



Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2009

AUTORZY

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Dr n. med. Tadeusz M. Zielonka

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Dr n. med. Piotr Albrecht

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Dr hab. n. med. Witold Lukas

Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski

Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Dr n. med. Paweł Grzesiowski

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr n. med. Józef Meszaros

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska

Uniwersytet Medyczny, Białystok

Prof. dr hab. n. med. Jan Kuś

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

CMKP, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

- Prof. dr hab. n. med. Ryszard Andrzejak**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Dr n. med. Marek Beniowski**
Śląski Uniwersytet Medyczny, Chorzów
- Prof. dr hab. n. med. Stanisław Betlejewski**
Kujawsko-Pomorskie Centrum Zdrowia Publicznego, Bydgoszcz
- Prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz**
Uniwersytet Medyczny, Białystok
- Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Chmielik**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Stanisław Chodynicki**
Uniwersytet Medyczny, Białystok
- Dr n. med. Sławomir Czachowski**
Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz
- Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska**
Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz
- Prof. dr hab. n. med. Jan Duława**
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
- Prof. dr hab. n. med. Tomasz Durko**
Uniwersytet Medyczny, Łódź
- Prof. dr hab. n. med. Antoni Dyduch**
Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze
- Prof. dr hab. n. med. Danuta Dzierżanowska**
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
- Dr Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat**
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk**
Uniwersytet Medyczny, Lublin
- Dr hab. n. med. Krzysztof Fyderek**
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków
- Prof. dr hab. n. med. Stefania Giedrys-Kalemba**
Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin
- Dr n. med. Maciej Godycki-Ćwirko**
Uniwersytet Medyczny, Łódź
- Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. Wiesław Gołąbek**
Uniwersytet Medyczny, Lublin
- Prof. dr hab. n. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Paweł Górski**
Uniwersytet Medyczny, Łódź
- Prof. dr hab. n. med. Jacek Grygalewicz**
CMKP, Warszawa
- Prof. dr hab. med. Michał Grzegorowski**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska**
Uniwersytet Medyczny, Łódź
- Lek. med. Zbigniew Gugnowski**
NZOZ Poradnia Lekarzy Medycyny Rodzinnej, Giżycko
- Dr hab. n. med. Andrzej Horban**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Dr hab. n. med. Jacek Imiela**
Międzyzleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa
- Dr n. med. Grażyna Jagiełło**
Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii, Bydgoszcz
- Prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk**
Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. med. Renata Jankowska**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Dr n. med. Małgorzata Jędrzejczak**
Wojewódzki Specjalistyczny ZOZ Gruzlicy i Chorób Płuc
Czerwona Góra, Chęciny
- Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz**
Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
- Dr n. med. Bogdan Kibiłda**
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn
- Dr hab. n. med. Alicja Konarska**
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1, Szczecin
- Prof. dr hab. n. med. Maria Korzon**
Akademia Medyczna, Gdańsk
- Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Koziolec**
Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin
- Prof. dr hab. n. med. Marian Krawczyński**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Prof. dr hab. Tomasz Kręcicki**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Marek Kulus**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Lek. med. Lech Kunicki**
Wojewódzkie Centrum Medyczne, Opole
- Prof. dr hab. Ryszard Kurzawa**
Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc, Rabka
- Dr n. med. Aleksandra Lewandowicz**
Dolnośląskie Centrum Pediatriczne, Wrocław

- Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Małafiej**
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź
- Dr n. med. Joanna Marciniak-Sroka**
Szpital Uniwersytecki, Kraków
- Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Dr n. med. Artur Mierzecki**
Regionalny Ośrodek i Pracownia Kształcenia Lekarzy Rodzinnych, Szczecin
- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milanowski**
Instytut Matki i Dziecka, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski**
Uniwersytet Medyczny, Lublin
- Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Namysłowski**
Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze
- Dr hab. n. med. Waldemar Narożny**
Akademia Medyczna, Gdańsk
- Prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała**
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
- Dr n. med. Adam Piziewicz**
Wojewódzki Szpital Dziecięcy, Bydgoszcz
- Prof. dr hab. n. med. Anna Przondo-Mordarska**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Lek. med. Ludwik Rduch**
Grupowa Praktyka Lekarza Rodzinnego, Kędzierzyn-Koźle
- Lek. med. Andrzej Rosłań**
Samodzielny Publiczny Zespół Gruzlicy i Chorób Płuc, Olsztyn
- Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Śliz**
Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc, Warszawa
- Lek. med. Piotr Rudzki**
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Olsztyn
- Dr n. med. Michał Ryglewicz**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert**
Akademia Medyczna, Gdańsk
- Dr n. med. Janusz Siedlecki**
Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
- Prof. dr hab. n. med. Jacek Składzień**
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków
- Prof. dr hab. n. med. Jan Marek Słomiński**
Akademia Medyczna, Gdańsk
- Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4, Łódź
- Prof. dr hab. n. med. Czesław Stankiewicz**
Akademia Medyczna, Gdańsk
- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko**
Akademia Medyczna, Wrocław
- Dr n. med. Elżbieta Stefaniuk**
Narodowy Instytut Leków, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Danuta Stera-Gryczyńska**
Uniwersytet Medyczny, Łódź
- Prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Dr n. med. Mieczysław Szalecki**
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Kielce
- Lek. med. Barbara Szczepanik**
Wojewódzkie Centrum Medyczne, Opole
- Prof. dr hab. n. med. Leszek Szewczyk**
Uniwersytet Medyczny, Lublin
- Prof. dr hab. n. med. Witold Szyfter**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Prof. dr hab. n. med. Joanna Szymura-Oleksiak**
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków
- Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński**
Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc, Warszawa
- Dr Elżbieta Tomiak**
NZOZ „VITA” Zespół Lekarza Rodzinnego, Otyń
- Dr hab. n. med. Mieczysław Walczak**
Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin
- Prof. dr hab. n. med. Kazimierz A. Wardyn**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Dr n. med. Adam Windak**
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków
- Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wójtowicz**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Prof. dr hab. med. Jacek Wysocki**
Uniwersytet Medyczny, Poznań
- Lek. med. Alfreda Zawierucha-Rubak**
ZOZ, Górno
- Dr hab. n. med. Katarzyna Życińska**
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

1.	Rekomendacje – Podsumowanie	5
2.	Wprowadzenie	16
3.	Zasady ogólne	17
4.	Ostre zapalenie gardła lub migdałków	26
5.	Ostre zapalenie ucha środkowego	39
6.	Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych	45
7.	Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików	53
8.	Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	65
9.	Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci	74
10.	Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych	85
11.	Zastosowanie leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego	97
12.	Oświadczenie o konflikcie interesów autorów rekomendacji	112

Rozdział ten zawiera jedynie hasłowy zbiór zaleceń postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego z zaznaczeniem kategoryzacji tych zaleceń (rekomendacji). Szczegółowe dane, dotyczące badań na jakich oparto rekomendacje Czytelnik znajdzie w dalszych rozdziałach oznaczonych w „Podsumowaniu” odpowiednimi odnośnikami.

Ostre zapalenie gardła lub migdałków

(str. 26)

Rekomendacja 1

W celu ograniczenia szerzenia się zakażenia, chory na paciorkowcowe zapalenie gardła nie powinien kontaktować się z innymi osobami w przedszkolu, szkole lub w pracy przez okres 24 godzin od zastosowania skutecznego antybiotyku [BII].

Rekomendacja 2

W celu różnicowania między bakteryjnym i wirusowym zapaleniem gardła, zalecane jest stosowanie skali punktowej opartej na wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym [AII]. Ocena kliniczna pozwala na rozpoznanie zakażenia wirusowego [AII]. Zapalenia gardła spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* nie można rozpoznać jedynie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [EII].

Rekomendacja 3

Zapalenia gardła o etiologii paciorkowcowej rozpoznaje się na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [AII]. U chorych na ostre zapalenie gardła wykonanie badania mikrobiologicznego (wymaz z gardła lub test na antygen) zaleca się, gdy na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego podejrzewa się zakażenie o etiologii paciorkowcowej. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których stwierdzono powyżej 2 punktów wg Centora/McIssaca, albo wysokie lub średnie ryzyko wg Walsha [AII]. Nie wykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzane wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII]. Nie wykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinno zostać potwierdzone posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].

Rekomendacja 4

W leczeniu zapalenia gardła lub migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie w dawce:

- u dorosłych 2-3 mln j.m./dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI];
- u dzieci 100 000 - 200 000 j.m./kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI].

W przypadku słabej podatności pacjenta na leczenie lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej [AI]:

- u dzieci ważących poniżej 30 kg 600 000 j.m. jednorazowo;
- u dorosłych 1,2 mln j.m. jednorazowo [AI].

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym paciorkowcowego zapalenia gardła można zastosować cefadroksyl:

- u chorych ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na penicyliny (z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego) [AII].
 - u nosicieli *Streptococcus pyogenes* [BI].
- Cefadroksyl powinien być stosowany przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych 1 g, a dla dzieci 30 mg/kg.

Rekomendacja 6

W paciorkowcowym zapaleniu gardła makrolidy należy rezerwować jedynie dla pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na beta-laktamy [AII]. Ze względu na trudną do przewidzenia antybiotykowrażliwość, zastosowaniu makrolidu w paciorkowcowym zapaleniu gardła powinno towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [BII]. Makrolidy należy stosować w dawkach:

- erytromycyna u dorosłych 0,2-0,4 g co 6-8 godz., a u dzieci 30-50 mg/kg/dobę w 2-4 dawkach przez 10 dni;

- klarytromycyna u dorosłych 250 mg co 12 godz., a u dzieci 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach przez 10 dni;
- azytromycyna jedynie u dzieci jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni.

Rekomendacja 7

W nawrocie paciorkowcowego zapalenia gardła w zależności od stwierdzonych przyczyn zalecane są następujące antybiotyki:

- nawrót spowodowany nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjenta: benzylpenicylina benzatynowa w jednym wstrzyknięciu domięśniowym, u dzieci ważących poniżej 30 kg 600 000 j.m., a u dorosłych 1,2 mln j.m. [AI];
- nawrót spowodowany nieskutecznym leczeniem penicyliną u nosiciela *Streptococcus pyogenes*: cefadroksyl przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych 1 g, a dla dzieci 30 mg/kg [AII];
- nawrót bez zidentyfikowanej przyczyny:
 - klindamycyna: u dzieci o masie do 30 kg 20-30 mg/kg/dobę w trzech dawkach, a u dorosłych 300 mg co 8 godz. przez 10 dni [BI]
 - lub
 - amoksycylina z klawulanianem: tak aby dawka amoksycyliny wynosiła u dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych, a u dorosłych 850-1000 mg co 12 godz. przez 10 dni [BII].

Rekomendacja 8

Wskazania do tonsillektomii, której celem jest zapobieganie nawrotom paciorkowcowego zapalenia gardła u dzieci nie zostały jasno określone.

Korzyści z tonsillektomii prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi i kosztami związanymi z wykonaniem tego zabiegu u dzieci z ciężkimi postaciami nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła [CII].

Ciężka postać nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła jest definiowana jako: 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat, albo 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat oraz stwierdzenie jednego z następujących kryteriów:

- wzrost ciepłoty ciała powyżej 38°C,
- powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne przednie,
- wysięk lub nalot na migdałkach podniebiennych,
- potwierdzenie zakażenia *Streptococcus pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym,
- przebyta antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego.

W łagodniejszych postaciach nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła u dzieci, ze względu na niejednoznaczne wyniki badań, nie sformułowano zaleceń.

U dorosłych z nawracającymi zapaleniami gardła brak jest wystarczających danych, aby sformułować zalecenia.

Ostre zapalenie ucha środkowego

(str. 39)

Rekomendacja 1

Objawy podmiotowe są zbyt mało swoiste, aby na ich podstawie stawiać rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego [EII].

Objawy podmiotowe wskazujące na zapalenie ucha środkowego, takie jak ból i wyciek z ucha są zbyt mało czułe, aby przy ich niestwierdzeniu można było wykluczyć ostre zapalenie ucha środkowego [BII].

Rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego powinno być stawiane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian, wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].

Rekomendacja 2

Ostre zapalenie ucha środkowego przebiegające z dolegliwościami bólowymi, w okresie początkowym

powinno być leczone ibuprofenem lub paracetamolem [AII].

Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych [DIII].

Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane [BI]:

- u dzieci poniżej 6 miesiąca życia
- u dzieci z wysoką gorączką i wymiotami
- u dzieci poniżej 2 roku życia z obustronnym zapaleniem ucha środkowego
- u chorych z wyciekami z ucha.

W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest stosowanie zasady czujnego wyczekiwania bez podawania antybiotyku [BII].

Rekomendacja 4

Amoksycylina jest w ostrym zapaleniu ucha środkowego antybiotykiem z wyboru [AII].

Amoksycylina powinna być podawana w dawce:

- u dzieci poniżej 12 roku życia 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych
- u dzieci powyżej 12 roku życia oraz u dorosłych 1500-2000 mg podawanej co 12 godzin lub 3 x 1000 mg.

Czas leczenia niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego można skrócić do 5 dni u dorosłych i dzieci powyżej 2 roku życia, natomiast u dzieci poniżej drugiego roku życia powinien wynosić 10 dni [BII].

Rekomendacja 5

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej typu późnego na amoksycylinę, w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego należy zastosować cefalosporyny:

- aksetyl cefuroksymu 30 mg/kg/dobę podawany doustnie w dwóch dawkach podzielonych przez 5 dni, a u dzieci poniżej 2 roku życia przez 10 dni [BI]; u dorosłych 2 x 500 mg;

a w cięższych przypadkach:

- ceftriakson 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni podawany domięśniowo lub dożylnie [AII]; u dorosłych 1 x 1-2 g dożylnie lub domięśniowo.

Reakcja uczuleniowa typu późnego na wszystkie beta-laktamy lub natychmiastowa na jakikolwiek beta-laktam jest wskazaniem do zastosowania

w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego makrolidów [BII]:

- klarytromycyny przez 10 dni: u dzieci 15-20 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, a u dzieci starszych i osób dorosłych 250-500 mg co 12 godzin;
- azytromycyny, u dzieci możliwe są 3 sposoby podawania:
 - 30 mg/kg jednorazowo;
 - 10 mg/kg/dobę przez 3 dni w pojedynczej dawce dobowej;
 - 10 mg/kg/dobę pierwszego dnia, a następnie przez 4 dni 5 mg/kg/dobę w pojedynczej dawce dobowej.

Rekomendacja 6

W przypadku braku odpowiedzi na amoksycylinę lub wczesnego nawrotu zakażenia (do 7 dni od zakończenia kuracji) zalecane jest stosowanie:

- amoksycyliny z klawulanianem przez 10 dni tak aby dawka amoksycyliny wynosiła u dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych, a u dorosłych tak, aby dawka amoksycyliny wynosiła 2 x 1500-2000 mg [BIII];
- ceftriaksonu podawanego parenteralnie w dawce 50 mg/kg/dobę jeden raz na dobę przez 3 dni, a u dorosłych 1 x 1-2 g [AII],

U dzieci uczulonych na beta-laktamy zaleca się azytromycynę podawaną przez 3 dni w dawce 20 mg/kg/dobę jednorazowo.

Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych

(str. 45)

Rekomendacja 1

Rozpoznanie ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych stawia się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [AII].

Czas trwania objawów ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych powyżej 10 dni oraz pogorszenie stanu klinicznego po okresie poprawy są najważniejszymi kryteriami różnicującymi zakażenie wirusowe od bakteryjnego [BII].

Rekomendacja 2

W diagnostyce ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych nie zaleca się rutynowego wykonywania badań mikrobiologicznych [EII].

Do rozpoznania ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych nie jest wymagane rutynowe wykonywanie badań obrazowych [EII].

W przypadku podejrzenia wystąpienia powikłań w przebiegu ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych zaleca się wykonanie tomografii komputerowej [BII] oraz pilną konsultację specjalistyczną.

Rekomendacja 3

U chorych z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych, trwającym krócej niż 7-10 dni, można zastosować strategię czujnej obserwacji i wyczekiwania bez stosowania antybiotyku [BII].

Stosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu jamy nosowej i zatok przynosowych jest zalecane w następujących sytuacjach:

- ciężki przebieg zakażenia określony intensywnością bólu twarzoczaszki oraz gorączką powyżej 39°C [AIII];
- brak poprawy po 7-10 dniach [BII];

- objawy pogorszenia po wstępnej poprawie klinicznej [BIII];
- wystąpienie powikłań [AII].

Rekomendacja 4

Antybiotykiem z wyboru w leczeniu bakteryjnego ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych jest amoksycylina [AII].

Zaleca się stosownie amoksycyliny przez 5-7 dni w wysokich dawkach:

- dorośli 2 x 1500-2000 mg lub 3 x 1 g
- dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BIII].

- w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni, a u dorosłych tak, aby dawka amoksycyliny wynosiła 2000 mg podawanej co 12 godz. przez 10 dni [BII];
- przy reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny:
 - cefuroksym; u dorosłych 2 x 250-500 mg/dobę, a u dzieci 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BIII].
- w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe:
 - klarytromycynę: u dorosłych 2 x 500 mg na dobę, a u dzieci 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BII];
 - azytromycynę: u dorosłych 500 mg, a u dzieci 10 mg/kg w jednej dawce dobowej przez 3 dni [BII].

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych należy stosować:

- amoksycylinę z klawulanianem, w szczególności gdy uprzednie leczenie amoksycyliną było nieskuteczne; tak aby dawka amoksycyliny u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 75-90 mg/kg/dobę

Rekomendacja 6

Ze względu na brak jednoznacznych wyników badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania glikokortykosteroidów w ziewnie w ostrym zapaleniu jamy nosowej i zatok przynosowych.

Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików

(str. 53)

Rekomendacja 1

Ostre zapalenie oskrzeli rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych, przede wszystkim kaszlu, któremu mogą towarzyszyć firczenia i świsty [BII].

Przy podejrzeniu ostrego zapalenia oskrzeli i niestwierdzeniu objawów, takich jak tachykardia powyżej 100/min., tachypnoe powyżej 24/min., temperatura ciała powyżej 38°C i ogniskowe zmiany osłuchowe, dalsza diagnostyka nie jest konieczna [DII].

U pacjentów powyżej 75 roku życia, ze względu na częsty brak objawów klinicznych typowych dla zapalenia płuc, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej w celu różnicowania ostrego zapalenia oskrzeli z zapaleniem płuc [CII].

U chorych z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stwierdza się świsty, występowanie w ciągu ostatniego roku napadów duszności lub objawów związanych z ekspozycją na alergeny, zaleca się wdrożenie diagnostyki w kierunku astmy [BII].

Rozpoznanie zakażenia wirusem grypy może być postawione na podstawie badania klinicznego w okresie epidemicznego wzrostu zachorowań przy wystąpieniu wysokiej gorączki, kaszlu i bólu głowy [BII].

Rekomendacja nie dotyczy osób w podeszłym wieku i chorych, u których objawy wystąpiły podczas hospitalizacji [EII].

Rekomendacja 2

Ostre zapalenie oskrzelików rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych świadczących o zwężeniu oskrzeli w postaci duszności wydechowej, świstów, rzężeń oraz niedotlenienia, pojawiających się w przebiegu zakażenia dróg oddechowych u dzieci do 2 roku życia [BII].

Rekomendacja 3

Przy podejmowaniu decyzji o hospitalizacji dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików należy brać pod uwagę przede wszystkim liczbę oddechów na minutę, wciąganie międzyżebry, stopień wysycenia hemoglobiny tlenem oraz czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, do których należą głównie przewlekłe schorzenia układu oddechowego i krążenia oraz niedobory odporności [BII].

Rekomendacja 4

W ostrym zapaleniu oskrzeli rutynowe wykonywanie badań dodatkowych nie jest uzasadnione [EII].

W ostrym zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych

ambulatoryjnie, rutynowe wykonywania badań radiologicznych, biochemicznych i mikrobiologicznych nie jest uzasadnione [DI].

Badania w kierunku wirusa grypy należy rozważyć u pacjenta z wysokim prawdopodobieństwem zachorowania, jeżeli zalecane będzie leczenie grypy lub postępowanie profilaktyczne u osób z kontaktu, albo jako diagnostyka różnicująca wirusowe i bakteryjne zapalenie płuc [BII].

Wykonywanie badania w kierunku wirusa RS można rozważać w celu wdrażania izolacji lub kohortacji pacjentów w warunkach szpitalnych [BII].

Pomiar wysycenia tlenem hemoglobiny za pomocą pulsoksymetru powinien być wykonywany w celu kwalifikacji do leczenia tlenem oraz do monitorowania jego skuteczności [BIII].

Rekomendacja 5

Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyku w ostrym zapaleniu oskrzeli lub oskrzelików [EI]. Przy kaszlu przedłużającym się powyżej 14 dni może być wskazane podawanie makrolidu, szczególnie w przypadku podejrzenia krztuśca [BIII].

Rekomendacja 6

Profilaktyczne podawanie oseltamiwiru zaleca się u osób nieszczepionych przeciwko grypie:

- szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy i przebywających w kontakcie domowym z osobą chorą na grypę [AII];
- szczególnie podatnych na zakażenie i przebywających w zamkniętych skupiskach, w których doszło do epidemicznych zachorowań (np. szpital, domy opieki) [AII];
- szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy, w okresie zwiększonej liczby zachorowań [BIII];
- w okresie zwiększonej liczby zachorowań na grypę [CIII].

Rekomendacja 7

Leczenie zakażenia wirusem grypy oseltamiwirem należy zastosować u:

- chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu grypy [BII];
- chorych z ciężkim przebiegiem grypy [BII];

Oseltamiwir stosuje się u osób dorosłych i dzieci ważących powyżej 40 kg:

- profilaktycznie: w dawce 1 x 75 mg przez okres ok. 10 dni lub przez okres wzmożonej aktywności grypy w zamkniętej społeczności;
- terapeutycznie: w dawce 2 x 75 mg przez 5 dni;

leczenie należy rozpocząć w okresie do 48 godz. od początku objawów; w okresie późniejszym (do 96 godz.) lek można stosować u osób z ciężkim przebiegiem grypy.

Rekomendacja 8

Ribawiryna nie powinna być stosowana rutynowo w ostrym zapaleniu oskrzelików [EII].

Brak jest wystarczających danych zarówno za, jak i przeciw stosowaniu ribawiryny u dzieci z ciężkim przebiegiem lub narażonych na ciężki przebieg ostrego zapalenia oskrzelików.

Rekomendacja 9

Immunoglobulina anty-RSV nie powinna być stosowana w leczeniu ostrego zapalenia oskrzelików o etiologii RSV [EII].

Rekomendacja 10

Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów dożylnie, doustnie lub wziewnie u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [EI].

Rekomendacja 11

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela (beta₂mimetyków lub cholinolityków) w ostrym zapaleniu oskrzeli [DII].

Stosowanie tych leków można rozważyć u osób z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stwierdzone są świsły, jeśli korzyści z ich stosowania mogą być większe od ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [CIII]. Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela w ostrym zapaleniu oskrzelików [DI]. W indywidualnych przypadkach ostrego zapalenia oskrzelików można rozważyć próbne zastosowanie epinefryny lub beta₂mimetyków [CIII].

Rekomendacja 12

Tlenoterapię zaleca się u chorych z ostrym zapaleniem oskrzelików, u których poziom wysycenia hemoglobiny tlenem zmniejszył się poniżej 90-92% [AIII].

Rekomendacja 13

Nebulizacje hipertonicznego 3% roztworu chlorku sodu można stosować u dzieci z pierwszym epizodem *bronchiolitis* o umiarkowanie ciężkim przebiegu klinicznym [CII].

Rekomendacja 14

Nie zaleca się stosowania fizykoterapii u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [EI].

Rekomendacja 15

Pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem lub rozpoznaniem grypy należy poddać izolacji kropelkowej tj. umieścić w osobnym pomieszczeniu lub kohortować z innymi pacjentami zakażonymi wirusem grypy, a personel wchodząc do sali chorych powinien zakładać

maskę chirurgiczną i dbać o właściwą higienę rąk [BI]. W środowisku pozaszpitalnym chory na grypę powinien być w maksymalnym zakresie izolowany od osób podatnych na ciężki przebieg grypy [AII]. Pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu [BII].

Niemowlęta i dzieci poniżej 2 roku życia hospitalizowane z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych powinny zostać poddane izolacji kontaktowej w okresie występowania objawów choroby [BII].

W szczególności konieczne jest odseparowanie dzieci z zakażeniami dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia oskrzelików [AII].

Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

(str. 65)

Rekomendacja 1

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania bakteriologicznego płwociny u chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP [DII].

Badanie bakteriologiczne płwociny należy wykonać u chorych, u których stwierdzano wcześniej zakażenie spowodowane bakteriami Gram ujemnymi, w szczególności *Pseudomonas aeruginosa* [CIII].

U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się ocenę stanu klinicznego i wykonanie badań pomocniczych, zwłaszcza czynnościowych układu oddechowego (PEF, gazometria i pulsoksymetria), które mogą być pomocne w ustaleniu wskazań do hospitalizacji [CIII].

Rekomendacja 2

U chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej [BII].

Badanie bakteriologiczne płwociny lub aspiratu tchawiczego należy wykonać u chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP, u których istnieją wskazania do podania antybiotyku [BIII].

U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się wykonanie: EKG, gazometrii tętniczej oraz badań krwi, takich jak morfologia, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu [BIII].

Diagnostyka zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich podudzi jest zalecana u chorych, u których etiologia zaostrzenia POChP nie została określona, a w wywiadzie stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową, chorobę nowotworową lub obserwowano zmniejszenie się PaCO₂ o więcej niż 5 mmHg [BIII].

Rekomendacja 3

W leczeniu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się zwiększenie dawki lub częstości przyjmowania dotychczas stosowanych leków rozszerzających oskrzela, takich jak cholinolityk lub krótko działający agonista β_2 receptorów oraz zastosowanie leku rozszerzającego oskrzela o odmiennym sposobie działania niż leki stosowane przed zaostrzeniem [AI].

Nie wykazano przewagi agonistów β_2 receptorów nad bromkiem ipratropium, a o wyborze leku może decydować szybkość działania (szybciej działają agoniści β_2 receptorów) lub częstość występowania działań niepożądanych (rzadsze dla leków cholinolitycznych). Gdy po zastosowaniu maksymalnej dawki leku rozszerzającego oskrzela nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej, wskazane jest skojarzenie agonisty β_2 receptora z lekiem cholinolitycznym [CII].

Nie zaleca się rutynowego podawania metyloksantyn dożylnie u chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP [EII].

Podanie metyloksantyn można rozważyć jedynie u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na wziewne leki rozszerzające oskrzela [CIII].

Rekomendacja 4

U każdego chorego hospitalizowanego z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się krótkotrwałe układowe podawanie glikokortykosteroidów [AI].

U chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP, gdy nasilenie duszności znacząco ogranicza wykonywanie codziennych czynności, można krótkotrwałe zastosować glikokortykosteroidy doustnie [BII].

Podawanie glikokortykosteroidów w zaostrzeniu POChP nie powinno przekraczać 14 dni [AII].
Optymalna dawka dobową glikokortykosteroidów w zaostrzeniu POChP wynosi 30-40 mg w przeliczeniu na prednizon [CIII].

Rekomendacja 5

Podawanie tlenu stanowi podstawę leczenia infekcyjnego zaostrzenia POChP w szpitalu u chorych z niewydolnością oddechową [AII].

U pacjentów z infekcyjnym zaostrzeniem POChP wymagających tlenoterapii zalecany jest pomiar gazów krwi tętniczej [AIII].

U chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP, u których stwierdza się pH poniżej 7,35, PaCO₂ powyżej 45 mmHg, tachypnoe (powyżej 25 oddechów/min.) oraz u których mimo zastosowanego leczenia utrzymuje się niewydolność oddechowa z retencją CO₂, zaleca się nieinwazyjną wentylację z użyciem dodatniego ciśnienia [AI].

Rekomendacja 6

U chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP leczonych ambulatoryjnie antybiotyki należy stosować, gdy stwierdza się nasilenie duszności i zwiększenie objętości ropnej płwociny [BI].

U chorych wymagających antybiotykoterapii z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP w leczeniu ambulatoryjnym należy podać antybiotyk działający na *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*. Lekiem z wyboru jest amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem. W przypadku nadwrażliwości typu III należy zastosować cefuroksym, a typu I – makrolid działający na *Haemophilus influenzae* (klarytromycynę lub azytromycynę) lub fluorochinolon działający na *Streptococcus pneumoniae* (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna) [AIII].

Antybiotykoterapię zaleca się również u chorych z zaostrzeniem POChP wymagających wentylacji mechanicznej [AII].

U chorych ze zwiększonym ryzykiem zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* zalecane jest podanie antybiotyku aktywnego wobec tego drobnoustroju. W monoterapii należy zastosować: ceftazydym lub penicylinę z inhibitorem działającą na *Pseudomonas aeruginosa* (piperacylinę/tazobaktam, tikarcylina/klawulanian). W leczeniu skojarzonym zaleca się podanie cyprofloksacyny i jednego z antybiotyków stosowanych u chorych, u których nie stwierdzono czynników ryzyka rozwoju zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [AIII].

Rekomendacja 7

U chorych na POChP zaleca się stosowanie leków mukolitycznych w stabilnym okresie choroby [BII]. Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania leków mukolitycznych u chorych z zaostrzeniem POChP.

Rekomendacja 8

W zaostrzeniu POChP nie zaleca się oklepywania klatki piersiowej [DIII]. Brak jest jednoznacznych wyników badań pozwalających ustalić wskazania do zastosowania u chorych z zaostrzeniem POChP innych metod fizykoterapeutycznych, takich jak drenaż ułożeniowy, wibracje lub nasilony wydech.

U chorych ze stabilną postacią POChP zaleca się wcześnie wdrożenie rehabilitacji oddechowej [BII].

Rekomendacja 9

U chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych [BII].

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci

(str. 74)

Rekomendacja 1

Objawy kliniczne są zbyt mało swoiste, aby na ich podstawie ustalić rozpoznanie zapalenia płuc u dzieci [DIII].

Za objawy najbardziej czułe i swoiste dla zapalenia płuc u dzieci należy uznać tachypnoe, gorączkę powyżej 38°C oraz wciąganie międzyżebry [BIII].

Niestwierdzenie tych objawów znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo zapalenia płuc [CIII].

Rekomendacja 2

U dzieci leczonych ambulatoryjnie z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc nie jest konieczne rutynowe wykonywanie badania radiologicznego klatki piersiowej [EIII].

Przy podejrzeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci zaleca się wykonanie zdjęcia radiologicznego płuc w projekcji tylnoprzodnej, gdy obraz kliniczny nie jest jednoznaczny dla tej choroby, gdy objawy kliniczne

nie ustępują po zastosowanym leczeniu oraz przy podejrzeniu wystąpienia powikłań [AIII]. Wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej jest zalecane u gorączkujących dzieci poniżej 5 roku życia ze stwierdzoną znaczną leukocytozą nieznanego pochodzenia, nawet przy braku objawów zakażenia układu oddechowego [CIII].

Badanie radiologiczne nie pozwala na zróżnicowanie wirusowej i bakteryjnej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc [BIII].

Jeżeli stwierdza się ustępowanie objawów klinicznych pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci i nie stwierdza się wysięku w jamie opłucnowej, niedodmy lub cienia okrągłego, to nie jest konieczne rutynowe wykonywanie kontrolnego badania radiologicznego [AIII].

Jeżeli podczas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci nie obserwuje się poprawy lub stwierdza się progresję choroby, a kontrolne zdjęcie radiologiczne nie wyjaśnia jaka jest tego przyczyna, zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej [CIII].

Rekomendacja 3

Wielkość leukocytozy oraz stężenie białek ostrej fazy we krwi obwodowej u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie pozwala odróżnić zakażenia bakteryjnego od wirusowego [EII].

Rekomendacja 4

Nie zaleca się rutynowego pobierania krwi na posiew u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc leczonych ambulatoryjnie [EII].

Posiew krwi może być pomocny, gdy stan dziecka chorego na pozaszpitalne zapalenie płuc jest ciężki [CIII].

U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewu płwociny i wymazu z nosogardła [DII]. Posiew płwociny powinien być wykonany, gdy stan dziecka jest ciężki [BIII]. Przed wykonaniem posiewu zalecana jest cytologiczna ocena jakości materiału [AII].

