

Primjena antibiotika u dječjoj populaciji u ambulantnoj praksi

The Use of Antibiotics in Children in Out-Patient Practice

Milena Vrečko-Tolar

Otroški dispanzer, Zdravstveni dom Škofja Loka
4220 Škofja Loka, Stara cesta 10

Sažetak Otkriće antibiotika smatra se jednim od najvažnijih otkrića u povijesti medicine. Poslije pedesetak godina upotrebe antibiotika bakterije su postale rezistentne na mnoge od njih. U svrhu sprečavanja daljnjeg rasta rezistencije bakterija antibiotike treba propisivati što racionalnije. Antibiotici nisu ni antipiretici ni antiviroci. U rutinskoj ambulantnoj praksi teško je ili praktički nemoguće odlučiti je li infekcija uzrokovana bakterijom ili virusom. Kod diferencijalne dijagnoze treba se poslužiti raspoloživim jednostavnim dijagnostičkim testovima. U svrhu odabira pravog antibiotika liječnik treba imati na umu više stvari: antibakterijski spektar, farmakokinetičke osobine, dobru podnošljivost, farmaceutski oblik. Najveći dio iz skupine djece s bakterijskim infekcijama čine dojenčad i djeca mlađa od 5 godina. Kod peroralne terapije djeci te dobi treba propisati suspenziju. Peroralni antibiotici koji se najviše rabe u pedijatriji jesu: penicilini, cefalosporini, makrolidi, klindamicin, trimetoprim/sulfametoksazol i u starije djece tetraciklini.

Ključne riječi: djeca, peroralni antibiotici, bakterijske infekcije, liječenje

Summary The discovery of antibiotics is one of the most important in the history of medicine. After almost fifty years of their application, the bacteria have become resistant to many antibiotics. With the aim of preventing further advance of bacterial resistance to antibiotics, they should be prescribed most rationally. Antibiotics are neither antipyretics nor antivirotics. In routine out-patient practice it is difficult or even practically impossible to distinguish whether an infection is caused by bacteria or viruses. In differential diagnosis the available simple diagnostic test should be applied. In order to choose the right antibiotics, the physician should have several things in mind: antibacterial spectrum, favorable pharmacokinetic properties, good tolerability, pharmaceutical shape. The majority of children with bacterial infections are infants and children under 5 years of age. In peroral therapy in that age it is better to prescribe a suspension. Oral antibiotics mostly applied in pediatrics are: penicillins, cephalosporins, macrolides, clindamycins, trimethoprim/sulfamethoxazol, and in older children tetracyclines.

Key words: children, oral antibiotics, bacterial infections, treatment

Otkriće antibiotika smatra se jednim od najvažnijih otkrića u povijesti medicine (1). Jednako važno, ili možda još važnije, za svladavanje zaraznih bolesti jest otkriće cjepiva. U prošlim desetljećima najveći je napredak u savladavanju i zatiranju zaraznih bolesti postignut kod onih zaraznih bolesti koje možemo spriječiti vakcinacijom. Provođenje programa vakcinacije u svijetu spriječilo godišnje desetine milijuna slučajeva zaraznih bolesti i spasi smrti milijune ljudi (2). Unatoč uspjehu vakcinacije u sprečavanju zaraznih bolesti, one su još na prvome mjestu u morbiditetu djece, kako u nerazvijenim tako i u razvijenim zemljama svijeta.

Poslije pedesetak godina upotrebe antibiotika bakterije su postale rezistentne na mnoge od njih. Brzi porast rezistencije bakterija na antibiotike bilježimo osobito u posljednjih deset godina (3). U svrhu sprečavanja daljnjeg porasta rezistencije bakterija antibiotike treba propisivati što racionalnije (4).

Antibiotici nisu ni antipiretici ni antiviroci (4). Liječenje djece s virozom antibioticima u svrhu sprečavanja bakterijskih superinfekcija nema smisla. Ni jedna klinička studija, naime, nije pokazala da bi antibiotska profilaksa mogla biti korisna (5). No potvrđeno je da pretjerana ili neopravdana upotreba antibiotika vodi razvoju rezistencije bakterija.

