

## Liječenje infekcija gornjih dišnih putova

### *Treatment of Upper Respiratory Tract Infections*

**Bruno Baršić**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

10000 Zagreb, Mirogojska 8

**Sažetak** Unatoč tomu što je najveći dio infekcija gornjih dišnih putova uzrokovan virusima, one su druge po učestalosti kao razlog propisivanja antibiotika. Stoga antimikrobno liječenje u tih bolesnika nema nikakve koristi osim u tri klinička entiteta, tj. u bolesnika s dokazanim streptokoknim faringitisom, nekih s akutnim sinusitisom i nekih s akutnom upalom srednjeg uha. U članku su razmotrene prednosti i nedostaci pojedinih postupaka liječenja u ta tri entiteta.

**Ključne riječi:** gornji dišni putovi (GDP), klinički entiteti, postupci liječenja

**Summary** Although the majority of the infections of the upper respiratory tract are caused by viruses, they are in the second place regarding the frequency of prescribing antibiotics. Thus, antimicrobial treatment in such patients has no value, except in three clinical entities, i.e. in patients with proved streptococcus pharyngitis, in some with acute sinusitis and in some with acute inflammation of the middle ear. In the article are discussed advantages and drawbacks of some methods of treatment in the three mentioned entities.

**Key words:** upper respiratory tract (URT), clinical entities, methods of treatment

Infekcije gornjih dišnih putova (GDP) drugi su po učestalosti razlog propisivanja antibiotika (1). Najčešće se radi o akutnim virusnim respiratornim infekcijama praćenim povišenom temperaturom, grloboljom, hunjavicom, kašljem i kihanjem. Gotovo 80% bolesnika s ovim simptomima u nekim zemljama dobije antibiotik (2). Trećinu propisanih antibiotika čine beta-laktamski antibiotici širokog spektra (3). Dva su razloga tomu. Nedavna studija pokazala je da 30% roditelja oboljele djece ili 50%-90% odraslih bolesnika traži od liječnika propisivanje antibiotika (4). Prema tome, liječnici izlaze tim zahtjevima u susret. Vjerojatno bi objašnjavanje nepotrebnosti liječenja antibioticima bolesnicima zahtijevalo više vremena. Drugi je razlog vjerovanje da se primjenom antibiotika mogu spriječiti bakterijske komplikacije akutnih respiratornih infekcija (5). Ni jedno ispitivanje kontrolirano placebom nije potvrdilo opravdanost takvog stava, ali zato je pokazana gotovo trostruko viša učestalost nuspojava (6-8).

Antimikrobno liječenje nema nikakve koristi kod većine bolesnika s infekcijama GDP-a. Ipak kod tri klinička sindroma, kod nekih bolesnika, potrebna je primjena antibiotika. To su bolesnici s dokazanim streptokoknim faringitisom (anginom, tonzilitisom), neki bolesnici s akutnim sinusitisom (AS) i neki bolesnici s akutnom upalom srednjeg uha (akutni otitis medija, AOM).

### *Liječenje streptokoknih infekcija ždrijela*

Infekcije ždrijela najčešće su uzrokovane virusima. Premda i mnoge bakterije mogu dovesti do faringitisa, mnoge od njih također ne treba liječiti. Najčešća infekcija koju treba liječiti je streptokokna premda i ona najčešće spontano prolazi nakon nekoliko dana. Razlozi potrebe antimikrobnog liječenja su mogućnost nastanka reumatske vrućice te supurativnih komplikacija (limfadenitisa, peritonzilarnog apscesa, mastoiditisa, pneumonije i rijetko sepse sa septičkim metastazama).

Postavlja se pitanje postupka s bolesnikom koji ima vrućicu i žali se na grlobolju. Kod jednog broja bolesnika klinička je slika prilično karakteristična za streptokoknu infekciju (žarko crvenilo ždrijela, žučkasti eksudat u lakunama tonzila, enantem, bolni angularni limfni čvorovi s promjenama ili bez promjena na koži koje odgovaraju šarlahu, neutrofilija). Kod takvih bolesnika antibiotik se može primijeniti odmah. Kod drugih bolesnika bolje bi bilo uzeti bris ždrijela i pričekati do nalaza (9). Uvjet za ovaj postupak je dobro organizirana i dostupna mikrobiološka služba. **Nema racionalne antimikrobne terapije bez dobre bakteriološke dijagnostike.** Odgađanje početka

liječenja ne utječe bitno na tijek bolesti i ne povisuje učestalost komplikacija (10). Početak liječenja antibiotikom i do devet dana od početka bolesti još uvijek sprečava nastanak reumatske vrućice (11).

Kada se odlučimo za liječenje, postavlja se pitanje izbora antibiotika i načina liječenja. Ciljevi liječenja su:

- sprečavanje nastanka akutne reumatske vrućice
- sprečavanje supurativnih komplikacija
- skraćivanje trajanja bolesti
- sprečavanje prenošenja zaraze

Nedavna metaanaliza potvrdila je sve navedene ciljeve, ali prikazala je i pravu sliku problema (10). Npr. ustanovljeno je da antibiotikom treba liječiti 60 bolesnika da bi se spriječila jedna supurativna komplikacija (najčešće otitis). Brojke su još više ako se promatra učestalost reumatske vrućice. Rana ispitivanja pedesetih godina dokazala su djelotvornost penicilina u sprečavanju reumatske vrućice. Danas je ona izuzetno rijetka. Rijetkost komplikacija pokazuje da klinička ispitivanja koja će uspoređivati penicilin s drugim antibioticima moraju uključiti velik broj bolesnika da bi se pokazalo da je određeni antibiotik stvarno bolji s obzirom na glavni cilj liječenja. U najnovijoj njemačkoj studiji na 4782 bolesnika s dokazanom streptokoknom infekcijom ždrijela, nije bilo značajne razlike s obzirom na učestalost reumatske vrućice i akutnog glomerulonefritisa između grupe bolesnika liječene 10 dana penicilinom V i grupe liječene 5 dana ostalim antibioticima (ceftibuten, cefuroksim aksetil, amoksisilin-klavulanska kiselina, lorakarbef, eritromicin). Sveukupno reumatska vrućica javila se kod 3 bolesnika (0,06%), a glomerulonefritis kod 0,04% (12).

Mnogi antibiotici pokazali su svoju učinkovitost u liječenju streptokoknog faringitisa. Osim penicilina to se odnosi na amoksisilin, amoksisilin-klavulansku kiselinu, mnogobrojne cefalosporine, makrolide i klindamicin (tablica 1). Koje je danas optimalno liječenje?