Jeżeli w przebiegu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci stwierdza się płyn w jamie opłucnej w ilości umożliwiającej nakłucie, zaleca się jego pobranie i wykonanie badań analitycznych oraz mikrobiologicznych [BII].

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań serologicznych identyfikujących przyczynę zakażenia u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc [DIII].

Wykrywanie antygenów wirusowych, w szczególności wirusa RS w materiale z płukania nosogardła, zaleca się u dzieci poniżej 2 roku życia, przyjmowanych do szpitala z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, u których stwierdza się niedobór odporności lub w celu oceny wskazań do wdrożenia izolacji kontaktowej [BII].

Rekomendacja 5

W łagodzeniu kaszlu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dzieci, największe znaczenie ma prawidłowa pielęgnacja, a przede wszystkim zapewnienie dopływu chłodnego i wilgotnego powietrza [CIII].

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, ze względu na brak udowodnionego efektu klinicznego [DI].

U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych, gdyż nie udowodniono ich korzystnego działania [DI].

Rekomendacja 6

Jedynie u dzieci w wieku między 4 miesiącem a 5 rokiem życia chore na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu i bez wysokiej gorączki można rozważyć rezygnację z podawania antybiotyków [DII].

W leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci w wieku między 3 tygodniem a 3 miesiącem życia należy zastosować dożylnie:

- cefuroksym: 75-100 mg/kg/dobę lub w cięższych zakażeniach 100-150 mg/kg/dobę, w dawkach podzielonych podawanych co 8 godz.;
- amoksycylinę z klawulanianem w dawkach podzielonych, podawanych co 6-8 godz., tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 100-200 mg/kg/dobę;
- w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach zalecane jest podanie cefotaksymu 150 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 godz. lub ceftriaksonu 50-75 mg/kg/dobę podawanego w jednorazowej dawce dobowej, w skojarzeniu z kloksacyliną 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin [AIII];
- jeżeli obraz kliniczny przemawia za podostrą postacią choroby lekiem I rzutu może być makrolid [BIII].

U dzieci między 3 miesiącem a 5 rokiem życia:

- antybiotyk pierwszego rzutu powinien być skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* [AII];
- w leczeniu ambulatoryjnym zalecana jest amoksycylina w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin;
- w cięższych przypadkach leczonych ambulatoryjnie czas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc może być skrócony do 5 dni [BII]; w postaciach cięższych zaleca się leczenie przez 7-10 dni [BIII].

U dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- zaleca się stosowanie amoksycyliny, ampicyliny lub makrolidu [BII];
- w cięższych postaciach zakażenia zalecane jest kojarzenie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (amoksycylina/ampicylina, ceftriakson, cefotaksym) z makrolidem; czas kuracji powinien wynosić 7-10 dni, a przy zastosowaniu azytromycyny 5 dni [BIII].

Rekomendacja 7

W przypadku niestwierdzenia poprawy po zastosowaniu antybiotyku I rzutu, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej, a w przypadku niestwierdzenia odchyłań, które mogłyby tłumaczyć taki przebieg kliniczny, zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej [AII].

Wybór antybiotyku II rzutu jest zależny od wieku dziecka, dotychczas stosowanej antybiotykoterapii oraz stwierdzonych powikłań.

Leczenie skorygowane u dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- w przypadku nawrotu choroby lub stosowania w ciągu ostatniego miesiąca antybiotyku z jakiegokolwiek przyczyny zaleca się zastosowanie amoksycyliny z klawulanianem tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 90mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [CIII];
- w przypadku braku wyraźnej poprawy po zastosowaniu amoksycyliny/ampicyliny lub amoksycyliny z klawulanianem i podejrzeniu atypowej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc należy do stosowanego leczenia dodać:
 - klarytromycynę w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [BIII]

lub

- azytromycynę w jednorazowej dawce dobowej: 10 mg/kg w pierwszej dobie i następnie przez 4 dni 5 mg/kg [BIII].

W przypadku nietolerancji lub alergii nienatychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować:

- aksetyl cefuroksymu doustnie w dawce 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [AII];
- cefuroksym dożylnie w dawce 75-150 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 8 godzin, a po uzyskaniu wyraźnej poprawy kontynuować leczenie aksetylem cefuroksymu [AII];
- w ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc należy zastosować ceftriakson lub cefotaksym [CIII];

W przypadku alergii natychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować klarytromycynę [CIII].

Rekomendacja 8

W przypadku stwierdzenia nawrotowego zapalenia płuc u dzieci zaleca się wdrożenie diagnostyki mającej na celu identyfikację schorzeń towarzyszących [AII].

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych

(str. 85)

Rekomendacja 1

Objawy kliniczne ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych przy niestwierdzeniu tachykardii powyżej 100/min., tachypnoe powyżej 24/min., temperatury powyżej 38°C i ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami, pozwalają na ustalenie rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli bez konieczności wykonywania badania radiologicznego klatki piersiowej i zastosowania antybiotyku [AII]. Rekomendacja nie dotyczy osób powyżej 75 roku życia, ze względu na odmienny przebieg kliniczny i słabiej wyrażone objawy. Zapalenie płuc nie może być rozpoznawane jedynie na podstawie badania klinicznego, gdyż objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są wystarczająco swoiste [EII].

Rekomendacja 2

Badanie radiologiczne klatki piersiowej jest metodą z wyboru w rozpoznawaniu zapalenia płuc u dorosłych [AII].

Wskazaniem do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu ostrego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc jest wystąpienie objawów

zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz stwierdzenie co najmniej jednego z następujących zaburzeń: tachykardii powyżej 100/min., tachypnoe powyżej 24/min., temperatury ciała powyżej 38°C lub ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami [BII]. Rozpoznawanie zapalenia płuc i wdrażanie leczenia antybiotykiem bez wykonania badania radiologicznego naraża pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków i przyczynia się do narastania lekooporności [BI].

Rekomendacja 3.

Wskazania do hospitalizacji chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc należy ustalać na podstawie punktowej oceny ryzyka zgonu, a w sytuacjach wątpliwych wspierając się indywidualną oceną pacjenta [BI].

Rekomendacja 4

Badania kliniczne i radiologiczne nie pozwalają na różnicowanie etiologii zapalenia płuc w stopniu umożliwiającym wybór odpowiedniego antybiotyku [BII].

Nie jest zalecane rutynowe wykonywanie badań bakteriologicznych u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, u których nie ma wskazań do hospitalizacji [AII].

Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdzone są czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielopornym [BII].

Rekomendacja 5

U chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc wymagających hospitalizacji rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna nie jest konieczna [EII].

U chorych z ciężkim zapaleniem płuc zalecane jest wykonanie posiewu krwi i płwociny [BII].

W przypadku ciężkiego zapalenia płuc w szczególności, gdy w wywiadzie stwierdzony jest brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest wykonanie oznaczenia antygenu *Legionella* w moczu [BII].

Rekomendacja 6

W pierwszym rzucie leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc zalecane jest zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec *Streptococcus pneumoniae*, przede wszystkim amoksyliny 3 x 1 g lub 2 x 1,5-2 g doustnie lub ampicyliny w dawce 4 x 1 g dożylnie [AI].

Przy wyborze antybiotyku w pozaszpitalnym zapaleniu płuc należy uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia rzadziej spotykanych drobnoustrojów [BII].

U młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem zapalenia płuc, bez współistniejących chorób możliwe jest zastosowanie w pierwszym rzucie makrolidu [BI].

W przypadku ciężkiego zapalenia płuc, wymagającego leczenia w oddziale intensywnej terapii, zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z makrolidem [BI].

Czas leczenia zapalenia płuc powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [AII].

Rekomendacja 7

W przypadku szybkiej poprawy klinicznej u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, nie jest konieczna rutynowa ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą badań dodatkowych [BII].

Kontrolne badanie radiologiczne klatki piersiowej jest zalecane przy braku poprawy klinicznej oraz u chorych z czynnikami ryzyka choroby nowotworowej [DIII].

Rekomendacja 8

Brak poprawy po leczeniu I rzutu w warunkach szpitalnych, którego nie tłumaczy obraz kliniczny i wyniki wykonanych badań dodatkowych jest wskazaniem do niezwłocznego wdrożenia badań diagnostycznych identyfikujących przyczynę, takich jak:

- bronchoskopia w celu identyfikacji infekcyjnych i nieinfekcyjnych przyczyn choroby, w szczególności jeżeli z płwociny nie uzyskano wiarygodnego materiału do badań bakteriologicznych [BIII];
- inne badania mikrobiologiczne: posiew krwi lub płwociny, oznaczenie antygenów w moczu [BIII];
- tomografia komputerowa klatki piersiowej [CIII].

Rekomendacja 9

Przy braku poprawy, gdy w leczeniu I rzutu była zastosowana amoksylicyna i konieczne jest dalsze podawanie antybiotyku, zalecane jest zastosowanie cefalosporyny III generacji (ceftriaksonu lub cefotaksymu) z makrolidem [CIII]. Antybiotyki te nie stanowią jednak optymalnego wyboru dla gronkowca złocistego i nie są skuteczne wobec niefermentujących pałeczek Gram ujemnych (np. *Pseudomonas aeruginosa*).

Leczenie objawowe

(str. 97)

Rekomendacja 1

Zalecane metody pomiaru temperatury ciała w zależności od wieku [CII]:

- w odbytnicy u dzieci do 3 roku życia;
- w uchu u dzieci między 3-5 rokiem życia;
- w jamie ustnej u dzieci powyżej 5 roku życia.

Rekomendacja 2

W zwalczaniu bólu związanego z zakażeniem układu oddechowego zalecane jest stosowanie paracetamolu lub ibuprofenu [BII].

Rekomendacja 3

Ze względu na brak badań wskazujących na korzyści płynące ze zmniejszania gorączki w leczeniu zakażeń układu oddechowego oraz małą liczbę badań wskazujących na skuteczność paracetamolu i ibuprofenu nie zaleca się rutynowego ich stosowania w obniżaniu gorączki związanej z zakażeniem układu oddechowego [DIII].

Zaleca się stosowanie ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu gorączki, jeżeli towarzyszy jej wyraźny dyskomfort i ogólne złe samopoczucie [CII]. Stosowanie leków przeciwgorączkowych zaleca się u osób gorączkujących i chorujących na przewlekłe schorzenia układu krążenia lub oddechowego [CIII]. Zaleca się stosowanie ibuprofenu w formie doustnej, a paracetamolu w formie doustnej lub doodbytniczej [CII]. Gdy wysokiej gorączce towarzyszą inne silne objawy zapalenia, zaleca się stosowanie w pierwszym rzucie ibuprofenu [BII].

Kojarzenie ibuprofenu z paracetamolem lub ich stosowanie naprzemienne powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji związanych z brakiem skuteczności jednego z tych leków [CII].

Rekomendacja 4

Stosowanie metod fizycznego oziębiania organizmu z użyciem chłodnych okładów może być zalecane jedynie w wyjątkowych sytuacjach w skojarzeniu z podanym wcześniej lekiem przeciwgorączkowym [CIII].

Rekomendacja 5

W leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych działających ośrodkowo [EII].

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania w zakażeniach górnych dróg oddechowych leków przeciwkaszlowych działających obwodowo.

W zakażeniach górnych dróg oddechowych jako lek przeciwkaszlowy może być stosowany bromek ipratropium [BII].

Rekomendacja 6

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwkaszlowych w ostrym zapaleniu oskrzeli.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych w zapaleniu płuc [EII].

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych w infekcyjnym zaostrzeniu POChP [EII].

Rekomendacja 7

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków mukolitycznych w ostrym zapaleniu oskrzeli.

Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu płuc [EIII].

Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych w zaostrzeniu POChP [DII].

Zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na POChP z częstymi długotrwałymi zaostrzeniami choroby [BII].

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków wykrztuśnych, takich jak guajfenezyna.

Rekomendacja 8

Nie wykazano wystarczającej przewagi leków obkurczających naczynia błony śluzowej nad placebo, aby zalecać ich stosowanie w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych [DIII].

Nie należy stosować tych leków u dzieci poniżej 2 roku życia [EIII].

Rekomendacja 9

Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych [A].

Rekomendacja 10

Nie zaleca się stosowania witaminy C w leczeniu zakażeń układu oddechowego [EII].

Można rozważyć stosowanie witaminy C w profilaktyce przeziębień u osób poddawanych bardzo znacznemu wysiłkowi fizycznemu [BII].

Rekomendacja 11

We wczesnym etapie przeziębienia może być zalecane stosowanie cynku donosowo w celu skrócenia czasu trwania objawów [CII].

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania cynku w tabletkach w leczeniu zakażeń układu oddechowego.

Rekomendacja 12

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania wyciągów z jeżówki w leczeniu zakażeń układu oddechowego.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia problem antybiotykooporności drobnoustrojów stał się istotnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Jedną z głównych przyczyn jego narastania jest nadużywanie antybiotyków, w szczególności w wirusowych zakażeniach układu oddechowego.

Środowiska naukowe i agendy zdrowia publicznego są coraz bardziej zgodne co do konieczności lokalnego i globalnego przeciwdziałania temu zjawisku, któremu ma służyć m.in. opracowywanie i publikowanie rekomendacji. Kolejne wydanie rekomendacji leczenia zakażeń układu oddechowego opracowane zostało przez zespół specjalistów Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. Poprzednie rekomendacje opracowane zostały ponad pięć lat temu pod patronatem Polskiej Grupy Roboczej ds. Standardów Profilaktyki i Racjonalnej Terapii Zakażeń i wymagają uaktualnienia m.in. ze względu na konieczność nowoczesnej ich redakcji zgodnej z ogólnie przyjętymi zasadami tworzenia wytycznych opierającymi się na projekcie AGREE (ang. *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) [1].

W porównaniu z poprzednim, aktualne wydanie nie porusza jedynie zagadnień związanych z antybiotykoterapią, ale zostało wzbogacone o analizę i rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakażeniach układu oddechowego. Wszystkie zalecenia wsparte zostały kategoryzacją, która wynika z analizy rezultatów badań opracowanych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (ang. *EBM, Evidence Based Medicine*). Postępowanie zgodne z EBM jest rozumiane jako podejmowanie decyzji dotyczących opieki nad pacjentem na podstawie aktualnych dowodów naukowych, doświadczenia klinicznego, wiedzy dotyczącej patofizjologii oraz przy uwzględnieniu preferencji pacjenta [2, 3]. EBM opiera się na założeniu, że intuicja, doświadczenie i nieusystematyzowana wiedza są niewystarczające do podejmowania przez lekarza trafnych decyzji i powinny być wsparte analizą wyników badań klinicznych.

W skład zespołu opracowującego Rekomendacje weszli specjaliści z różnych dziedzin nauk medycznych w Polsce. Rekomendacje są przeznaczone dla lekarzy wszystkich specjalności, ale przede wszystkim lekarzy rodzinnych, pediatrów, internistów, pneumonologów i laryngologów.

Piśmiennictwo

1. The AGREE Collaboration. Writing Group: *Development and validation of an international appraisal instruments for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE Project*. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.
2. Ellrodt G., Cook D., Lee J., et al.: *Evidence – based disease management*. JAMA 1997;278:1687-92.
3. Sackett D., Rosenberg W., Gray J., et al.: *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ 1996;312:71-72.

Zasady racjonalnej antybiotykoterapii zakażeń dróg oddechowych zostały przedstawione w kilku ważnych dokumentach. W 1997 i 1998 r. w USA zespół złożony z pediatrów, lekarzy rodzinnych, lekarzy chorób zakaźnych oraz epidemiologów z Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób w Atlancie (ang. *CDC, Centers for Disease Control and Prevention*) wypracował zasady racjonalnej antybiotykoterapii zakażeń górnych dróg oddechowych, jako element strategii zapobiegającej narastaniu oporności bakterii w wyniku niepotrzebnej i niewłaściwej antybiotykoterapii, w szczególności w chorobie przeziębieniowej, zapaleniu gardła i zapaleniu ucha środkowego z wysiękiem [1-5].

Bardzo ważnym drogowskazem w tworzeniu wytycznych dotyczących zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych było powstanie europejskiej grupy roboczej mającej za zadanie wypracowanie zaleceń dotyczących zapobiegania lekooporności i przepisywania leków w zakażeniach dróg oddechowych [6]. Za najważniejszą zasadę uznano stosowanie antybiotyków tylko w zakażeniach bakteryjnych dróg oddechowych, a za najważniejszy cel i jednocześnie kryterium skuteczności uznano eradykację

bakterii z miejsca zakażenia. Podkreślono zalety wykorzystania wskaźników farmakodynamicznych oraz analizy danych o lokalnej oporności drobnoustrojów w dokonywaniu wyborów terapeutycznych, jak i uwzględniania kosztów leczenia.

Kliniczne rozpoznanie ostrego zakażenia układu oddechowego jest oparte na stwierdzeniu zespołu objawów, który jednak nie jest charakterystyczny dla drobnoustroju wywołującego zakażenie, a często nie pozwala nawet na odróżnienie etiologii wirusowej od bakteryjnej.

W związku z tym, że leczenie zakażeń układu oddechowego w większości przypadków ma charakter empiryczny, wybór leku musi być oparty na znajomości podstawowych danych mikrobiologicznych, epidemiologicznych i farmakologicznych. Aktualna wiedza na temat drobnoustrojów najczęściej wywołujących zakażenia dróg oddechowych i ich wzorów oporności na danym obszarze pozwala z dużym prawdopodobieństwem na wybór skutecznego leku.

3.1. Podstawowe definicje użyte w rekomendacjach

Skuteczność – zdolność do wyleczenia, definiowana jako ustąpienie objawów chorobowych oraz do pełnej eradykacji drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Skuteczność leku przeciwbakteryjnego zależy od jego aktywności wobec czynnika zakażającego, zastosowanej dawki oraz właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a zwłaszcza zdolności wytworzenia wystarczającego stężenia w ognisku zakażenia [6-8].

Bezpieczeństwo – lek nie powinien powodować poważnych zagrożeń dla chorego, nie mogą być one większe niż te, które są związane z zakażeniem.

Optymalny koszt leczenia – oznacza wyleczenie zakażenia przy zaangażowaniu jak najmniejszych kosztów bezpośrednich i pośrednich, co nie jest równoznaczne z leczeniem tanimi lekami. Pełny koszt leczenia, oprócz ceny leku, zależy od wielu czynników, tak więc stosowanie leku o wyższej cenie jednostkowej, jeśli jest skuteczniejsze oraz prowadzi do mniejszej liczby powikłań, może być tańsze od stosowania leku o niższej cenie.

Przestrzeganie zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) – leki wymagające wielokrotnego podawania w ciągu dnia są często przyjmowane niezgodnie z zaleceniami lekarza, ale to od autorytetu lekarza i umiejętności odpowiedniego wytłumaczenia choremu celu oraz sposobu leczenia zależy, na ile pacjent będzie stosował się do zaleceń.

Minimalizacja selekcji i szerzenia się lekooporności – istnieje wiele okoliczności sprzyjających powstawaniu i szerzeniu oporności drobnoustrojów na leki, jak nadużywanie antybiotyków, zbyt krótkie lub zbyt długie ich stosowanie, zalecanie zbyt małych dawek, co prowadzi do długotrwałego utrzymywania się za niskich stężeń antybiotyku, wreszcie częste stosowanie leków o znacznej łatwości indukowania oporności, niekiedy na kilka grup antybiotyków.

Terapia celowana jest metodą, w której wyboru antybiotyku dokonuje się po potwierdzeniu w badaniu mikrobiologicznym aktywności leku *in vitro* wobec wyizolowanego czynnika etiologicznego zakażenia (antybiogram).

Terapia empiryczna – oparta jest na domniemaniu najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia i jego przypuszczalnej wrażliwości na antybiotyki. Ponieważ prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego jest w przypadku terapii empirycznej mniejsze niż w przypadku terapii celowanej, jeśli tylko to możliwe i uzasadnione, przed podaniem leku należy pobrać materiał do badania mikrobiologicznego i po uzyskaniu wyniku ewentualnie zmodyfikować leczenie. Empiryczny dobór leku musi być oparty na analizie wyników badań klinicznych i lokalnych danych epidemiologicznych. Osobiste doświadczenie lekarza jest ważnym elementem w ustalaniu rozpoznania, ale skuteczność leczenia można określić jedynie na podstawie kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz profilu oporności drobnoustrojów występujących na danym terenie (w regionie, szpitalu, oddziale itp.).

Leczenie pierwszego rzutu (leczenie początkowe) – polega na zastosowaniu antybiotyku o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. W odniesieniu do większości ostrych bakteryjnych zakażeń górnych dróg oddechowych, jak i zaostrzeń zakażeń przewlekłych, empiryczne leczenie początkowe powinno być skuteczne w ponad 80% przypadków, a cena leku stosowanego w leczeniu początkowym jest zwykle niższa niż leków stosowanych w kolejnych rzutach.

Leczenie skorygowane – oznacza postępowanie w przypadku niepowodzenia terapeutycznego, tj. braku poprawy klinicznej po 48-72 godzinach leczenia pierwszorzutowego lub postępowanie w przypadku, gdy zastosowanie leku pierwszego rzutu jest trudne,

niewłaściwe lub przeciwwskazane. Leczenie takie stosuje się także gdy w ciągu miesiąca poprzedzającego obecną terapię stosowany był lek pierwszego rzutu.

Terapia sekwencyjna – oznacza podawanie tego samego leku najpierw pozajelitowo, a następnie drogą doustną; w przypadku leczenia zakażeń dolnych dróg oddechowych forma doustna antybiotyku powinna być podobnie skuteczna jak forma dożylna, o ile nie są stwierdzone schorzenia utrudniające wchłanianie leku.

Fluorochinolon przeciwpneumokokowy – to zarejestrowane aktualnie w Polsce dwa leki: moksyfloksacyna i lewofloksacyna; odróżniają się od innych fluorochinolonów (takich jak cyprofloksacyna, ofloksacyna) tym, że działają również na *S. pneumoniae*.

Makrolid aktywny wobec *H. influenzae* – to azytromycyna i klawitromycyna.

Mechanizm oporności na antybiotyki – naturalna lub nabyta cecha komórki bakteryjnej powodująca zniesienie lub zmniejszenie wrażliwości na określoną grupę leków. Może być związana z brakiem receptora dla antybiotyku, ze zbyt niskim do niego powinowactwem, wytwarzaniem enzymów modyfikujących cząsteczkę leku lub też niemożnością проникnięcia antybiotyku do komórki albo jego czynnym wypompowywaniem.

Oporność naturalna to oporność wynikająca z właściwej dla gatunku struktury lub fizjologii komórki bakteryjnej. Jest to oporność, która istniała jeszcze przed wprowadzeniem antybiotyków.

Oporność nabyta to nowa cecha szczepu wynikająca ze zmiany w materiale genetycznym. Powstaje albo w wyniku mutacji, albo ze względu na uzyskanie obcego DNA na drodze koniugacji, transformacji lub transdukcji.

Badanie z randomizacją – badanie, w którym pacjentów przydziela się losowo do grupy kontrolnej oraz grupy eksperymentalnej poddawanej ocenianej interwencji a następnie obserwuje się określone wyniki. Uważa się, że takie badania są najbardziej wiarygodne.

Próba podwójnie ślepa – badanie, w którym ani pacjent ani badacze mający z nim bezpośredni kontakt nie wiedzą, w jakiej grupie, kontrolnej czy badanej, znajduje się pacjent.

Iloraz szans zachorowania – stosunek ryzyka zachorowania u osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik.

Ryzyko względne – stosunek dwóch wartości ryzyka, najczęściej dotyczącego wystąpienia choroby u osób narażonych i nienarażonych na występowanie danego czynnika.

Czułość testu – odsetek osób chorych (na daną jednostkę chorobową), u których wynik testu jest dodatni. Jest to miara zdolności testu do wykrycia choroby.

Swoistość testu – odsetek osób zdrowych (lub chorych na inne choroby niż oceniana jednostka chorobowa), u których wynik testu jest ujemny. Jest to miara zdolności testu do wykluczenia choroby.

Wartość predykcyjna wyniku dodatniego – odsetek osób z dodatnim wynikiem testu, u których występuje dana choroba.

Wartość predykcyjna wyniku ujemnego – odsetek osób z ujemnym wynikiem testu, u których nie występuje dana choroba.

Wskaźnik wiarygodności – iloraz prawdopodobieństwa otrzymania danego wyniku testu u osoby chorej na określoną chorobę i prawdopodobieństwa otrzymania tego samego wyniku u osoby, u której ona nie występuje. Określa stopień, w jakim wynik testu określa prawdopodobieństwo wystąpienia danej choroby u badanej osoby.

3.2. Metody opracowania rekomendacji

Obecne wydanie Rekomendacji skupia się na analizie decyzji, które podejmuje lekarz w procesie diagnostyki i terapii zakażeń układu oddechowego. Zalecenia wsparte są systematycznym przeglądem publikacji, których wyniki w sposób wiarygodny uzasadniają podjęcie decyzji [9]. Uwzględniono również wyniki metaanaliz oraz zalecenia towarzystw naukowych, które opracowały rekomendacje wprowadzając tzw. kategoryzację zaleceń według ich siły oraz jakości dowodów.

Walorem „Rekomendacji 2009” jest oparcie ich nie tylko na systematycznym przeglądzie wyników badań zgodnych z EBM, ale fakt, iż wynikają również z polskich danych epidemiologicznych pochodzących przede wszystkim z badań wieloośrodkowych prowadzonych przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (www.korl.edu.pl).

To uzasadnia pewne różnice między „Rekomendacjami 2009” a powszechnie publikowanymi tłumaczeniami zaleceń pochodzących z innych krajów. Intencją autorów było wskazanie tendencji we współczesnej antybiotykoterapii na podstawie bieżącej oceny sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na świecie.

Rekomendacje po wstępnym opracowaniu, zostały poddane szerokiej konsultacji ekspertów, w celu identyfikacji potencjalnych błędów i ich poprawienia.

Kategoryzacja rekomendacji wg ich siły i jakości dowodów wspierających została oparta na zaleceniach Amerykańskiego

Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America) [10] i United States Public Health Service [11].

Kategoryzacja rekomendacji opiera się na analizie jakości dowodów wspierających daną sugestię postępowania oraz na skuteczności klinicznej zalecenia (tab. I). Najwyższą jakość prezentują zalecenia oparte na badaniach klinicznych przeprowadzonych z randomizacją, niższą oparte na badaniach obserwacyjnych, a najniższą wynikające z opisu pojedynczych przypadków klinicznych [12]. Siła zaleceń oznacza skuteczność, z jaką stosowanie danego zalecenia może korzystnie wpłynąć na poprawę opieki nad pacjentem.

Tabela I. **Kategoryzacja rekomendacji** [13]

Kategoria		Definicja
Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
Jakość dowodów	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanym
	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami
	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych

3.3. Etiologia i epidemiologia najważniejszych zakażeń układu oddechowego

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną porad ambulatoryjnych. Stanowią one około 50-60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych oraz są najczęstszą przyczyną gorączki u niemowląt i młodszych dzieci [13]. Zakażenia te występują z różną częstością w zależności od wieku oraz współwystępowania czynników ryzyka. Wśród noworodków i niemowląt zakażenie układu oddechowego występuje zazwyczaj jako krwiopochodne zapalenie płuc lub powikłanie w przebiegu zespołu zaburzeń odporności, wady serca oraz refluku żołądkowo-przełykowego. Dzieci młodsze, w wieku do 5 lat, są grupą szczególnie narażoną na zakażenia układu oddechowego ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego, a także środowiskowe czynniki ryzyka (ośrodki opieki dziennej – żłobek, przedszkole) oraz coraz powszechniej występujące alergie. U osób w wieku powyżej 60 lat obserwuje się wzrost częstości zakażeń ze względu na występujące choroby towarzyszące, takie jak przewlekła choroba oskrzelowo-płucna, niewydolność układu krążenia, upośledzenie odporności w wyniku choroby podstawowej lub stosowanego leczenia, hospitalizacje, zabiegi operacyjne lub pobyt w domu opieki.

Główną przyczyną ostrych zakażeń układu oddechowego są wirusy. Najczęściej są to rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy i paragrypy, wirus RS oraz enterowirusy [14-18].

Zakażenia wirusowe uszkadzają strukturę nabłonka dróg oddechowych, torują drogę patogenom bakteryjnym, a także powodują stan zapalny, zwiększoną przepuszczalność śródbłonka naczyń, a w niektórych przypadkach nadreaktywność oskrzeli. Wirusy są odpowiedzialne za większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa, gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli, a w ostatnim czasie potwierdzono ich istotny udział w ostrym zapaleniu ucha środkowego i zatok [19]. Infekcje te są szczególnie częste u małych dzieci i uważa się, że 6-8-krotnie powtarzające się incydenty łagodnych zakażeń w ciągu roku mieszczą się w granicach normy. Nawroty występują głównie w okresie jesienno-zimowym, zdecydowanie częściej u dzieci korzystających z opieki w żłobkach i przedszkolach. Niektóre wirusy częściej wywołują schorzenia o charakterystycznej lokalizacji, np. rinowirusy wywołują nieżyt nosa, zatok i gardła, wirusy paragrypy – zapalenie krtani i tcha-

wicy, adenowirusy – zapalenie gardła. Wirusy grypy, paragrypy, wirus RS charakteryzujące się tropizmem do komórek nabłonka oddechowego, powodują zaburzenia ich funkcji, a następnie zmiany martwicze. Doprowadza to do uszkodzenia mechanizmu śluzowo-rzęskowego, będącego ważnym elementem systemu obronnej błony śluzowej dróg oddechowych.

Etiologia zakażeń bakteryjnych układu oddechowego jest zróżnicowana i zależy od wieku, czynników ryzyka oraz miejsca nabycia zakażenia. Pozaszpitalne bakteryjne zakażenia układu oddechowego najczęściej wywoływane są przez drobnoustroje zaliczane do grupy typowych (tj. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*), tzn. takich, których hodowla i identyfikacja jest możliwa w każdym laboratorium mikrobiologicznym, a czas oczekiwania na wynik nie powinien zazwyczaj przekraczać 48 godz. Do grupy tej, aczkolwiek występują rzadziej jako czynnik etiologiczny pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego, należą także pałeczki Gram-ujemne (np. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) oraz *Staphylococcus aureus* i bakterie beztlenowe. Ważną rolę w pozaszpitalnych zakażeniach zwłaszcza dolnych dróg oddechowych odgrywają tzw. bakterie atypowe (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Do hodowli wymagają one szczególnych warunków, a jej wynik uzyskuje się po kilku tygodniach. Wyjątkiem jest tu *Legionella spp.*, której hodowlę może prowadzić szeroko profilowe laboratorium. W diagnostyce zakażeń bakteriami atypowymi coraz szersze zastosowanie znajdują metody molekularne (np. PCR). Serodiagnostyka, która jest szeroko stosowana w tego typu zakażeniach ma przede wszystkim znaczenie epidemiologiczne. W zakażeniach szpitalnych układu oddechowego dominują pałeczki Gram-ujemne (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) oraz *S. aureus*. Bardzo rzadko zakażenia układu oddechowego wywoływane są przez grzyby lub pasożyty. Dotyczy to osób z chorobami powodującymi upośledzenie mechanizmów obronnych.

Niektóre patogenne drobnoustroje, takie jak *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* mogą również wchodzić w skład flory kolonizującej jamę nosowo-gardłową

u zdrowych osób. Około 40-60% dzieci w wieku do 2 lat jest nosicielami *S. pneumoniae*; do 7 r. ż. odsetek ten spada poniżej 20%. Około 40% dzieci poniżej 7 r. ż. jest nosicielami *M. catarrhalis*, a blisko 30% *H. influenzae* [20]. Bezobjawowe nosicielstwo nawet potencjalnie patogennych drobnoustrojów jest szczególnie częste

u dzieci poniżej 4-6 roku życia z powodu łatwości ich rozprzestrzeniania w środowisku (żłobki, przedszkola, szkoły). Tego typu nosicielstwo nie wymaga leczenia antybiotykami.