U rutinskoj ambulantnoj praksi teško je ili praktički nemoguće odlučiti je li infekcija uzrokovana bakterijom ili virusom. Kod diferencijalne dijagnoze (DD) treba se poslužiti raspoloživim jednostavnim dijagnostičkim testovima: broj leukocita, sedimentacija eritrocita, diferencijalna krvna slika, nivo C-reaktivnog proteina. Brzi testovi za kvantitativno određivanje nivoa C-reaktivnog proteina mogu se dobiti na tržištu u posljednje vrijeme, nisu skupi, a od velike su pomoći kod DD-a bakterijskih od virusnih infekcija (4).

Isto tako se treba koristiti brzim mikrobiološkim testovima. Pozitivni test za određivanje grupnog antigena

Tablica 1. Učestalost uzročnika stečene upale pluća djece u razvijenim zemljama

Uzročnik	<3 mjeseca	>3 mjeseca - 5 godina	5 godina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+++
Virusi	+++	+++	++
Enterični bacili	+++	+	+
Streptokoki grupe B	+++	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+++	+	±
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+++	+
Streptokoki grupe A	-	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	±	++	+++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	+	++

+++ veoma učestao; ++ srednje učestao; + rijedak; ± veoma rijedak; - odsutan

streptokoka A pomaže kod DD-a streptokokne od virusnih angina (6).

Tradicionalne brze bakteriološke metode, kao bojenje po Gramu ili metilenskim plavilom, imaju još mjesta u DD-u infekcija (4).

Kad je uzročnik zaraze vjerojatno ili sigurno bakterija, onda treba ustanoviti s najvećom mjerom vjerojatnosti o kojoj se bakteriji radi. Važan je podatak dob djeteta. Naime određeni patogeni se u određenim dobnim grupama mnogo češće pojavljuju nego u drugima (tablica 1) (7).

Da bismo odabrali djelotvorni antibiotik, važno je poznavanje lokalne bakterijske rezistencije (tablica 2) (8).

Trajanje antibiotske terapije za mnoge zarazne bolesti još nije do kraja definirano, osim za liječenje streptokokne angine penicilinom.

U svrhu odabira pravog antibiotika liječnik treba imati na umu više stvari:

- antibakterijski spektar,
- farmakokinetičke osobine,
- dobru podnošljivost,
- farmaceutski oblik - za manju djecu lijek mora biti u obliku suspenzije ugodna okusa.

Suradljivost za propisani lijek je veoma važan čimbenik koji određuje uspjeh terapije premda ovaj čimbenik u pedijatriji nije dovoljno naglašen (10). Pridržavanje propisanog režima uzimanja lijeka obrnuto je razmjerno broju dnevnih doza. Najbolja suradnja s bolesnikom postiže se jednom dozom antibiotika na dan (11).

Najveći broj djece oboljele od bakterijskih infekcija jesu dojenčad i djeca mlađa od 5 godina. Kod peroralne terapije djeci te dobi treba propisati suspenziju, koje je okus veoma važan. Percepcija okusa smatra se najvažnijim čimbenikom koji potiče suradljivost (compliance) djeteta u liječenju (12). Okus suspenzije je čak

Tablica 2. Prikaz broja osjetljivih/broja rezistentnih (postotak osjetljivih) izolata bakterije *Haemophilus influenzae* iz bemoakultura, likvora i sputuma izoliranih u Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Ljubljani u 1998. godini (9).

Antibiotik	Hemokulture	Likvori	Sputumi
Ampicilin	13/19 (68,4)	8/11 (72,7)	103/110 (93,6)
Cefuroksim	18/18 (100,0)	11/11 (100,0)	109/110 (99,1)
Cefotaksim	19/19 (100,0)	11/11 (100,0)	188/188 (100,0)
Kloramfenikol	17/17 (100,0)	11/11 (100,0)	187/188 (99,4)
Amoksicilin/ klavulanska kiselina	16/19 (84,2)	10/11 (90,9)	188/188 (100,0)
Cefaklor	15/17 (88,2)	10/11 (90,9)	186/188 (98,9)
Azitromicin	16/18 (88,8)	11/11 (100,0)	182/188 (96,8)

važniji za postizanje dobre suradljivosti djeteta od broja dnevnih doza (13).