Preporuke za liječenje streptokoknog faringitisa i dalje smatraju da je penicilin (Crystacillin, Plivacillin, PLIVA) lijek izbora (9, 13). Jedino je penicilin ispitan i dokazana je njegova neprijeporna djelotvornost u sprečavanju reumatske vrućice. Postavlja se pitanje koji je oblik penicilinskog liječenja najbolji. Dugo smo i uspješno liječili streptokokne infekcije **depo-bipenicilinom**, 1 x 800 000 do 1 600 000 j., intramuskularno tijekom deset dana. Međutim, ova terapija je bolna, bolesnici i roditelji odustaju od nje pa je pojava oralnog penicilina V (benzatin fenoksimetilpenicilina) potisnula ovaj način liječenja. Drugi je razlog strah liječnika primarne zaštite od anafilaktičke reakcije. Zbog navedenih razloga liječenje **penicilinom V** postalo je liječenje izbora. **Penicilin V** može se primjenjivati tako da se dnevna doza podijeli u dvije doze (14). Uspjeh liječenja raste s dobi bolesnika i trajanjem bolesti zbog boljeg prodiranja penicilina u upalno promijenjeno tkivo (15).

Međutim, i ovo liječenje ima mana. Pridržavanje uputa o liječenju (suradljivost) naglo pada ako se neki lijek primjenjuje tri i više puta na dan i ako liječenje traje više od pet dana. Prema tome, predloženo liječenje neće

Tablica 1. Liječenje streptokoknog faringitisa

#### Lijek prve linije

##### oralni penicilin V

Odrasli: 4 x 250 mg, jedan sat prije hrane tijekom 10 dana\*  
Djeca: 4 x 125 mg za djecu 1-5 godina\*  
4 x 62,5 mg za djecu mlađu od 1 godine\*

Odrasli: benzatin benzilpenicilin 1,2 milijuna jednokratno intramuskularno

Djeca: benzatin benzilpenicilin 0,6 milijuna jednokratno intramuskularno (za djecu <27 kg)

#### Kod osoba alergičnih na penicilin

##### azitromicin (Sumamed, PLIVA)

Odrasli: 1 x 500 mg tijekom 3 dana

Djeca: 1 x 10 mg/kg tijekom 3 dana

eritromicin 2 x 500 ili 4 x 250-500 mg/10 dana.

#### Kod osoba s recidivirajućim anginama u kraćem razdoblju

##### klindamicin

Odrasli: 2 x 300 mg po. /10 dana

Djeca: 20-30 mg na dan podijeljeno u 2 - 4 doze/10 dana

##### amoksisilin+klavulanska kiselina (Klavocin, PLIVA)

Odrasli: 3 x 625 mg po./10 dana ili 2 x 1 g/10 dana

Djeca: 40 mg/kg na dan podijeljeno u 2-3 doze/10 dana

#### Ostale mogućnosti antimikrobnog liječenja

##### amoksisilin (Amoxil, PLIVA)

Odrasli: 2 x 500 mg po./6-10 dana

Djeca: 40-50 mg/kg na dan podijeljeno u dvije ili u jednoj dozi, 6-10 dana.

##### cefaleksin (Ceporex, PLIVA)

Odrasli: 2 x 500 mg po./10 dana

Djeca: 2 x 15 mg/kg po./10 dana

##### cefadroksil:

Odrasli: 1 x

Djeca: 1 x 30 mg/kg po./10 dana

##### cefaklor

Odrasli: 2 x 375 mg/kg po./10 dana

Djeca: 3 x 10 mg/kg po./10 dana

##### cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA)

Odrasli: 1 x 500 ili 2 x 250 mg na dan / 5-10 dana

Djeca: 2 x 10-15 mg/kg/5-10 dana

##### ceftibuten:

Odrasli: 1 x 400 mg po./10 dana

Djeca: 1x 9 mg/kg po./10 dana

##### klaritromicin

Odrasli: 2 x 125-250 mg/10 dana

Djeca: 2 x 7.5 mg/kg/10 dana

• dnevna doza penicilina V može se podijeliti i u dvije doze

provesti velik broj bolesnika, a skraćivanje liječenja povezano je s većim neuspjehom (16). Ovo se smatra osnovnim razlogom većeg broja rekurirajućih streptokoknih infekcija nakon 'provedenog' liječenja (8-20%). Drugi mogući razlog neuspjeha je stvaranje beta-laktamaza ili bakteriocina od normalne faringalne flore, što

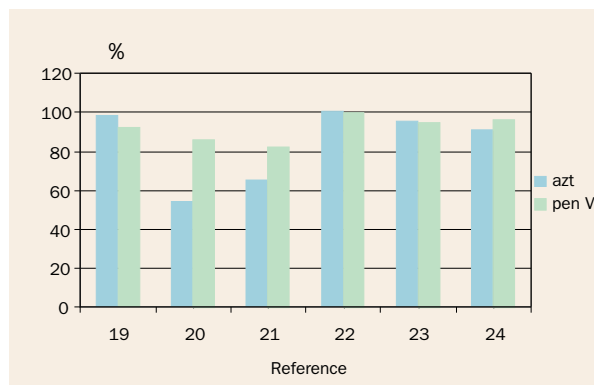
nije nepobitno potvrđeno (17). Treći je razlog prividan bakteriološki neuspjeh, odnosno liječenje kliconošta, a ne stvarne infekcije. Naime, određeni broj bolesnika boluje od virusnog faringitisa, a kliconoše su streptokoka. Antimikrobno liječenje vrlo je ograničenog učinka u eradikaciji kliconošta. Bez obzira na dokumentiranost gore navedenih objašnjenja, činjenica je da učestalost terapijskih neuspjeha raste od 10% sedamdesetih godina na 30-40% u najnovijim ispitivanjima.

Kod bolesnika upitne suradljivosti preporuča se liječenje jednom dozom **benzatin penicilina**. Usporedno još nepublicirano ispitivanje penicilina V i benzatin penicilina (1128 uključenih bolesnika) pokazalo je podjednaku učinkovitost obaju lijekova (65% i 63%) (Kaplan EL i sur, 1999).

Kod bolesnika alergičnih na penicilin makrolidi su prva zamjena ili cefalosporini I. generacije kod bolesnika koji nisu pokazali anafilaktičku reakciju. Od makrolida azitromicin je pokazao najznačajniju aktivnost prema piogenom streptokoku (18). Premda je eritromicin lijek koji se svagdje spominje kao prvi lijek kod bolesnika alergičnih na penicilin, zbog bolje aktivnosti i manjeg broja nuspojava prednost treba dati azitromicinu. Osim toga u Hrvatskoj nema granuliranih pripravaka. Problem liječenja makrolidima je porast rezistencije streptokoka koja se kreće od 5 do 23%. Zbog toga je važno lokalno poznavanje rezistencije. U sredinama s visokom rezistencijom liječenje makrolidima treba svakako provoditi tek uz bakteriološku evaluaciju.