3.4. Lekooporność najważniejszych patogenów układu oddechowego w Polsce

Źródła informacji o oporności drobnoustrojów w Polsce są z roku na rok coraz bogatsze. Powołany przez Ministra Zdrowia w 1997 roku Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Bakterii, Ogólnopolska Sieć Monitorowania Lekooporności OPTY, Projekt Alexander oraz dane publikowane z innych ośrodków w Polsce dostarczyły informacji, które pozwoliły na sformułowanie wytycznych do leczenia zakażeń układu oddechowego (1997 r.) i moczowego (1999 r. i 2001 r.). Prowadzone są także wielośrodkowe badania na temat wrażliwości na antybiotyki najważniejszych patogenów szpitalnych, takich jak *S. aureus*, pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Wyniki tych badań są regularnie publikowane w fachowej prasie krajowej i zagranicznej [21-23]. Oporność na leki przeciwbakteryjne jest uwarunkowana różnymi mechanizmami i ulega stałym zmianom, między innymi w następstwie powszechnego stosowania antybiotyków. Zmiany w bakteryjnych czynnikach etiologicznych wywoływane są zwiększeniem liczby pacjentów z grup ryzyka, częstszym wykonywaniem inwazyjnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych oraz rozprzestrzenianiem się drobnoustrojów wieloopornych.

3.4.1. *Streptococcus pneumoniae*

Najbardziej niepokojącym zjawiskiem w terapii zakażeń pneumokokowych było pojawienie się szczepów o obniżonej wrażliwości na penicylinę (PRP – ang. Penicillin Resistant Pneumococci), która była lekiem z wyboru w leczeniu tych zakażeń. Oporność na penicylinę oznacza oporność lub zmniejszenie wrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe. W ostatniej dekadzie obserwuje się na całym świecie szybkie narastanie oporności na penicylinę, której zazwyczaj towarzyszy oporność na inne antybiotyki/chemioterapeutyki, a zwłaszcza na tetracykliny, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), makrolidy i chloramfenikol oraz, co jest szczególnie niepokojące, na cefalosporyny III generacji. Skala zjawiska jest zróżnicowana geograficznie i waha się od kilku procent w Skandynawii, Holandii i Niemczech do kilkudziesięciu w Hiszpanii, Rumunii i na Węgrzech. Dzięki danym płynącym z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, można już w Polsce ocenić wrażliwość *S. pneumoniae* na antybiotyki, którą w latach 2006-2008 przedstawia rycina 1 [21-23]. Praktyczne znaczenie oporności pneumokoków na penicylinę przejawia się na dwa sposoby. Po pierwsze oznacza, że najskuteczniejszym antybiotykiem wobec tego drobnoustroju w Polsce jest amoksycylina. Natomiast po drugie oznacza, że w zależności od skali oporności określanej jako wartość tzw. MIC (ang. Minimal Inhibitory Concentration) może być konieczne zastosowanie większej dawki amoksycyliny: u dzieci 75-90 mg/kg/dobę zamiast 40 mg/kg/dobę, a u dorosłych 3-4 g/dobę zamiast 1,5 g/dobę. Ze względu na znaczenie dawki amoksycyliny dla skuteczności leczenia zakażeń o etiologii *Streptococcus pneumo-*

niae, lekarz powinien ocenić czynniki ryzyka zakażenia szczepem PRP, do których należą:

- wcześniejsza antybiotykoterapia (w ciągu ostatnich kilku miesięcy); w szczególności dłuższe stosowanie niższych dawek antybiotyków beta-laktamowych (za które uznaje się dawkę amoksycyliny 40 mg/kg/dobę u dzieci i 1,5 g/dobę u dorosłych podawaną przez 10 dni) [24],
- uczęszczanie do żłobka lub przedszkola [25],
- pozostawanie w kontakcie domowym z dzieckiem kolonizowanym przez PRP [26],
- przewlekłe schorzenia układu oddechowego.

3.4.2. *Streptococcus pyogenes*

Pomimo wieloletniego stosowania penicylin, wszystkie szczepy paciorkowców beta-hemolizujących grupy A (*S. pyogenes*) są w dalszym ciągu w pełni wrażliwe na penicylinę, a minimalne stężenia hamujące tego antybiotyku nie uległy zwiększeniu od czasu wprowadzenia go do lecznictwa [27-30].

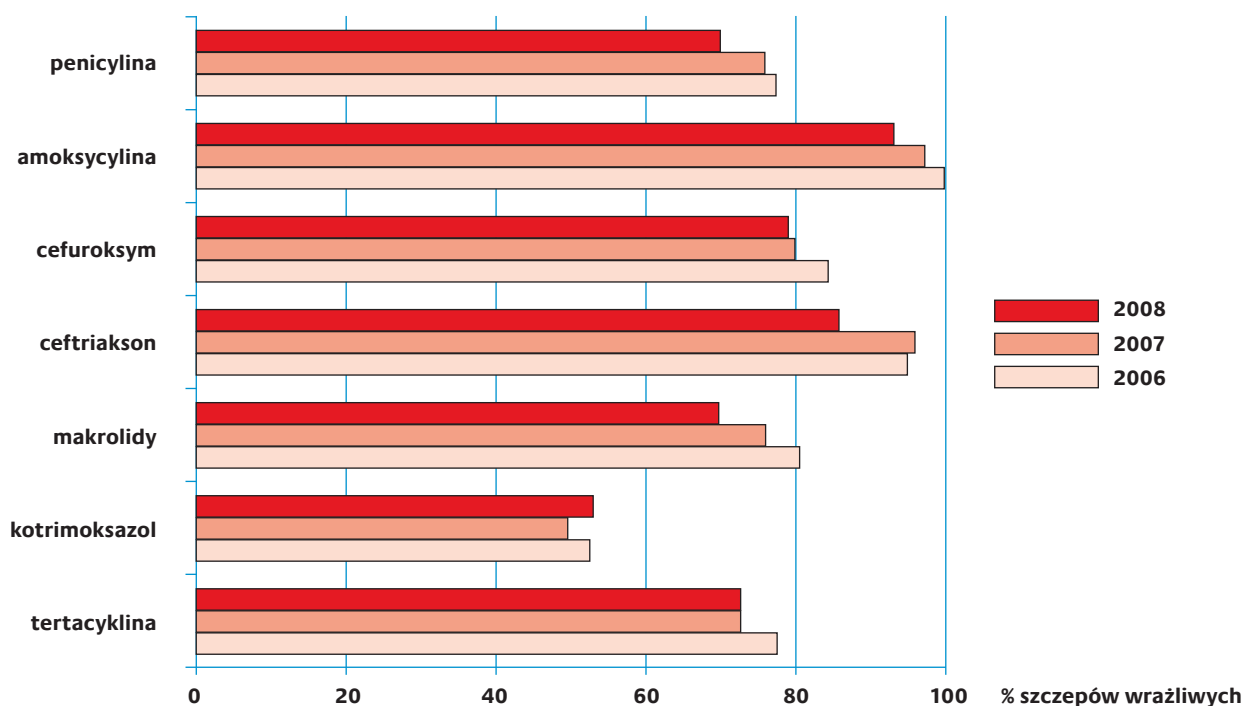
Oporność na makrolidy jest wynikiem działania dwóch mechanizmów. Pierwszy typ oporności, stwierdzany najczęściej w Polsce i wielu krajach europejskich, wynika z modyfikacji miejsca wiązania makrolidów w rybosomie. Warunkuje on oporność na wszystkie makrolidy, linkozamidy i streptograminy B, czyli tzw. fenotyp MLSB [27, 29, 31]. Może mieć charakter indukowalny bądź konstytutywny, ale klinicznie oznacza brak skuteczności wszystkich tych grup leków (oporność krzyżowa). Ze względu na narastającą oporność na makrolidy, w przypadku konieczności zastosowania tej grupy leków lub klindamycyny, zasadne jest wykonywanie, w przypadku podejrzenia anginy paciorkowcowej, posiewu wymazu z gardła i antybiogramu. Drugi mechanizm najczęstszy w USA i rzadko spotykany w Polsce polega na aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki bakteryjnej (wypompowywanie z komórki). Oznacza on oporność na 14- i 15-węglowe makrolidy (erytro-, klarytro-, roksytro- i azytromycyna), przy zachowanej wrażliwości na makrolidy 16-węglowe (np. spiramycynę) oraz klindamycynę [29]. W 2008 r. w Polsce około 11% szczepów *S. pyogenes* wykazywało oporność na makrolidy (www.korl.edu.pl)

Paciorkowce grupy A nie są wrażliwe na kotrimoksazol (oporność naturalna na trimetoprim), co wyklucza ten lek z terapii empirycznej zapalenia gardła lub migdałków.

W Polsce obserwuje się wysoki odsetek szczepów opornych na tetracykliny [22, 23].

3.4.3. *Haemophilus influenzae*

H. influenzae jest drugą co do częstości przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego i ostrego zapalenia zatok oraz najczęstszą przyczyną zaostrzeń POChP. Wywołuje także zapalenie płuc. W krajach, które do kalendarza szczepień nie wprowadziły



Ryc. 1. Odsetek szczepów *S. pneumoniae* wrażliwych na wybrane antybiotyki w Polsce w latach 2006-2008 [22, 23, www.korl.d.edu.pl].

szczepionki przeciwko *H. influenzae* serotypu b (Hib), ciągle obserwuje się w wieku niemowlęcym i u małych dzieci zakażenia inwazyjne, tj. posocznice, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakteriami i zapalenie nęzła wywołane przez Hib. Głównym mechanizmem oporności jest wytwarzanie beta-laktamaz hydrolizujących naturalne penicyliny, aminoi ureidopenicyliny. W Polsce odsetek tych szczepów wśród pozaszpitalnych izolatów z dróg oddechowych jest ciągle niewielki i w latach 2006-2008 jedynie 6% szczepów wytwarzało beta-laktamazy. Pałeczki *H. influenzae* są powszechnie wrażliwe na penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz oraz cefalosporyny II i III generacji. Wszystkie izolowane w Polsce szczepy *H. influenzae* były wrażliwe na fluorochinolony [23].

Od kilku lat obserwuje się pojawienie szczepów *H. influenzae* z nowym mechanizmem oporności na beta-laktamy szczepy odporne na ampicilinę i niewytwarzające beta-laktamaz (BLNAR – ang. Beta-Lactamase Negative Ampicillin Resistant). Jest to mechanizm nieenzymatyczny, związany ze zmianami w białku PBP3 i zmniejszonym z tego powodu powinowactwem do beta-laktamów. Obecne szczepy w Polsce wykazują niski poziom oporności związany z tym mechanizmem. Ich znaczenie kliniczne wymaga dalszej obserwacji [22, 23].

Wysoki odsetek szczepów opornych na kotrimoksazol (27% w 2006 r., 33% w 2007 i 2008 roku) wyklucza ten lek z terapii empirycznej [22, 23].

Haemophilus influenzae jest w wysokim procencie wrażliwy na tetracykliny (www.korl.d.edu.pl).

3.4.4. *Moraxella catarrhalis*

Moraxella catarrhalis jest przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia zatok i zakażeń dolnych dróg oddechowych. W Polsce, podobnie jak na całym świecie, szczepy

tego gatunku powszechnie wytwarzają beta-laktamazy, które hydrolizują aminopenicyliny (>90% szczepów). Są one wrażliwe na penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz, cefalosporyny II i III generacji, makrolidy, fluorochinolony i tetracykliny.

M. catarrhalis, podobnie jak *S. pyogenes*, jest naturalnie oporna na trimetoprim (składnik kotrimoksazolu).

3.4.5. *Staphylococcus aureus*

Gronkowce złociste nie są częstą przyczyną ostrych pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego, ale odgrywają rolę w zakażeniach ucha środkowego i zatok, a także w zakażeniach mieszanych oraz przewlekłych, jak również jako następstwo zakażeń wirusowych, szczególnie pogrypowych (zapalenie płuc). Wyizolowanie *S. aureus* z posiewów z gardła (stwierdzone u 10-40% populacji) świadczy o nosicielstwie, a nie o zakażeniu [32, 33]. Może on natomiast być przyczyną ropni okołomigdałkowych. Obecnie większość szczepów rodzaju *Staphylococcus* wytwarza penicylinazy (beta-laktamazy), enzymy hydrolizujące pierścień beta-laktamowy penicylin naturalnych, amino- i ureidopenicylin (penicylina, amoksycylina, ampicylina, piperacylina), w konsekwencji znacznie ograniczając lub eliminując przydatność tych antybiotyków w leczeniu zakażeń gronkowcowych. Spośród penicylin, odporne na hydrolizę przez beta-laktamazy gronkowcowe są penicyliny izokszolilowe (na polskim rynku dostępna jest kloksacylina), a także penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz. Ponadto gronkowce wytwarzające penicylinazy są zazwyczaj wrażliwe na cefalosporyny (najbardziej aktywne I i II generacji). Gronkowiec złocisty wrażliwy na metycilinę jest często określany skrótem MSSA (ang. Methicillin Susceptible Staphylococcus Aureus) w odróżnieniu od izolatów opornych na metycilinę tzw. MRSA (ang. Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus). Szczepy MSSA są, jak wspomniano powyżej, wrażliwe na penicyliny półsyntetyczne,

glikopeptydy, linezolid, daptomycynę i zazwyczaj wrażliwe na makrolidy, linkozamidy, kotrimoksazol, kwas fusydowy, rifampicynę i gentamycynę. Natomiast szczepy MRSA są z definicji odporne na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, zazwyczaj również na tetracykliny, makrolidy, linkozamidy i aminoglikozydy. Niejednokrotnie szczepy MRSA wykazują wrażliwość jedynie na glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina) oraz wprowadzone ostatnio do leczenia linezolid, daptomycynę i tigecyklinę. Dwa ostatnie antybiotyki nie są jeszcze zarejestrowane do leczenia zakażeń dróg oddechowych. Opisano też niedawno pierwsze szczepy wykazujące średnią wrażliwość na wankomycynę (VISA – ang. Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus). Drobnoustroje te są odporne na glikopeptydy uznawane za leki ostatniej szansy w leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce odporne na metycylinę. Ostatnio wyizolowano pierwsze takie szczepy również w Polsce. Pojawiły się też szczepy, jak dotąd jedynie w USA, o pełnej oporności na ten antybiotyk (VRSA – ang. Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus).

Do niedawna uważano, że szczepy MRSA są wyłącznie izolowane z zakażeń szpitalnych (HA-MRSA – ang. Hospital-Acquired MRSA). Obecnie pojawiły się pozaszpitalne MRSA (CA-MRSA – ang. Community-Acquired MRSA), które powstały de novo w tym środowisku, a nie zostały zawleczone ze szpitala. Są one odpowiedzialne za zakażenia skóry i tkanki podskórnej, a także za martwicze zapalenie płuc. W Polsce wyizolowano już takie szczepy [34].

3.4.6. Pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*

Drobnoustroje te rzadziej powodują pozaszpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych i najczęściej stwierdzane są u osób przebywających w domach opieki, u pacjentów wielokrotnie hospitalizowanych oraz u chorych w podeszłym wieku.

Wytwarzanie przez tę grupę bakterii nowych beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym, tzw. ESBL (ang. Extended Spectrum Beta-Lactamases) stanowi poważne zagrożenie dla możliwości leczenia wywołanych przez nie zakażeń. Szczepy takie są odporne na cefalosporyny I-III generacji, a także na stosunkowo niedawno wprowadzoną cefalosporynę IV generacji (cefepim). Bakterie te są też odporne na penicyliny i aztreonam. Szczepy wytwarzające ESBL mogą być wrażliwe jedynie na karbapenemy, fluorochinolony, tigecyklinę i niekiedy na penicyliny

z inhibitorami beta-laktamaz (zwłaszcza piperacylinę z tazobaktamem). W Polsce stanowią one poważny problem [35]. Ważną grupą beta-laktamaz są enzymy określane jako AmpC, wytwarzane przede wszystkim przez szpitalne szczepy *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* i *Citrobacter freundii*, a także *P. aeruginosa*. Szczepy te są odporne na cefalosporyny I, II i III generacji, wszystkie penicyliny (w tym z inhibitorami beta-laktamaz), aztreonam, a także na liczne antybiotyki z innych grup (wielolekooporność). Enzymy te nie hydrolizują karbapenemów i cefalosporyn IV generacji. Ostatnio opisano szczepy *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* i *S. marcescens* odporne na karbapenemy. Poza narastającą opornością na antybiotyki beta-laktamowe obserwuje się też wzrost liczby szczepów opornych na inne antybiotyki, zwłaszcza aminoglikozydy oraz fluorochinolony (szczepy wielooporne – tzw. alarmowe).

3.4.7. Gram-ujemne pałeczki niefermentujące

Odgrywają one niewielką rolę w zakażeniach pozaszpitalnych, aczkolwiek izolowano je od chorych z zaawansowanym POChP, a także od pacjentów z mukowiscydozą. Z grupy tej najważniejsze miejsce w zakażeniach u ludzi zajmują *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Udział tych bakterii, a także *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* w zakażeniach szpitalnych ciągle wzrasta, zwłaszcza w oddziałach intensywnej opieki medycznej, przede wszystkim z powodu posiadania przez te drobnoustroje wielu naturalnych i nabytych mechanizmów oporności na leki i łatwości utrzymywania się w warunkach środowiska szpitalnego. W dalszym ciągu najwięcej tego typu zakażeń wywołuje pałeczka ropy błękitnej. W przeprowadzonych w Polsce w 1995 r. badaniach wielośrodkowych stanowiła trzeci co do częstości czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych, a dane uzyskane w ostatnich latach wskazują na rosnący odsetek szczepów wieloopornych [36]. Z antybiotyków beta-laktamowych największą aktywność *in vitro* wykazywały karbapenemy, a następnie piperacylina z tazobaktamem, ceftazidim, cefepim i piperacylina. Zaobserwowano wysoki odsetek szczepów opornych na aminoglikozydy, przewyższający nawet oporność na karbenicylinę. Niepokojący jest także, mimo krótkiego okresu stosowania, znaczny wzrost częstości występowania oporności na cyprofloksacynę i coraz częstsze izolowanie w Polsce szczepów opornych na karbapenemy (tzw. szczepy alarmowe) [37, 38].

3.5. Ogólne zasady postępowania z chorym z zakażeniami układu oddechowego

W procesie diagnostyczno-terapeutycznym chorego na zakażenie układu oddechowego można wyszczególnić następujące kluczowe elementy:

3.5.1. Rozpoznanie zakażenia

W przypadku zakażeń górnego odcinka układu oddechowego rozpoznanie może być postawione wyłącznie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego bez wykonywania badań pomocniczych. W zakażeniach dolnego odcinka układu oddechowego o rozpoznaniu decyduje wywiad, badanie osłuchowe pól płucnych, badanie radiologiczne klatki piersiowej, które jest niezbędne w różnicowaniu między zapaleniem oskrzeli a zapaleniem

płuc. Kluczowe odchylenia potrzebne do postawienia rozpoznania przedstawia tabela II.

3.5.2. Wdrożenie diagnostyki różnicowej zakażenia wirusowego i bakteryjnego

W zdecydowanej większości przypadków zakażenia górnych dróg oddechowych, ostre zapalenia oskrzeli oraz zapalenia płuc od 4 miesiąca życia do 4 rok życia powodowane są przez wirusy. Rzetelne różnicowanie etiologii zakażenia jest głównym czynnikiem wpływającym na ograniczenie nadużywania antybiotyków. Objawy i odchylenia wskazujące na zakażenie wirusowe lub bakteryjne podane są w tabeli III.

Tabela II. Objawy i odchylenia na podstawie, których stwierdzane jest zakażenie układu oddechowego

Zakażenie	Objawy w wywiadzie i odchylenia w badaniu przedmiotowym	Badania dodatkowe potrzebne do postawienia rozpoznania
Ostre zapalenie gardła	ból gardła zaczerwienienie błony śluzowej gardła	nie są potrzebne
Ostre zapalenie ucha środkowego	ból ucha objawy nieżytowe nosogardła obraz otoskopowy	nie są potrzebne
Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych	ból, ucisk i obrzęk twarzy zatkanie nosa wyciek lub zaleganie ropy w nosie upośledzenie węchu gorączka	rutynowo nie są potrzebne (w niektórych przypadkach tomografia komputerowa zatok)
Ostre zapalenie oskrzeli	kaszel objawy kataralne zaczerwienienie gardła gorączka zmiany osłuchowe nad polami płucnymi	rutynowo nie są potrzebne zdjęcie RTG klatki piersiowej przy podejrzeniu zapalenia płuc
Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	nasilenie duszności i kaszlu, zwiększenie ilości od- krztuszonej wydzieliny u osoby spełniającej kryteria przewlekłego zapalenia oskrzeli (produktywny kaszel utrzymujący się co najmniej 3 miesiące w ciągu ostatnich 2 lat) ze zmianami obturacyjnymi w badaniu spirometrycznym	nie są potrzebne
Zapalenie płuc	kaszel gorączka zmiany osłuchowe nad polami płucnymi	niezbędne badanie radiologiczne klatki piersiowej

Tabela III. Diagnostyka różnicowa zakażeń wirusowych i bakteryjnych

Zakażenie	Objawy sugerujące etiologię wirusową	Odchylenia sugerujące etiologię bakteryjną	Badania dodatkowe
Ostre zapalenie gardła	katar kaszel	nie występowanie kaszlu i kataru powiększone węzły chłonne szyjne przednie	wymaz z gardła szybki test na antygen Strep A
Ostre zapalenie ucha środkowego	czas trwania <48 godz.	brak poprawy po 48 godz. od początku objawów zakażenie u dzieci <1 r. ż. u dzieci wysoka gorączka i wymioty	rutynowo nie są potrzebne
Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych	czas trwania objawów nieżyty nosogardła <7 dni	nie ustępowanie objawów nieżyty nosogardła w ciągu 10 dni pogorszenie objawów w ciągu 5-7 dni ból i obrzęk twarzy	rutynowo nie są potrzebne
Ostre zapalenie oskrzeli	objawy <10 dni	utrzymujący się nasilony kaszel po 10 dniach od początku objawów	rutynowo nie są potrzebne
Zaostrzenie POChP	tym bardziej prawdopodobne, im mniej z objawów wymienionych w następnej kolumnie	występowanie 3 objawów: nasilenie duszności zwiększenie ilości płwociny zmiana charakteru płwociny na ropną	rutynowo nie są potrzebne
Zapalenie płuc u dzieci	wiek dziecka między 4 m. ż. a 4 r. ż.	wiek dziecka inny niż 4 m. ż – 4 r. ż.	rutynowo nie są potrzebne
Zapalenie płuc u dorosłych	z założenia bakteryjne		zdjęcie RTG klatki piersiowej w celu różnicowania z ostrym zapaleniem oskrzeli

3.5.3. Ocena wskazań do hospitalizacji

Decyzja o skierowaniu chorego do szpitala jest najważniejsza w aspekcie bezpieczeństwa chorego, a także ze względów ekonomicznych. Wskazania do hospitalizacji wynikają z ciężkości stanu chorego, występowania schorzeń dodatkowych, które mogą sprzyjać niekorzystnemu przebiegowi zakażenia, możliwości przyjmowania leków doustnie oraz warunków socjalnych pacjenta.

3.5.4. Identyfikacja czynnika etiologicznego zakażenia

W zapaleniu gardła wykonanie wymazu z gardła na posiew lub zastosowanie szybkiego testu na antygen *S. pyogenes* jest jedynym zalecanym sposobem potwierdzenia etiologii bakteryjnej. W innych zakażeniach dróg oddechowych identyfikacja laborato-

ryjna czynnika etiologicznego najczęściej jest wykonywana tylko w szczególnych przypadkach. Wskazania do wykonania badań mikrobiologicznych w poszczególnych zakażeniach układu oddechowego przedstawia tabela IV.

3.5.5. Wybór antybiotyku

Decyzję o wyborze leku opiera się na następujących danych:

- znajomość drobnoustrojów stanowiących potencjalną etiologię zakażenia i ich lekowrażliwość,
- jak ciężki jest przebieg zakażenia,
- możliwość przyjmowania leków doustnie,
- uczulenie na antybiotyki w wywiadzie,
- wydolność nerek i wątroby.

Tabela IV. Identyfikacja etiologii zakażenia

Zakażenie	Badania mikrobiologiczne
Ostre zapalenie gardła	Zawsze, gdy podejrzewana jest etiologia bakteryjna (paciorkowcowa), zalecane jest wykonanie badania bakteriologicznego (wymaz z gardła lub szybki test na antygen Strep A), przede wszystkim z powodu niewystarczającej czułości wywiadu i badania przedmiotowego w różnicowaniu między zakażeniem bakteryjnym i wirusowym
Ostre zapalenie zatok	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe
Ostre zapalenie ucha środkowego	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe; powinno być wykonane, gdy stwierdzany jest wyciek z ucha
Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe; w niektórych sytuacjach zaleca się wykonanie szybkich testów w kierunku RSV (np. dzieci <2 r. ż. przyjmowane do szpitala)
Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	Badanie bakteriologiczne płwociny jest zalecane, gdy pacjent wymaga hospitalizacji i stwierdzane są wskazania do antybiotykoterapii
Zapalenie płuc	Nie jest zalecane rutynowo, a jedynie, gdy stan pacjenta jest bardzo ciężki lub etiologia może odbiegać od typowej (posiew krwi, płwociny, serologia)

Piśmiennictwo

1. Dowell S., Marcy M., Phillips W.: *Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections*. Pediatrics 1998;101(Suppl. 1):S163-165.
2. Rosenstein N., Phillips W., Gerber M., et al.: *The common cold: principles of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics 1998;101(Suppl. 1):S181-4.
3. Dowell S., Marcy M., Phillips W.: *Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics 1998;101(Suppl. 1):S165-171.
4. Schwartz B., Marcy S., Phillips W.: *Pharyngitis: principles of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics 1998;101(Suppl. 1):S171-174.

5. O'Brien K., Dowell S., Schwarz P., et al.: *Acute sinusitis: principles of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics 1998;101(Suppl. 1):S174-178.
6. Ball P., Baquero F., Cars O., et al.: *Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrobiol Chemother 2002;49:31-40.
7. Dagan R., Klugman K., Craig W., et al.: *Evidence to support the rationale that bacterial eradications is an important aim of antimicrobial therapy*. J Antimicrobiol Chemother 2001;47:129-140.
8. Craig W., Andes D.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:255-259.
9. Guyatt G., Sinclair J., Cook D.J., et al.: *User's guides to the medical literature*. JAMA 1996;281:1836-1843.
10. Gross P., Barrett T., Dellinger E., et al.: *Purpose of quality standards for infectious diseases*. Clin Infect Dis 1994;18:421-21.
11. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. In: *Clinical practice guidelines: directions of a new program*. Field M., Lohr K. ed. Washington, DC: National Academy Press 1990.
12. Grade Working Group: *Grading quality of evidence and strength of recommendation*. BMJ 2004;328:1-8.
13. Armstrong G., Pinner R.: *Outpatients visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996*. Arch Intern Med 1999;159:2531-36.
14. Monto A., Sullivan M.: *Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and agents involved*. Epidemiol Infect 1993;97:338-340.
15. Monto A.: *Occurrence of respiratory virus: time, place and person*. Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl 1):S58-64.
16. Johnston S., Holgate S.: *Epidemiology of viral respiratory tract infections*. In: *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Myint S., Tylor-Robinson D. eds. Chapman 7 Hall London 1996 pp. 1-38.
17. Tranda I., Wilczyński J., Wróblewska-Kałużewska M., Torbicka E.: *Retro-spektywna ocena epidemiologiczna ostrych zakażeń układu oddechowego u dzieci w pierwszych dwóch latach życia*. Pediatr Pol 2000;75:619-623.
18. Griffin M., Walker F., Ivane M., et al.: *Epidemiology of respiratory infections in young children*. Insight from New Vaccine Surveillance Network. Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl. 11):S188-192.
19. Regev-Yochay G., Rez M., Dagan R., et al.: *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae by adults and children in community and family setting*. Clin Infect Dis 2004;38:632-39.
20. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: *Characteristics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of S. pneumoniae and H. influenzae strain replacement in the nasopharynx*. J Clin Microbiol 2004;42:2126-29.
21. Semczuk K., Dzierżanowska-Fangrat K., Łopaciuk U., et al.: *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from children with community acquired respiratory tract infections in Central Poland*. Int J Antimicrob Agents 2004;23:39-43.
22. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waśko I., et al.: *Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland*. Clin Microbiol Infect 2007;13:337-83.
23. Kadłubowski M., Skoczyńska A., Klarowicz A., Hryniewicz W.: *Antimicrobial susceptibility of the bacteria causing community-acquired respiratory tract infections in Poland, 2005-2006 (continuation of the Alexander Project)*. 18th ECCMI-D, Barcelona, 2008, abstract p. 674.
24. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al.: *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam*. JAMA 1998;279:365-70.
25. Yagupsky P., Porat N., Fraser D., et al.: *Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care centres in southern Israel*. J Infect Dis 1998;177:1003-12.
26. Hoshino K., Watanabe H., Sugita R., et al.: *High rate of transmission of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae between parents and children*. J Clin Microbiol 2002;40:4357-39.
27. Kaplan E., Johnson D., Del Rosario M., et al.: *Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1069-72.
28. Markowitz M., Gerber M., Kaplna E.: *Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature*. J Pediatr 1993;123:679-685.
29. Sutcliffe J., Tait-Kamradt A., Wondrack J.: *Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system*. Antimicrobiol Agents Chemother 1996;40:1817-24.
30. Szczypa K., Sadowy E., Izdebski R., Hryniewicz W.: *A rapid increase in macrolide resistance in Streptococcus pyogenes isolated in Poland during 1996-2002*. J Antimicrobiol Chemother 2004;54:828-31.
31. Sauermann R., Gatteringer R., Graninger W., et al.: *Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from out patient in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics*. J Antimicrob Chemother 2003;51:53-57.
32. Berkovitch M., Bulskowstein M., Zhovits D., et al.: *Colonization rate of bacteria in the throat of health infants*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002;63:19-24.
33. Nilsson P., Ripa T.: *Staphylococcus aureus throat colonization is more frequent than in the anterior nares*. J Clin Microbiol 2006;44:3334-39.
34. Łuczak-Kadłubowska A., Sulikowska A., Empel J., et al.: *Countrywide molecular survey of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in Poland*. J Clin Microbiol 2008;46:2930-37.
35. Empel J., Baraniak A., Literacka E., et al.: *Molecular survey of beta lactamases conferring resistance to newer beta lactams in Enterobacteriaceae isolated from Polish hospitals*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2449-54.
36. Gniadkowski M., Skoczyńska A., Fiett J., et al.: *Wrażliwość na leki szczepów Pseudomonas aeruginosa izolowanych z zakażeń szpitalnych*. Pol. Merk. Lek 1998;5:346-50.
37. Patzer J.A., Dzierżanowska D., Turner P.J.: *Trends in antibiotic susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from MYSTIC programme (1997-2007)*. J Antimicrob Chemother 2008;62:369-75.
38. Fiett J., Baraniak A., Mrówka A., et al.: *Molecular epidemiology of acquired-metallo-beta-lactamase-producing bacteria in Poland*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:880-86.

4.1. Etiologia

Zakażenia wirusowe stanowią około 70-85% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków (OZGM) u dzieci powyżej 3 r. ż. i 90-95% u dorosłych [1, 2]. Najczęściej wywołują je rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirusy Epstein-Barr, Coxsackie, *Herpes simplex* oraz wirusy grypy i paragrypy.

Bakterie, odpowiedzialne za 15-30% zakażeń u dzieci i 5-10%

u dorosłych, to w zdecydowanej większości przypadków *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące grupy A), natomiast paciorkowce grupy C i G stwierdzane są znacznie rzadziej [2, 3]. Niezwykle rzadko OZGM wywołują *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* i *Mycoplasma pneumoniae* [3, 4, 5, 6].

4.2. Epidemiologia

Zapalenie gardła jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyty u lekarza rodzinnego, w niektórych społeczeństwach osiągając ok. 200 konsultacji rocznie na 1000 populacji [7]. Bakteryjne zapalenie gardła może występować u ok. 15% dzieci w wieku szkolnym i u ok. 4-10% dorosłych [8]. Większość wirusowych zapaleń gardła występuje w okresach wiosennych i jesiennych, natomiast szczyt zachorowań powodowanych przez wirusy grypy i koronawirusy przypada na zimę.

Okres inkubacji wirusowego zapalenia gardła wynosi zwykle 1-6 dni, a do zakażenia dochodzi drogą kropelkową oraz przez kontakt z wydzieliną nosogardła osoby chorej (zanieczyszczającą również ręce) [9, 10]. Rinowirus może być wydzielany w drogach oddechowych przez okres 3 tygodni, a do zakażenia dochodzi u ok. 2/3 osób pozostających w kontakcie domowym z osobą chorą [11].