Peroralni antibiotici koji se najčešće rabe u pedijatriji su penicilini, cefalosporini i makrolidi.

Penicilini

Na trećoj tablici su uspoređeni neki od najviše propisanih penicilina u pedijatriji (4).

Standardni lijek ove grupe antibiotika je penicilin V - natrijeva sol fenoksimetilpenicilina. Penicilin V uzima se 3 puta na dan, osim kod streptokoknog faringotonzilitisa, gdje se uzima samo 2 puta na dan (14). Okus suspenzije nije dobar.

Među ostalim aminopenicilinima sredstvo izbora je amoksicilin. Njegova bioraspoloživost je dvaput bolja od one ampilina (15) pa ovaj ne treba više propisivati, osim možda kod nekih infekcija probavnog sustava poput šigeloze. Suspenzija amoksicilina ugodna je okusa. Propisivanje triput na dan se u novije se vrijeme zamjenjuje režimom dvaput na dan uz višu dnevnu dozu (60 - 80 mg/kg/dan). Podnošljivost amoksicilina je obično veoma dobra. Kad se propisuje amoksicilin bolesnicima s virusnom infekcijom, u visokom postotku može se pojaviti egzantem, koji se ne smije smatrati alergijom na peniciline (16).

Beta-laktamaze koje izlučuju gram-negativne bakterije inaktiviraju peniciline. U svrhu rješenja ovog problema danas su na tržištu aminopenicilini u kombinaciji s inhibitorima β-laktamaze. Amoksicilin/klavulanska kiselina jedan je od njih, koji je veoma pogodan kao antibiotik drugog reda u pedijatriji (4). Nažalost gastrointestinalne nuspojave su vrlo česte, a glavni je krivac klavulanska kiselina. U posljednje vrijeme na tržištu se pojavio oblik s omjerom amoksicilina prema klavulanskoj kiselini 7 : 1 koji ima manje nuspojave i - što je možda još bitnije - može se dozirati samo dva puta na dan.

Peroralni oblici penicilina otpornih na penicilinazu (nafcilin, oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin)

Tablica 3. Neki od najviše propisivanih penicilina u pedijatriji

	Fenoksimetil- penicilin Kalij ¹	Benzatin fenoksimetil- penicilin ²	Propicilin ³	Amoksicilin	Amoksicilin /klavulanska kiselina	Sultamicilin	Flukloksacilin
Djelovanje <i>in vitro</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++	++
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	-	+	++	++	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	+	++	++	-
Apsorpcija neovisna o hrani?	ne	da	da	da	da (amoksicilin) ne (klavulanska kiselina)	da	ne
Bioraspoloživost suspenzije (%)	50-60	50	60	70-90	80-90	80-85	50
Nuspojave sa strane GIT-a	(!)	(!)	(!)	(!)	!	!	(!)
t _{1/2} izlučivanja (sati)	0,75	2,3	0,75	1,0	1,0 (amoksicilin) 1,0 (klavulanska kiselina)	0,75-1,25 (ampicilin) 0,5-0,9 (sulbaktam)	0,75
Ukupna dnevna doza (mg/kg)	50 000 IJ/kg	50 000 IJ/kg	50 000 IJ/kg	50 mg/kg	30-60 mg/kg	50 mg/kg	40-50-mg/kg
Broj dnevnih doza	3	2	3	3	3	2(-3)	3
Okus suspenzije		(√)	?	√√	√	√	?

¹Kalijev penicilin V (1 mg = 1530 IJ; 100 000 IJ = 65 mg).

²Benzatin penicilin V (1 mg = 1530 IJ; 100 000 IJ = 65 mg).