**Azitromicin** (Sumamed, PLIVA) se primjenjuje tri ili pet dana u ukupnoj dozi od 1.5 g kod odraslih. Kod djece doza iznosi 1 x 10 mg/kg tijekom 5 ili 1x20 mg tijekom 3 dana. Azitromicin je pokazao podjednaku učinkovitost kao cefaklor, eritromicin, klaritromicin, penicilin V. Na slici 1. prikazana je bakteriološka učinkovitost azitromicina u usporedbi s penicilinom V (19-24). U dvije studije penicilin V pokazao je značajno bolju djelotvornost. Interesantno je da bakteriološki učinak nije korelirao s kliničkim uspjehom. Sve studije pokazale su jednaku kliničku djelotvornost. Navedeno upućuje na problem razlučivanja kliconošta od infekcije te vjerojatno visoku rezistenciju u nekim regijama (npr. Italija). Učestalost relapsa kretala se u azitromicinskim grupama 3-45%, a u penicilinskim 3-20%. Jedna druga retrospektivna studija pokazala je manju učestalost rekurirajućih infekcija među djecom liječenom makrolidima (14%) u odnosu na liječene penicilinom (21,8%) (25). Uz eritromicin i azitromicin, **klaritromicin** se također pokazao učinkovitim u liječenju. Djelotvornost mu je podjednaka u usporedbi s lijekovima usporedbe.

Kod bolesnika s **višestrukim streptokoknim infekcijama** u kraćem vremenskom razmaku dolazi u obzir neuspjeh liječenja zbog stvaranja beta-laktama od strane orofaringalne flore. Kod tih bolesnika preporučuje se liječenje **klindamicinom** ili **amoksicilin klavulanska kiselina** (Klavocin, PLIVA) (tablica 1). Druga je mogućnost parenteralno liječenje jednom dozom benzatin penicilina. Moguća je i kombinacija penicilina V i rifampicina, ali ovaj postupak treba izbjegavati u današnje vrijeme



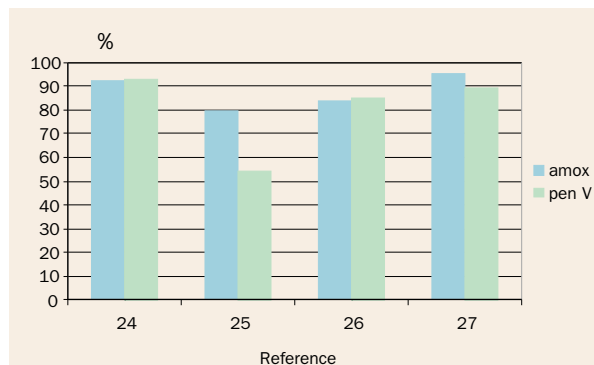
Slika 1. Bakteriološki učinak azitromicina (azt) u usporedbi s penicilinom V (pen V) kod bolesnika sa streptokoknim faringitisom.

porasta rezistencije *M. tuberculosis* na rifampicin i druge antituberkulotike. Dugotrajna primjena beta-laktamskih antibiotika kod bolesnika s čestim anginama nema opravdanja (9).

Kao što sam napomenuo mnogi drugi antibiotici pokazali su se učinkovitim u liječenju streptokoknog faringitisa. U posljednje vrijeme nastoji se pokazati njihova djelotvornost uz kraću primjenu, najčešće pet dana. Klinička ispitivanja s ovim antibioticima bit će kratko analizirana.

U posljednje vrijeme **amoksicilin** (Amoxil, PLIVA) rabi se u liječenju streptokoknog faringitisa tako da se dnevna doza primijeni u jednoj ili dvije doze, a tendencija je skraćenu liječenja na šest dana (26-29). U usporedbi s penicilinom V postignut je podjednak klinički i bakteriološki učinak (slika 2). Učestalost relapsa bila je također podjednaka (oko 10%). Iako se preporuča penicilin V kao lijek izbora, 70-80% američkih liječnika za liječenje streptokoknog faringitisa propisuje amoksicilin.

Oralni **cefalosporini** pokazali su se vrlo korisnima u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa. Provedena su mnogobrojna klinička ispitivanja njihove djelotvornosti. Od oralnih cefalosporina registriranih u Hrvatskoj, cefaleksin (Ceporex, PLIVA), cefadroksil, cefaklor, cefuroksim-aksetil (Novocef, PLIVA), ceftibuten pokazali su podjednaku ili bolju djelotvornost od penicilina i makrolida. U novije vrijeme i ovdje dominira jednostavna primjena i skraćeno trajanje liječenja. Tako se oni primjenjuju



Slika 2. Bakteriološki učinak amoksicilina (amox) u usporedbi s penicilinom V (pen V) kod bolesnika sa streptokoknim faringitisom.

u jednoj ili dvije doze na dan, a liječenje se pokušava skratiti na pet dana. Štoviše, sve češće se publiciraju radovi i metaanalize dosadašnjih ispitivanja koje pokazuju bolju djelotvornost cefalosporina od penicilina (30, 31). Metaanaliza koja je obuhvatila 9 radova u kojima je uspoređen cefadroksil s penicilinom pokazala je da je bakteriološki uspjeh postignut u 95,8% bolesnika liječenih cefadroksilom i 88,7% liječenih penicilinom ( $p < 0,05$ ). Učestalost relapsa bila je podjednaka (4,9% prema 7,1%). Nije bilo razlike ni u podnošljivosti lijekova. Od 7 studija u kojima je uspoređena djelotvornost cefuroksim-aksetila s penicilinom V, tri su pokazale bolju djelotvornost cefalosporina (32). Razlika u učestalosti eradicacije iznosila je 3-9%. U komparativnom već spomenutom njemačkom ispitivanju (12), petodnevno liječenje pokazalo je statistički značajno bolju učinkovitost od desetodnevne penicilinske terapije s obzirom na bržu regresiju simptoma infekcije (93,4% prema 94,5%,  $p < 0,001$ ) i češću eradikaciju infekcije (83,3% prema 84,4%,  $p = 0,022$ ). Međutim, radi se o praktički nevažnim razlikama. Naime potrebno bi bilo liječiti 40-50 bolesnika da bi se postigla jedna brža regresija bolesti i jedna eradikacija više, a bez utjecaja na glavne komplikacije. Ako tomu dodamo da se radi uglavnom o bakteriološkom, a ne i o kliničkom recidivu, praktičke posljedice ovih razlika još su manje.

