa primjenjuju 7 – 14 dana. Kontroverzno je da je i trodnevna primjena kombinacije trimetoprima sa sulfametoksazolom prema kontroliranoj kliničkoj studiji imala jednak terapijski uspjeh kao i 10-dnevna primjena istog lijeka.

## Liječenje pneumonije temeljnim antimikrobnim lijekovima

Za razliku od infekcija gornjih dijelova respiratornog sustava, u liječenju pneumonije mjesto antimikrobnih lijekova manje je sporno.

U liječenju primarne pneumonije koja ne zahtijeva hospitalizaciju i nema konkomitantnih bolesti djelotvornost temeljnih antimikrobnih lijekova zadovoljava. Još je uvijek najvažniji uzročnik *S. pneumoniae* pa empirijska terapija ambulantne pneumonije ovisi o lokalnoj osjetljivosti pneumokoka na penicilin odnosno makrolide. U Hrvatskoj je učestalost intermedijarno osjetljivog pneumokoka oko 30%, što znači da je potrebna viša doza penicilina, a učinak makrolida je slabiji. Učinak azitromicina na pneumokoka osjetljivog na penicilin, *H. influenzae* i *Moraxella catarrhalis* te *Chlamydia pneumoniae* vrlo je dobar pa se stoga azitromicin (Sumamed®, PLIVA) može smatrati jednim od temeljnih antimikrobnih lijekova u liječenju ambulantne pneumonije, osobito ako se radi o adolescentima u kojih je atipična pneumonija češća. U bolesnika s jasnom kliničkom slikom pneumokokne pneumonije (nagao početak, visoki febrilitet, prostriranost, herpes labialis, pleuralna bol) lijek izbora je penicilin G u dozi od 2,4 mil. i.j./dan. U sredini gdje je učestalost intermedijarno osjetljivog pneumokoka značajna dozu penicilina G treba udvostručiti.

Za razliku od infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava u kojima se uzorak za mikrobiološku analizu uzima često, a vrijedi malo, u bolesnika sa pneumonijom uzorak za mikrobiološku analizu uzima se rijetko. Važno je istaći da je korisno uzeti hemokulturu u bolesnika sa pneumonijom, osobito pneumokoknom, jer je u 30% bolesnika nalaz hemokulture pozitivan, što omogućuje ciljanu antimikrobnu terapiju.

U preporukama za liječenje ambulantnih pneumonija često se navodi kombinirana terapija amoksicilinom i makrolidom ili doksiciklinom. Ovakve su preporuke temeljene na sve većem udjelu *C. pneumoniae* kao uzročnika pneumonije.

Kako se u većine bolesnika s ambulantnom pneumonijom započinje tzv. empirijska terapija jednim od temeljnih antimikrobnih lijekova (amoksicilin, penicilin G, azitromicin, doksiciklin), važno je podsjetiti na pravilo da nakon 24 h - 48 h treba evaluirati uspjeh terapije. Ako uspjeh terapije izostane, pretpostavka o etiološkom faktoru ne stoji ili je pak uzročnik rezistentan na empirijski primijenjeni lijek (*H. influenzae* koji producira beta-laktamazu pa ne reagira na amoksicilin; *S. pneumoniae* rezistentan na penicilin i makrolide).

U bogatijim zemljama alternativu temeljnim antimikrobnim lijekovima predstavljaju tzv. respiratorni kinoloni. U nas su registrirani levofloksacin i moksifloksacin. Relativni nedostatak ovih lijekova jest cijena. No, u pojedinih bolesnika (preosjetljivost na betalaktamske antimikrobne lijekove, rezistentni pneumokoki) primjena ovih lijekova bit će neizbježna. Koliko god je moguće preporučiti antimikrobnu terapiju koja će biti djelotvorna za većinu bolesnika

sa pneumonijom, toliko je važno antimikrobni lijek odabrati prema individualnim karakteristikama bolesnika. Ovo je posebno važno u bolesnika koji imaju uz pneumoniju faktore rizika kao što su: visoka dob, popratne bolesti (neoplazma, dijabetes, kardijalna dekompenzacija), poremećena svijest, puls >125/min, frekvencija disanja >30/min.

## Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa

Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa ne mora biti uzrokovana bakterijskom infekcijom već virusima. Respiratorni trakt je u više od 50% bolesnika s kroničnim bronhitisom koloniziran bakterijama. Zbog toga pozitivan nalaz sputuma na bakterije nije presudan u donošenju odluke o primjeni antimikrobnog lijeka i, što je još važnije, cilj antimikrobne terapije nije i ne može biti sterilizacija bronhalnog stabla. Vodeći simptom akutne egzacerbacije je dispneja, a to je ujedno i bitan parametar za praćenje učinka liječenja. Glavni kolonizatori respiratornog sustava u bolesnika s kroničnim bronhitisom su *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae*.

U liječenju akutne egzacerbacije rabe se: amoksicilin 3x500 mg 8 dana, doksiciklin 2x100 mg/dan 5 dana ili azitromicin 500 mg/dan 3 dana. Neke studije pokazale su da noviji antimikrobni lijekovi (fluorirani kinoloni, kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline) nemaju bolji učinak od temeljnih antimikrobnih lijekova. Ako izostane očekivani učinak, treba reevaluirati dijagnozu i proširiti dijagnostiku (rendgenogram pluća, CRP itd.).

## Zaključak

U liječenju infekcija respiratornog sustava u pravilu se pri pojavi prvih simptoma pribjegava primjeni antimikrobnih lijekova. Mnogobrojne kontrolirane kliničke studije pokazuju da ovakva praksa nije opravdana, osobito u liječenju infekcija gornjih dijelova respiratornog sustava. U komparativnim kliničkim studijama učinak temeljnih antimikrobnih lijekova bio je jednak učinku placeba. Stoga je izlišno pribjegavati primjeni antimikrobnih lijekova tzv. druge ili treće linije. Karakteristike temeljnih antimikrobnih lijekova kao što su adekvatan antimikrobni spektar, niska učestalost nuspojava, jednostavnost primjene i prihvatljiva cijena, zadovoljavaju uvjete koje trebaju ispunjavati antimikrobni lijekovi koji se rabe u liječenju infekcija respiratornog sustava. Jasno je da ni jedan od temeljnih antimikrobnih lijekova (amoksicilin, doksiciklin, azitromicin, penicilin G, amoksicilin+klavulanska kiselina) ne djeluje na sve bakterijske infekcije respiratornog sustava u svih bolesnika. Kao i u liječenju bakterijskih infekcija drugih organskih sustava, tako je i u liječenju infekcija respiratornog sustava potreban individualan pristup. Vrlo je malo bolesnika s bakterijskom infekcijom respiratornog sustava u kojih će se pokazati potreba za primjenom novih antimikrobnih lijekova.

## Literatura

1. QOZI S. Short course therapy for community acquired pneumonia in paediatric patients. *Drugs* 2005;65:1179.
2. WILLIAMS JW. JR i sur. Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA* 1995;273:1015.
3. DELMAR C i sur. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta analysis. *Brit Med J* 1997;314:1526.
4. BISMO AL i sur. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis; a practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574.
5. SCHWART B i sur. Pharyngitis: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101 (Suppl) 171.
6. Anonimus. American Academy of Pediatrics 1997 Red book 25. izd. Elk Grove 2000:526-36.
7. DOWELL SF i sur. Otitis media: principles of judicious use of antibiotics. *Pediatrics* 1998;100 (Suppl):165.
8. Anonimus. Therapeutic Guidelines; Antibiotics. verzija 12, 2003, izd. Therapeutic Guidelines Limited, Melbourne, Australia.
9. DAGAN R i sur. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:829.
10. PICHICHERO ME. Changing the treatment paradigm for acute otitis media. *JAMA* 1998;279:1748.
11. DAMOISEAUX RAMJ i sur. Primary care based randomized, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 yrs. *Brit Med J*. 2000;320:350.
12. FAKH MG i sur. Do resident physicians use antibiotics approximately in treating upper respiratory infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:853.
13. PICARILLO JF i sur. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 201;286:849.



# Andol<sup>®</sup>



Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

## Oduvijek - Zauvijek

[www.andol.com.hr](http://www.andol.com.hr)

Već generacijama PLIVIN Andol sinonim je za lijek koji učinkovito snižava temperaturu, ublažava različite vrste bolova i, što je posebno važno, smanjuje upalu. Dodana puferska supstanca omogućuje brže djelovanje i veću sigurnost za želudac.



PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49, Zagreb  
[www.pliva.hr](http://www.pliva.hr)

... zajedno prema zdravlju  **PLIVA**