³Fenoksipropil-penicilin (1 mg = 1420 IJ; 100 000 IJ = 70 mg).

Simboli: ++ = dobra aktivnost; + = srednja aktivnost; (+) = slaba aktivnost; - = neaktivan; ! = rijedak; (!) = ponekad; √√ = odličan;

√ = dobar; (√) = loš okus; ? = nije ocjenjivan u studijama; GIT - gastrointestinalni trakt

većinom nemaju dječji oblik i moraju se primjenjivati 3 do 4 puta na dan. Zato, u većini slučajeva, cefalosporini prve generacije imaju prednost u liječenju stafilokoknih infekcija (4).

Cefalosporini

Osobine nekih najviše propisivanih cefalosporina nabrojane su na tablici 4 (4).

Cefalosporini prve generacije (kao cefaleksin - Ceporex, PLIVA; cefadroksil) posjeduju dobru aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija, ali im je gram-negativni spektar prilično uzak. Treba naglasiti da su oni neaktivni protiv bakterija *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Zbog toga ih ne treba primjenjivati kod upale srednjeg uha i donjih dišnih putova dojenčadi i male djece, ali su oni veoma povoljni za liječenje zaraza kože i mekih tkiva te kosti i zglobova, kada se *H. influenzae* kao uzročnik može isključiti (17).

Farmakokinetički profil ovih lijekova je povoljan (visoka bioraspoloživost - visoke serumske koncentracije) s malo nuspojava. Suspencije su ugodna okusa (12).

Cefadroksil se može uzimati dvaput na dan, a cefaleksin tri puta.

Među cefalosporinima druge generacije cefaklor se dugo smatrao standardnim predstavnikom. Za razliku od cefalosporina prve generacije, pokriva i mnoge sojeve *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, ali ne one koji izlučuju β-laktamazu (17). Cefaklor je relativno neaktivan protiv penicilin-rezistentnog pneumokoka (PRP). Među ostalim cefalosporinima samo su oni prve generacije manje djelotvorni protiv PRP-a od cefaklora (18). Inače je djelotvoran protiv ostalih gram-pozitivnih i mnogih običnih enteričnih gram-negativnih uzročnika. Treba ga primjenjivati tri puta na dan osim za liječenje streptokoknog faringotonzilitisa, akutne upale srednjeg uha, infekcija mokraćnog sustava kad se može primjenjivati dva puta na dan (19). Suspencija je odlična okusa (12).

Cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA) pripada među novije cefalosporine druge generacije. Ima jednak spektar kao parenteralni cefuroksim i obuhvaća *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Aktivnost prema PRP-u je također dobra (18) i veoma je otporan prema β-laktamazama. Suspencija nije baš najboljeg okusa, a može se primjenjivati dva puta na dan.

Tablica 4. Osobine najviše propisivanih cefalosporina

	Cefaleksin	Cefadroksil	Cefaklor	Cefuroksim aksetil	Cefiksim	Ceftributen
Djelovanje <i>in vitro</i>						
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	+++	++	++	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	+	++	+++	+++
<i>Escherichia coli</i>	(+)	(+)	++	++	+++	+++
Apsorpcija neovisna o hrani?	ne	da	da	ne	da	ne
Bioraspoloživost suspenzije (%)	95	95	80	55	50	85
Nuspojave sa strane GIT-a	(!)	(!)	(!)	!	!	(!)
$t_{1/2}$ izlučivanja (sati)	0,9-1,2	1,5	0,75	1,2-1,5	3,0	2,5
Ukupna dnevna doza (mg/kg)	50	50	50	20-30	8-12	9
Br. dnevnih doza	3	2	(2-3)	2	(1-2)	1
Okus suspenzije	√√	√	√√	(√)	√√	√

Simboli: ++ = dobra aktivnost; + = srednja aktivnost; (+) = slaba aktivnost - = neaktivan; ! = rijedak; (!) = ponekad; √√ = odličan; √ = dobar; (√√) = loš okus

Cefiksim je prvi predstavnik grupe cefalosporina treće generacije za peroralnu primjenu koja uključuje još ceftributen i još neke. Oni su veoma aktivni protiv gram-negativnih organizama, uključivo *H. influenzae* i *M. catarrhalis* i pokazuju visoku stabilnost prema b-laktamazama (20). Cefiksim nije aktivan protiv *S. aureusa* i samo iznimno je aktivan za na penicilin osjetljive i rezistentne sojeve *S. pneumoniae* (14, 18). Može se uzimati jedan ili dva puta na dan (21).