Premda su mnogi antibiotici djelotvorni u liječenju streptokokne infekcije ždrijela, **lijek izbora je i dalje penicilin**. Zašto? Svi lijekovi osim penicilina izazivaju širenje rezistencije, uključujući i amoksicilin i cefalosporine I. generacije. Nadalje, cijena liječenja, čak i kod skraćenih režima primjene je viša od cijene liječenja penicilinom. Nuspojave liječenih penicilinom su rijetke, pa je primjena penicilina sigurna. Primjena penicilina V 2 x na dan ili intramuskularna primjena benzatin penicilina olakšavaju potpuno provođenje penicilinskog liječenja. Premda ispitivanja pokazuju tendenciju većoj učinkovitosti cefalosporina, praktička vrijednost nije tako velika, pogotovo kada se razluči kliconoštvu od infekcije. Naime, čini se da su cefalosporini aktivniji u eradikaciji kliconoštvu. Od cefalosporina prednost treba dati cefalosporinima I. generacije zbog veće aktivnosti prema gram-pozitivnim uzročnicima, širenja rezistencije i niže cijene. Skraćenje trajanja liječenja beta-laktamima na pet dana još se ne preporuča zbog nedovoljne ispitivosti, unatoč sve većem broju radova koji potvrđuju učinkovitost kraćeg liječenja najprije cefalosporinima (12).

## Postupak kod epidemija streptokokne infekcije u kolektivima

Veliki problem koji se povremeno uočava jest pojava većeg broja oboljelih u pojedinim kolektivima. Kako postupiti u takvim slučajevima? Preporuka je uzeti obriske ždrijela svim oboljelima. Liječiti treba samo one s dokazanom infekcijom (9). U rijetkim slučajevima profilaktička primjena benzatin penicilina ima opravdanja, a djelotvornost takvog postupka dokazana je još

pedesetih godina među američkim regrutima. To bi bilo na primjer kod epidemije streptokoknih infekcija uzrokovanih nefritogenim sojevima.

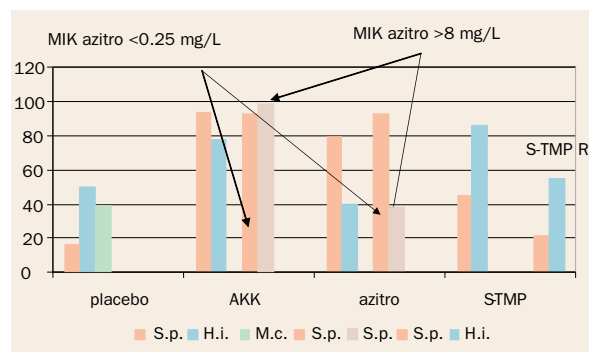
## Liječenje akutne bakterijske upale srednjeg uba (AOM)

Akutna upala srednjeg uha najčešći je razlog propisivanja antibiotika u dječjoj dobi. Najčešći uzročnici su sami virusi kod oko 25% bolesnika, zatim miješane bakterijske i virusne infekcije i same bakterijske infekcije. Od bakterija *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* najčešći su uzročnici. Pneumokok je svakako najčešći pojedinačni uzročnik, odgovoran za oko 40% infekcija. Treba težiti egzaktnej dijagnozi akutne upale srednje uha. Samo crvenilo bubnjića nije dokaz da se radi o otitisu, nego to može biti dio upale sluznica dišnih putova. Za dijagnozu je potrebno dokazati nazočnost tekućine u srednjem uhu i razlučiti AOM od otitis medije s efuzijom (33). Korisni su i drugi nalazi koji govore u prilog akutnih bakterijskih infekcija.

Cilj antimikrobnog liječenja je skraćenje toka bolesti (vrućice, uhobolje) te sprečavanje komplikacija (mastoiditisa, meningitisa) i posljedica upale (oštećenje sluha).

Kod 70%-80% bolesnika, čak i s dokazanom bakterijskom etiologijom, dolazi do spontanog izlječenja i nema razlike ako se antibiotik primijeni ili ne (34). Najteži su otitisi uzrokovani *S. pneumoniae*, dok su oni uzrokovani *H. influenzae* i *M. catarrhalis* skloniji spontanoj kliničkoj regresiji, ali i spontanoj eradikaciji iz tekućine u srednjem uhu (35) (slika 3). Kako metaanalize, ali i klinička ispitivanja ne pokazuju jasne kliničke prednosti antimikrobnog liječenja AOM-a, postavlja se pitanje treba li ovaj klinički sindrom liječiti antibioticima.

Neki europski autori ne preporučuju odmah počinjanje antimikrobnog liječenja (36), osim kod djece mlađe od 6



Slika 3. Eradikacija bakterija iz srednjeg uba kod bolesnika s akutnom upalom srednjeg uba. Prikazana je ovisnost učestalosti eradikacije o antimikrobnoj osjetljivosti na azitromicin (azitro) i sulfametoksazol/trimetoprim.

S.p. - *Streptococcus pneumoniae*, H.i. - *Haemophilus influenzae*, M.c. - *Moraxella catarrhalis*; S-TMP R - sojevi rezistentni na sulfametoksazol/trimetoprim.

mjeseci. Kod djece dobi 6 mjeseci do dvije godine liječenje se odgađa za 24 sata, a kod djece > 2 godine za 48 sati. Ako u navedenim razdobljima ne dođe do poboljšanja, počinje se s antimikrobnim liječenjem. Problem je što liječnik praktičar ne može prepoznati komu će biti potrebno liječenje. Kako su posljedice otitisa rijetke, ali mogu biti teške, i kako do izražaja mogu doći tek u odrasloj dobi (kolesteatom), suprotan je stav da svaki otitis media treba liječiti antibioticima (33). Liječnik ne bi trebao biti zaveden negativnim rezultatima kliničkih ispitivanja zbog rijetkosti komplikacija, pa bi tek velika ispitivanja s tisućama ispitanika i dugotrajnim praćenjem bolesnika dala konkretne odgovore.

Koji je antibiotik najbolji? Provedena su mnogobrojna klinička ispitivanja raznih antibiotika u liječenju AOM-a. Najčešće nisu pokazane razlike između pojedinih antibiotika, ali rezultati su se odnosili na klinički učinak. Zbog visokog stupnja spontanog izlječenja došao je do izražaja tzv. 'Pollyanna fenomen', koji je pokazao podjednaku učinkovitost različitih lijekova čija se učinkovitost ipak razlikuje (37). Jesu li doista svi antibiotici jednako vrijedni? Odgovor na ovo pitanje dala su novija istraživanja. Tek u posljednje vrijeme kao osnovni pokazatelj učinka uzima se bakteriološki uspjeh liječenja kod bolesnika kod kojih su učinjene dvije timpanocenteze. Naše predožbe o uspješnosti pojedinih antibiotika dosta su se promijenile. Ocjena bakteriološke uspješnosti danas je glavni objektivni indikator učinkovitosti liječenja iako u svakodnevnoj praksi neprimjenjiv jer rijetko koji će roditelj pristati na dvije timpanocenteze. Postavlja se pitanje zašto inzistirati na ovom pokazatelju ako on ne korelira s kliničkim uspjehom zbog visoke učestalosti spontanog izlječenja. Ispitivanja su pokazala ipak visoku korelaciju između bakteriološkog i kliničkog odgovora koja se kreće oko 86% (38). Međutim, nije poznato da li perzistencija mikroorganizma utječe na kasniju češću gluhoću, nastanak kolesteatoma i slično. Dok se ta pitanja ne razjasne, treba težiti primjeni najučinkovitijih lijekova što se tiče eradikacije mikroorganizama iz srednjeg uha.