Zakażenia powodowane przez *Streptococcus pyogenes* występują głównie u dzieci między 5-15 rokiem życia. Nosicielstwo

Streptococcus pyogenes stwierdza się u ok. 5-21% dzieci w wieku 3-15 r. ż., 2-7% u dzieci poniżej 3 r. ż. oraz u 2-4% dojrzewających i młodych dorosłych [12]. Występowanie zakażeń *S. pyogenes* może przybierać charakter epidemiczny (np. w dużych skupiskach ludzkich). Zakażenia te przenoszone są drogą kropelkową lub są wynikiem uaktywnienia nosicielstwa [13]. Okres inkubacji wynosi od 12 godzin do 4 dni, a okres zakaźności kończy się 24 godziny po rozpoczęciu skutecznej antybiotykoterapii. Jeśli nie zastosowano leczenia, okres zakaźności wydłuża się do ok. tygodnia od ustąpienia objawów. Ryzyko przeniesienia zakażenia w kontakcie domowym wynosi ok. 25%, co prowadzi do objawowego zakażenia u ok. 40%, a u pozostałych stwierdza się przejściowy stan nosicielstwa [14]. Najczęściej do zakażenia rodzinnego dochodzi poprzez zawleczenie drobnoustroju przez dziecko, które uległo zakażeniu w przedszkolu lub szkole [15].

Rekomendacja 1

W celu ograniczenia szerzenia się zakażenia, chory na paciorkowcowe zapalenie gardła nie powinien kontaktować się z innymi osobami w przedszkolu, szkole lub w pracy przez okres 24 godzin od zastosowania skutecznego antybiotyku [BII].

4.3. Rozpoznanie kliniczne i przebieg choroby

Rozpoznanie zapalenia gardła stawia się na podstawie skarg podawanych przez pacjenta, takich jak ból, podrażnienie lub drapanie w okolicy gardła oraz wyglądu błony śluzowej gardła, która jest obrzęknięta i zaczerwieniona. Inne objawy towarzyszące to katar, kaszel, gorączka i powiększone węzły chłonne. Objawy wirusowego zakażenia zaczynają ustępować samoistnie po 3-4 dniach i u większości chorych znikają w ciągu tygodnia. Objawy zakażenia spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* zwykle trwają 8-10 dni. Ropne powikłania zakażenia bakteryjnego pojawiają się u mniej niż 1% chorych. Są to głównie ropień okołomig-

dałkowy, ropne zapalenie węzłów chłonnych szyjnych, zapalenie ucha środkowego, zatok oraz wyrostka sutkowatego [16].

Do późnych powikłań, głównie gorączki reumatycznej, dochodzi u 0,1-0,3% nieleczonych chorych, u 3% w przypadku zachorowań epidemicznych i u ok. 50% chorych, u których w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze przebiegi gorączki reumatycznej [17, 18]. W krajach wysoko rozwiniętych gorączka reumatyczna jest rzadkim schorzeniem, jej zapadalność ocenia się na 0,2-1,9/100 000 dzieci w wieku szkolnym [19, 20].

4.4. Kliniczna diagnostyka różnicowa bakteryjnego i wirusowego zapalenia gardła

Wywiad i badanie przedmiotowe charakteryzują się małą swoistością oraz czułością w różnicowaniu etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła [2, 21, 22]. Zmiany na błonie śluzowej gardła, takie jak wybroczyny, zaczerwienienie lub obrzęk, występują z podobną częstością w obu etiologiach [23]. Celem klinicznej diagnostyki różnicowej jest przede wszystkim ocena prawdopodobieństwa zakażenia paciorkowcowego. W zależności od wyniku tej oceny podejmowana jest decyzja o postawieniu rozpoznania zakażenia wirusowego i zaniechaniu dalszej diagnostyki, albo o wdrożeniu badań mikrobiologicznych, mogących potwierdzić lub wykluczyć zakażenie bakteryjne.

Na podstawie przeglądu 7 badań [2, 24, 25, 26, 27, 28, 29], obejmujących ponad 4000 chorych dzieci i dorosłych, u których dokonano analizy częstości występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych w zapaleniu gardła w zależności od jego etiologii, można wyszczególnić objawy, które bardziej wskazują na zakażenie wirusowe lub bakteryjne (tab. I). Należy zaznaczyć,

że żaden z wyszczególnionych objawów, jak i ich występowanie w różnych kombinacjach nie pozwalają na rozpoznanie zakażenia paciorkowcowego, a jedynie mogą upoważniać lekarza do rozpoznania zakażenia wirusowego i odstąpienia od dalszej diagnostyki oraz stosowania antybiotyku.

Na podstawie wyników badań różnicujących etiologię wirusową i bakteryjną opracowano trzy skale oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes*: wg Breese [30], skalę Centora zmodyfikowaną przez McIssaca [22, 31] oraz skalę wg Walsh [29]. Ponieważ skala wg Breese nie pozwala wykluczyć zakażenia paciorkowcowego w grupie osób z niskim ryzykiem i opiera się na liczbie leukocytów we krwi, stąd tylko dwie ostatnie stosowane są w praktyce. Skala Centor/McIssaca ma zastosowanie zarówno u dorosłych, jak i dzieci, natomiast skala Walsh została zweryfikowana jedynie u dorosłych [tab. II, III, IV].

Tabela I. Różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła na podstawie badania klinicznego

Etiologia	Dane z wywiadu	Odchylenie w badaniu przedmiotowym
Wirusy	Kaszel Katar Biegunka Bóle mięśniowe	Wydzielina w nosie Zapalenie spojówek Zmienny obraz gardła Nie stwierdza się wysięku i obrzęku migdałków
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Kontakt w ciągu ostatnich 2 tygodni z osobą chorą na paciorkowcowe zapalenie gardła Nagły i ostry początek choroby Gorączka, nudności, wymioty Wiek 5-15 lat	Wysięk i obrzęk błony śluzowej migdałków Powiększone i bolesne węzły chłonne szyjne przednie

Tabela II. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIssaca [22, 31]

Parametr	Liczba punktów
Gorączka >38°C	1
Nie występowanie kaszlu	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie	1
Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków	1
Wiek 3-14 lat	1
Wiek 15-44 lat	0
Wiek >45 lat	- 1

Tabela III. Prawdopodobieństwo etiologii *S. pyogenes* w zależności od liczby punktów wg skali Centora/McIssaca [22, 31]

Liczba punktów	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem <i>S. pyogenes</i>	Sugerowany sposób postępowanie
0	2-3%	Nie wymaga
1	4-6%	
2	10-12%	Badanie bakteriologiczne: wymaz lub szybki test i w zależności od wyniku decyzja o leczeniu
3	27-28%	
4	38-63%	Antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną

Tabela IV. Skala ryzyka ostrego paciorkowcowego zapalenia gardła wg Walsh [29]

Kategoria ryzyka	Odsetek zakażeń powodowanych przez <i>S. pyogenes</i>	Kryteria włączenia do kategorii, gdy rozpoznano zapalenie gardła
Wysokie	28%	Powiększone węzły chłonne szyjne i wysięk na migdałkach lub Powiększone węzły chłonne szyjne i niedawna ekspozycja na <i>S. pyogenes</i>
Średnie	15%	Kaszel i temperatura ciała >38°C lub Nie występowanie kaszlu
Niskie	4%	Kaszel i temperatura ciała <38°C

Rekomendacja 2

W celu różnicowania między bakteryjnym i wirusowym zapaleniem gardła, zalecane jest stosowanie skali punktowej opartej na wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym [AII].

Ocena kliniczna pozwala na rozpoznanie zakażenia wirusowego [AII].

Zapalenia gardła spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* nie można rozpoznać jedynie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [EII].

4.5. Diagnostyka mikrobiologiczna

Posiew wymazu z gardła pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu paciorkowcowego zapalenia gardła. Czulość prawidłowo wykonanego wymazu posianego na podłoże agarowe z krwią wynosi 90-95% [32]. Fałszywie ujemne wyniki zdarzają się rzadko i wynikają raczej z niewłaściwego pobrania materiału lub wcześniejszego zastosowania antybiotyku [33, 34]. Sposób pobierania wymazu z gardła opisano poniżej w suplemencie. Odczytywanie wyniku dokonuje się po 18-24 godz. inkubacji, a jeśli wynik jest ujemny, to ponownie po 48 godz. Ze względu na pełną wrażliwość *S. pyogenes* na penicylinę, nie jest konieczne rutynowe wykonywanie antybiogramów. Antybiogram powinien być wykonany, gdy w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na cefalosporyny lub reakcję nadwrażliwości typu I na jakikolwiek

antybiotyk beta-laktamowy. Aby zmniejszyć niepotrzebne koszty badania, lekarz zlecający wymaz z gardła powinien zaznaczyć, że badanie należy wykonać jedynie w kierunku *S. pyogenes*.

Szybkie testy wykrywające antygen *S. pyogenes* opierają się na metodzie immunoenzymatycznej lub tzw. immunoptycznej i charakteryzują się swoistością przekraczającą 95% oraz czułością w zakresie 70-90% [35, 36, 37, 38]. Zarówno u dorosłych [39], jak i u dzieci [40] czułość testu zdecydowanie zmniejsza się, gdy maleje prawdopodobieństwo zakażenia w ocenie klinicznej. Dla grupy pacjentów z nie więcej niż 2 punktami wg McIssaca czułość testu wynosi około 73%, a dla pacjentów z 3-4 punktami aż 94% [40].

Rekomendacja 3

Zapalenia gardła o etiologii paciorkowcowej rozpoznaje się na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [AII].

U chorych na ostre zapalenie gardła wykonanie badania mikrobiologicznego (wymaz z gardła lub test na antygen) zaleca się, gdy na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego podejrzewa się zakażenie o etiologii paciorkowcowej. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których stwierdzono powyżej 2 punktów wg Centora/McIssaca, albo wysokie lub średnie ryzyko wg Walsha [AII].

Nie wykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzane wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII].

Nie wykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinno zostać potwierdzone posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].

4.6. Antybiotykoterapia

Zapalenia gardła i nosogardła są zdecydowanie najczęstszymi schorzeniami, którym towarzyszy nadużywanie antybiotyków. Mimo, że wskazania do ich zastosowania występują u mniej niż 15% dorosłych chorych na zapalenie gardła, aż 75% otrzymuje antybiotyk [41]. Najczęstszą przyczyną nadużywania antybiotyku jest rezygnacja z przeprowadzenia właściwej procedury diagnostycznej, obawa przed potencjalnymi powikłaniami oraz często źle pojmowane przez lekarza oczekiwania pacjenta [42, 43].

Celem leczenia anginy paciorkowcowej jest eradykacja drobnoustroju [44], zmniejszenie ryzyka powikłań, zmniejszenie zakaźności oraz skrócenie czasu trwania objawów. Skuteczność antybiotykoterapii w zakażeniach gardła o etiologii *S. pyogenes* przedstawia się następująco:

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki reumatycznej do ok. 1/3 powikłań stwierdzanych bez leczenia [45, 46]; skuteczność wykazano jedynie przy stosowaniu penicyliny;
- ostre kłębuszkowe zapalenie nerek – nie wykazano wpływu antybiotyku na częstość występowania tego powikłania [46, 47];
- powikłania ropne szerzące się przez ciągłość – nie wykazano wpływu antybiotyku na zmniejszenie częstości powstawania ropni migdałkowych [48, 49]; wykazano zmniejszenie do 1/3 wartości bez antybiotyku, częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego i do 1/2 ostrego zapalenia jamy nosa i zatok [46];
- wykazano skrócenie okresu zakaźności, który wynosi do 24 godzin od podania pierwszej dawki antybiotyku, wobec ok. tygodnia od ustąpienia objawów, gdy nie zastosowano antybiotyku [50, 51];
- ustępowanie objawów – wdrożenie antybiotyku w 2-3 dobie choroby skraca o 1-2 dni czas trwania objawów, takich jak ból gardła, ból głowy i gorączka [44, 46, 50].

W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, przewagę antybiotyku nad placebo wykazano jedynie w zapaleniach gardła o potwierdzonej etiologii *S. pyogenes*. Nie wykazano przewagi antybiotykoterapii u pacjentów nawet z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia paciorkowcowego w ocenie klinicznej wg skali Centor/McIssaca [52, 53]. W obszernej metaanalizie dotyczącej skuteczności antybiotyków w zapaleniu gardła zawarto tylko 27 publikacji, gdyż wiele badań należało odrzucić z przyczyn metodologicznych, najczęściej związanych z brakiem randomizacji, podwójnie ślepej próby lub nieprawidłowych kryteriów

włączenia do badania [46]. Z poddanych analizie prac 19 na 27 dotyczyło penicylin i tylko pojedyncze innych antybiotyków.

Penicylina spełnia wszystkie najważniejsze kryteria skuteczności w paciorkowcowym zapaleniu gardła:

- 100% wrażliwość *S. pyogenes* [54, 55, 56, 57, 58];
- potwierdzona eradykacja drobnoustroju, do której dochodzi u 70-98% pacjentów [59, 60], a najczęstszą przyczyną niepowodzenia jest nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń związanych z koniecznością stosowania penicyliny przez 10 dni, mimo wcześniejszego ustąpienia objawów [61, 62], nosicielstwo *S. pyogenes*, które jest trudniejsze do eradykacji [63, 64] oraz nie w pełni udokumentowany wpływ beta-laktamaz produkowanych przez drobnoustroje bytujące w jamie ustnej [65, 66];
- zapobieganie powikłaniom [44, 45];
- skracanie czasu trwania objawów [45, 49];
- skracanie okresu zakaźności [49, 50]; a ponadto charakteryzuje ją:
- wąski zakres działania przeciwbakteryjnego [67];
- korzystny profil bezpieczeństwa (mało działań niepożądanych) [67];
- niska cena.

Głównym problemem związanym z zastosowaniem penicyliny jest nieprzestrzeganie zleceń lekarskich przez chorego, w szczególności dzieci, wynikającym z konieczności częstego podawania leku i długiego czasu leczenia [61, 62]. Skrócenie czasu leczenia penicyliną doustną poniżej 10 dni prowadzi do zmniejszenia skuteczności eradykacji *S. pyogenes* [68, 69, 70, 71]. W porównaniu z pierwszymi rekomendacjami American Heart Association z 1953 roku [72], zalecającymi dawki doustnej penicyliny 3-4 razy na dobę, pojawiły się wyniki badań, które mogą uzasadniać dawkowanie dwa razy na dobę [73, 74]. Mimo wielu publikacji wskazujących na skuteczność innych antybiotyków, penicylina pozostaje nadal antybiotykiem z wyboru w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła, zarówno wg Światowej Organizacji Zdrowia, jak i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych [75, 76].

Rekomendacja 4

W leczeniu zapalenia gardła lub migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie w dawce:

- u dorosłych 2-3 mln j.m./dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI];
- u dzieci 100 000-200 000 j.m./kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI].

W przypadku słabej podatności pacjenta na leczenie lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej [AI]:

- u dzieci ważących poniżej 30 kg 600 000 j.m. jednorazowo;
- u dorosłych 1,2 mln j.m. jednorazowo [AI].

Badania dotyczące innych antybiotyków w ostrym paciorkowcowym zapaleniu gardła obejmowały amoksycylinę, cefalosporyny (głównie cefadroksyl) oraz makrolidy. Skuteczność amoksycyliny w porównaniu z penicyliną była oceniana przynajmniej w 7 badaniach klinicznych [77, 78, 79, 80, 81, 82, 83]. W dwóch z nich przy podawaniu amoksycyliny raz na dobę przez 10 dni [80, 83] oraz w dwóch badaniach przy dawkowaniu dwa razy na dobę przez 6 dni [81, 83], uzyskano porównywalną skuteczność eradykacji *S. pyogenes* jak w 10-dniowej kuracji penicyliną. Stosowanie amoksycyliny w małych dawkach stanowi czynnik ryzyka selekcji szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę [84]. Fakt ten ma szczególne znaczenie uwzględniając częste nosicielstwo pneumokoków u dzieci, przekraczające w niektórych przedziałach wiekowych 50% [85]. Stosowanie małych dawek amoksycyliny (40 mg/kg/dobę u dzieci i 1,5 g u dorosłych) wystarczających do leczenia zapalenia gardła i do eradykacji jedynie pneumokoków w pełni wrażliwych na penicylinę, selekcjonuje szczepy o wyższych wartościach minimalnych stężeń hamujących [86].

Badania dotyczące skuteczności cefalosporyn w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła prowadzono dla cefadroksylu [87, 88, 89, 90], cefuroksymu [91, 92], cefprozilu [93], ceftibutenu [94], cefdiniru [95], cefpodoxymu [96] i cefetametetu [97]. Wyniki badań nad cefalosporynami poddano metaanalizie w dwóch pracach [98, 99], w których wykazano ich przewagę nad penicylinami zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i zdolności eradykacyjnej. Jednak sposób przeprowadzenia i wyniki tych metaanaliz należy przyjmować z ostrożnością, przede

wszystkim z powodu wyraźnych błędów metodologicznych (wymieszanie badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą z badaniami opisowymi, a także niewłaściwy dobór pacjentów) oraz niejednoznacznych wniosków [100, 101, 102]. W wynikach badań objętych metaanalizą wyraźnie zaznaczają się różnice w liczbie niepowodzeń eradykacji *S. pyogenes* (0-16%), co prawdopodobnie wynika z tego, że do niektórych badań włączono nosicieli paciorkowców grupy A. Skuteczność eradykacyjna cefadroksylu i penicyliny wynosiła odpowiednio 95% i 94% dla zakażonych de novo, natomiast gdy z badania nie usunięto prawdopodobnych nosicieli, skuteczność wynosiła 92% i 73%. W przypadku cefuroksymu wykazano również wysoką skuteczność eradykacyjną przy zastosowaniu skróconej, cztero- pięciodniowej kuracji [92, 103, 104, 105]. Należy zaznaczyć, że cefalosporyny II i III generacji mają bardzo szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego, który w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła nie jest potrzebny i zasadny. W wielu badaniach wykazano szczególnie duży, w porównaniu z innymi antybiotykami, wpływ na rozprzestrzenianie pneumokoków opornych na penicylinę (PNSP) [106, 107, 108, 109]. Duża zdolność do selekcji PNSP wynika z ich zmniejszonej aktywności wobec tych drobnoustrojów oraz z faktu, że jedna modyfikacja w białku wiążącym penicylinę prowadzi do znacznego wzrostu minimalnych stężeń hamujących dla tej grupy antybiotyków [110]. Niekorzystny wpływ cefalosporyn na rozprzestrzenianie PNSP w szczególności dotyczył cefiksymu, jak również cefakloru, cefprozilu i cefuroksymu [106].

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym paciorkowcowego zapalenia gardła można zastosować cefadroksyl:

- u chorych ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na penicyliny (z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego) [All];
- u nosicieli *Streptococcus pyogenes* [BI].

Cefadroksyl powinien być stosowany przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych 1 g, a dla dzieci 30 mg/kg.

Wykazano skuteczność w eradykacji *S. pyogenes* z nosogardła takich makrolidów, jak erytromycyna [111, 112], klarytromycyna [113, 114] i azytromycyna [115, 116]. Skuteczność azytromycyny jest zależna od zastosowanej dawki. Eradykacja osiągnięta jest po leczeniu 5- lub 3-dniowym przy zastosowaniu większych dawek dobowych, tak aby całkowita dawka azytromycyny wynosiła 60 mg/kg na kurację, stosowanie mniejszych dawek znacząco zmniejsza odsetek eradykacji [117, 118, 119]. Jednakże nie stwierdzono, aby ta grupa antybiotyków zapobiegała gorączce reumatycznej. O ile *S. pyogenes* zachowuje pełną wrażliwość na penicyliny, to wrażliwość na makrolidy jest regionalnie zmienna i wykazuje znaczne wahania w zależności od częstości stosowania tej grupy antybiotyków [120]. Nagłe i bardzo wyraźne zwiększenie oporności na makrolidy, przekraczające 30% stwierdzano w regionach, w których często były stosowane i po zmniejsze-

niu zużycia tej grupy leków obserwowano ponowne zwiększenie wrażliwości [121, 122, 123]. W Polsce, wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, w 2005 roku ok. 15% szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych z zapaleniem gardła i migdałków podniebiennych, było opornych na makrolidy [58]. Około 90% tych szczepów wykazywało oporność typu MLSB, tzn. jednoczesną oporność na wszystkie grupy makrolidów i azalidy, a także linkozamidy i streptograminy. Ze względu na nieprzewidywalną wrażliwość *S. pyogenes* na makrolidy, ich skuteczność w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła powinna być określana na podstawie antybiogramu. Nie wykonano wystarczającej liczby badań z randomizacją, aby zalecać stosowanie w paciorkowcowym zapaleniu gardła innych makrolidów, takich jak roksytromycyna i spiramycyna.

Rekomendacja 6

W paciorkowcowym zapaleniu gardła makrolidy należy rezerwować jedynie dla pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na beta-laktamy [AII].

Ze względu na trudną do przewidzenia antybiotykowrażliwość, zastosowaniu makrolidu w paciorkowcowym zapaleniu gardła powinno towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [BII].

Makrolidy należy stosować w dawkach:

- **erytromycyna u dorosłych 0,2-0,4 g co 6-8 godz., a u dzieci 30-50 mg/kg/dobę w 2-4 dawkach przez 10 dni;**
- **klarytromycyna u dorosłych 250 -500 mg co 12 godz., a u dzieci 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach przez 10 dni;**
- **azytromycyna jedynie u dzieci w jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni.**

4.7. Nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków

Nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła występuje u ok. 20-30% dzieci w okresie 3 miesięcy od pierwszego epizodu [124]. Za nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła uznaje się 3-6 zakażeń w ciągu roku. Przyczyny nawrotu paciorkowcowego zapalenia gardła mogą być następujące [76]:

- zakażenie wirusowe u nosicieli *S. pyogenes*;
- nieskuteczne leczenie poprzedniego epizodu, mimo zastosowania antybiotykoterapii zgodnie z zaleceniami;
- niewłaściwe stosowanie antybiotyku w poprzednim epizodzie;
- nabycie nowego szczepu od osoby z kontaktu np. domowego, szkolnego.

Nieskuteczność penicyliny w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła może wynikać z obecności drobnoustrojów produkujących beta-laktamazy, takich jak *Haemophilus influenzae* lub *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus* [125, 126, 127]. W nawrotowym zapaleniu migdałków i gardła wykazano również wytwarzanie beta-laktamaz przez florę beztlenową jamy ustnej [128, 129]. W nawracającym paciorkowcowym zapaleniu gardła stwierdzono większą skuteczność niż penicyliny, antybiotyków opornych na działanie beta-laktamaz i w szczególności działających

na florę beztlenową: amoksycyliny z klawulanianem oraz klindamycyny [129, 130, 131, 132].

Inne przyczyny nieskuteczności penicyliny to zdolność niektórych drobnoustrojów (głównie *M. catarrhalis*), kolonizujących gardło, do nasilania adherencji *S. pyogenes* do komórek nabłonka oraz niekorzystny wpływ penicyliny na naturalną florę bakteryjną gardła, która stanowi barierę ochronną przed zakażeniem *S. pyogenes* [133, 134].

W nawrocie paciorkowcowego zapalenia gardła w zależności od stwierdzonych przyczyn zalecane są następujące antybiotyki:

- **nawrót spowodowany nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjenta:** benzylpenicylina benzatynowa w jednym wstrzyknięciu domięśniowym, u dzieci ważących poniżej 30 kg 600 000 j.m., a u dorosłych 1,2 mln j.m. [AII];
 - **nawrót spowodowany nieskutecznym leczeniem penicyliną u nosiciela *Streptococcus pyogenes*:** cefadroksyl przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych 1 g, a dla dzieci 30 mg/kg [AII];
 - **nawrót bez zidentyfikowanej przyczyny:**
 - **klindamycyna:** u dzieci o masie do 30 kg 20-30 mg/kg/dobę w trzech dawkach, a u dorosłych 300 mg co 8 godz. przez 10 dni [BI]
- lub**
- **amoksycylina z klawulanianem:** tak aby dawka amoksycyliny wynosiła u dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych, a u dorosłych 850-1000 mg co 12 godz. przez 10 dni [BII].

4.8. Tonsillektomia

Chirurgiczne usuwanie migdałków należy do najczęściej wykonywanych zabiegów u dzieci, mimo sprzecznych wyników badań określających jego skuteczność. W nawracającym zapaleniu gardła i migdałków (3-6 infekcji w roku) skuteczność tonsillektomii określają następujące badania lub metaanalizy:

- metaanaliza Cochrane z 1999 roku: poddała analizie skuteczność tonsillektomii w nawracającym lub przewlekłym zapaleniu migdałków. Wyciągnięto następujące wnioski: 1) brak badań z randomizacją u dorosłych, 2) u dzieci wykonano dwa badania z randomizacją, jednakże ze względu na brak jasnych kryteriów włączenia chorych do badania lub brak wystarczających informacji (jedno badanie przedstawione jedynie w formie doniesienia zjazdowego) niemożliwa jest ocena skuteczności tonsillektomii w tym schorzeniu [135]. Metaanaliza opierała się głównie na pracy Paradise i wsp. z 1984 roku [136], w której arbitralnie przyjęto następujące wskazania do wykonania tonsillektomii:
 - 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku,
 - 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat,
 - 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat
 oraz co najmniej jeden z następujących kryteriów:
 - wzrost ciepłoty ciała >38°C,
 - powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne przednie,
 - wysięk lub nalot na migdałkach podniebiennych,
 - potwierdzenie zakażenia *Streptococcus pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym,
 - zastosowana antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego.

- kohortowe badanie retrospektywne u 290 dzieci z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła wykazało, że u dzieci, u których nie wykonano tonsillektomii nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła następował 3 razy częściej i szybciej [137];
- w badaniu z randomizacją obejmującym 328 dzieci z nawracającym zapaleniem gardła i migdałków o mniejszej częstości (≥3 epizody w roku) i intensywności objawów, nie wykazano na tyle istotnej przewagi tonsillektomii, aby przeważała ona nad ryzykiem związanym z wykonaniem tego zabiegu (powikłania, głównie krwotoczne, wystąpiły u 7,9% pacjentów) i kosztami [138]; badaniu poddano również dzieci z zapaleniem gardła i migdałków o innych przyczynach niż zakażenie *S. pyogenes*;
- w badaniu z randomizacją u 70 dorosłych z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła w ciągu 6 miesięcy lub 4 w ciągu roku, wykazano nawrót choroby u 8 na 34 leczonych zachowawczo vs 1 na 36, u których wykonano tonsillektomię; ze względu na małą liczbę pacjentów oraz jedynie półroczny okres obserwacji po tonsillektomii wyniki badań wymagają potwierdzenia [139];
- trzy badania obserwacyjne sugerowały korzystny wpływ tonsillektomii na ogólny rozwój dziecka z nawrotowym zapaleniem migdałków, w szczególności u pacjentów ze znacznym przerostem migdałków [140, 141, 142].

Rekomendacja 8

Wskazania do tonsillektomii, której celem jest zapobieganie nawrotom paciorkowcowego zapalenia gardła u dzieci nie zostały jasno określone.

Korzyści z tonsillektomii prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi i kosztami związanymi z wykonaniem tego zabiegu u dzieci z ciężkimi postaciami nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła [CII].

Ciężka postać nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła jest definiowana jako: 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat, albo 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat oraz stwierdzenie jednego z następujących kryteriów:

- **wzrost ciepłoty ciała powyżej 38°C;**
- **powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne przednie;**
- **wysięk lub nalot na migdałkach podniebiennych;**
- **potwierdzenie zakażenia *Streptococcus pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym;**
- **przebyta antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego.**

W łagodniejszych postaciach nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła u dzieci, ze względu na niejednoznaczne wyniki badań nie sformułowano zaleceń.

U dorosłych z nawracającymi zapaleniami gardła brak jest wystarczających danych, aby sformułować zalecenia.

4.9. Strategie racjonalizacji stosowania antybiotyków w zapaleniu gardła

Mimo że 85-90% zapaleń gardła powodują wirusy, to ponad 70% pacjentów trafiających do lekarza z powodu tego zakażenia otrzymuje antybiotyk [143]. Nadużywanie antybiotyków w tego typu zakażeniach układu oddechowego prowadzi w sposób coraz bardziej zauważalny do zwiększania się udziału w zakażeniach bakterii wielolekoopornych.

Najważniejsze powody, dla których antybiotyki są nadużywane w zapaleniu gardła to:

- obawa przed powikłaniami;
- ograniczone możliwości diagnostyczne;
- oczekiwania pacjenta lub jego rodziców;
- system opieki zdrowotnej prowadzący w lecznictwie otwartym do dysproporcji w refundacji procesów diagnostycznych i terapeutycznych;
- braki w wykształceniu lekarzy
- brak odpowiedniego nadzoru właściwej ordynacji leków.

Skuteczność racjonalizacji przepisywania antybiotyków w zapaleniu gardła potwierdzono dla następujących działań:

- staranna ocena kliniczna, której celem jest różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej zakażenia oraz identyfikacja wskazań do wykonania badania bakteriologicznego;
- ograniczenie zlecenia antybiotyku bez potwierdzenia etiologii paciorkowcowego zapalenia gardła do wyjątkowych sytuacji klinicznych, takich jak np. ciężko chore dziecko z objawami toksemii. Wdrożenie leczenia do 9 dni od pierwszych objawów nadal skutecznie zapobiega gorączce reumatycznej [144]; czas oczekiwania na wynik badania mikrobiologicznego wynosi 24-48 godz., jeżeli nie jest konieczne wykonanie antybiogra-

mu, pacjent może zrealizować receptę na antybiotyk po telefonicznym uzyskaniu informacji o wyniku badania;

- wpływając na oczekiwania pacjenta. Wykazano, że antybiotyk często jest zlecany, aby sprostać oczekiwaniom pacjenta [145], w szczególności rodziców chorego dziecka. Stwierdzono jednak, że lekarz nie zawsze prawidłowo interpretuje oczekiwania pacjenta [146] i chory w rzeczywistości nie oczekuje przepisania antybiotyku, tylko chce być traktowany poważnie i chciałby uzyskać odpowiednie wyjaśnienia. W takiej sytuacji rozmowa określająca różnice między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym przynosi efekty. Warto zaznaczyć, że oczekiwania pacjenta wynikają często z wcześniejszych kontaktów z lekarzem i powstaniu złych nawyków kojarzenia objawów zakażenia dróg oddechowych z koniecznością zapisania antybiotyku w każdym przypadku [147]. Nie potwierdzono również słuszności obaw lekarza, że nie przepisanie antybiotyku spowoduje poszukiwanie przez pacjenta innego lekarza [147].

1. Nosicielstwo w gardle drobnoustrojów chorobotwórczych

- a. Nosicielstwo *Staphylococcus aureus* w gardle:
 - jest stwierdzane u 10-40% zdrowej populacji [148, 149];
 - w okresach infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych może nawet przekraczać 40% [150];
 - nie powinno być leczone;
 - w wyjątkowych sytuacjach, np. przed zabiegami kardiochirurgicznymi, można podjąć próbę eradykacji nosicielstwa jako profilaktykę zakażeń okołoperacyjnych.
- b. Inne drobnoustroje chorobotwórcze, które mogą być stwierdzone jako nosicielstwo w nosogardle:
 - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*;
 - Nosicielstwo tych drobnoustrojów jest stwierdzane z częstością zależną od wieku, pory roku, a także od tego, czy dziecko uczęszcza do żłobka lub przedszkola [151,];
 - Częstość nosicielstwa [152]:
 - Streptococcus pneumoniae* 4-56%
 - Haemophilus influenzae* 12-69%
 - Moraxella catarrhalis* 4-42%
 - Podobnie jak dla *Staphylococcus aureus* brak jest doniesień, aby te drobnoustroje powodowały ostre zapalenie gardła;
 - Nosicielstwo powodowane przez te drobnoustroje nie powinno być leczone.

2. Cel wykonywania wymazu z gardła

Celem głównym wymazu z gardła jest różnicowanie zakażenia wirusowego od zakażenia powodowanego przez *Streptococcus pyogenes*; w tej sytuacji badanie powinno być zlecane z zaznaczeniem, że ma być wykonane w kierunku *Streptococcus pyogenes*, co spowoduje obniżenie kosztów (ok. 10 zł) i zdecydowanie szybsze wydanie wyniku (zwykle już następnego dnia).