Ceftributen u mnogočemu slični cefiksimu, ali ima mnogo bolju bioraspoloživost i relativno dugi $t_{1/2}$ pa ga možemo primjenjivati samo jedanput na dan (22). Suspenzija je dobra okusa (23).

Makrolidi

Osobine nekih najviše propisivanih peroralnih makrolida nabrojene su na tablici 5.

Eritromicin je bio dugo vrijeme jedan od najomiljenijih antibiotika u pedijatriji. Njegov antibakterijski spektar uključuje mnoge organizme koji su važni u dječjim infekcijama i ima pogodan profil tolerancije (4).

Eritromicin je očuvao dobru aktivnost protiv *S. pyogenes* i *S. pneumoniae*. Oko 15% izoliranih *S. aureusa* rezistentno je na eritromicin *in vitro*, prema tome on nije lijek izbora za liječenje stafilokoknih infekcija (14, 24). Eritromicin nije aktivan protiv većine sojeva *H. influenzae* (14, 25), ali se može upotrebljavati za liječenje infekcija s *M. catarrhalis* i lijek je izbora za liječenje infekcija prouzrokovanih *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia* sp (14), kao i kod bolesnika s pertusisom i legionelozom (26). Nuspojave sa strane GIT-a su relativno česte i ovisne o dozi (27). U našoj zemlji nema suspenzije eritromicina.

U posljednje vrijeme na tržištu su se pojavili novi makrolidi (azitromicin, klaritromicin, roksitromicin, diritromicin)

koji imaju bolju farmakokinetiku od eritromicina. Oni su stabilniji u kiselom mediju, imaju bolju apsorpciju iz GIT-a i više koncentracije u plazmi (osim azitromicina) te više tkivne koncentracije od eritromicina. Imaju manje nuspojave sa strane GIT-a i manji broj dnevnih doza (28).

Klaritromicin je aktivniji od eritromicina *in vitro* te ima širi antibakterijski spektar koji uključuje neobične organizme kao npr. mikobakterije (24). Bioraspoloživost klaritromicina je 55% i može se uzimati hranom. Dozira se dva puta na dan (29).

Roksitromicin ima relativno lošu aktivnost protiv *H. influenzae*. Bioraspoloživost mu je bolja natašte pa ga treba uzimati najmanje 15 minuta prije jela (30). Visoka bioraspoloživost i dugo poluvrijeme u plazmi omogućava doziranje jedanput na dan za odrasle i dvaput na dan za djecu.

Azitromicin (Sumamed, PLIVA), azalidni antibiotik, aktivniji je od eritromicina protiv *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i nekih drugih gram-negativnih bakterija. Za farmakokinetički potencijal azitromicina je važno da ima neobično dugo poluvrijeme (20 do 40 sati u plazmi i 2 do 4 dana u tkivima) (31). Ove karakteristike azitromicina omogućavaju liječenje različitih infekcija u trajanju samo 3 odnosno 5 dana. Lijek se uzima samo jedanput na dan. Zbog toga, a osobito zbog kratkog trajanja terapije azitromicinom, surađivanje bolesnika u liječenju je odlično. Kratko trajanje terapije azitromicinom zanimljivo je i s ekonomskog gledišta (32).