Ovakav način ispitivanja rasvijetlio je u posljednje vrijeme sve izraženiji problem rezistencije prije navedenih bakterija. I mi smo se susretali s ne malim problemom rezistencije pneumokoka na penicilin. Problem rezistencije *Haemophilus* zbog stvaranja beta-laktamaza bio je nešto manje izražen, dok je *Moraxella* u pravilu rezistentna, ali je njezina učestalost niska. Kako rezistencija utječe na uspjeh liječenja (slike 3. i 4), važno je poznavanje osjetljivosti navedenih bakterija u lokalnoj sredini. Imajući navedeno u vidu, razmotrit ćemo mogućnosti antimikrobnog liječenja akutne upale srednjeg uha s naglaskom na bakteriološki učinak. Mnogi antibiotici pokazali su se korisnima (tablica 2).

**Amoksicilin** (Amoxil, PLIVA) lijek je izbora uz primjenu viših doza. Kako je u Hrvatskoj bila izražena, ili je još prisutna bar umjerena rezistencija pneumokoka na penicilin, smatram da je opravdano prihvatiti noviji prijedlog da se liječenje počne višim dozama amoksicilina (90 mg/kg) (33, 38). Niže doze (40-50 mg/kg na dan)

Tablica 2. Liječenje akutne upale srednjeg uha

#### Lijek prve linije

amoksicilin (Amoxil, PLIVA)

Odrasli: 2 x 1 g po. 7-10 dana

Djeca: 2 x 45 mg/kg po. 7-10 dana

#### Liječenje u slučaju terapijskog neuspjeha

amoksicilin - klavulanska kiselina (Klavocin, PLIVA)

Odrasli: 3 x 625 mg ili 2 x 1 g 10 dana

Djeca: 2 x 45 mg/kg (amoksicilina) 10 dana\*

cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA)

Odrasli: 2 x 500 mg 10 dana

Djeca: 2 x 10-15 mg/kg 10 dana

ceftriakson

Odrasli: skraćeno liječenje nije klinički ispitano

Djeca: 1 x 50 mg/kg intramuskularno 3 dana

#### Bolesnici alergični na penicilin

azitromicin (Sumamed, PLIVA)

Odrasli: 1 x 500 mg/3 dana

Djeca: 1 x 10 mg/kg 3 dana

klaritromicin

Odrasli: 2 x 125-250 mg 7-10 dana

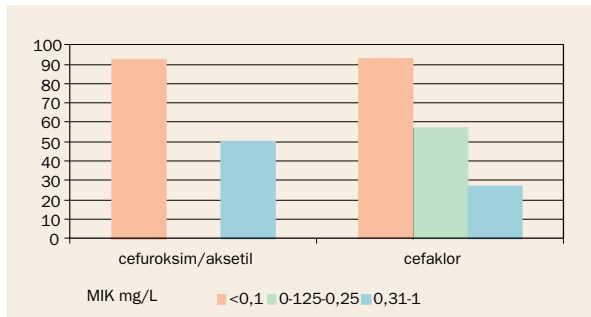
Djeca: 2 x 7,5 mg /kg 7-10 dana

\*u sredinama s visokom rezistencijom *H. influenzae* može biti lijek prve linije

opravdane su kod liječenja prve epizode upale, kod djece iznad 2 godine i u sredinama s niskom rezistencijom pneumokoka. Osim toga, amoksicilinom se postižu najbolji farmakokinetiko-farmakodinamski odnosi koji utječu na ishod liječenja (39).

Bolesnika je potrebno pratiti i u slučaju terapijskog neuspjeha potrebno je učiniti timpanocentezu te primijeniti jedan od sljedećih antibiotika: **amoksicilin klavulanat** (Klavocin, PLIVA), **cefuroksim aksetil** (Novocef, PLIVA) ili **ceftriakson** intramuskularno. U slučaju veće učestalosti rezistencije *H. influenzae* na amoksicilin, liječenje se može odmah početi amoksicilin-klavulanatom. Učestalost eradikacije *H. influenzae* iznosila je 87%, a pneumokoka 90% (40). Novost je promjena omjera amoksicilina i klavulanske kiseline (7:1, a ne 4:1) kod novijih pripravaka ovog lijeka čime se postiže manja učestalost nuspojava, a lijek se primjenjuje u dvije dnevne doze. I ovaj preparat treba primijeniti u višoj dnevnoj dozi zbog sigurnijeg djelovanja na pneumokoke. **Cefuroksim-aksetil** pokazao je zadovoljavajući učinak čak i kod na penicilin umjereno rezistentnih pneumokoka premda učinkovitost opada s porastom vrijednosti MIK-a. Eradikacija *S. pneumoniae* kretala se između 79% do 90,4% i bio je značajno učinkovitiji od cefaklora (41, 42) (slika 4).

Učinkovitost trodnevne intramuskularne primjene **ceftriaksona** pokazana je u dva ispitivanja (43, 44). Eradikacija je postignuta u 92% bolesnika, pa čak i kod kojih se radilo o infekciji rezistentnijim sojevima *S. pneumoniae*. Kod takvih bolesnika liječenje se može produžiti na 5-7



Slika 4. Bakteriološka učinkovitost cefalosporina u ovisnosti o osjetljivosti na penicilin kod bolesnika s pneumokoknom upalom srednjeg uha

C/A - cefuroksim aksetil (Novocel, PLIVA)

dana. Kod bolesnika preosjetljivih na penicilin moguća je primjena makrolida (azitromicina, klaritromicina) ili ako se ne radi o anafilaktičkoj reakciji, cefuroksim aksetila. Nedavna studija pokazala je ovisnost bakteriološkog učinka azitromicina prema *S. pneumoniae* o vrijednostima MIK-a (45). Kod bolesnika s višim vrijednostima MIK-a >8 mg/L eradikacija je bila značajno lošija (38% prema 92%) (slika 3). Kako je velik broj penicilin-rezistentnih pneumokoka istodobno rezistentan i na makrolide, može se očekivati veći broj terapijskih neuspjeha. Ista studija pokazala je i značajno nižu eradikaciju *H. influenzae* iz srednjeg uha u usporedbi s amoksicilin klavulanatom (39% prema 77%).