W szczególnych sytuacjach wymaz z gardła jest zlecany jako diagnostyka zakażenia o innej etiologii, np. wymaz z gardła w kierunku błonicy, *Arcanobacterium haemolyticum* lub anginy Plaut-Vincen-ta (tylko preparat); w interpretacji wyniku należy zwrócić uwagę, że inne wyhodowane drobnoustroje mogą stanowić jedynie przejaw przejściowego nosicielstwa, a nie przyczynę zapalenia gardła.

3. Wskazania do wykonania wymazu z gardła w celu identyfikacji *Streptococcus pyogenes*

Wymaz z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes* jest zlecany, gdy po przeprowadzeniu wywiadu i badania przedmiotowego lekarz stwierdza ≥ 2 punkty wg skali Centor/McIssac.

4. Wartość diagnostyczna wymazu z gardła w rozpoznawaniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*:

- Swoistość $>95\%$
- Czulość testu $>90\%$
- Czulość badania jest zależna od sposobu pobrania materiału, jego przesyłania i postępowania diagnostycznego w laboratorium.

5. Sposób wykonania wymazu z gardła [153]

Przytrzymać szpatułką język w celu uwidocznienia miejsca pobrania materiału.

Zdecydowanym, kolistym, uciskającym ruchem pobrać jałową wymazówką materiał z powierzchni migdałków i łuków podniebiennych. W przypadku suchych błon śluzowych wacik można zwilżyć jałowym roztworem 0,9% NaCl.

Z migdałków należy pobierać jedną wymazówką materiał z miejsc zmienionych zapalnie, z nalotów, a także wydzielinę. Należy pamiętać, aby nie dotknąć języka lub języczka podniebienne-go i nie zanieczyścić wymazówki śliną.

Wymazówkę z pobranym materiałem należy umieścić w jałowej próbówce bądź w podłożu transportowym, jeśli czas przekazania do laboratorium wynosi ≥ 3 godz. Materiał należy dostarczyć do laboratorium mikrobiologicznego w możliwie jak najkrótszym czasie. Nie należy przekroczyć 72 godz. od momentu pobrania. Podłoża transportowe nie wymagają szczególnych warunków temperaturowych (transport w temp. 8-20°C). Nie należy umieszczać wymazówki w lodówce, ani zamrażać.

6. Skierowanie na badanie mikrobiologiczne

Na skierowaniu należy zawrzeć informacje o rodzaju badania:

- wymaz z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes*;
- wymaz z gardła w kierunku innych drobnoustrojów;
- informację, czy należy wykonać antybiogram, który jest potrzebny w przypadku wyhodowania *S. pyogenes*, gdy pacjent nie może być leczony penicyliną (w wywiadzie reakcja uczule-niowa typu I lub III) oraz cefalosporynami (w wywiadzie reakcja uczuleniowa typu I).

7. Wykonanie badania mikrobiologicznego wymazu z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes* i innych paciorkowców beta-hemolizujących [153]

Wymazówką, którą pobierano materiał nanieść materiał na górną część powierzchni podłoża agarowego z dodatkiem krwi baraniej (Columbia Agar + 5% krwi baraniej). Podłoże powinno być ogrzane do temperatury pokojowej. Wymazówkę należy obracać ruchem rotacyjnym celem dokładnego przeniesienia ma-teriału na płytkę.

Następnie materiał należy posiać redukcynicznie na całej po-wierzchni podłoża za pomocą jałowej ezy, kilkakrotnie wkuwając eżę w podłoże.

Posianą i odpowiednio opisaną (zgodnie ze standardami la-boratorium) płytkę należy umieścić denkiem do góry w ciep-larce w atmosferze 5-10% CO₂, w temp. 35-37°C na okres 18-24 godzin.

Po 18-24 godzinach inkubacji, płytkę należy wyjąć z ciepłarki i dokonać oceny uzyskanego wzrostu. Należy poszukiwać kolo-nii otoczonych strefą β -hemolizy. Szczególnie wyraźnie hemolizę można zaobserwować w miejscach wkłucia materiału w podłoże.

W sytuacji, gdy brak jakiegokolwiek wzrostu kolonii bakteryj-nych na podłożu agarowym, płytkę należy umieścić ponownie w ciepłarce na okres kolejnych 18-24 godz. i dokonać ponownej oceny wzrostu.

Jeśli charakterystyczne dla *S. pyogenes* kolonie otoczone szeroką strefą β -hemolizy występują w postaci pojedynczych, dobrze widocznych kolonii, należy wykonać test lateksowy wykrywający antygen grupy A charakterystyczny dla *S. pyogenes*.

UWAGA! Jeśli dysponujemy testem lateksowym do określenia grup A, B, C, G i F, należy badanie wykonać kompleksowo, tzn. ze wszystkimi surowicami.

Gdy konieczne jest uzyskanie czystej hodowli kolonii otoczonych strefą β -hemolizy, należy wytypowaną kolonię przesiać jałową czą na powierzchnię nowej płytki z podłożem agarowym z 5% krwi baraniej i inkubować denkiem do góry w cieplarni w atmosferze 5-10% CO₂, temp. 35-37°C przez 18-24 godz. Po upływie tego czasu należy przeprowadzić oznaczenie antygeny grupowego dla *S. pyogenes*. Uzyskana hodowla bakteryjna posłuży do wykonania testu wrażliwości, jeśli jest wymagany.

8. Uwagi praktyczne

Ponad 90% wyników można wydać następnego dnia podając: 1) stwierdzono lub 2) nie stwierdzono paciorkowców beta-hemolizujących; wykonanie antybiogramu jest konieczne, gdy pacjent nie może otrzymywać penicyliny oraz cefalosporyn; w tym przypadku stawiany jest krążek z klindamycyną i erytromycyną w celu wykrycia fenotypu oporności. Aby przekonać lekarzy do zlecenia wymazu z gardła, mikrobiolog powinien wspólnie ze zlecającymi lekarzami ustalić:

- **Cel badania** – na skierowaniu powinna być zawarta adnotacja, że badanie jest wykonywane jedynie w kierunku *Streptococcus pyogenes*.
- **Czy potrzebne jest wykonanie antybiogramu** – chorzy z nadwrażliwością na penicylinę i cefalosporyny.
- **Czas wykonania badania** – wynik zwykle może być wydany następnego dnia.
- **Koszt badania** – w zdecydowanej większości przypadków sprowadzać się będzie do kosztów podłoża (ok. 3 zł) i kosztów pracy; ponieważ badanie jest istotne dla racjonalizacji stosowania antybiotyków, należy uwzględnić koszt kuracji antybiotykiem, negatywne działanie antybiotyku zwłaszcza o szerokim spektrum na florę organizmu pacjenta oraz możliwość działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Poses R., Cebul R., Collins M., Fager S.: *The accuracy of experienced physician in probability estimates for patients with the sore throats: implications of decision making*. JAMA 1985;254:925-929.
2. Komaroff A., Pass T., Aronson M., et al.: *The prediction of streptococcal pharyngitis in adults*. J Gen Intern Med 1986;1:1-7.
3. Gwaltney J., Bisno A.: *Pharyngitis*. In: *Principles and practice of infectious diseases*. Mandell G., Bennett J., Dolin R. eds. 5th ed. Vol 1. Churchill Livingstone, 2000 pp. 656-62.
4. Meier F., Centor R., Graham L., et al.: *Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C Streptococci*. Arch Intern Med 1990;150:825-829.
5. Martin M., Karpachios T., Drakonaki S., et al.: *Arcanobacterium hemolyticum in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever*. J Pediatr 1992;121:735-737.
6. Mackenzie A., Fuite L., Chan F., et al.: *Incidence of Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum during a 2 year study in Ottawa*. Clin Infect Dis 1995;21:177-181.
7. Armstrong G., Pinner R.: *Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996*. Arch Intern Med 1999;104:911-917.
8. Carapetis J., Steer A., Mulholland E., et al.: *The global burden of group A streptococcal diseases*. Lancet Infect Dis 2005;5:685-694.
9. Gwaltney J., Hendley J.: *Rhinovirus transmission: one if by air, two if by hand*. Am J Epidemiol 1978;107:357-361.
10. Monto A.: *Epidemiology of viral respiratory infections*. Am J Med 2002;112(Suppl. 6A):4S-12S.
11. Hendley J., Gwaltney J., Jordan W.: *Rhinovirus infections in an industrial population IV. Infections within families of employees during two fall peaks of respiratory illness*. Am J Epidemiol 1969;89:184-196.
12. Gunnarsson R., Holm S., Soderstrom M.: *The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults: implications for clinical value of throat cultures*. Scand J Prim Health Care 1997;15:149-155.

13. Rammelkamp Ch., Mortimer E., Wolinsky E.: *Transmission of streptococcal and staphylococcal infections*. Ann Intern Med 1964;60:753-758.
14. Kiska D., Thiede B., Caracciolo J., et al.: *Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features, and genetic, and serotype analysis of causative organisms*. J Infect Dis 1997;176:992-1000.
15. Wannmaker L.: *Epidemiology of streptococcal infections*. In: Streptococcal infections. McCarty M., ed. New York, Columbia University Press. 1954 pp. 157-175.
16. Dajani A., Taubert K., Ferrieri P., et al.: *Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals*. Pediatrics 1995;96:758-764.
17. Siegel A., Johnson E., Stollerman G.: *Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population*. N Engl J Med 1961;265:559-565.
18. Rammelkamp C., Denny F., Wannemaker L.: *Studies on the epidemiology of the rheumatic fever in the armed service*. In: Rheumatic fever. Thomas L. ed. Minneapolis, University of Minnesota Press. 1952 pp. 72-89.
19. Leiner S.: *Surveillance for rheumatic fever*. N Engl J Med 1996;334:273-274.
20. Olivier C.: *Rheumatic fever – is it still a problem?* J Antimicrobiol Chemother 2000;45:13-21.
21. Ebell M., Smith M., Barry H., et al.: *The rational clinical examination: does this patient have strep throat?* JAMA 2000;284:2912-2918.
22. Centor R., Whitherspoon J., Dalton H., et al.: *The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room*. Med Decis Making 1981;1:239-246.
23. Schwartz R., Gerber M.: *Pharyngeal findings of group A Streptococcal pharyngitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:927-928.
24. Steinhoff M., Khalek M., Khallaf N., et al.: *Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children*. Lancet 1997;350:918-921.
25. Crawford G., Brancato F., Holmes K.: *Streptococcal pharyngitis: diagnosis by Gram stain*. Ann Intern Med 1979;90:293-297.
26. Kaplan E., Top F., Dudding B., et al.: *Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child*. J Infect Dis 1971;123:490-501.
27. McIssac W., White D., Tannenbaum D., et al.: *A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat*. CMAJ 1998;158:75-83.
28. Red B., Huck W., French T.: *Diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus using clinical scoring criteria – directing 1-2-3 group A streptococcal test and culture*. Arch Intern Med 1990;150:1727-1732.
29. Walsh B., Bookheim W., Johnson R., et al.: *Recognition of streptococcal pharyngitis in adults*. Arch Intern Med 1975;135:1493-1497.
30. Breese B.: *A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis*. Am J Dis Child 1977;101:514-517.
31. McIssac W., Goel V., To T., et al.: *The validity of a sore throat score in family practice*. CMAJ 2000;163:811-815.
32. Geber M.: *Comparison of throat cultures and rapid strep test for diagnosis of streptococcal pharyngitis*. Pediatr Infect Dis J 1989;8:820-824.
33. Kellogg J.: *Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits*. J Clin Microbiol 1990;28:165-169.
34. Shulman S., Tanz R., Gerber M.: *Streptococcal pharyngitis*. In: Streptococcal infections. Stevens D., Kaplan E. eds. New York, Oxford University Press 2000 pp. 76-101.
35. Hart A., Buck S., Morgan S., et al.: *A comparison of the BioStar Strep A OIA rapid antigen assay, group A S-selective Strep Agar (ssA), and Todd-Hewitt broth cultures for the detection of group A Streptococcus in an outpatient family practice setting*. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29:139-145.
36. Laubscher B., Melle G., Dreyfuss N., et al.: *Evaluation of a new immunologic test kit for rapid detection of group A streptococci, the Abbott TestPack Strep A Plus*. J Clin Microbiol 1995;33:260-261.
37. Schwartz R.: *Evaluation of rapid streptococcal detection tests*. Pediatr Infect Dis 1997;16:1099-1100.
38. Humair J., Revaz S., Bovier P., et al.: *Management of rapid streptococcal tests and clinical findings*. Arch Intern Med 2006;166:640-644.
39. DiMatteo L., Lowenstein S., Brimhall B., et al.: *The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence spectrum bias*. Ann Emerg Med 2001;38:848-852.
40. Edmonson M., Farwell K.: *Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice*. Pediatrics 2005;115:280-285.
41. Gonzales R., Steiner J., Sande M.: *Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis by ambulatory care physicians*. JAMA 1997;278:901-904.
42. Butler C., Rollnick S., Pill R., et al.: *Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners and patients perceptions of antibiotics for sore throats*. BMJ 1998;317:637-642.
43. Mangione-Smith R., McGlynn E., Elliott M., et al.: *The relationship between perceived parenteral expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior*. Pediatrics 1999;103:711-718.
44. Ball P., Baquero F., Cars O., et al.: *Consensus group on resistance and prescribing in respiratory tract infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrobiol Chemother 2002;49:31-40.
45. Denny F., Wannemaker L., Brink W., et al.: *Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococci infection*. JAMA 1950;143:151-153.
46. Del Mar C., Glasziou P., Spinks A.: *Antibiotics for sore throat*. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2004, Issue 2 CD000023.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
47. Goslings W., Valkenburg H., Bots A., et al.: *Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population*. N Engl J Med 1963;268:687-694.
48. Little P., Williamson I.: *Sore throat management in general practice*. Fam Pract 1996;13:317-321.
49. Webb K., Needham C., Kurtz S.: *Use of a high sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year's experience*. J Fam Pract 2000;49:34-38.
50. Randolph M., Gerber M., DeMeo K., Wright L.: *Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis*. J Pediatr 1985;106:750-755.
51. Krober M., Bass J., Michels G.: *Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double blinded evaluation of clinical response to penicillin therapy*. JAMA 1985;253:1271-1274.
52. Zwart S., Rovers M., Melker R., et al.: *Penicillin for acute sore throat in children: randomised double blind trial*. BMJ 2003;327:1324-1329.
53. Dagnelie C., Graff Y., Melker R., et al.: *Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice*. Br J Gen Pract 1996;46:589-593.
54. Kaplan E., Johnson D., Del Rosario M., et al.: *Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1069-1072.
55. Coonan K., Kaplan E.: *In vitro susceptibility of recent North America group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:630-635.
56. Biedenbach D., Stephen J., Jones R.: *Antimicrobial susceptibility profile among beta-hemolytic Streptococcus spp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program-North America, 2001*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46:291-294.
57. Canton R., Loza E., Morosini M., et al.: *Antimicrobial resistance amongst isolates of Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000*. J Antimicrob Chemother 2002;50 (Suppl. 1):9-24.
58. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczyńska A.: *Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
59. Markowitz M., Gerber M., Kaplan E.: *Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature*. J Pediatr 1993;123:679-685.
60. Adam D., Scholtz H., Helmerking M.: *Short course antibiotic treatment of 4782 culture proven cases of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of post-streptococcal sequele*. J Infect Dis 2000;182:509-516.
61. Bergman A., Werner R.: *Failure of children to receive penicillin by mouth*. N Engl J Med 1963;268:1334-1338.
62. Pichichero M., Hoeger W., Marsocci S., et al.: *Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:565-570.
63. Kaplan E., Gastanaduy A., Huwe B.: *The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy of group A streptococci in the upper respiratory tract*. J Lab Clin Med 1981;98:326-335.
64. Gerber M., Tantz R., Kabat W., et al.: *Potential mechanisms for failure to eradicate Group A Streptococci from the pharynx*. Pediatrics 1999;104:911-917.
65. Kuhn S., Preiksaitis J., Tyrrell T., et al.: *Evaluation of potential factors contributing to microbiological treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis*. Can J Infect Dis 2001;12:33-39.
66. Roos K., Grahn E., Holm S.: *Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failure of acute streptococcal tonsillitis*. Scand J Infect Dis 1986;18:313-319.

67. Kucers A., Crowe S., Grayson M.L., et al.: *The use of the antibiotics*. Butterworth-Heinemann 1997.
68. Schwartz R., Wientzen J., Pedreira E., et al.: *Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis*. A randomized trial of seven vs. ten days. JAMA 1981;246:1790-1795.
69. Stromberg A., Schwan A., Cars O.: *Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil*. Scand J Infect Dis 1988;20:37-46.
70. Zwart S., Sachs A., Gijs H., et al.: *Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults*. BMJ 2000;320:150-154.
71. Falagas ME., Vouloumanou EK., Matthaiou DK., et al.: *Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials*. Mayo Clin Proc 2008;83:880-889.
72. Breese B., Bellows M., Fischel E., et al.: *Prevention of rheumatic fever*. Circulation 1953;7:316-319.
73. Kaufhold A. Pharyngitis Study Group. *Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily versus potassium penicillin V three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:92-98.
74. Gerber M., Spadaccini L., Wright L., et al.: *Twice daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis*. Am J Dis Child 1985;139:1145-1148.
75. Report of WHO Expert Consultation: *Rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Geneva 2004.
76. Bisno A., Gerber M., Gwaltney J., et al.: *IDSA Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis*. Clin Infect Dis 2002;35:113-125.
77. Stillerman M., Isenberg H., Facklam R.: *Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin*. J Infect Dis 1974;129(Suppl.):S169-177.
78. Breese B., Disney F., Talpey W., et al.: *Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin*. J Infect Dis 1974;129(Suppl.):S178-180.
79. Shvartzman P., Tabenkin H., Rosentzwaig A., et al.: *Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day*. BJM 1993;306:1170-1172.
80. Feder H., Gerber M., Randolph M., et al.: *Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin*. Pediatrics 1999;103:47-51.
81. Peyramond D., Portier H., Geslin P., et al.: *6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French Multicenter, Open Label, Randomized Study*. Scan J Infect Dis 1996;28:497-501.
82. Cohen R., Levy C., Doit C., et al.: *Six day amoxicillin vs ten days penicillin V therapy for Group A streptococcal tonsillopharyngitis*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:678-682.
83. Lennon D., Farrell E., Martin D., et al.: *Once daily amoxicillin versus twice daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis*. Arch Dis Child 2008;93:474-478.
84. Guillemont D., Carbon C., Balkau B., et al.: *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. Risk factor for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998;279:365-370.
85. Bogaert D., Groot R., Hermans P.: *Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal diseases*. Lancet Infect Dis 2004;4:144-154.
86. Dagan R., Klugman K., Craig W., et al.: *Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy*. J Antimicrob Chemother 2001;47:129-140.
87. Ginsburg C., McCracken G., Steinberg J., et al.: *A controlled comparative study of penicillin V and cefadroxil therapy of group A streptococcal tonsillopharyngitis*. J Int Med Res 1980;8:82-86.
88. Gerber M., Randolph M., Chanatry J., et al.: *Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil*. J Pediatr 1986;108:531-537.
89. Pichichero M., Disney F., Aronovitz G., et al.: *Randomized, single-blind evaluation of cefadroxil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis*. Antimicrobiol Agents Chemother 1987;31:903-906.
90. Holm S., Roos K., Stromberg A.: *A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V)*. Pediatr Infect Dis J 1991;10(Suppl. 10):S68-71.
91. Pichichero M., Disney F., Aronovitz G., et al.: *A multicenter, randomized, single blind evaluation of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis*. Clin Pediatr 1987;26:453-458.
92. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J., et al.: *Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children*. Pediatr J Infect Dis 1998;17:452-457.
93. McCarty J.: *Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:846-850.
94. Pichichero M., Mclinn S., Gooch W., et al.: *Ceftibuten vs. penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Members of the Ceftibuten Pharyngitis International Study Group*. Pediatr Infect Dis J 1995;14(Suppl. 7):S102-107.
95. Nemeth M., Gooch W., Hedrick J., et al.: *Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of pediatric streptococcal pharyngitis*. Clin Ther 1999;21:1525-1532.
96. Pichichero M., Gooch M., Rodriguez W., et al.: *Effective short course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children*. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:1053-1060.
97. Ramet J., Pierard D., Vanderberghe P., et al.: *Comparative study of cefetamet pivoxil and penicillin V in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis*. Chemotherapy 1992;38(Suppl. 2):33-37.
98. Pichichero M., Margolis P.: *A comparison of cephalosporins and penicillin 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.
99. Casey J., Pichichero M.: *Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children*. Pediatrics 2004;113:866-882.
100. Shulman S., Gerber M., Tanz R., et al.: *Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:1-7.
101. Bisno A.: *Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis?* Clin Infect Dis 2004;38:1535-1537.
102. Shulman S., Gerber M.: *So what's wrong with penicillin for strep throat*. Pediatrics 2004;113:1816-1819.
103. Gehanno P., Chichie D.: *Tonsillopharyngitis: evaluation of short term treatment with cefuroxime axetil versus standard 10-day penicillin V therapy*. Br J Clin Pract 1995;49:28-32.
104. Aujard Y., Boucot I., Brahimi N., et al.: *Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children*. Pediatr Infect Dis J 1995;14:295-300.
105. Adam D., Scholz H., Helmerking M.: *Comparison of short course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis*. J Antimicrob Chemother 2000;45(Suppl.):23-30.
106. Thorburn Ch., Knott S., Edwards D.: *In vitro activities of oral beta-lactams at concentrations achieved in humans against penicillin-susceptible and resistant pneumococci and potential to select resistance*. Antimicrob Agent Chemother 1998;42:1973-1979.
107. Goldsmith C., Moore J., Murphy P.: *Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Northern Ireland*. BMJ 1996;313:820.
108. Samore M., Lipsitch M., Alder C.: *Mechanisms by which antibiotics promote dissemination of resistant pneumococci in human populations*. Am J Epidemiol 2005;163:160-170.
109. Goldstein F.W.: *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae selection by beta-lactam and non beta-lactam antibiotics*. J Antimicrob Chemother 1999;44:141-144.
110. Sifaoui F., Kitzis M., Gutamann I.: *In vitro selection of one step mutants of Streptococcus pneumoniae resistant to different oral beta-lactams antibiotics is associated with alterations of PBP 2x*. Antimicrob Agent Chemother 1996;40:152-156.
111. Ginsburg C., McCracken G., Crow S., et al.: *Erythromycin therapy for group A streptococcal pharyngitis*. Am J Dis Child 1984;138:536-539.
112. Hovi T., Svahn T., Valtonen V.: *Twice a day regimen of erythromycin base is effective in the treatment of acute streptococcal pharyngitis*. Scand J Infect Dis 1987;19:661-666.
113. Still J., Hubbard W., Poole J., et al.: *Comparison of clarithromycin and penicillin suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies*. Pediatr Infect Dis J 1993;12(Suppl. 3):134-141.
114. Stein G.: *Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:949-953.
115. Schaad U., Kellerhals P., Altwegg M.: *The Swiss Pharyngitis Study Group. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis*. Pediatr Infect Dis J 2002;21:304-308.
116. O'Doherty B., Paediatric Azithromycin Study Group. *Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:718-724.
117. Pacifico L., Scopetti F., Ranucci A., et al.: *Comparative safety and efficacy of 3-day azithromycin and 10 day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children*. Antimicrob Agent Chemother 1996;40:1005-1009.

118. Cohen R., Reinert P., de la Rocque F., et al.: *Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
119. Cohen R.: *Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 2):S129-134.
120. Freeman A., Schulman S.: *Macrolide resistance in group A streptococcus*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1158-1160.
121. Nakae M., Murai T., Kaneko Y., et al.: *Drug resistance in Streptococcus pyogenes isolated in Japan*. *Antimicrob Agent Chemother* 1977;12:427-428.
122. Seppala H., Klaukka T., Lehtonen R., et al.: *Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1378-1385.
123. Bass J., Weisse M., Plymyer M., et al.: *Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:67-71.
124. Pichichero M.E., Green J.L., Francis A.B., et al.: *Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:809-815.
125. Pichichero M.E., Casey J.R.: *Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:851-857.
126. Brook I.: *The role of β -lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection*. *Rev Infect Dis* 1984;6:601-607.
127. Brook I.: *Role of β -lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococci*. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:491-495.
128. Brook I., Yocum P., Friedman E.M.: *Aerobic and anaerobic bacteria in tonsils of children with recurrent tonsillitis*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:261-263.
129. Brook I., Hirokawa R.: *Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin and clindamycin*. *Clin Pediatr* 1985;24:331-336.
130. Kaplan E.L., Johnson D.R.: *Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure*. *J Pediatr* 1988;113:400-403.
131. Foote P.A. Jr, Brook J.: *Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect on microbial flora*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;7:856-859.
132. Orling A., Stjernquist-Desatnik A., Schalen C., Kanmme C.: *Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment*. *Scand J Infect Dis* 1994;26:535-541.
133. Lafontaine E.R., Wall D., Vanlerberg S.L., et al.: *Moraxella catarrhalis coaggregates with Streptococcus pyogenes and modulates interactions of S. pyogenes with human epithelial cells*. *Infect Immun* 2004;72:6689-6693.
134. Roos K., Holm S.E., Grahm-Hakansson E., Lagergren L.: *Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis - a randomized placebo-controlled multicentre study*. *Scand J Infect Dis* 1996;28:459-462.
135. Burton M., Towler B., Glasziou P.: *Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.
136. Paradise J., Bluestone C., Bachman R., et al.: *Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children*. *N Engl J Med* 1984;310:674-683.
137. Orvidas K., Sauver J., Weaver A.: *Recurrent group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis*. *Laryngoscope* 2006;116:1946-1950.
138. Paradise J., Bluestone Ch., Colborn K., et al.: *Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children*. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
139. Alho O., Koivunen P., Penna T., et al.: *Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomized, controlled trial*. *BMJ* 2007;334:939-945.
140. Camilleri A.E., MacKenzie K., Gatehouse S.: *The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood*. *Clin Otolaryngol* 1995;20:153-157.
141. Ahlqvist-Rastad J., Hultcrantz E., Melander H., Svanholm H.: *Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992;24:55-61.
142. Williams E.F. III, Woo P., Miller R., Kellman R.M.: *The effects of adenotonsillectomy on growth in young children*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509-516.
143. Linder J., Randall S.: *Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians*. *JAMA* 2001;286:1181-1186.
144. Catanzaro F., Stetson C., Morris A., et al.: *The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever*. *Am J Med* 1954;17:749-756.
145. Bauchner H., Pelton S., Klein J.: *Parents, physicians and antibiotics use*. *Pediatrics* 1999;103:395-398.
146. Ware J.: *Rational use of antibiotics for upper respiratory infections: an evidence based approach*. *Clin Excell Nurse Pract* 2000;4:151-155.
147. Watson R., Dowell S., Jayaraman M., et al.: *Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs*. *Pediatrics* 1999;104:1251-1257.
148. Berkovitch M., Bulkowstein M., Zhovtis D., et al.: *Colonization rate of bacteria in the throat of health infants*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:19-24.
149. Nilsson P., Ripa T.: *Staphylococcus aureus throat colonization is more frequent than in the anterior nares*. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-3339.
150. Ramirez-Ronda C., Fuxench-Lopez Z., Nevrez M.: *Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness*. *Arch Intern Med* 1981;141:1599-1603.
151. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., et al.: *Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children*. *Ascanius Project Collaborative Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:517-523.
152. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: *Characteristics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae strain replacement in the nasopharynx*. *J Clin Microbiol* 2004;42:3942-3949.
153. Waites K.B.: *Laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections*. S.E. Sharp, ASM Press, Washington D.C. 2006.

5.1. Epidemiologia i etiopatogeneza

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) występuje u ok. 50-85% dzieci do 3 roku życia, ze szczytem zachorowań między 6 a 12 miesiącem życia [1]. Około 30% chorych na OZUŚ trafia do lekarza i choroba ta jest najczęstszą przyczyną wizyt dzieci do 3 roku życia [2]. W zdecydowanej większości przypadków OZUŚ jest poprzedzane wirusowym nieżytem nosa, w związku z tym zapadalność na OZUŚ charakteryzuje zmienność sezonowa, ze szczytem zachorowań w okresie zimowym [3]. Zakażenie wirusowe nosogardła może prowadzić do obrzęku trąbki słuchowej i powodować zaburzenia wentylacji ucha środkowego, co sprzyja szerzeniu się drobnoustrojów patogennych pochodzących z nosogardła [4].

Podkreśla się znaczenie zakażenia wirusem RS i rinowirusem, stwierdzanymi najczęściej w nosogardle i jamie ucha środkowego w przebiegu OZUŚ, a następnie koronawirusów, wirusów grypy i paragrypy [5, 6]. Wirusy oprócz tego, że torują drogę bakteriom

mogą w OZUŚ odgrywać rolę kopatogenu, powodując cięższy przebieg i zwiększając ryzyko powikłań [7, 8].

Bakterie będące przyczyną OZUŚ kolonizują nosogardło i przez trąbkę słuchową dostają się do ucha środkowego [9]. Zdecydowana większość bakteryjnych OZUŚ jest powodowana przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* [10, 11].

Czynniki ryzyka wystąpienia OZUŚ obejmują [12,13]:

- wiek <2 r. ż.,
- ekspozycję na choroby infekcyjne dróg oddechowych,
- uczęszczanie do żłobka lub przedszkola,
- krótki okres karmienia piersią (poniżej 3 miesięcy),
- długotrwałe stosowanie smoczków,
- nikotynizm u rodziców,
- predyspozycje genetyczne,
- wady twarzoczaszki.

5.2. Przebieg kliniczny

Analiza naturalnego przebiegu OZUŚ wykazała, że u około 2/3 chorych dolegliwości ustępują samoistnie w ciągu 24 godz., a u około 80% w ciągu 2-7 dni [14, 15]. Do perforacji błony bębenkowej dochodzi u ok. 2-10% dzieci [16, 17]. Wysiłek w uchu środkowym (potwierdzany tympanometrycznie) utrzymuje się u około 40% dzieci po miesiącu i u ok. 30% po 3 miesiącach [16]. Nawrót choroby jest stwierdzany u ok. 40% dzieci leczonych

antybiotykiem, z których blisko 10% ma więcej niż jeden epizod ponownego zakażenia w ciągu 90 dni [18]. Częstość nawrotów zależy od wieku dziecka i ciężkości pierwszego epizodu. U dzieci poniżej 2 r. ż. nawroty są stwierdzane u ok. 50%, a u dzieci powyżej 6 r. ż. wynoszą tylko ok. 10% [19]. Inne powikłania OZUŚ, głównie zapalenie wyrostka sutkowatego zdarzają się bardzo rzadko, nawet w populacji nieleczonej antybiotykami [20].

5.3. Rozpoznanie kliniczne

Do ostrego zapalenia ucha środkowego najczęściej dochodzi 3-4 dni od wystąpienia objawów zakażenia nosogardła [21]. Rozpoznanie OZUŚ stawia się na podstawie ostrych objawów choroby, takich jak ból lub wyciek z ucha z równoczesnym stwierdzeniem płynu w uchu środkowym i zmian zapalnych błony bębenkowej. OZUŚ prawie w każdym przypadku zaczyna się ostrymi objawami zakażenia wirusowego. Najczęstsze objawy OZUŚ to katar, kaszel i gorączka, występujące w 70-96% przypadków, jednakże są one też najmniej swoiste [22]. Do objawów najbardziej charakterystycznych dla OZUŚ należy ból ucha lub jego pocieranie u małych dzieci, które najlepiej różnicuje OZUŚ z zapaleniem ucha z wysiękiem [23, 24]. W zależności od wieku, ból ucha objawia się różnorodnie, od poczucia dyskomfortu, poprzez niepokój, do bardzo dotkliwego bólu sygnalizowanego rozdzierającym krzykiem [24]. Ból ucha jest dość swoistym objawem dla OZUŚ (>72%), ale występuje on jedynie u 50-60% chorych [22, 23]. Do innych objawów występujących w OZUŚ należą: nadmierny płacz, niepokój, bezsenność, zmniejszenie apetytu, wymioty i objawy zapalenia gardła.

Objawami świadczącym o ostrym zakażeniu, przydatnymi do oceny ewolucji choroby są: ból ucha lub jego pocieranie u niemowląt, wyciek z ucha, drażliwość u niemowląt i małych dzieci oraz gorączka [25]. Wysoka gorączka, wymioty oraz wyciek z ucha to objawy, przy których najrzadziej dochodzi do samostnego wyleczenia [26]. Wywiad zebrany od rodziców wykazuje umiarkowaną czułość (71%) i swoistość (80%) w rozpoznawaniu OZUŚ [27].