Drugi peroralni antibiotici

Klindamicin, linkozaminski antibiotik, prikladan je kao antibiotik druge linije kod streptokoknih i miješanih aerobnih-anaerobnih gram-pozitivnih infekcija (33). Većina sojeva *H. influenzae* rezistentna je na klindamicin, ali je

Tablica 5. Osobine najviše propisivanih makrolida

	eritromicin etilsukcinat	eritromicin estolat	klaritromicin	roksitromicin	azitromicin
Djelovanje <i>in vitro</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	(+)
<i>Haemophilus influenzae</i>	(+)	(+)	+	(+)	++
Apsorpcija neovisna o hrani?	ne	da	da	ne	ne
Bioraspoloživost suspenzije (%)	NP	NP	55	75-80	40
Nuspojave sa strane GIT-a	!	(!)	(!)	(!)	(!)
$t_{1/2}$ izlučivanja (sati)	1,7	3	4,4	10	20-40
Ukupna dnevna doza (mg/kg)	30-50	20-40	15	5-7,5	5-10
Br. dnevnih doza	3(-4)	2	2	2	1
Okus suspenzije	√√	√√	(√)	(√)	√

Simboli: ++ = dobra aktivnost; + = srednja aktivnost; (+) = slaba aktivnost - = neaktivan; ! = rijedak; (!) = ponekad; √√ = odličan; √ = dobar; (√) = loš okus

održala relativno dobru aktivnost protiv PRP-a. Zbog toga se zanimanje za ovaj antibiotik u posljednje vrijeme povećalo. Glavni nedostatak klindamicina ozbiljna je nuspojava koju izaziva selekcijom *C. difficile* u crijevima, posljedica čega može biti razvoj pseudomembranoznog enterokolitisa, ali ova je komplikacija kod djece srećom rijetka (34).

Kombinacija sulfonamida s trimetoprimom (Sinersul, PLIVA) pokazala se djelotvornom zbog sinergističnog djelovanja. Kotrimoksazol posjeduje širok antibakterijski spektar, ali na žalost u posljednje vrijeme počela je rasti rezistencija na kotrimoksazol osobito pneumokokâ. Opisane su mnoge nuspojave kotrimoksazola, neke od njih i potencijalno opasne (kao Stevens-Johnsonov sindrom), koje su uglavnom vezane na sulfonamide. U pedijatrijskoj su praksi opasne nuspojave rijetke. Kotrimoksazolom se ne smije liječiti dojenčad mlađa od 2 mjeseca zbog kompeticije na veznim mjestima za bilirubin. Lijek se najviše rabi za terapiju IUT (35).

Tetraciklini se u dječjoj dobi rijetko primjenjuju. Glavna im je indikacija liječenje infekcija *Mycoplasma* i *Chlamydia pneumoniae* i rane faze lajmske borelioze kod starije djece. Za sve nabrojene bolesti postoje alternativni

lijekovi. Među tetraciklinima najviše se propisuje doksiciklin (Hiramycin, PLIVA) zbog najboljih farmakokinetičkih osobina (36). Tetraciklini su kontraindicirani kod djece mlađe od 9 godina.

Primjena fluorokinolona u djece je kontraindicirana zbog sumnje da se kumulira u hrskavici zglobnih tijela, što može imati negativne posljedice na normalni rast djeteta.

Indikacije za parenteralnu terapiju

U nekim je situacijama i u ambulantnim uvjetima indicirana parenteralna primjena antibiotika. Za ambulantnu primjenu najčešće se upotrebljavaju benzatin-benzilpenicilin (profilaksa u bolesnika s reumatskom vrućicom, liječenje drugih bolesti, kojih je uzročnik *S. pyogenes*, pa je u pitanju bolesnikova suradnja), ceftriakson (produžetak bolničkog liječenja), aminoglikozid (primijenjen jedanput na dan u liječenju infekcija urinarnog trakta) (4).

Liječenje bakterijskih infekcija gornjih dišnih putova, donjih dišnih putova, urinarnog trakta te kože i mekih tkiva detaljno je izloženo u člancima drugih autora u ovom broju Medicusa.