**Ceftibuten** (oralni preparat cefalosporina treće generacije) slabije djeluje na gram-pozitivne uzročnike, pa se ne preporuča u liječenju otitisa. Jedna je analiza pokazala značajno lošiji bakteriološki učinak ceftibutena u usporedbi s kontrolnim lijekovima. Eradikacija *S. pneumoniae* bila je 23% niža kod bolesnika liječenih ceftibutenom (46).

Kombinaciju sulfometoksazol-trimetoprim više ne treba primjenjivati zbog visoke učestalosti rezistencije pneumokoka. Nedavna studija (40) pokazala je visoki stupanj bakteriološkog neuspjeha kod primjene kotrimoksazola (56% za *S. pneumoniae* i 15% *H. influenzae*) (slika 4). Analiza kotrimoksazol-rezistentnih sojeva pokazala je značajno više vrijednosti neuspjeha (79% za *S. pneumoniae* i 46% *H. influenzae*).

U posljednje vrijeme snažno je izražena tendencija skraćanju liječenja AOM-a na 5 dana (47). Ako uzmemo u obzir već navedenu visoku učestalost spontanog kliničkog, ali ne i bakteriološkog izlječenja, jasno je da je dokaz podjednakog kliničkog uspjeha kraće i dulje terapije upitan zbog rizika lažno negativnog nalaza. Broj bolesnika koje je potrebno kraće liječiti da bi se spriječio jedan klinički neuspjeh vrlo je sličan broju koji treba liječiti kada je uspoređena antimikrobna terapija i placebo (17 i 20) (34). Kod ispitivanja kratkotrajnog liječenja nije u obzir uzeta bakteriološka učinkovitost i malen je broj ispitanika koji dobi <2 godine kod kojih se dijagnoza AOM-a najčešće postavlja. Zbog toga, dok se ne provedu takva ispitivanja, ne može se univerzalno preporučiti skraćivanje liječenja AOM-a. Ono dolazi u obzir kod imunokompetentne

djece dobi >2 godine kod koje nema perforacije bubnjića i koja nemaju kraniofacijalne abnormalnosti.

Unatoč nedoumicama glede potrebnosti liječenja AOM-a, rezultati bakteriološke obrade tih bolesnika upućuju na potrebu liječenja antibioticima, osobito u slučajevima nemogućnosti temeljite bakteriološke i otorinolaringološke obrade. Ako je dijete pod nadzorom, starije od dvije godine, imunokompetentno i bez anatomskih anomalija, liječenje se može i odgoditi za dva dana te pratiti bolesnika. Ovakav postupak doveo je do značajnog sniženja propisivanja antibiotika i još važnije sniženja rezistencije osobito među sojevima *S. pneumoniae* (48, 49). Na taj način izbjegava se liječenje djece s virusnom infekcijom. Međutim, navedena ispitivanja nisu bila bakteriološki evaluirana uz timpanocentezu i nije provedeno dugotrajnije praćenje bolesnika, što nas vraća na početak ovog razmatranja.

## Liječenje akutnog sinusitisa

U ovom dijelu bit će govora o akutnom sinusitisu akviriranom u izvanbolničkoj sredini. Slično otitisu, sinusitis je često uzrokovan virusima osobito tijekom rinitisa ili nazofaringitisa. Virusi su uzročnici oko četvrtine sinusitisa. Međutim, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* uzročnici su oko polovine sinusitisa. Unatoč tomu, kod oko dvije trećine bolesnika bolest spontano prolazi i nema razlike u brzini regresije simptoma primao bolesnik antibiotike ili ne. Je li onda potrebno antimikrobno liječenje? Da bismo odgovorili na ovo pitanje, potrebno je analizirati kontrolirana klinička ispitivanja, način postavljanja dijagnoze i ciljeve liječenja.

Punkcija sinusa i mikrobiološka analiza siguran je dijagnostički postupak, premda s obzirom na ishod liječenja nije utvrđena korelacija bakteriološkog i kliničkog ishoda. Ali, treba naglasiti da je adekvatna bakteriološka obrada rijetka. Dakle provođenje navedenih dijagnostičkih postupaka nije redovito, osobito ne kod većine bolesnika liječenih u sklopu primarne zaštite. Nazočnost triju od četiri klinička kriterija (gnojna rinoreja s dominacijom u jednoj nosnici, lokalna bol s dominacijom na jednoj strani, obostrana gnojna rinoreja i nazočnost gnoja u nosnoj šupljini) ima jednaku senzitivnost i specifičnost kao radiološka analiza. Ovi kriteriji najčešće se rabe u kliničkim ispitivanjima. Korisni su i laboratorijski pokazatelji bakterijske infekcije. Kod bolesnika sa zadovoljenim navedenim kriterijima opravdano je provođenje antimikrobnog liječenja. Ciljevi liječenja su ubrzanje ozdravljenja i sprečavanje nastanka komplikacija. Međutim, komplikacije sinusitisa (meningitis, moždani absces, tromboza kavernoznog sinusa, periorbitalni celulitis) rijetke su pa tek velika ispitivanja mogu dati odgovor na ovo pitanje. Do tada, ako postoji veći rizik od nastanka komplikacija kao npr. etmoiditis, frontalni sinusitis, antimikrobno liječenje treba odmah početi. Kod bolesnika s virusnim infekcijama gornjih dišnih putova (febrilnoga respiratornog katara), čak i nazočnost simptoma maksimalnog sinusitisa, ne zahtijeva odmah liječenje antibioticima, ali potrebno je praćenje bolesnika 7-10

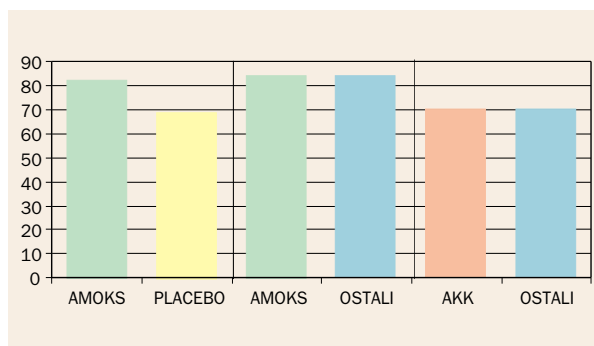
dana. U slučaju perzistiranja tegoba i nakon regresije simptoma virusne infekcije, treba početi liječenje.