Ze względu na nieswoiste objawy o rozpoznaniu decyduje obraz otoskopowy [28]. Na OZUŚ najbardziej wskazują objawy świadczące o płynie w uchu środkowym, takie jak uwypuklenie błony bębenkowej i widoczny poziom między płynem a powietrzem oraz zmiany na błonie bębenkowej (głównie zaczerwienienie) [29]. Niestwierdzenie tych zmian zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia OZUŚ do mniej niż 5% [30]. Dla lekarzy doświadczonych w wykonywaniu otoskopii, czułość tego badania w wykrywaniu wysięku w uchu środkowym wynosi 90%, a swoistość ok. 80% [31]. Badanie otoskopowe nie umożliwia oceny istotnego zaburzenia w OZUŚ, jakim jest ruchomość błony bębenkowej.

Badania, które pozwalają na identyfikację wysięku w uchu środkowym poprzez ocenę ruchomości błony bębenkowej, takie jak otoskopia pneumatyczna lub tympanometria, zmniejszają o ok. 30% liczbę błędnych rozpoznań OZUŚ [32, 33].

Na podstawie analizy zachowań lekarzy rodzinnych oceniono, że głównymi problemami w rozpoznawaniu OZUŚ jest brak doświadczenia oraz słabe uwidocznienie błony bębenkowej w badaniu otoskopowym [34].

Rekomendacja 1

Objawy podmiotowe są zbyt mało swoiste, aby na ich podstawie stawiać rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego [EII].

Objawy podmiotowe wskazujące na zapalenie ucha środkowego, takie jak ból i wyciek z ucha są zbyt mało czułe, aby przy ich niestwierdzeniu można było wykluczyć ostre zapalenie ucha środkowego [BII].

Rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego powinno być stawiane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian, wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].

7.4. Leczenie

W leczeniu OZUŚ stosowane są leki łagodzące objawy, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, zmniejszające proces zapalny w obrębie trąbki słuchowej oraz w niektórych przypadkach antybiotyki.

7.4.1. Leczenie objawowe

Ból ucha jest objawem dominującym w pierwszych godzinach OZUŚ i najczęściej ustępującym w ciągu 24-48 godzin. W tym okresie leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, tj. zastosowanie przede wszystkim paracetamolu lub ibuprofenu staje się bardzo ważną częścią postępowania leczniczego. Ze względu na bezpieczeństwo działania wynikające z dużej różnicy między dawką terapeutyczną a toksyczną i jednoczesną skuteczność przeciwbólową oraz przeciwgorączkową paracetamol jest lekiem powszechnie zalecanym w leczeniu bólu i gorączki także u najmniejszych dzieci [35, 36, 37, 38]. Skuteczność paracetamolu i ibuprofenu jako leków łagodzących ból ucha w porównaniu z placebo została również wykazana u dzieci chorych na OZUŚ [38, 39].

W łagodzeniu bólu ucha stosowane są również leki miejscowo działające w postaci kropli do uszu, zawierające środki anestetyczne lub wyciągi z ziół, jednakże ich skuteczność w niedawno opublikowanej metaanalizie nie została potwierdzona [40].

Stosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa oraz przeciwhistaminowych w OZUŚ zostało poddane metaanalizie opartej na 15 badaniach z randomizacją, obejmujących 2695 pacjentów [41]. Nie wykazano wpływu na przyspieszenie ustępowania objawów lub zapobieganie powikłaniom, przy równoczesnym wyraźnym wzroście częstości występowania objawów niepożądanych. Szczegółowe informacje dotyczące tej grupy leków zawarte są w rozdziale dotyczącym stosowania leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego.

Nie wykazano wpływu glikokortykosteroidów podawanych doustnie (prednizolon 2 mg/kg/dobę przez 5 dni) na szybkość ustępowania objawów, jak również na częstość nawrotów choroby [42].

Rekomendacja 2

Ostre zapalenie ucha środkowego przebiegające z dolegliwościami bólowymi, w okresie początkowym powinno być leczone ibuprofenem lub paracetamolem [AII].

Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych [DIII].

7.4.2. Antybiotykoterapia

Celem leczenia OZUŚ jest przyspieszenie ustąpienia objawów, eradykacja bakterii z jamy ucha środkowego i zapobieganie ropnym powikłaniom zakażenia [43, 45, 46].

Skuteczność antybiotyków w OZUŚ oceniają 4 metaanalizy:

- pierwsza obejmująca 5400 dzieci [47]: antybiotykoterapia w porównaniu z placebo zwiększała częstość ustępowania objawów i zmian w badaniu otoskopowym o ok. 14% między 7 a 14 dniem od rozpoczęcia antybiotykoterapii (95% vs 81%);
- druga obejmująca 6 badań dotyczących dzieci między 7 m. ż.

a 15 r. ż. [48]: antybiotyk w porównaniu z placebo nie wpłynął na ustępowanie bólu w ciągu pierwszych 24 godzin, nieznacznie zmniejszył częstość występowania bólu między 2 a 7 dniem od początku objawów, nieznacznie zmniejszył ryzyko zapalenia w drugim uchu, pozostał bez wpływu na częstość nawrotów;

- trzecia obejmująca 8 badań u 2287 dzieci [14]: antybiotyk nie wpływał na częstość występowania powikłań i nawrotów; zmniejszał o 7% częstość występowania dolegliwości między 2 a 7 dniem choroby;
- czwarta obejmująca 6 badań oceniająca, które z dzieci chorych na OZUŚ mogą skorzystać na antybiotykoterapii [49]: wykazano wyraźną przewagę antybiotyku nad placebo w zmniejszeniu bólu u dzieci poniżej 2 r. ż. z obustronnym zapaleniem ucha środkowego oraz u dzieci chorych na OZUŚ z wyciekami z ucha. Wyniki tej metaanalizy zostały potwierdzone w innej metaanalizie, wykonanej przy analogicznych założeniach [50].

Z przedstawionych wyżej metaanaliz wynika, że stosowanie antybiotyków w OZUŚ nie ma wpływu na częstość powikłań oraz nawrotów choroby i może jedynie zmniejszać częstość wystę-

powania dolegliwości między 2 a 7 dniem choroby. Należy jednak leczyć ok. 15 dzieci, aby u jednego z nich uzyskać efekt rozumiany jako zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Brak wyraźnego wpływu antybiotykoterapii na przebieg OZUŚ oraz samoistne ustępowanie objawów w zdecydowanej większości przypadków były przyczyną przeprowadzenia badań dotyczących postępowania w OZUŚ wg zasady obserwacji i czujnego wyczekiwania (ang. watchful waiting). W przynajmniej 3 badaniach z randomizacją wykazano, że taka strategia postępowania nie zwiększa czasu trwania dolegliwości u dzieci, znacząco wpływa na zmniejszenie zużycia antybiotyków, nie pogarsza satysfakcji rodziców oraz zmniejsza ryzyko nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę [26, 51, 52]. W jednym badaniu wykazano, że strategia obserwacji i czujnego wyczekiwania zwiększa częstość utrzymywania się objawów o ok. 9% w okresie 14 dni od początku choroby, pozostając bez wpływu na częstość nawrotów OZUŚ [53]. Należy zaznaczyć, że większość metaanaliz opierała się na badaniach przeprowadzonych u dzieci powyżej szóstego miesiąca życia.

Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane [BI]:

- u dzieci poniżej 6 miesiąca życia;
- u dzieci z wysoką gorączką i wymiotami;
- u dzieci poniżej 2 roku życia z obustronnym zapaleniem ucha środkowego;
- u chorych z wyciekami z ucha.

W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest stosowanie zasady czujnego wyczekiwania bez podawania antybiotyku [BII].

Antybiotyk stosowany w OZUŚ powinien być skuteczny wobec *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Uwzględniając profil lekooporności tych drobnoustrojów w Polsce [patrz: „Zasady ogólne”] lekiem z wyboru powinna być amoksycylina [54]. Za jej skutecznością przemawia wysoka aktywność wobec pneumokoków, w tym również szczepów o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, stosunkowo rzadkie występowanie w Polsce szczepów *H. influenzae* produkujących beta-laktamazy oraz wykazana porównywalna skuteczność z antybiotykami o szerszym spektrum działania [54, 55]. Amoksycylina jest nie tylko najszerzej ocenionym pod względem skuteczności klinicznej antybiotykiem w OZUŚ, ale również został zbadany jej wpływ na eradykację bakterii z jamy ucha środkowego. Wpływ kliniczny korelowano z efektem bakteriologicznym ocenianym w badaniu mikrobiologicznym wysięku z ucha środkowego przed i po kilku dniach leczenia amoksycyliną. Stosowana przez 10 dni w standardowych dawkach amoksycylina eradykowała całkowicie pneumokoki wrażliwe na penicylinę ($MIC \leq 0,12 \mu g/ml$), w 70% pneumokoki o obniżonej wrażliwości ($MIC \leq 1,0 \mu g/ml$), a u ok. 80% chorych pałeczki hemofilne beta-laktamazo-ujemne [55].

Skuteczność amoksycyliny wobec pneumokoków zależy od dawkowania. Wykazano, że lek w dawce 80-90 mg/kg/dobę eradykował 92% pneumokoków, wśród których 75% wyizolowanych bakterii stanowiły pneumokoki o zmniejszonej wrażliwości na pe-

nicylinę [56]. Podobnie dobre wyniki po zastosowaniu dużych dawek amoksycyliny uzyskano u dzieci chorych na OZUŚ porównując działanie dużych dawek amoksycyliny z azytromycyną stosowaną w jednej dawce [57].

W Polsce konieczność stosowania coraz większych dawek amoksycyliny wynika z gwałtownego wzrostu częstości występowania pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (z 15% do 30%) i to przede wszystkim szczepów z wysokim MIC dla tego antybiotyku [54]. Wymusza to stosowanie dawek amoksycyliny wynoszących u dzieci do 12 r. ż. 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godz., a u dzieci starszych i u dorosłych 1500-2000 mg co 12 godzin, tak aby uzyskać aktywność w stosunku do pneumokoków o $MIC \leq 4 \mu g/ml$.

Optymalny czas antybiotykoterapii w OZUŚ jest nadal przedmiotem dyskusji. W metaanalizie wykazano porównywalną skuteczność pięcio- i dziesięciodniowej antybiotykoterapii [58]. Wykazano przewagę terapii 10-dniowej u dzieci poniżej 2 r. ż. [59]. Stwierdzono, że w wyniku leczenia OZUŚ u dzieci wysokimi dawkami amoksycyliny (90 mg/kg/dobę) przez 5 dni, pozostaje znamiennie mniejszy odsetek pneumokoków opornych na penicylinę (24%) niż w wyniku stosowania małych dawek (40 mg/kg/dobę) przez 10 dni (32%) [60].

Rekomendacja 4

Amoksycylina jest w ostrym zapaleniu ucha środkowego antybiotykiem z wyboru [AII].

Amoksycylina powinna być podawana w dawce:

- u dzieci poniżej 12 roku życia 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych;
- u dzieci powyżej 12 roku życia oraz u dorosłych 1500-2000 mg podawanej co 12 godzin lub 3 x 1000 mg.

Czas leczenia niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego można skrócić do 5 dni u dorosłych i dzieci powyżej 2 roku życia, natomiast u dzieci poniżej drugiego roku życia powinien wynosić 10 dni [BII].

7.4.3. Leczenie skorygowane

- a. Alergia na beta-laktamy
- b. Niepowodzenie leczenia I rzutu
- c. Nawrót choroby

U chorych z późną nadwrażliwością na amoksycylinę alternatywnymi lekami o udowodnionej skuteczności w OZUŚ są cefalosporyny. W badaniach oceniających efekt kliniczny i bakteriologiczny za pomocą podwójnej paracentezy wykazano między innymi, że aksetyl cefuroksymu w dawce 30 mg/kg/dobę podawanej co 12 godz., zgodnie z przewidywaniami wynikającymi z farmakokinetyki i farmakodynamiki, znamienne lepiej eradkuje patogeny w OZUŚ niż cefaklor i nie gorzej niż amoksycylina [61, 62, 63]. Ceftriakson zastosowany w cięższych przypadkach

OZUŚ w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 doby, okazał się także lekiem o wysokiej skuteczności [64, 65].

W przypadku reakcji uczuleniowej typu natychmiastowego, antybiotyk beta-laktamowy należy niezwłocznie przerwać i zastosować makrolid. Skuteczne makrolidy w leczeniu OZUŚ to klarytromycyna oraz azytromycyna, natomiast inne makrolidy: erytromycyna, roksytromycyna, spiromycyna nie działają na *Haemophilus influenzae*. Klarytromycyna jest podawana u dzieci w dawce 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, a u dzieci starszych i osób dorosłych 250-500 mg co 12 godzin [66, 67, 68, 69]. Skuteczność azytromycyny w OZUŚ została wykazana u dzieci w trzech schematach dawkowania: 5- i 3-dniowego oraz w dużej dawce jednorazowej [70, 71, 72, 73, 74].

Rekomendacja 5

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej typu późnego na amoksycylinę, w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego należy zastosować cefalosporyny:

- aksetyl cefuroksymu 30 mg/kg/dobę podawany doustnie w dwóch dawkach podzielonych przez 5 dni, a u dzieci poniżej 2 roku życia przez 10 dni [BI]; u dorosłych 2 x 500 mg;

a w cięższych przypadkach:

- ceftriakson 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni podawany domięśniowo lub dożylnie u dzieci [AII]; u dorosłych 1 x 1-2 g dożylnie lub domięśniowo.

Reakcja uczuleniowa typu późnego na wszystkie beta-laktamy lub natychmiastowa na jakikolwiek beta-laktam jest wskazaniem do zastosowania w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego makrolidów [BII]:

- klarytromycyny przez 10 dni: u dzieci 15-20 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, a u dzieci starszych i osób dorosłych 250-500 mg co 12 godzin;
- azytromycyny, u dzieci możliwe są 3 sposoby podawania:
 - 30 mg/kg jednorazowo;
 - 10 mg/kg/dobę przez 3 dni w pojedynczej dawce dobowej;
 - 10 mg/kg/dobę pierwszego dnia, a następnie przez 4 dni 5 mg/kg/dobę w pojedynczej dawce dobowej.

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego po 48-72 godzinach stosowania terapii lub nawrotu choroby w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia, przyczyny upatruje się w nieskutecznym antybiotyku, podawanym w nieodpowiednich dawkach, zbyt krótkim czasie leczenia lub występowaniu dolegliwości utrudniających jego przyjmowanie, np. wymiotów.

Niepowodzenie terapeutyczne przejawia się gorączką, utrzymującym się bólem ucha, zmianami zapalnymi w badaniu otoskopowym lub ropnym wyciekami z ucha. Jeżeli pacjent był leczony amoksycyliną, to brak skuteczności tego antybiotyku należy upatrywać w zakażeniu pneumokokami o wysokiej oporności na penicylinę lub zakażeniem powodowanym przez *M. catarr-*

halis lub *H. influenzae* produkującym beta-laktamazy. W takich przypadkach do antybiotyków charakteryzujących się wysoką skutecznością wobec pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę oraz drobnoustrojów produkujących beta-laktamazy, należą amoksycylina z klawulanianem oraz ceftriakson. Za stosowaniem amoksycyliny z klawulanianem przemawiają silne przesłanki teoretyczne, natomiast skuteczność ceftriaksonu została potwierdzona w badaniach klinicznych [64, 75]. Duże dawki amoksycyliny, tj. 90 mg/kg/dobę w kombinacji z małymi

dawkami, tj. 6,5 mg/kg/dobę kwasu klawulanowego skuteczniej eradykują *S. pneumoniae* i *H. influenzae* z jamy ucha środkowego w porównaniu z dawkami mniejszymi amoksycyliny w kombinacji z tą samą dawką klawulanianu [76, 77]. Równocześnie tak dobrany stosunek amoksycyliny z klawulanianem powoduje zmniejszenie częstości występowania objawów ubocznych [78, 79]. W przypadkach niepoddających się leczeniu pierwszego rzutu lub przy nawrocie OZUŚ wykazano skuteczność azytromycyny w dużej dawce, tj. 20 mg/kg/dobę podawanej przez 3 dni [80].

Rekomendacja 6

W przypadku braku odpowiedzi na amoksycylinę lub wczesnego nawrotu zakażenia (do 7 dni od zakończenia kuracji) zalecane jest stosowanie:

- amoksycyliny z klawulanianem przez 10 dni tak, aby dawka amoksycyliny wynosiła u dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych, a u dorosłych tak, aby dawka amoksycyliny wynosiła 2 x 1500-2000 mg [BIII];
- ceftriaksonu podawanego parenteralnie w dawce 50 mg/kg/dobę jeden raz na dobę przez 3 dni u dzieci, a u dorosłych 1 x 1-2 g [AII].

U dzieci uczulonych na beta-laktamy zaleca się azytromycynę podawaną przez 3 dni w dawce 20 mg/kg/dobę jednorazowo.

Piśmiennictwo

1. Teele D., Klein J., Rosner B.: *Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in great area Boston: a prospective cohort study*. J Infect Dis 1989;160:83-94.
2. Armstrong G., Pinner R.: *Outpatients visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996*. Arch Intern Med 1999;159:2531-36.
3. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A., et al.: *Acute otitis media and respiratory virus infections*. Pediatr Infect Dis J 1989;8:94-9.
4. Bluestone C.: *Pathogenesis of otitis media: role of the Eustachian tube*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:281-91.
5. Klein B., Dollette F., Yolken R.: *The role of respiratory syncytial virus and other viral pathogens in acute otitis media*. J Pediatr 1998;101:16-20.
6. Pitkaranta A., Virolainen A., Jero J., et al.: *Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction*. Pediatrics 1998;102:291-5.
7. Chonmaitree T.: *Viral and bacterial interaction in acute otitis media*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:24-30.
8. Heikkinen T., Chonmaitree T.: *Importance of respiratory viruses in acute otitis media*. Clin Microbiol Rev 2003;16:230-41.
9. Murphy T.: *Bacterial otitis media: pathogenic considerations*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:9-16.
10. Bluestone C., Stephenson J., Martin L.: *Ten-year review of otitis media pathogens*. Pediatr Infect Dis J 1992;8:7-11.
11. Carey J., Pichichero M.: *Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003*. Pediatr Infect Dis J 2004;23:824-8.
12. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M.: *A metaanalysis review of risk factors for acute otitis media*. Clin Infect Dis J 1996;22:1079-83.
13. Niemela M., Pihakari O., Pokka T., et al.: *Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of paraneural counseling*. Pediatrics 2000;106:483-8.
14. Glasziou P., del Mar C., Hayem M.: *Antibiotics for acute otitis media in children*. The Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 1: No. CD000219.
15. Rosenfeld R.: *What to expect from medical therapy*. In: Evidence based otitis media. Rosenfeld R., Bluestone C. eds. Hamilton, Canada: Decker, 1999 pp. 179-205.
16. Burke P., Bain J., Robinson D., et al.: *Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice*. BMJ 1991;303:558-62.
17. Mygind N., Meistrup-Larsen K., Thomsen J., et al.: *Penicillin in acute otitis media: a double blind placebo controlled trial*. Clin Otolaryngol 1981;6:5-13.
18. Mandel E., Casselbrand M., Rockette H., et al.: *Efficacy of 20 versus 10 day antimicrobial treatment for acute otitis media*. Pediatrics 1995;96:5-13.
19. Kaleida P., Bluestone C., Rockette H., et al.: *Amoxicillin-clavulanate potassium compared with cefaclor for acute otitis media in infants and children*. Pediatr Infect Dis J 1987;6:265-71.
20. Van Buchen F., Peeters M., Van't Hof M.: *Acute otitis media a new treatment strategy*. BMJ 1985;290:1033-7.
21. Koivunen P., Kontiokari T., Niemela M., et al.: *Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:303-5.
22. Niemela M., Uhari M., Jounio-Ervasti K., et al.: *Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:765-8.
23. Heikkinen T., Ruuskanen O.: *Signs and symptoms predicting acute otitis media*. Arch Pediatr Adolesc Med 1985;139:721-3.
24. Wald E.: *Acute otitis media: more trouble with diagnosis*. Pediatr Infect Dis J 2003;22:103-4.
25. Marcy M.: *Management of acute otitis media*. Rockville M.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001 pp. 1-159.
26. Little P., Moore M., Warner G., et al.: *Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial*. BMJ 2002;325:1-6.
27. Kontiokari T., Koivunen P., Niemela M., et al.: *Symptoms of acute otitis media*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:676-9.
28. Pelton S.I.: *Otoscopy for the diagnosis of otitis media*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:540-3.
29. Karma P., Penttila M., Siplia M., et al.: *Otoscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media*. Int J Otorhinolaryngol 1989;17:37-49.

30. Rothman R., Ownes T., Simel D.: *Does this child have acute otitis media?* JAMA 2003;290:1633-40.
31. Bluestone C., Cantekin E.: *Design factors in the characterization and identification of otitis media and certain related conditions.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1979;88(Suppl. 60):13-28.
32. Blomgren K., Pitkaranta A.: *Is it possible to diagnose acute otitis media accurately in primary health care?* Fam Pract 2003;20:524-7.
33. Spiro D., King W., Arnold D., et al.: *A randomized clinical trial to assess the effects of tympanometry on the diagnosis and treatment of acute otitis media.* Pediatrics 2004;114:177-81.
34. Jensen P., Lous J.: *Criteria, performance and diagnostics problems in diagnosing acute otitis media.* Fam Pract 1999;16:262-68.
35. Shann F.: *Paracetamol; when, why, and how much?* J Pediatr Child Health 1993;29:84-5.
36. Rumack BH., Mattew H.: *Acetaminophen poisoning and toxicity.* Pediatrics 1975;55:871-73.
37. Penna A., Buchanan N.: *Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity.* Br J Clin Pharmacol 1991;32:143-9.
38. Bertin L., Pons G., d'Athis P., et al.: *A randomized, double blind, multicentre trial on ibuprofen, acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media.* Fundam Clin Pharmacol 1996;10:387-392.
39. Goldman R.D., Karen K., Linnet L., et al.: *Antypiretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children.* Ann Pharmacother 2004;38:146-50.
40. Foxlee R., Johansson A., Wejfk J., et al.: *Topical analgesia for acute otitis media.* The Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3; No: CD005667.
41. Coleman C., Moore M.: *Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children.* Cochrane Database of Systematic Rev 2008, Issue 3. Art. No.: CD001727. DOI: 10.1002/14651858.CD001727.pub4
42. Chonmaitree T., Saeed K., Uchida T., et al.: *A randomized placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media.* J Pediatr 2003;143:377-85.
43. Howie V.M.: *Eradication of bacterial pathogens from middle ear infection.* Clin Infect Dis J 1992;14(Suppl. 2):209-10.
44. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg B., et al.: *Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:776-82.
45. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., et al.: *Evidence to support the rationale that bacterial eradications is an important aim of antimicrobial therapy.* J Antimicrobiol Chemother 2001;47:129-40.
46. Ball P., Baquero F., Cars O., et al.: *Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infections.* J Antimicrobiol Chemother 2002;49:31-40.
47. Rosenfeld R., Vertress J., Carr J., et al.: *Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty three randomized trials.* J Pediatr 1994;124:355-67.
48. Del Mar C., Glasziou P., Hayem M.: *Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media.* BMJ 1997;314:1526.
49. Rovers M., Glasziou P., Appelman C., et al.: *Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data.* Lancet 2006;368:1429-35.
50. Rovers M., Glasziou P., Appelman C., et al.: *Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: A meta-analysis of individual patient data.* Pediatrics 2007;119:579-585.
51. McCormick D., Chonmaitree T., Pittman C., et al.: *Nonsevere acute otitis media: A clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment.* Pediatrics 2005;115:1455-65.
52. Spiro D., Tay K., Arnold D., et al.: *Wait and see prescription for the treatment of acute otitis media.* JAMA 2006;296:1235-41.
53. Le Saux N., Gaboury I., Baird M., et al.: *A randomized double blind controlled non-inferiority trial of placebo versus amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years.* CMAJ 2005;172:335-41.
54. Skocznińska A., Kadłubowski M., Waśko I., et al.: *Resistance pattern of selected respiratory tract pathogens.* Clin Microbiol Infect 2007;13:377-8.
55. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al.: *Bacteriologic response in acute otitis media comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin.* Abstract k-103 In: 37 th ICAAC, Toronto Canada 1997.
56. Piglansky L., Leibovitz E., Raiz S.: *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 2003;22:405-12.
57. Arguedas A., Emparanza P., Schwartz R.H., et al.: *A randomised multicenter double blind double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2005;24:153-61.
58. Kozyskyj A., Hildes-Ripstein G., Longstaffe S., et al.: *Short course antibiotics for acute otitis media.* The Cochrane Database Syst Rev 2000, Issue 2; Art. No: CD001095.
59. Cohen R., Corinne L., Boucherat M., et al.: *Five versus ten days of antibiotics therapy for acute otitis media in young children.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:458-63.
60. Schrag S., Pena C., Fernandez J.: *Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial.* JAMA 2001;286:49-56.
61. Dagan R., Abramson O., Leibovitz R., et al.: *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.
62. Dagan R., Abramson O., Leibovitz E., et al.: *Bacteriologic response to oral cephalosporins: are established susceptibility breakpoints appropriate in case of acute otitis medias?* J Infect Dis 1997;176:1253-9.
63. Gooh W.M., Blair E., Puopolo A., et al.: *Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for the treatment of acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1996;15:157-69.
64. Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., et al.: *Bacteriologic efficacy of three day intramuscular ceftriaxone regimen in unresponsive acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:1126-31.
65. Bradley J.S.: *Oral vs intramuscular antibiotic therapy for acute otitis media: Which is the best?* Pediatr Infect Dis J 1992;18:1147-51.
66. McCarty J., Philips A., Wissanen R.: *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 1993;12(Suppl. 3):S122-7.
67. Aspin M., Hoberman A., McCarthy J., et al.: *Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* J Pediatr 1994;125:136-51.
68. Pukander J.S., Jero J.P., Kaprio E.A., et al.: *Clarithromycin vs amoxicillin suspension in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1993;12:118-21.
69. Goch W.M., Vanthaya N.G., Corder W.T., et al.: *Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 1993;12:128-33.
70. Arguedas A., Loaiza C., Herrera M., et al.: *Comparative trial of three days azithromycin versus 10 days of amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion.* Int J Antimicrobiol Agents 1996;6:233-8.
71. McLinn S.: *A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 1996;15(Suppl. 9):S20-3.
72. Khurana C.: *A multicenter, randomized open label comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media among children attending day care or school.* Pediatr Infect Dis J 1996;15(Suppl. 9):S24-9.
73. Arguedas A., Loaiza C., Soley C.: *Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2004;23:108-14.
74. Murray J.L., Emparanza P., Lesinskas K., et al.: *Efficacy and safety of a novel, single dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults.* Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:194-201.
75. Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., et al.: *Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:1040-5.
76. Dagan R.: *The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media.* Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec;30 Suppl 2:S127-30.
77. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E., et al.: *Large dosage amoxicillin/clavulanate compared with azithromycin for the treatment of bacterial acute otitis media in children.* PID J 2005;24:525-532.
78. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J., et al.: *Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 1997;16:463-70.
79. Bottenfield G.W., Burch D.J., Hedrick J.A., et al.: *Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg /day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin®) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant Streptococcus pneumoniae.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:963-8.
80. Arritea A., Arguedas A., Fernandez P., et al.: *High dose azithromycin vs high dose amoxicillin/clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media.* Antimicrobiol Agents Chemother 2003;47:3179-86.

6.1. Definicja

Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych (dawniej ostre zapalenie zatok przynosowych – OZZP) to stan zapalny, o nagłym początku i trwający nie dłużej niż miesiąc, obejmujący jamę nosa oraz zatoki przynosowe. Nazwa *rhinosinusitis* precyzyjniej określa lokalizację zmian niż dawny termin *sinusitis*, ponieważ zmieniona zapalnie śluzówka jamy nosa i zatok obocznych stanowi morfologiczną oraz czynnościową całość. Określenie to rozważano od początku lat 90. jako zwięzłe i bardziej odpowiadające rzeczywistemu rozprzestrzenieniu zmian, ale wprowadzone zostało dopiero w 1999 roku w USA przez Agencję Opieki Zdrowotnej i Polityki Badań Naukowych w czasie opracowywania

dokumentu dotyczącego Diagnostyki i Leczenia Ostrego Bakteryjnego Zapalenia Jamy Nosowej i Zatok (*rhinosinusitis*) [1, 2, 3]. W Polsce jednak powszechnie używany jest termin zapalenie zatok przynosowych, który należy uważać za równoważny z amerykańskim *rhinosinusitis* [4, 5]. Zgodnie z najnowszymi ustaleniami europejskimi, objawy wskazujące na *rhinosinusitis*, a trwające nie dłużej niż 10 dni określa się jako przeziębienie lub ostre wirusowe zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych. Natomiast trwające dłużej niż 10 dni, ale krócej niż 4 tygodnie, lub przebiegające z nasileniem objawów po 5 dniach nazywamy ostrym niewirusowym zapaleniem jamy nosowej i zatok przynosowych [6].

6.2. Patofizjologia

Ostre zapalenie jamy nosowej i zatok przynosowych jest chorobą o złożonej patofizjologii, w której głównymi zaburzeniami są obrzęk zapalny błony śluzowej zatok, zwężenie ujść zatok oraz zmniejszenie aktywności układu śluzowo-rzęskowego [7]. Do czynników ryzyka upośledzających drenaż, a przez to sprzyjających OZZP, zalicza się alergiczny nieżyt nosa, wady anatomiczne przegrody i bocznej ściany nosa, ekspozycję na dym tytoniowy itp. [8]. Pierwotną przyczyną choroby jest zakażenie wirusowe nosogardła. Natomiast alergia i zanieczyszczenie środowiska uznane

są za czynniki sprzyjające rozwojowi OZZP. Wirusy grypy i adenowirusy uszkadzają nabłonek błony śluzowej, podczas gdy rinowirusy i koronawirusy nie powodują zniszczenia nabłonka. Interleukina 1, IL-6 i TNF alfa, jako cytokiny ostrej fazy zapoczątkowują produkcję czynników chemotaktycznych dla neutrofilów (IL-3 oraz IL-8) i poprzedzają wyrzut bradykininy, ale także histaminy i leukotrienów. W przypadku alergicznego podłoża zmian IL-3, IL-4 i IL-5 przyciągają eozynofile do śluzówki jamy nosa [9].

6.3. Etiologia

OZZP zapoczątkowane jest przez zakażenie wirusowe nosogardła, w szczególności przez: rino- i orbiwirusy, wirusy RS, grypy i paragrypy oraz adenowirusy. Zakażenie bakteryjne jest następstwem wirusowego OZZP jedynie w 0,5-2% przypadków [10]. Bakteryjne OZZP jest powodowane w większości przypadków przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* [11, 12]. Pozostałe drobnoustroje są odpowiedzialne za mniej niż 20% zakażeń bakteryjnych i należą do nich beztlenowce, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* oraz paciorkowce inne niż pneumokoki [12]. Etiologia zakażenia może być bardziej zróżnicowana, gdy proces chorobowy przechodzi w przewlekły lub u osób z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego [13]. Charakterystyka głównych drobnoustrojów bakteryjnych powodujących OZZP oraz mechanizmy oporności na antybiotyki zostały omówione w części „Zasady ogólne”.

Charakterystyka głównych drobnoustrojów bakteryjnych powodujących OZZP oraz mechanizmy oporności na antybiotyki zostały omówione w części „Zasady ogólne”.

6.4. Diagnostyka kliniczna

Celem diagnostyki klinicznej jest potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania OZZP i różnicowanie między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym. Do najbardziej czułych i równocześnie najmniej swoistych objawów OZZP należą: wydzielina w nosie

i kaszel, a najbardziej swoistym i najmniej czułym objawem OZZP u pacjentów z objawami kataralnymi jest ból zębów szczękowych (tab. I) [14].

Tabela I. Czułość i swoistość objawów w rozpoznawaniu ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok u pacjentów z wydzieliną w nosie [14]

Objaw	Czułość	Swoistość
Ból zębów szczękowych	18%	93%
Bolesne żucie	13%	84%
Tkliwość zatok	48%	65%
Ośłabienie węchu	56%	64%
Ból twarzy	52%	48%
Kaszel	70%	44%
Kichanie	70%	34%

Na podstawie badań porównujących obraz kliniczny z wynikami badań pomocniczych, takich jak tomografia komputerowa i aspiracja materiału z zatok oszacowano, że objawy najsilniej wskazujące na OZZP to: jednostronny ból twarzy, ból zębów szczęki, jednostronna tkliwość zatoki szczękowej oraz śluzowo-ropny wyciek z nosa [15]. Na podstawie tych badań ustalono, że żaden z wymienionych objawów nie jest wystarczająco czuły, aby stanowić podstawę rozpoznania OZZP. Rozpoznanie opiera się

raczej na stwierdzeniu zespołu objawów, z których najważniejszy jest ropny wyciek z nosa (przez nozdrza przednie lub po tylnej ścianie gardła), któremu towarzyszy niedrożność nosa i ból lub uczucie rozpierania w obrębie twarzy [14, 15, 16]. Bardziej szczegółowy sposób diagnozowania OZZP opiera się na określeniu występowania tzw. dużych i małych objawów (tab. II) [2, 5]. Dla rozpoznania OZZP konieczne jest stwierdzenie 2 dużych objawów lub jednego dużego i dwóch małych.