Literatura

1. LEVY BS. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. New York: Plenum Press, 1992: 67-104.
2. TURK K. Implementation of immunization programme in Slovenia. *Slov Pediatr* 2000; Suppl 1: 58-64.
3. LEVY BS. Multidrug resistance - a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338: 1376-8.
4. HOPPE JE. Rational prescribing of antibacterials in ambulatory children. *Pharmacoeconomics* 1996 Dec; 10 (6): 552-74.
5. GADOMSKI AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 115-20.
6. KAPLAN EL. The rapid identification of group A beta-hemolytic streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 535-42.
7. JUVEN T, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalised children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Apr; 19(4): 293-8.
8. HARRISON CJ. Rational selection of antimicrobials for pediatric upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: S29-36.
9. MULLER PREMUR M, SEME K, HERGOUT KRIŽAN V, et al. The antibiotic susceptibility of bacteria isolated at Institute of microbiology and immunology of the Medical faculty of Ljubljana in 1998. *Med Razgl* 1999; 38 (Suppl 2) 25-38.
10. HUSSAR DA. Importance of patient compliance in effective antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6 971-5.
11. GREENBERG RN. Overview of patients compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6: 592-9.
12. RUFF ME, SCHOTIK DA, BASS JW, et al. Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs. *Pedr Infect Dis J* 1991; 10: 30-3.
13. DEGAN R, SHVARZMAN P. Variation in acceptance of common antibiotic suspensions. *Pedr Infect Dis J* 1994; 13: 686-90.
14. HARRISON CJ. Perspective of newer oral antimicrobials: what do they add? *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 436-44.
15. McCracken GH. Comparative evaluation of the aminopenicillins for oral use. *Pediatr Infect Dis J* 1983; 12: 317-20.
16. SHAR TH. Penicillin hypersensitivity - a review. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 161-76.
17. LIEBERMAN JM, STUTMAN HR. Advances in pediatric antibiotic therapy. In: Engelhard D, Maks MI, Branski D, editors. *Pediatric infectious diseases*. Vol. 4. Basel: Karger 1993: 1-14.
18. DOEM GV, BREGGEMAN A, HOLLEY HP, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1208-13.
19. GINSBURG CM, McCracken GH, PETRUSKA M. Once-daily cefadroxil versus twice-daily cefaclor for treatment of acute urinary tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 53-6.
20. BROGDEN RN, CAMPOLI-RICHARDS MD. Cefixime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 524-50.
21. WISE R. Oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 91-2.
22. WISEMAN LR, BALFOR JA. Ceftributen: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1994; 47: 784-808.
23. HOPPE JE. Geschmackvergleich von fünf Penicillinsäften und Cotrimoxazol, Ceftributen, Loracarbef und Azithromycin. *Kinderarzt* 1995; 26: 1134-9.
24. GOLDFARB J. New antimicrobial agents. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 717-35.
25. KAYSER FH, MORENZONI G, SANTANAM P. The second European collaborative study of the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 810-7.
26. PRESTON DA. Microbiological aspects of erythromycin. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 120-3.
27. ENCHENWALD HF. Adverse reactions to erythromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 147-50.
28. BAHAL N, NAHATA MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 46-55.
29. NEU HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; Suppl. 27 A: 1-9.
30. YOUNG RA, GONZALEZ JP, SORKIN EM. Roxithromycin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1989; 37: 8-43.
31. WISE R. The pharmacokinetics of azithromycin. *Rev Contemp pharmacother* 1994; 5: 329-40.
32. BERGAN T, editor. Short-course therapy: improved patient compliance and therapeutic benefit. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992; 83: 5-45.
33. LeFOCK JL, MOLAVI A, PRINCE RA. Clindamycin. *Pediatr Clin North Am* 1982; 66: 103-20.
34. ZWIENER RJ, BELKNAP WM, QUAN R. Severe pseudomembranous enterocolitis in a child: case report and literature review. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 876-82.
35. HOBEMAN A, WALD ER. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Now; 18: 1020-1.
36. ABRAMSON JS, GIVNER LB. Should tetracycline be contraindicated for therapy of presumed Rocky Mountain spotted fever in children less than 9 years of age? *Pediatrics* 1990; 86: 123-4.