Premda je nekoliko ispitivanja u okviru opće prakse pokazalo jednaki učinak antimikrobnog liječenja i placebo (50, 51), dijagnostički kriteriji bili su prilično labavi. Velike analize dosadašnjih ispitivanja (52, 53) pokazale su da antibiotici skraćuju trajanje bolesti i broj terapijskog neuspjeha bio je dvostruko niži u usporedbi s placebom, premda u dvije trećine bolesnika dolazi do spontanog izlječenja (slika 5). Efekt liječenja bio je to izraženiji što su dijagnostički kriteriji bili čvršći. To svejedno znači da ćemo oko polovine bolesnika liječiti nepotrebno uz rizik od nastanka nuspojava, rezistencije i visokih troškova liječenja. Iz tih razloga u ne malog broja bolesnika opravdan je gore naveden ekspektativan stav.

Koji antibiotik primijeniti? Kako se ocjena uspjeha liječenja najčešće donosi na temelju regresije kliničkih simptoma bolesti koji kod više od dvije trećine bolesnika spontano regresiraju, a ne i bakteriološke provjere dvostrukom punkcijom sinusa, i ovdje možda dolazi do izražaja sindrom 'Pollyanna'.

Analize su pokazale da je unatoč problemima s rezistencijom, amoksicilin i dalje lijek izbora za liječenje sinusitisa (tablica 3. i slika 5). Liječenje amoksicilinom u usporedbi s placebom dovodi do brže regresije simptoma. Primjena novijih antibiotika (makrolida i cefalosporina) nije pokazala njihovu bolju uspješnost u usporedbi s amoksicilinom, nego podjednak učinak. Jednako tako njihova primjena nije se pokazala djelotvornijom od one amoksicilin-klavulanska kiselina. Međutim, navedene metaanalize odnose se na ispitivanja provedena još u vrijeme kada nije bilo u zapadnim zemljama raširene rezistencije pneumokoka i hemofilusa na penicilin ili amoksicilin. Interesantna bi bila nova ispitivanja u zemljama s visokom rezistencijom.

Do tada odluka o izboru drugog antibiotika ovisi o eventualnoj preosjetljivosti ili u slučaju neuspjeha liječenja, problemima s pridržavanjem uputa o liječenju ili nuspojavama. Zbog rezistencije *H. influenzae* na ampicilin, može se primijeniti **amoksicilin-klavulanska kiselina**, cefalosporini II. generacije (cefaklor, **cefuroksim aksetil**) ili **makrolidi** (**azitromicin**, klaritromicin). Interesantna



Slika 5. Učinkovitost amoksicilina u liječenju akutnog sinusitisa  
Amoks - amoksicilin, AKK - amoksicilin+klavulanska kiselina

Tablica 3. Liječenje akutnoga bakterijskog sinusitisa

#### Lijek prve linije

amoksicilin (Amoxil, PLIVA)

Odrasli: 2 x 1 g po 10 dana

Djeca: 2 x 20-45 mg/kg 10 dana

#### Ostali mogući načini liječenja:

cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA)

Odrasli: 2 x 500 mg 10 dana

Djeca: 2 x 10-15 mg/kg 10 dana

cefaklor

Odrasli: 2 x 375 mg/kg po. 10 dana

Djeca: 3 x 10 mg/kg po. 10 dana

azitromicin (Sumamed, PLIVA)

Odrasli: 1 x 500 mg/3 dana

Djeca: 1 x 10 mg/kg 3 dana

klaritromicin

Odrasli: 2 x 125-250 mg 7-10 dana

Djeca: 2 x 7.5 mg/kg 7-10 dana

amoksicilin+klavulanska kiselina (Klavocin, PLIVA)

Odrasli: 3 x 625 mg ili 2 x 1 g 10 dana

Djeca: 3 x 20 ili 2 x 45 mg/kg (amoksicilina) 10 dana

je analiza koja je pokazala podjednaku kliničku djelotvornost amoksicilin-klavulanata i cefalosporina ili makrolida (70-84%), ali je u skupini liječenih amoksicilin-klavulanska kiselina učestalost nuspojava bila značajno viša, što se osobito odnosilo na cefalosporine (52). Radilo se o pripravcima s omjerom amoksicilina prema klavulanatu 4:1. Osim navedenih lijekova klinička ispitivanja pokazala su učinkovitost tetraciklina, **cefaleksina**, fenoksimetilpenicilina, **sulfometoksazol-trimetoprima**, ceftibutena, a u novije vrijeme kinolona III. generacije. Zbog novijih problema s rezistencijom i slabijeg učinka na *H. influenzae* navedeni lijekovi nisu potpuno pouzdani (vidi dio o otitisu), a kinolone III. generacije treba smatrati rezervnim antibioticima za liječenje težih kliničkih sindroma.

Kod teških kliničkih oblika, osobito etmoiditisa, ili znakova propagacije infekcije potrebno je provesti intravensko liječenje ampicilinom ili ceftriaksonom.

Trajanje liječenja iznosi 10 dana, osim azitromicina (3 dana). Smatra se da još nema dovoljno argumenata za skraćivanje liječenja unatoč izrazitoj takvoj tendenciji. Primjena oralnih dekongestanata, a pogotovo kortikosteroida nije pokazala utjecaj na tijek bolesti.

## Zaključak

Unatoč razvoju antimikrobnog liječenja, pojavi novijih antibiotika, 'stari' preparati još su prva linija liječenja faringitisa, otitisa i sinusitisa. U slučajevima terapijskog neuspjeha inicijalne terapije na raspolaganju nam je niz vrlo korisnih novijih antibiotika.