Tabela II. Objawy OZZP wg Brooka i wsp. [5]

Duże objawy	Małe objawy
Ból/uczucie pełności/ucisk twarzoczaszki	Ból głowy
Zatkanie nosa	Ból zębów szczęki
Wyciek lub zaleganie ropy w nosie	Ból lub uczucie pełności ucha
Ośłabienie lub utrata węchu (dotyczy tylko ostrych stanów)	Kaszel
Nasilenie objawów po wstępnej poprawie	Cuchnący oddech
	Gorączka
	Zmęczenie

Różnicowanie między wirusowym i bakteryjnym OZZP jest utrudnione ze względu na brak objawów swoistych dla poszczególnych etiologii. Rodzaj wydzieliny z nosa, w szczególności jej ropny charakter nie stanowi kryterium różnicującego między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym [17, 18]. Podobnie mało różnicującym objawem jest gorączka [14]. Ponieważ zakażenie bakteryjne prawie zawsze poprzedza infekcja wirusowa, to większe znaczenie różnicujące ma ocena ewolucji zmian. U ok. ¾ chorych objawy infekcji wirusowej ustępują w ciągu 7-10 dni [19]. U dzieci występowanie objawów zakażenia górnych dróg oddechowych dłużej niż 10 dni wskazuje na zakażenie bakteryjne [20,

21]. Różnicowanie między zakażeniem wirusowym i bakteryjnym w okresie krótszym niż 10 dni może odbywać się na podstawie pogorszenia stanu chorego lub nasilenia objawów klinicznych obserwowanych po okresie klinicznej poprawy [22]. OZZP u dzieci, przebiegające jako ciężkie zakażenie mogące sugerować etiologię bakteryjną, jest definiowane jako zły stan kliniczny dziecka, gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ i wycieki z nosa trwające dłużej niż 3-4 dni [17, 23]. Jednakże uznanie przez niektóre towarzystwa naukowe takiego obrazu klinicznego za sugerujące zakażenie bakteryjne nie zostało wystarczająco udowodnione w badaniach klinicznych [24].

Rekomendacja 1

Rozpoznanie ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych stawia się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [AII].

Czas trwania objawów ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych powyżej 10 dni oraz pogorszenie stanu klinicznego po okresie poprawy są najważniejszymi kryteriami różnicującymi zakażenie wirusowe od bakteryjnego [BII].

6.5. Badania dodatkowe

6.5.1. Badania mikrobiologiczne

Punkcja zatok, z pobraniem materiału do badania mikrobiologicznego, pozwala na identyfikację etiologii zakażenia w 34-65% przypadków bakteryjnego OZZP [25]. Ze względu na inwazyjny charakter, punkcja zatok wykonywana jest głównie dla celów naukowych lub w skomplikowanych przypadkach. Obserwuje się znaczną rozbieżność pomiędzy wynikami mikrobiologicznymi uzyskiwanymi z płukania nosogardła w porównaniu z wynikami punkcji zatok [26]. Umieszczenie cewnika w zatokach szczękowych i seryjne pobieranie próbek do badania mikrobiologicznego umożliwia ocenę eradykacji drobnoustroju patogennego po antybiotykoterapii, ale metoda ta jest wykorzystywana jedynie w badaniach naukowych [27]. Podobne wyniki uzyskuje się z posiewu wydzieliny spod małżowiny środkowej pobieranej po endoskopowym uwidocznieniu ujścia zatoki szczękowej. Zgodność wyniku bakteriologicznego tak pobranego materiału z wynikiem posiewu materiału z punkcji zatok oceniono w zakresie 65-85% [28, 29]. Mimo stosowania różnorodnych metod, nie wykazano wpływu wykonywania badań mikrobiologicznych na skuteczność leczenia OZZP [7, 30]. Identyfikacja mikrobiologiczna z wykorzystaniem punkcji zatoki może być rozważana w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, przy wystąpieniu powikłań śródczaszkowych lub w obrębie oczodołu oraz u chorych z niedoborami odporności [7, 26].

6.5.2. Badania obrazowe

Czułość oceny radiologicznej zatok w rozpoznawaniu OZZP wynosi 76% [29]. Jednakże głównym problemem jest niewielka swoistość w różnicowaniu zmian infekcyjnych z innymi zaburzeniami, takimi jak niespecyficzne zgrubienie błazówki czy polip [31]. Uwidocznione w badaniu radiologicznym zgrubienie błazówki może występować również w przebiegu [32]. Wykazano, że u dzieci chorych na OZZP z objawami trwającymi powyżej 10 dni, badanie radiologiczne zatok niewiele wnosi do weryfikacji rozpoznania stawianego na podstawie objawów klinicznych [33].

Tomografia komputerowa wykrywa zmiany w zatokach z większą czułością niż klasyczne zdjęcie radiologiczne, ale badanie wykonane w czasie zwykłego kataru uwidacznia podobne zmiany jak w OZZP, co ogranicza jej zastosowanie do identyfikacji zakażeń bakteryjnych [34]. Nieprawidłowy obraz tomografii komputerowej zatok przynosowych stwierdza się także u 18-67% dzieci bez objawów zakażenia układu oddechowego [35, 31].

Tomografia komputerowa jest przydatna w diagnostyce przewlekłych stanów zapalnych zatok przynosowych [36, 37]. Badanie to, podobnie jak i rezonans magnetyczny, umożliwia identyfikację powikłań wewnątrzczaszkowych oraz w obrębie oczodołu [38].

Rekomendacja 2

W diagnostyce ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych nie zaleca się rutynowego wykonywania badań mikrobiologicznych [EII].

Do rozpoznania ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych nie jest wymagane rutynowe wykonywanie badań obrazowych [EII].

W przypadku podejrzenia wystąpienia powikłań w przebiegu ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych zaleca się wykonanie tomografii komputerowej [BII] oraz pilną konsultację specjalistyczną.

6.6. Leczenie

Leczenie OZZP polega na stosowaniu leków antybakteryjnych, udrażnianiu ujść zatok przynosowych oraz na łagodzeniu objawów.

6.6.1. Antybiotykoterapia

Celem antybiotykoterapii jest eradykacja bakterii z jamy nosa i zatok, przyspieszenie ustępowania objawów oraz zapobieganie

powikłaniom, takim jak przejście procesu w stan przewlekły lub zajęcie sąsiednich struktur.

Skuteczność antybiotyków w porównaniu z placebo w OZZP oceniły 3 metaanalizy:

- metaanaliza 27 badań u dorosłych, dotycząca porównania amoksycyliny z placebo i z antybiotykami o szerszym spektrum działania, wykazała samoistne wyleczenia u 69% chorych;

antybiotyk zmniejszał o ok. 50% ryzyko nieuzyskania wyleczenia; nie wykazano przewagi antybiotyków o szerszym spektrum działania nad amoksycyliną [39];

- metaanaliza Cochrane (49 badań) dotyczyła osób powyżej 12 roku życia i wykazała umiarkowaną przewagę antybiotykoterapii nad placebo, która była równoważona działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem antybiotyku; nie wykazano przewagi innych antybiotyków nad amoksycyliną [40];
- metaanaliza 13 badań u dorosłych wykazała poprawę u 70% nieleczonych antybiotykami; antybiotyk zwiększał szansę na wyleczenie lub poprawę o ok. 14%, a różnica w stosunku do placebo zauważalna była jedynie między 7 a 12 dniem choroby, pozostając bez wpływu na pełne wyleczenie w 14-15 dniu choroby [41].

Badania nad skutecznością antybiotyków w OZZP u dzieci nie były osobno wyszczególniane w wymienionych metaanalizach.

Badanie z randomizacją Garbutta i wsp., porównujące antybiotyk z placebo u dzieci jest o tyle przydatne, że prowadzone było tylko u chorych, u których czas objawów przekraczał 10 dni i spełniał kryteria bakteryjnego OZZP [42]. W badaniu nie wykazano przewagi antybiotyku (amoksycyлина lub amoksycyлина z klawulanianem) nad placebo. Jednakże z badania wyłączono dzieci z objawami cięższego zakażenia.

Metaanaliza oceniająca skuteczność antybiotyków vs placebo w leczeniu dzieci chorych na OZZP trwające dłużej niż 10 dni wykazała umiarkowaną przewagę antybiotyków stosowanych przez 10 dni [43].

Porównanie przewagi antybiotyku nad placebo określane jako wzrost częstości wyleczeń vs ryzyko działań niepożądanych wykazuje ich zrównoważenie w bakteryjnym OZZP o przebiegu innym niż ciężkie [43].

Rekomendacja 3

U chorych z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych, trwającym krócej niż 7-10 dni, można zastosować strategię czujnej obserwacji i wyczekiwania bez stosowania antybiotyku [BII].

Stosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu jamy nosowej i zatok przynosowych jest zalecane w następujących sytuacjach:

- **ciężki przebieg zakażenia określony intensywnością bólu twarzoczaszki oraz gorączką powyżej 39°C [AIII];**
- **brak poprawy po 7-10 dniach [BII];**
- **objawy pogorszenia po wstępnej poprawie klinicznej [BIII];**
- **wystąpienie powikłań [AII].**

Antybiotyk stosowany w OZZP powinien być skuteczny wobec *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Uwzględniając profil lekooporności tych drobnoustrojów w Polsce [patrz: „Zasady ogólne”] lekiem z wyboru powinna być amoksycyлина. Za jej skutecznością przemawia wysoka aktywność wobec pneumokoków, w tym również szczepów o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, stosunkowo rzadkie występowanie w Polsce szczepów *H. influenzae* produkujących beta-laktamazy oraz wykazana skuteczność porównywalna z antybiotykami o szerszym spektrum działania [39, 40, 44, 45].

Wątpliwości budzi kwestia dawkowania amoksycyliny przy zależności od dawki skuteczności wobec pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Brak jest aktualnie badań porównujących skuteczność leczenia OZZP w zależności od wielkości dawki amoksycyliny, jak również nierozstrzygnięty pozostaje problem, czy zalecenia dotyczące dawkowania można przenosić z wyników badań nad innymi zakażeniami układu oddechowego. W leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego, aby przełamać zmniejszoną wrażliwość pneumokoków na penicylinę, konieczne jest stosowanie wyższej dawki amoksycyliny, tj. 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [46, 47]. Natomiast w grupie dzieci w wieku między 2 m. ż. a 5 r. ż. chorych na zapalenie płuc inne niż ciężkie, nie stwierdzono różnic w skuteczności amoksycyliny w dawce 45 mg/kg/dobę w porównaniu z 90 mg/kg/

dobę [48]. Wykazano również istotny statystycznie wzrost ryzyka nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę, jeśli dawka amoksycyliny była mniejsza [49].

Przy wyborze dawkowania leku należy uwzględnić czynniki ryzyka zakażenia pneumokokami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, do których zaliczane są wcześniejsza antybiotykoterapia (w ciągu ostatnich kilku miesięcy), uczęszczanie do żłobka lub przedszkola i przewlekłe schorzenia układu oddechowego [50, 51].

Czas stosowania antybiotyków w OZZP nie został poddany badaniom porównawczym, ale w większości badań wynosił 10 dni [39, 40, 41].

Rekomendacja 4

Antybiotykiem z wyboru w leczeniu bakteryjnego ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych jest amoksycylina [AII].

Zaleca się stosownie amoksycyliny przez 5-7 dni w wysokich dawkach:

- **dorośli 2 x 1500-2000 mg lub 3 x 1 g;**
- **dzieci 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BIII].**

6.6.2. Antybiotykoterapia skorygowana

Konieczność korekty leczenia podstawowego dotyczy następujących sytuacji:

- niepowodzenie leczenia I rzutu,
- nawrót ostrego zapalenia zatok,
- nawrotowe ostre zapalenie zatok,
- ostre zakażenie nałożone na przewlekłe zapalenie zatok,
- alergia na beta-laktamy i inne formy nietolerancji.

Niepowodzenie leczenia pierwszego rzutu w OZZP rozpoznaje się, gdy w ciągu 7 dni od wystąpienia zakażenia bakteryjnego i zastosowania antybiotyku nie stwierdza się ustępowania objawów. Zastosowanie kryterium 7 dni wynika z umiarkowanego wpływu antybiotykoterapii na przebieg zakażenia między 3 i 5 dniem, który staje się wyraźny dopiero między 7 a 10 dniem leczenia [41]. Skrócenie czasu potrzebnego do oceny skuteczności antybiotyku poniżej 7 dni prowadzi do przedwczesnej identyfikacji nieskuteczności antybiotyku I rzutu. Należy również zwrócić uwagę, że okres 7 dni to czas, w którym objawy powinny zacząć ustępować, a nie okres potrzebny na pełne wyleczenie.

Przyczyną braku reakcji na antybiotyk I rzutu może być zakażenie szczepem opornym, wystąpienie powikłań zakażenia lub niebakteryjna przyczyna dolegliwości. Postępowanie przy niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu w OZZP nie było przedmiotem badań klinicznych umożliwiających wybór właściwego sposobu działania, któremu można przyporządkować kategorię zaleceń. Drobnoustroje odporne na amoksycylinę, które mogą powodować OZZP to pneumokoki wysoce odporne na penicylinę, *H. influenzae* produkujący beta-laktamazy, *S. aureus* oraz bakterie beztlenowe. Należy wówczas rozważyć podanie amoksycyliny z klawulanianem, cefuroksymu lub fluorochinolonów przeciw-pneumokokowych (moksyflokscyna i lewoflokscyna). Zaletą amoksycyliny z klawulanianem jest działanie wobec pneumokoków, beztlenowców i gronkowca złocistego metacyklinowrażliwego. Lek ten może być zastosowany u osób leczonych antybiotykiem, a w szczególności amoksycyliną w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz w przypadku niepowodzenia leczenia amoksycyliną lub wczesnego nawrotu OZZP. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym u dzieci o masie ciała poniżej 35-40 kg należy stosować

w dawce 90 mg/6,4 mg/kg/dobę, a u dzieci starszych i dorosłych w dużej dawce 1600-2000 mg/100-125 mg co 12 godz. przez 10 dni [52, 53, 54].

Nawrót OZZP jest definiowany, jako wystąpienie kolejnego epizodu zakażenia po okresie co najmniej 10 dni bez objawów. Nawrotowe OZZP jest określane, jako co najmniej trzy epizody ostrego zakażenia w ciągu roku występujące po okresach wolnych od objawów [1, 2, 55]. Przyczyn nawracającego OZZP należy upatrywać w:

- zaburzeniach miejscowych: mechaniczne zwężenie ujść zatok, upośledzenie sprawności układu śluzowo-rzęskowego;
- zakażeniu drobnoustrojem opornym na antybiotyki, w tym w zakażeniu grzybiczym;
- chorobach układowych, takich jak niedobory odporności, ziarniniakowatość Wegenera, niedoczynność tarczycy, mukowiscydoza itp.

Postępowanie w nawracającej postaci OZZP obejmuje wykonanie badań obrazowych, inwazyjne pobranie materiału do badań mikrobiologicznych, ocenę alergologiczną, identyfikację niedoborów odporności i schorzeń układowych.

Wystąpienie reakcji uczuleniowej na amoksycylinę, innej niż typu I, jest wskazaniem do zastosowania cefalosporyn, głównie cefuroksymu u dzieci w dawce 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni, a u dorosłych 2 x 250-500 mg/dobę. U dorosłych z alergią natychmiastową na antybiotyki beta-laktamowe mogą być stosowane fluorochinolony przeciw-pneumokokowe. Moksyflokscyna stosowana jest w dawkach 400 mg/dobę, a lewoflokscyna 500 mg/dobę przez 5-10 dni. Skuteczność stosowania lewoflokscyny przez 5 dni udowodniono w badaniach, w których wykorzystano technikę seryjnych aspiracji materiału z wnętrza zatoki szczękowej [56, 57]. U chorych z natychmiastową reakcją uczuleniową na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy zaleca się stosowanie makrolidu działającego na *H. influenzae*, np. klarytromycyny w dawce u dzieci 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych, a u dorosłych 2 x 500 mg na dobę przez 10 dni lub azytromycyny u dzieci 10 mg/kg w jednej dawce dobowej przez 3 dni; u dorosłych 500 mg w jednej dawce dobowej przez 3 dni.

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych należy stosować:

- amoksycylinę z klawulanianem, w szczególności gdy uprzednie leczenie amoksycyliną było nieskuteczne, tak aby dawka amoksycyliny u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni, a u dorosłych tak, aby dawka amoksycyliny wynosiła 2000 mg podawanej co 12 godz. przez 10 dni [BII];
- w reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny:
 - cefuroksym; u dorosłych 2 x 250-500 mg/dobę, a u dzieci 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BIII].
- w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe:
 - klarytromycynę: u dorosłych 2 x 500 mg na dobę, a u dzieci 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BII];
 - azytromycynę: u dorosłych 500 mg, a u dzieci 10 mg/kg w jednej dawce dobowej przez 3 dni [BII].

6.7. Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów

Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) donosowo teoretycznie może wpływać na ograniczenie procesu zapalnego, zmniejszać obrzęk błony śluzowej nosa i ułatwiać drenaż wydzieliny. Skuteczność kliniczna GKS w OZZP była oceniana w następujących badaniach:

- metaanaliza Cochrane oparta na 4 badaniach kontrolowanych z randomizacją, objęła łącznie 1943 chorych, zarówno dorosłych jak i dzieci. Leki podawano wziewnie przez 21 dni: flutikazon dwa razy dziennie (łącznie 200 µg/dobę), mometazon dwa razy dziennie (łącznie 400 lub 800 µg/dobę), budesonid dwa razy dziennie w dawce 100 µg. W jednym badaniu porównywano z placebo dwie dawki mometazonu 200 i 400 µg podawanego przez 15 dni. Ustąpienie objawów lub wyraźną poprawę stwierdzono po 15 i 21 dniach leczenia u 66,4% pacjentów w grupie placebo i u 73% pacjentów leczonych GKS. Wykazano istotną statystycznie przewagę mometazonu podawanego w dawce dobowej 400 µg nad dawką 200 µg. Konieczność odstawienia leku ze względu na działania niepożądane stwierdzano u 1-3% pacjentów. Poddane analizie badania różniły się kryteriami rozpoznania OZZP: w dwóch zastosowano wyłącznie kryteria kliniczne, a w dwóch kryteria kliniczno-radiologiczne; jedno badanie dotyczyło chorych z nawrotowym i przewlekłym *rhinosinusitis*, ale nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nawrotów w obu grupach. Stwierdzono umiarkowaną poprawę po stosowaniu GKS, jednakże ze względu na małą liczbę badań wyniki wymagają jeszcze potwierdzenia [61].
- badanie z randomizacją i podwójnie ślełą próbą objęło 240 dorosłych z OZZP, którym podawano budesonid w dawce 200 µg na dobę do każdego z nozdrzy, z lub bez amoksycyliny. Nie wykazano przewagi GKS nad placebo w ustępowaniu objawów zakażenia [62];
- opracowanie o charakterze metaanalizy obejmującej 8 badań z randomizacją i podwójnie ślełą próbą wykazało umiarkowanie korzystny wpływ GKS na objawy *rhinosinusitis* zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z antybiotykoterapią [63].

Rekomendacja 6

Ze względu na brak jednoznacznych wyników badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania glikokortykosterydów wziewnie w ostrym zapaleniu jamy nosowej i zatok przynosowych.

Piśmiennictwo

1. Kennedy D.: „Sinusitis” or „Rhinosinusitis”? Say he experts: That is good question. Symposia Monitor Daroien, Conn., Health Communication 1993.
2. Lanza D., Kennedy D.: *Adult rhinosinusitis defined*. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:S1-7.
3. AHCPR. *Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis*. Rockville, MD Agency for Health Care Policy and Research 1999.
4. Krzeski A.: *Zapalenie zatok przynosowych*. Magazyn Otolaryngol Wyd. specjalne, wrzesień 2003.
5. Brook J., Gooch III W., Jenkins S., et al.: *Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:2-20.
6. Fokkens W., Lund V., Mullol J.: *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group*. Rhinol 2007;20(Suppl.):1-136.
7. Wald E. Sinusitis. In: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Long S., Pickering C., Prober G. eds. Churchill Livingstone, New York 2003 pp. 205-200.
8. Kakish K., Mahafza T., Batieha A., et al.: *Clinical sinusitis in children attending primary care centers*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:1071-4.
9. Rudack C., Hauser U., Wagenmann M., et al.: *Cytokine patterns in various form of sinusitis*. Laryngorhinootologie 1998;77:34-7.
10. Gwaltney J.: *Acute community acquired sinusitis*. Clin Infect Dis J 1996;23:1209-23.
11. Jousimies-Somer H., Savolainen S., Ylikoski J.: *Bacteriological findings of acute maxillary sinusitis in young adults*. J Clin Microbiol 1988;26:1919-25.
12. Gwaltney J., Scheld W., Sande M., et al.: *The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with community acquired sinusitis*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:457-61.
13. Brook I.: *Bacteriological features of chronic sinusitis in children*. JAMA 1981;246:967-9.
14. Williams J., Simel D., Roberts L., et al.: *Clinical evaluation for sinusitis: making the diagnosis by history and physical examination*. Ann Intern Med J 1992;117:705-10.
15. Hansen J., Schmidt H., Roseburg J., et al.: *Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population*. BMJ 1995;311:233-6.
16. Axelsson A., Runze U.: *Comparison of subjective and radiological findings during the course of acute maxillary sinusitis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983;92:75-7.
17. Fireman P.: *Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on the history and physical examination*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:433-6.
18. Williams J., Simel D.: *Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination*. JAMA 1993;270:1242-6.
19. Gwaltney J., Hendley J., Simon G., et al.: *Rhinovirus infections in an industrial population. Characteristic of illness and antibody response*. JAMA 1967;202:494-500.
20. Wald E., Guerra N., Byers C.: *Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications*. Pediatrics 1991;87:129-33.
21. Ueda D., Yoto Y.: *The ten-day mark as a practical diagnosis approach for acute paranasal sinusitis in children*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:576-9.
22. Lindbaek M., Hjordhal P., Johnsen U.: *Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care*. Fam Med 1996;28:183-8.

23. Wald E.: *Sinusitis*. *Pediatr Ann* 1998;27:811-18.
24. *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement*. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
25. Engels E., Terrin N., Barza M., et al.: *Metaanalysis of diagnostic test for acute sinusitis*. *J Clin Epidemiol* 2000;53:852-62.
26. Wald E., Milmo G., Bowen A., et al.: *Acute maxillary sinusitis in children*. *N Engl J Med* 1981;304:749-54.
27. Jones P., van Warr S., et al.: *Serial sinus aspirate sampling (SSAS): a novel technique for evaluating antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis (AMS)*. Presentation A-34 presented at 43rd ICAAC September 14-17 2003 Chicago.
28. Savolainen S., Ylikoski J., Jousimies-Somer H.: *Predictive value of nasal bacterial culture for etiological agents in maxillary sinusitis*. *Rhinology* 1987;25:49-55.
29. De Bock G., Houwing-Duistermaat J., Springer M., et al.: *Sensitivity and specificity of diagnostic tests in acute maxillary sinusitis determined by maximum likelihood in the absence of an external standard*. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1343-52.
30. Benninger M., Appelbaum P., Denneny J., et al.: *Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis. The case for pursuing alternative culture methods*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:7-12.
31. Varonen H., Makela M., Savolainen S., et al.: *Comparison of ultrasound, radiography and clinical examination in the diagnosis of acute maxillary sinusitis: a systematic review*. *J Clin Epidemiol* 2000;53:940-8.
32. Glasier C., Mallory G., Steele R.: *Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants*. *J Pediatr* 1989;114:45-50.
33. Wald E., Chiponis D., Ledesma-Medina J.: *Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double blind, placebo controlled trial*. *Pediatrics* 1986;77:795-800.
34. Gwaltney J., Philips C., Miller R., et al.: *Computed tomography study of the common cold*. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
35. Glasier C., Ascher D., Williams K.: *Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation*. *Am J Neuroradiol* 1986;7:861-4.
36. Vazquez E., Creixell S., Carreno J., et al.: *Complicated acute pediatric bacterial sinusitis: imaging updated approach*. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004;33:127-45.
37. Oxford L., McClay J.: *Complications of acute sinusitis in children*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:32-37.
38. Eustis H., Mafee M., Walton C., et al.: *MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis*. *Radiol Clin North Am* 1998;36:1165-83.
39. Ferranti S., Ioannidis J., Lau J., et al.: *Are amoxicillin and foliate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis*. *BMJ* 1998;317:632-7.
40. Williams Jr J., Aguillar C., Cornell J., et al.: *Antibiotics for acute maxillary sinusitis*. *The Cochrane Database System Rev* 2003 Issue 2; Art. CD000243 Doi 10.1002 /14651858.
41. Rosenfeld R., Singer M., Jones S.: *Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(Suppl. 3):S32-S45.
42. Garbutt J., Goldstein M., Gellman E., et al.: *A randomized placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis*. *Pediatrics* 2001;107:619-625.
43. Morris P.S., Leach A.J.: *WITHDRAWN: Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD001094.
44. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczyńska A.: *Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego 2006.
45. Van Buchen F., Knottnerus J., Schrijnemaekers V., et al.: *Primary care-based randomised placebo controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis*. *Lancet* 1997;349(9053):683-7.
46. Piglansky L., Leibovitz E., Raiz S.: *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:405-12.
47. Seikel K., Shelton S., McCracken G., et al.: *Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosage in children with acute otitis media*. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:710-11.
48. Hazir T., Qazi S., Nisar Y., et al.: *Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-sever pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomized controlled trial in Pakistan*. *Arch Dis Child* 2007;92:291-97.
49. Schrag S., Pena C., Fernandez J., et al.: *Effect of short course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage*. *JAMA* 2001;286:49-56.
50. Nasrin D., Collington P., Roberts L., et al.: *Effect of beta-lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study*. *BMJ* 2002;324:1-4.
51. Yagupsky P., Porat N., Fraser D., et al.: *Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel*. *J Infect Dis* 1998;177:1003-12.
52. Bennir M.: *Amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets: a new antimicrobial for the treatment of acute bacterial sinusitis and community – acquired pneumonia*. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1839-1846.
53. White A., Kaye C., Poupard J., et al.: *Augmentin (Amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent*. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl. 1):i3-i20.
54. Anon J., Ferguson B., Twynholm M., et al.: *Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in acute bacterial rhinosinusitis caused by Streptococcus pneumoniae, including penicillin-resistant strains*. *Ear Nose Throat J* 2006;85:500-4.
55. *International Rhinosinusitis Advisory Board*. *Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management*. *Ear Nose Throat J* 1997;76(Suppl. 12):1-22.
56. Poole M., Anon J., Paglia M., et al.: *A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2006;134:10-17.
57. Anon J., Paglia M., Xiang J., et al.: *Serial sinus aspirate samples during high-dose, short course levofloxacin treatment of acute maxillary sinusitis*. *Diagn Microbiol Infect Dis J* 2007;57:105-107.
58. Pukander J., Jero J., Kaprio E., et al.: *Clarithromycin vs. amoxicillin suspension in the treatment of pediatric patients with acute otitis media*. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl. 3):s118-21.
59. Goch W., Vanthaya N., Corder W., et al.: *Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children*. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl. 3):128-33.
60. Murray J., Emparanza P., Lesinskas K., et al.: *Efficacy and safety of a novel, single dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:194-201.
61. Zalmanovici A., Yappe J.: *Steroids for acute sinusitis*. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005149. DOI: 10.1002/14651858.
62. Williamson I., Rumsby K., Bengt S.: *Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis a randomized controlled trial*. *JAMA* 2007;298:2487-96.
63. Lund V.J.: *Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation?* *Medscape J Med* 2008;10:105.

7.1. Definicja

Ostre zapalenie oskrzeli (OZO) to zakażenie układu oddechowego, którego dominującym objawem jest kaszel, suchy lub z odkrztuszaniem wydzieliny, trwający nie dłużej niż 3 tygodnie, któremu mogą towarzyszyć objawy osłuchowe, takie jak furczenia, świsty lub rżenia [1, 2, 3].

7.2. Epidemiologia

Szczyt zachorowań na OZO przypada na wiek szkolny. Co najmniej jeden epizod zapalenia oskrzeli występuje u 1/5 - 1/3 ogółu dzieci pomiędzy 9 a 15 rokiem życia [6]. Na OZO każdego roku choruje ok. 5% dorosłej populacji, głównie w miesiącach zimowych i jesiennych [7].

Na *bronchiolitis* chorują głównie dzieci poniżej 2 roku życia. Epidemiologia *bronchiolitis* jest związana z rozpowszechnieniem głównie wirusa RS, ale także wirusów paragrypy, grypy, meta-

Ostre zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*) jest to ostry proces zapalny w obrębie oskrzelików, przebiegający z gorączką, katarrem, kaszlem oraz wydłużonym, świszczącym wydechem [4, 5].

pneumowirusów i rinowirusów, a szczyt zachorowań przypada na późną jesień i wczesną wiosnę [6, 8, 9, 10, 11]. Do 2 roku życia 90% dzieci ulega zakażeniu wirusem RS, z czego prawie połowa ma objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych [12, 13, 14].

Około 2-3% dzieci chorych na *bronchiolitis* wymaga leczenia w szpitalu, a zakażenie to jest przyczyną ok. 17-20% wszystkich hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym [15].

7.3. Etiologia

Przyczyną OZO, w szczególności u dzieci, są wirus RS i wirusy grypy, ale także adenowirusy, wirusy paragrypy, metapneumowirusy, a nawet rinowirusy, torujące drogę innym wirusom [7, 8, 9].

Bronchiolitis wywołuje przede wszystkim RSV (50-80% zakażeń) oraz ludzki metapneumowirus, szczególnie u niemowląt do 6 miesiąca życia, a później ważną rolę odgrywają wirusy grypy i paragrypy [7, 8, 9, 10, 11, 16]. Zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu. W dwóch badaniach prowadzonych w grupie dzieci z zakażeniem RSV leczonych w szpitalu, zakażenie bakteryjne stwierdzono u 2% [17, 18] i u 2,2% dzieci hospitalizowanych z rozpoznaniem *bronchiolitis* [19]. Najczęściej stwierdzanym zakażeniem bakteryjnym towarzyszącym *bronchiolitis* jest ostre zapalenie ucha środkowego [20].

Ostre zapalenie oskrzeli może być także spowodowane zaka-

żeniem drobnoustrojami atypowymi, takimi jak *Chlamydophila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, są one jednak przyczyną nie więcej niż 1% przypadków OZO przebiegających z kaszlem trwającym dłużej niż 5 dni [21, 22]. Przyczyną OZO z przewlekającym się kaszlem może być krztusiec. Może on wystąpić u dorosłego, który był szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień do 2 r. ż. i u każdego dziecka, które z różnych powodów miało odłożone lub niekompletne szczepienia przeciwko krztuścowi [2, 3, 23]. W szczepionej populacji dorosłych krztusiec jest przyczyną OZO z kaszlem trwającym dłużej niż 3 tygodnie u 6-20% chorych [24, 25]. Nie ma dowodów na to, że OZO i *bronchiolitis* może być powodowane przez drobnoustroje, takie jak *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, a ich wyhodowanie u chorych na te choroby z reguły oznacza jedynie kolonizację [26].

7.4. Objawy kliniczne i rozpoznanie

Kaszel z odkrztuszaniem śluzowej lub śluzowo-ropnej wydzieliny trwający nie dłużej niż 3 tygodnie przez długi okres czasu stanowił kryterium kliniczne wystarczające do rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli [1, 2, 3]. Jednakże przyjmowane kryterium trwania objawów nie dłużej niż 3 tygodnie podlega aktualnie rewizji, gdyż u 2672 chorych na OZO wykazano, że u prawie 66% z nich kaszel utrzymywał się powyżej 15 dni, u 46% powyżej 20 dni, a średni czas trwania kaszlu wynosił aż 24 dni [25]. Przedłużający się po OZO nieproduktywny kaszel często spowodowany jest poinfekcyjną nadreaktywnością oskrzeli. Nieswoiste bodźce, takie jak zimne, ciepłe, wilgotne lub zanieczyszczone powietrze powodują napady suchego kaszlu. Nie jest to wyrazem utrzymującego się zakażenia, lecz powolnej regeneracji uszkodzonych przez

drobnoustroje struktur. Poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli stopniowo ustępuje, ale może być stwierdzana nawet przez kilka miesięcy.