## Literatura

1. McAVOY B, DAVIS P, RAYMONT A, GRIBBEN B. The Waikato Medical Care Survey. *NZ Med J* 1994; 107:387-433.
2. McGREGOR A, DOVEY S, TILYARD M. Antibiotic use in upper respiratory tract infections in New Zealand. *NZ Med J* 1995; 12:166-70.
3. McCRAIG LF, HUGHES JM. Trends in antimicrobial prescribing among office based physicians in the United States. *JAMA* 1996; 273:214-19.
4. BRAUN BL, FOWLES JB. Characteristics and experiences of parents and adults who want antibiotics for cold symptoms. *Arch Fam Med* 2000; 9:589-95.
5. GONZALES R, BARRETT PH, STEINER JF. The relation between purulent manifestations and antibiotic treatment of upper respiratory tract infections. *J Gen Intern Med* 1999; 14:151-6.
6. FAHEY T, STOCKS N, THOMAS T. Systemic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 1998; 79:225-30.
7. ARROL B, KENEALY T. Antibiotics for the common cold (Cochrane review). U: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford:Update Software.
8. 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.
9. BISNO A, GERBER M, GWALTNEY JM, KAPLAN EL, SCHWARTZ RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guiedline. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 574-83.
10. Del MAR CB, GLASZIOU PP, SPINKS AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane review). U: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford:Update Software.
11. CANTAZARO FJ, STETSON CA, MORRIS AJ, i sur. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954; 17:749-56.
12. ADAM D, SCHOLZ H, HELMERKING M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000; 182:509-516.
13. Anonymus. Streptococcal pharyngitis: penicillin remains the agent of choice. *Drugs and Therapy Perspectives* 1997; 26:8-11.
14. LAN AJ, COLFORD JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105:191-8.
15. PICHICHERO ME, HOEGER W, MARSOCCI SM, MURPHY AM, FRANCIS AB, DRAGALIN V. Variables influencing penicillini treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Archives Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 565-70.
16. ZWART S, SACHS AP, RUIJS GJHM, GUBBELS JW, HOES AW, De MELKER RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven versus three days treatment or placebo in adults. *Brit Med J* 2000; 320:150-4.
17. GERBER MA, TANZ RR, KABAT W, BEL GL, SIDDIGUI BP, LERER TJ, LEPOW ML, KAPLAN EL, SCHULMAN ST. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104:911-7.
18. Anonymus. Comparative activity of antibiotics against group A streptococci in experimental infections. U: Pechere J-C. Acute bacterial pharyngitis, Cambridge Medical Publications, Worthing, 1994; str 67-73.
19. O'DOHERTY B, PILFORS G, QUINN PT, i sur. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute Streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 718-24.
20. PACIFICO L, SCOPETTI F, RANUCCI A, PATARACCHIA M, SAVIGNONI F, CHIESA C. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1005-8.
21. SCHAAD UB, HEYNEN G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. The Swiss Tonsillopharyngitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:791-5.
22. ECEVIT Z, KANRA G, CEYHAN M. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *Cocuk Sagligi Hast Derg* 1994; 37:237-45.
23. HAMILL J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E) : 89-94.
24. HOOTON TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Amer J Med* 1991; 91: 23S-6S.
25. PICHICHERO ME, GREEN JL, FRANCIS AB, MARSOCCI SM, MURPHY AML, HOEGER W, NORIEGA C, i sur. Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1998;17: 809-15.
26. PEYRAMOND D, PORTIER H, GESLIN P, COHEN R. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-hemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults - a French multicentre, open-label, randomized study. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:497-501.
27. GOPICHAND I, WILLIAMS GD, MEDENDORP SV, SARACUSA C, SABELLA C, LAMPE JB, i sur. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatrics* 1998; 37: 341-6.
28. COHEN R, LEVY C, DOIT C, DE LA ROQUE F, BOUCHART M, FITOUSSI F, i sur. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 678-82.
29. FEDER HM, GERBER MA, RANDOLPH MF, STELMACH PS, KAPLAN EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103: 47-51.
30. PICHICHERO ME, MARGOLIS PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:275-281.
31. DEETER RG, KALMAN D, ROGAN M, CHOW SC. Therapy for pharyngitis and tonsillitis by group A beta-hemolytic streptococci: a meta-analysis comparing the efficacy



- and safety of cefadroxil monohydrate versus oral penicillin V. *Clinical Therapeutics* 1992; 14: 740-54.
32. GOOCH WM, GEHANNO P, HARRIS AM. Cefuroxime axetil in short-course therapy of tonsillopharyngitis. *Clin Drug Invest* 19:421-30.
  33. DOWELL SF, MARCY SM, PHILLIPS WR, i sur. Otitis media: Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101:165-71.
  34. GLASZIOU PP, HAYERN M, Del MAR CB. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane review). U: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford:Update Software.*
  35. DOWELL SF, BUTLER JC, GIEBINK GS, i sur. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
  36. Van BUCHEM FL, DUNK JH, Van't HOF MA. Therapy of acute otitis media: Myringotomy, antibiotics or neither? A double-blind study in children. *Lancet* 1981; 2:883-7.
  37. MARCHANT CD, CARLIN SA, JOHNSON CE, SHURIN PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the 'Pollyanna phenomenon'. *J Pediatr* 1992; 120:72-7.
  38. LEIBOVITZ E, DAGAN R. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 15: 169-77.
  39. CRAIG WA, ANDES D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-9.
  40. LEIBOVITZ E, RAIZ S, PIGLANSKY L, i sur. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 463-9.
  41. DAGAN R, ABRAMSON O, LEIBOVITZ E, GREENBERG D, LANG R, GOSHEN S, i sur. Bacteriologic response to oral cephalosporins: are established susceptibility breakpoints appropriate in the case of acute otitis media? *J Infect Dis* 1997; 176: 1253-9.
  42. DAGAN R, ABRAMSON O, LEIBOVITZ E, i sur. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:980-5.
  43. GEHANNO P, NGUYINE L, BARRY B, i sur. Eradication of ceftriaxone of *S. pneumoniae* isolates with increased resistance to penicillin in cases of acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 16-20.
  44. LEIBOVITZ E, PIGLANSKY L, RAIZ S, i sur. Bacteriologic efficacy of a three-day intramuscular ceftriaxone regimen in nonresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1126-31.
  45. JACOBS MR, DAGAN R, ROSE FV, BURCH DJ, APPLEBAUM PC. Correlation of bacteriologic outcomes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in acute otitis media treated with amoxicillin-clavulanate and azithromycin. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, Abstract 164.
  46. GUAY DR. Ceftibuten: a new expanded spectrum oral cephalosporin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1022-33.
  47. KOZIRSKYJ AL, HILDES-RIPSTEIN GE, LONGSTAFFE SEA, WINCOTT JL, SITAR DS, KLASSEN TP, MOFFATT MEK. Short course antibiotics for acute otitis media (Cochrane review). U: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford:Update Software.*
  48. PETERESEN K, HENNESSY T, PARKINSON A, i sur. Provider and community education decreases antimicrobial use and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in rural Alaska communities. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, Abstract 62.
  49. CATES C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 1999; 318: 715-6.
  50. STALMAN W, VAN ESSEN GA, Van Der GRAAF Y, De MELKER RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Brit J General Practice* 1997; 47: 794-9.
  51. Van BUCHEM FL, KNOTTERUS JA, SCRJNEMAKERS VJ, PEETERS MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997; 683-7.
  52. WILLIAMS JW, AGUILAR C, MAKELA M, CORNELL J, HOLLEMAN DR, CHIQUETTE E, SIMEL DL. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane review). U: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford:Update Software.*
  53. De FERRANTI SD, IONNIDIS JPA, LAU J, ANNINGER WW, BARZA M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. 1998; 317:632-7.