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przeziębienie, zapalenie płuc, zaostrzenie astmy lub przewlekłe zapalenie oskrzeli. Ponieważ kaszel występuje również u zdecydowanej większości chorych na przeziębienie, różnicowanie tych chorób w początkowym okresie jest dość trudne [27]. W grupie pacjentów, u których lekarze rodzinni na podstawie kryteriów klinicznych rozpoznawali ostre zapalenie oskrzeli trwające dłużej niż 2 tygodnie, aż 37% chorowało na astmę [28]. Do najważniejszych czynników wskazujących na astmę i różnicujących z OZO należały: płeć żeńska, aktualnie stwierdzane świsty

(iloraz szans – OR = 4,0), wystąpienie w ciągu ostatniego roku objawów wywołanych przez alergen (OR=5,2), albo napadu duszności (OR=3,2). W badaniu prospektywnym u 138 chorych na OZO u 1/3 z nich po okresie 3 lat wykazano objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli lub astmy [29].

W różnicowaniu OZO z zapaleniem płuc za najważniejsze uważa się niestwierdzenie takich objawów jak: tachykardia >100/min, tachypnoe >24/min, temperatura ciała >38°C, splątanie, ogniskowe zmiany osłuchowe [30]. Niestwierdzenie tych objawów zwalnia lekarza, w większości przypadków, od dalszej diagnostyki i pozwala rozpoznać OZO, ale w przypadkach wątpliwych należy zawsze wykonać zdjęcie rtg klatki piersiowej. Również u chorych w podeszłym wieku, gdyż u nich objawy kliniczne typowe dla zapalenia płuc występują zdecydowanie rzadziej i są słabiej wyrażone [31]. Pojawienie się ropnej płwociny nie jest równoznaczne z nadkażeniem bakteryjnym, jak również nie wskazuje na rozpoznanie zapalenia płuc [32].

Ryzyko zakażenia wirusem grypy w kontakcie domowym waha się w przedziale 20-40%, a do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej lub bezpośredniego kontaktu z wydzieliną z dróg oddechowych osoby chorej [33, 34, 35, 36]. Chory na grypę powinien być poddany izolacji kontaktowej w środowisku szpitalnym oraz w otoczeniu osób szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy [37, 38].

Okres inkubacji grypy wynosi 1-4 dni, a okres zakaźności waha się od 1 doby przed wystąpieniem objawów do ok. 5-10 dni od ich początku i wyraźnie ulega zmniejszeniu począwszy od 3 dnia trwania choroby [39, 40, 41]. Okres zakaźności u małych dzieci może ulec wydłużeniu do ponad 10 dni, a u osób z niedoborami odporności do kilku tygodni [42, 43]. Szczyt objawów przypada na 2-3 dobę od ich początku, objawy ogólne ustępują z reguły między 3 a 6 dniem choroby, a objawy oddechowe między 5-10 dniem [41]. U małych dzieci objawom zakażenia grypą może

towarzyszyć zapalenie ucha środkowego i wymioty [44]. W niektórych przypadkach grypa może przebiegać pod postacią zapalenia płuc, w szczególności u osób starszych oraz z niewydolnością układu krążenia. Obraz kliniczny grypowego zapalenia płuc nie różni się od zakażenia bakteryjnego (wyjątkiem jest nie występowanie leukocytozy) [45, 46].

Wykazano, że u chorych na grypowe zapalenie płuc obraz radiologiczny najczęściej ma postać obustronnego rozsianego zapalenia pęcherzykowo-śródmiąższowego (52%) lub płatowego zagęszczenia (35%) [47]. Zakażenie wirusem grypy powikłane zapaleniem płuc może mieć ciężki przebieg i wymagać leczenia w oddziale intensywnej terapii [48].

Zakażenie wirusem grypy może mieć ciężki przebieg u małych dzieci, osób starszych oraz chorujących na przewlekłe schorzenia układu krążenia. W okresie sezonowego występowania grypy pojawienie się ostrych objawów zakażenia dróg oddechowych z kaszlem i wysoką gorączką cechuje się ponad 70% pozytywną wartością predykcyjną w rozpoznawaniu grypy [49]. Wykazano około 75% pozytywną wartość predykcyjną dla obrazu klinicznego w rozpoznaniu grypy, gdy w okresie epidemicznego zachorowań stwierdzany jest ostry epizod gorączki, kaszel, ból głowy u chorego, który nie był szczepiony na grypę [50]. Okres zwiększonej zachorowalności na grypę trwa w Polsce od stycznia do kwietnia [51].

U osób starszych pozytywna wartość predykcyjna przedstawionego wyżej obrazu klinicznego wynosi jedynie 30% i u tych chorych rzadziej występują objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, a dominować może jedynie wysoka gorączka lub zaburzenia świadomości [52]. Podobnie u pacjentów, u których dochodzi do zachorowania na grypę w szpitalu, czułość kombinacji objawów w rozpoznawaniu grypy jest bardzo niska i nie przekracza 40% [53]. Diagnostyka różnicowa grypy z przeziębieniem przedstawia tabela 1 [54, 55, 56].

Tabela 1. Różnicowanie między przeziębieniem i grypą na podstawie obrazu klinicznego [54, 55, 56].

Objawy	Grypa	Przeziębienie
Początek	Nagły	Bardziej stopniowy
Gorączka	Często: 37,7- 40°C	Rzadko lub podwyższenie o 0,5°C
Bóle mięśniowe	Często, silne	Rzadko
Bóle stawowe	Często, silne	Rzadko
Brak łaknienia	Często	Rzadko
Ból głowy	Często, silny	Rzadko
Kaszel	Często, silny	Umiarkowany
Oslabienie, męczliwość	Bardziej dotkliwe i dłużej trwające (2-3 tygodnie)	Umiarkowane
Ból/dyskomfort w okolicy klatki piersiowej	Często, intensywny	Umiarkowany
Zapalenie gardła	Rzadko	Często
Kichanie	Rzadko	Często
Zatkany nos	Rzadko	Często

Rekomendacja 1

Ostre zapalenie oskrzeli rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych, przede wszystkim kaszlu, któremu mogą towarzyszyć firczenia i świsty [BII].

Przy podejrzeniu ostrego zapalenia oskrzeli i niestwierdzeniu objawów, takich jak tachykardia powyżej 100/min., tachypnoe powyżej 24/min., temperatura ciała powyżej 38°C i ogniskowe zmiany osłuchowe, dalsza diagnostyka nie jest konieczna [DII].

U pacjentów powyżej 75 roku życia, ze względu na częsty brak objawów klinicznych typowych dla zapalenia płuc, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej w celu różnicowania ostrego zapalenia oskrzeli z zapaleniem płuc [CII].

U chorych z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stwierdza się świsty, występowanie w ciągu ostatniego roku napadów duszności lub objawów związanych z ekspozycją na alergenów, zaleca się wdrożenie diagnostyki w kierunku astmy [BII].

Rozpoznanie zakażenia wirusem grypy może być postawione na podstawie badania klinicznego w okresie epidemicznego wzrostu zachorowań przy wystąpieniu wysokiej gorączki, kaszlu i bólu głowy [BII]. Rekomendacja nie dotyczy osób w podeszłym wieku i chorych, u których objawy wystąpiły podczas hospitalizacji [EII].

Rozpoznanie *bronchiolitis* stawia się klinicznie u dzieci z zakażeniem dróg oddechowych, u których po raz pierwszy w życiu pojawił się epizod świstów [57]. W badaniu przedmiotowym stwierdza się świszczący wydech, tachypnoe (powyżej 50/min do 3 m. ż., powyżej 40/min. do 6 m. ż. i powyżej 30/min. u dzieci starszych), wzmożony wysiłek oddechowy w postaci wciągania międzyżebry, stękanie i poruszanie skrzydełkami nosa. Osłuchowo słyszalne jest wydłużenie fazy wydechowej, firczenia, a czasem także zmiany trudne do odróżnienia od trzeszczeń, dawniej określane jako drobne rżenia. Objawom tym może towarzyszyć gorączka.

Ostre zapalenie oskrzelików najczęściej bywa wywołane przez RSV, który jest dominującą przyczyną *bronchiolitis* do 6 m. ż., ale objawy kliniczne są takie same jak przy zakażeniu wywołanym przez wirusy grypy, metapneumowirusy i rinowirusy [6, 7, 8, 9].

Objawy kliniczne wskazujące na ciężki przebieg zapalenia oskrzelików u dziecka i konieczność hospitalizacji to przede wszystkim pobudzenie oraz epizody bezdechu będące oznakami niedotlenienia [58, 59]. Przyspieszenie oddechu powyżej 60/min., wciąganie podżebrzy, niedotlenienie ($\text{SaO}_2 < 92\%$), wiek poniżej 12 m. ż., a szczególnie poniżej 3 m. ż., jak również trudności w karmieniu i pojeniu dziecka są uznanymi czynnikami zagrażającej niewydolności oddechowej [58, 60]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka, które mogą wpływać na decyzję o hospitalizacji są współistniejące choroby, np. dysplazja oskrzelowo-płucna, wady serca, mukowiscydoza a także wcześniactwo poniżej 32 tygodnia życia i złe warunki ekonomiczne rodziny [60, 61].

Objawy *bronchiolitis* utrzymują się średnio przez 12 dni, jednakże po 21 dniach nadal stwierdza się u 18% chorych, a u 10% mogą utrzymywać się przez 4 tygodnie [62].

Częstość hospitalizacji dzieci chorych na *bronchiolitis* przyjmowanych w oddziale ratunkowym jest bardzo zmienna i waha się w przedziale 25-37% i zależy głównie od rodzaju szpitala i doświadczenia lekarza oraz stosowania pulsoksymetrii [63, 64]. W grupie chorych na *bronchiolitis* zgłaszających się do oddziału ratunkowego najlepszymi parametrami pozwalającymi na ocenę możliwości leczenia ambulatoryjnego jest liczba oddechów na minutę oraz saturacja hemoglobiny tlenem powyżej 94% i w mniejszym stopniu wiek powyżej 2 miesiąca życia oraz nieobserwowanie wciągania międzyżebry [65]. U około 3-9% dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* dochodzi do niewydolności oddechowej wymagającej intubacji i mechanicznej wentylacji, która występuje zdecydowanie częściej u dzieci z wrodzonymi wadami serca i przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego (17-25%), a także z niedoborami odporności (14%) [66]. Śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* jest bardzo mała i w jednym z badań wynosiła 5 zgonów na 6258 hospitalizowanych poniżej 2 roku życia [67], wzrastając do 4% u dzieci z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [68]. Średni czas hospitalizacji dzieci z *bronchiolitis* poniżej 2 roku życia wynosi 3,3 dni, a ryzyko ponownego przyjęcia w ciągu 1 miesiąca od wypisu ok. 4% [67, 69].

Rekomendacja 2

Ostre zapalenie oskrzelików rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych świadczących o zwężeniu dróg oddechowych w postaci duszności wydechowej, świstów, rżeń oraz niedotlenienia, pojawiających się w przebiegu zakażenia układu oddechowego u dzieci do 2 roku życia [BII].

7.5. Badania dodatkowe

W OZO wykonywanie badań dodatkowych tj. rtg klatki piersiowej jest uzasadnione głównie wtedy, gdy rozpoznanie jest niepewne i konieczne jest różnicowanie z innymi chorobami, jak np. z zapaleniem płuc [30]. Wykonanie badań diagnostycznych w kierunku krztuśca, należy wykonać w przypadku kaszlu trwającego powyżej 3 tygodni [24].

W przypadku ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci niewymagających hospitalizacji, wykonywanie badań laboratoryjnych z reguły nie jest konieczne, gdyż nie ma to wpływu na przebieg kliniczny i rokowanie [70].

U dzieci chorych na *bronchiolitis*, przyjmowanych do szpitala, badania dodatkowe mają na celu wykluczenie innych schorzeń, takich jak np. zapalenie płuc, ocenę wskazań do leczenia przeciwwirusowego oraz względy epidemiologiczne.

Badania krwi, takie jak leukocytoza czy białka ostrej fazy, nie pozwalają na różnicowanie zakażenia bakteryjnego od wirusowego [71].

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stosunkowo często widoczne są zmiany, takie jak cechy nadmiernego upowietrznienia płuc lub sugerujące rozstrzenia oskrzeli, jednakże na ogół nie pozwalają one zróżnicować *bronchiolitis* od innych przyczyn a wyniki badań obrazowych zwykle nie korelują z ciężkością przebiegu choroby [72, 73]. W jednym z badań stwierdzono istotnie częstsze występowanie rozstrzeni oskrzeli u dzieci z ciężkim *bronchiolitis* w stosunku do łagodnego przebiegu (21% vs. 2%) [74].

W badaniu oceniającym przydatności obrazu radiologicznego

go płuc u dzieci w wieku 2-23 miesiąca życia, które trafiały do oddziału ratunkowego z rozpoznaniem *bronchiolitis*, odchylenia inne niż wskazujące na zapalenie oskrzelików (kardiomegalia, zagęszczenia płatowe) stwierdzono tylko u 2 na 265 badanych [75]. Nie wykazano także wpływu wyniku badania radiologicznego na skuteczność leczenia i przebieg choroby, a równocześnie stwierdzono, że wykonywanie tego badania prowadzi do częstszego stosowania antybiotyków [76].

Ocena SaO_2 za pomocą przezskórnej pulsoksymetrii jest badaniem, którego wynik w sposób znaczący wpływa na decyzje terapeutyczne w stosunku do dzieci przebywających w oddziale ratunkowym z powodu *bronchiolitis* [77]. Trudno jednoznacznie stwierdzić przy jakiej wartości saturacji należy dziecko hospitalizować i zastosować tlenoterapię. Najczęściej akceptowane dolne granice wartości SaO_2 mieszczą się między 90% a 94% [78]. Badanie saturacji wspomaga ocenę ciężkości choroby i pozwala określić wskazania do hospitalizacji [61]. Prawdopodobnie powszechne stosowanie pulsoksymetrii było jedną z przyczyn, z powodu której częstość hospitalizacji dzieci z *bronchiolitis* wyraźnie wzrosła [61, 64]. Stosowanie przezskórnej pulsoksymetrii i określanie na podstawie wyników wysycenia hemoglobiny tlenem wskazań do wypisania dziecka chorego na *bronchiolitis* ze szpitala było powodem wydłużenia czasu hospitalizacji [79]. Oba te stwierdzenia nie są zarzutem w stosunku do pulsoksymetrii, a jedynie wskazują, że bez niej lekarze podejmują prawdopodobnie bardziej ryzykowne decyzje.

Rekomendacja 3

Przy podejmowaniu decyzji o hospitalizacji dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików należy brać pod uwagę przede wszystkim liczbę oddechów na minutę, wciąganie międzyżebry, stopień wysycenia hemoglobiny tlenem oraz czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, do których należą głównie przewlekłe schorzenia układu oddechowego i krążenia oraz niedobory odporności [BII].

Do badań wirusologicznych, które mogą być wykonywane u dzieci chorych na *bronchiolitis* należą hodowle wirusów, badanie PCR, szybkie testy na wykrywanie antygenu wirusowego oraz badania miana przeciwciał w surowicy. Szybkie wykrywanie antygenu RSV charakteryzuje się zarówno wysoką swoistością, jak i czułością (ok. 80-90%), która jest zależna od rodzaju badanego materiału (wyższa czułość dla aspiratu z nosogardła aniżeli dla wymazu) [80]. Nie określono wpływu identyfikacji RSV na rokowanie w *bronchiolitis* [71]. Wykazano jednak, że oznaczanie antygenu RSV może wpłynąć na zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków w tym zakażeniu [81, 82].

Identyfikacja pacjentów zakażonych RSV ma znaczenie epidemiologiczne i umożliwia ograniczenie przenoszenia zakażenia w środowisku szpitalnym, jeżeli wdrażane są właściwe procedury izolacji lub kohortacji kontaktowej [83].

Diagnostyka grypy opiera się na wykonywaniu tradycyjnych

hodowli wirusowych, wykrywaniu antygenu wirusa przy zastosowaniu szybkich testów immunofluorescencyjnych i immunoenzymatycznych oraz badaniach genetycznych przy zastosowaniu RT-PCR (odwrotnej transkryptazy i łańcuchowej reakcji polimerizacji DNA). Istotne informacje o czułości, swoistości i metodyce wykonywania badań diagnostycznych grypy zawiera tabela II [84, 85, 86, 87]. W porównaniu z tradycyjnymi hodowlami wirusa czułość szybkich testów wynosi 70-75% a swoistość 90-95%. Należy zaznaczyć, że czułość i swoistość testu jest silnie uzależniona od jego rodzaju (producenta), jakości materiału biologicznego i okresu choroby, w którym był pobrany oraz prawdopodobieństwa wystąpienia grypy, które wzrasta, gdy badanie jest dokonywane w okresie epidemicznym dla grypy u chorego z kilkoma objawami wskazującymi na zakażenie wirusem grypy.

Tabela II. Charakterystyka badań stosowanych w diagnostyce grypy [84, 85, 86, 87]

Test	Rodzaj materiału	Czas pobrania	Czas na uzyskanie wyniku	Swoistość	Czułość
Hodowla wirusa	wymaz z gardła lub nosogardła, popłuczyny oskrzelowe, płwocina, aspirat z jamy nosa	do 72 godz. od początku objawów i możliwe po 72 godz.	3-10 dni		50-90% ³
DFA-immunofluorescencja		do 72 godz. od początku objawów	2-4 godz.	92-100%	66-100%
EIA- immunoenzymatyczna			2 godz.	65-99%	57-90% ¹
RT-PCR		do 72 godz. od początku objawów i możliwe po 72 godz.	1 dzień	99%	86-100% ²

¹ W porównaniu z hodowlą² W porównaniu z kombinacją 3 testów: hodowla, PCR, serologia³ W porównaniu z kombinacją: PCR, hodowla, serologia

Rekomendacja 4

W ostrym zapaleniu oskrzeli rutynowe wykonywanie badań dodatkowych nie jest uzasadnione [EII]. W ostrym zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych ambulatoryjnie, rutynowe wykonywania badań radiologicznych, biochemicznych i mikrobiologicznych nie jest uzasadnione [DI]. Badania w kierunku wirusa grypy należy rozważyć jedynie u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem zachorowania, jeżeli zalecane będzie leczenie grypy lub postępowanie profilaktyczne u osób z kontaktu, albo jako diagnostyka różnicująca wirusowe i bakteryjne zapalenie płuc [BII]. Wykonywanie badania w kierunku wirusa RS można rozważać w celu wdrażania izolacji lub kohortacji pacjentów w warunkach szpitalnych [BII]. Pomiar wysycenia tlenem hemoglobiny za pomocą pulsoksymetru powinien być wykonywany w celu kwalifikacji do leczenia tlenem oraz do monitorowania jego skuteczności [BIII].

7.6. Postępowanie lecznicze

7.6.1. Antybiotykoterapia

W większości badań klinicznych oceniających efekty leczenia OZO nie wykazano na tyle istotnej przewagi antybiotyku nad placebo, aby zalecać ich stosowanie. W dwóch metaanalizach, które objęły tylko kontrolowane badania z randomizacją wykazano, że leczenie antybiotykiem w porównaniu z placebo nie wpływa na skrócenie czasu, w ciągu którego pacjent czuł się chory, a skraca jedynie o pół dnia czas trwania kaszlu oraz nieznacznie zwiększa ryzyko objawów niepożądanych [88, 89]. Leczenie zakażenia można rozważać, gdy czas trwania kaszlu przekracza 14 dni, gdy udokumentowano ekspozycję na krztusiec lub stwierdzana jest epidemia tej choroby [90]. W tych sytuacjach zlecenie antybiotyku powinno poprzedzać pobranie materiału na badanie mikrobiologiczne w kierunku *B. pertussis* [90]. Warto zaznaczyć, że samo stosowanie antybiotyku w zakażeniu krztuscem nie wpływa na przebieg choroby, a jedynie ogranicza transmisję zakażenia [91]. W leczeniu stosowane są makrolidy: erytromycyna

na (u dorosłych 1,2-1,6 g/dobę, u dzieci 40-50 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych co 6 godz. przez 14 dni), klarytromycyna (u dorosłych 2 x 500 mg, u dzieci 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych przez 7 dni), azytromycyna (u dorosłych w pierwszej dobie 1 x 500 mg i przez kolejne 4 dni 1 x 250 mg, a u dzieci w pierwszej dobie 10 mg/kg/dobę a następnie 5 mg/kg/dobę przez kolejne 4 dni) [90]. Brak jest danych wskazujących na skuteczność leczenia antybiotykami OZO powodowanego przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*.

W ostrym zapaleniu oskrzelików nie wykazano przewagi antybiotyku nad placebo, jednakże należy zaznaczyć, że wskutek błędów metodycznych wykluczono w cytowanej metaanalizie wiele prac, ostatecznie opierając się tylko na jednej [92]. Mimo braku innych metaanaliz potwierdzających te wyniki, przeciwko stosowaniu antybiotyku przemawia bardzo rzadkie występowanie skojarzonego zakażenia wirusowego i bakteryjnego [17, 18].

Rekomendacja 5

Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyku w ostrym zapaleniu oskrzeli lub oskrzelików [EI]. Przy kaszlu przedłużającym się powyżej 14 dni może być wskazane podawanie makrolidu, szczególnie w przypadku podejrzenia krztuśca [BIII].

7.6.2. Leczenie przeciwwirusowe

Grypa

Leki o wykazanej skuteczności w leczeniu grypy to adamantyny (amantadyna, rimantadyna) i inhibitory neuraminidazy (zanamawir i oseltamiwir).

Adamantany działają jedynie na wirusa grypy A i są skuteczne, jeżeli podane są w ciągu 48 godz. od pojawienia się objawów. Skuteczność tej grupy leków była oceniona w 3 metaanalizach Cochrane, w których wykazano skrócenie czasu trwania niepowikłanej grypy o 1 dzień oraz brak wystarczających dowodów na skuteczność profilaktycznego podawania tych leków [93, 94, 95]. Skuteczność amantadyny została wykazana w większej liczbie badań niż rimantadyny, oba leki charakteryzowały się istotnymi żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi, amantadyna powodowała częściej objawy uboczne ze strony centralnego układu nerwowego. Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność tych leków w grypie przebiegającej u osób narażonych na powstanie powikłań. Problemem jest szybkie narastanie oporności podczas leczenia i z tego powodu jest ono skracane zwykle do 3-5 dni lub do 24-48 godzin od ustąpienia objawów [96]. W niektórych krajach wskutek szybkiego wzrostu oporności stosowanie tej grupy leków jest uwarunkowane wcześniejszym uzyskaniem lokalnych danych dotyczących lekowrażliwości wirusa [97]. W Polsce nie posiadamy wyników badań określających skuteczność *in vitro* amantadyny i rimantadyny w leczeniu zakażeń spowodowanych wirusem grypy.

Inhibitory neuraminidazy działają na wirusa grypy A i B, jeżeli podane są w ciągu pierwszych 48 godzin trwania choroby, jednakże, odpowiedź na leczenie jest słabsza przy zakażeniu wirusem B, w szczególności u dzieci [98, 99].

W dwóch metaanalizach oceniających skuteczność inhibitorów neuraminidazy u dorosłych głównie bez schorzeń towarzyszących wykazano [100, 101]:

- brak efektu profilaktycznego;
- istotną skuteczność, sięgającą 70-90%, profilaktyki poekspozycyjnej osób pozostających w kontakcie domowych z chorym na grype;

zycyjnej osób pozostających w kontakcie domowych z chorym na grype;

- skrócenie czasu trwania objawów grypy o ok. 1 dzień.

W metaanalizie Cochrane oceniającej skuteczność inhibitorów neuraminidazy u dzieci bez schorzeń towarzyszących wykazano skrócenie czasu trwania objawów o 1,25 dnia i skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu powikłaniom grypy, w szczególności zapaleniu ucha środkowego [102].

Dane dotyczące skuteczności tych leków w leczeniu grypy w populacjach szczególnie narażonych na rozwój powikłań są ograniczone i pochodzą głównie z badań bez randomizacji. Dla oseltamiwiru wykazano w badaniu z podwójnie ślepą próbą zmniejszenie o 60% (z 1,7% na 0,7%) częstości hospitalizacji będącej następstwem zakażenia wirusem grypy zarówno u osób bez, jak i z chorobami towarzyszącymi [103].

Skuteczność oseltamiwiru u pacjentów z chorobami towarzyszącymi była oceniana w 3 badaniach:

- w badaniu retrospektywnym, kohortowym u 356 pacjentów z ciężką postacią grypy wymagających hospitalizacji wykazano skrócenie czasu pobytu w szpitalu z 6 do 4 dni, pod warunkiem, że lek był podany w ciągu 48 godz. od zachorowania [104];
- w badaniu prospektywnym kohortowym obejmującym 327 pacjentów w podeszłym wieku hospitalizowanych z powodu grypy, w większości z chorobami towarzyszącymi. W grupie leczonej oseltamiwirem stwierdzono: zmniejszenie śmiertelności z 10% do 3,9%, korzystny efekt występował również u osób, u których leczenie zastosowano później niż 48 godz. od zachorowania (głównie do 96 godz.) [105].
- w badaniu kohortowym u 456 chorych, w podeszłym wieku z chorobami towarzyszącymi, hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem grypy A stwierdzono zmniejszenie śmiertelności z 5,6% do 2,2%, jeżeli leczenie oseltamiwirem rozpoczęto w okresie do 96 godz. od początku objawów [106].

Oseltamiwir można podawać u dzieci powyżej pierwszego roku życia.

Rekomendacja 6

Profilaktyczne podawanie oseltamiwiru zaleca się u osób nieszczepionych przeciwko grypie: szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy i przebywających w kontakcie domowym z osobą chorą na grype [AII]; szczególnie podatnych na zakażenie i przebywających w zamkniętych skupiskach, w których doszło do epidemicznych zachorowań (np. szpital, domy opieki) [AII]; szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy, w okresie zwiększonej liczby zachorowań [BIII]; w okresie zwiększonej liczby zachorowań na grype [CIII].

Rekomendacja 7

Leczenie zakażenia wirusem grypy oseltamiwirem należy zastosować u:

- chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu grypy [BII];
- chorych z ciężkim przebiegiem grypy [BII].

Oseltamiwir stosuje się u osób dorosłych i dzieci ważących powyżej 40 kg:

- profilaktycznie: w dawce 1 x 75 mg przez okres ok. 10 dni lub przez okres wzmożonej aktywności grypy w zamkniętej społeczności;
- terapeutycznie: w dawce 2 x 75 mg przez 5 dni; leczenie należy rozpocząć w okresie do 48 godz. od początku objawów; w okresie późniejszym (do 96 godz.) lek można stosować u osób z ciężkim przebiegiem grypy.

UWAGA: profilaktyczne podawania inhibitorów neuramini-dazy nie powinno zastępować szczepień przeciwko grypie.

Wirus RS

W metaanalizie obejmującej 12 badań u dzieci poniżej 6 miesiąca życia chorych na zakażenie dróg oddechowych spowodowane przez RSV wykazano, że leczenie ribawiryną skraca czas hospitalizacji i zmniejsza ryzyko nawrotu świstów [107]. Jednakże to korzystne działanie wykazano tylko w 3 z 12 badań objętych analizą i tym samym w stosunkowo małej populacji. W innej metaanalizie przeprowadzonej na 11 badaniach (łącznie obejmujących 320

dzieci) wykazano umiarkowany i zmienny wpływ ribawiryny na poprawę stanu klinicznego dziecka i nawrót świstów [108]. Brak jest aktualnie wyników badań u chorych predysponowanych do szczególnie ciężkiego przebiegu zakażenia, którzy potencjalnie mogliby najbardziej skorzystać z leczenia ribawiryną.

Metaanaliza oceniająca skuteczność stosowania immunoglobuliny anty-RSV w leczeniu *bronchiolitis* u chorych z potwierdzonym zakażeniem RSV, nie wykazała wpływu na poziom wysycenia hemoglobiny tlenem, czas trwania objawów, częstość stosowania mechanicznej wentylacji oraz czas hospitalizacji [109].

Rekomendacja 8

Ribawiryna nie powinna być stosowana rutynowo w ostrym zapaleniu oskrzelików [EII]. Brak jest wystarczających danych zarówno za, jak i przeciw stosowaniu ribawiryny u dzieci z ciężkim przebiegiem lub narażonych na ciężki przebieg ostrego zapalenia oskrzelików.

Rekomendacja 9

Immunoglobulina anty-RSV nie powinna być stosowana w leczeniu ostrego zapalenia oskrzelików o etiologii RSV [EII].

7.6.3. Glikokortykosteroidy

Przegląd 13 badań z randomizacją obejmujących łącznie 1198 dzieci chorych na *bronchiolitis* nie wykazał wpływu glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo na tachypnoe, poziom wysycenia hemoglobiny tlenem, czas trwania hospitalizacji i częstość nawrotów świstów [110]. Podobne wyniki uzyskano również w innej metaanalizie, jak i w badaniu z randomizacją nie ujętym

w obu metaanalizach [111, 112]. Przegląd badań dotyczących skuteczności glikokortykosteroidów podawanych wziewnie także nie wykazał ich wpływu na częstość występowania poinfekcyjnych świstów i konieczność stosowania innych leków [113]. Należy zaznaczyć, że wymienione metaanalizy przeprowadzane były na badaniach u uprzednio zdrowych dzieci chorych na *bronchiolitis*.

Rekomendacja 10

Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów dożylnie, doustnie lub wziewnie u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [EI].

7.6.4. Leki rozszerzające oskrzela

W metaanalizie dotyczącej stosowania doustnie lub wziewnie beta₂mimetyków w ostrym zapaleniu oskrzeli nie wykazano przewagi tych leków nad placebo zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 2 roku życia [114]. Korzystne działanie tych leków obserwowano jedynie u osób, u których stwierdzana była obturacja dróg oddechowych. W grupie leczonych beta₂mimetykami częściej obserwowano działania niepożądane, takie jak drżenia mięśniowe i pobudzenie.

Metaanaliza 22 badań obejmująca 1428 dzieci poniżej 2 roku życia z *bronchiolitis* dotycząca skuteczności leków rozszerzających oskrzela wykazała niewielki korzystny wpływ w stosunku do placebo, który przejawiał się poprawą kliniczną (głównie u dzieci leczonych ambulatoryjnie), przy braku wpływu na wysycenie hemoglobiny tlenem oraz na częstość i czas trwania hospitalizacji [115]. Podobnie w innej metaanalizie u 251 dzieci leczonych ambulatoryjnie i 82 dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* nie stwierdzono istotnego wpływu beta₂mimetyków na przebieg tej choroby [116].

Metaanaliza badań dotyczących skuteczności leków cholinolitycznych u dzieci poniżej 2 roku życia z wysłuchiwanymi nad polami płucnymi świstami nie wykazała wpływu tych leków na ustępowanie objawów u chorych leczonych w domu [117]. W grupie dzieci leczonych w szpitalu także nie wykazano wpływu tych leków na skracanie czasu hospitalizacji [117].

Również metaanaliza dotycząca skuteczności epinefryny w nebulizacji nie wykazała przewagi tego leku w stosunku do placebo u dzieci leczonych w szpitalu, choć obserwowano istotną poprawę kliniczną u dzieci leczonych ambulatoryjnie w stosunku zarówno do salbutamolu jak i placebo [118].

Stosowanie leków rozszerzających oskrzela może być uzasadnione u dzieci poniżej 6 miesiąca życia z wywiadem wskazującym na atopię, u których wcześniej stwierdzane były epizody świstów, a także obciążonych występowaniem astmy lub atopii w rodzinie [118, 119]. Zaleca się próbne zastosowanie inhalacji z epinefryną lub ewentualnie beta₂mimetyków i kontynuacji ich stosowania przy dobrej odpowiedzi klinicznej stwierdzonej po 30 minutach.

Rekomendacja 11

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela (beta₂mimetyków lub cholinolityków) w ostrym zapaleniu oskrzeli [DII].

Stosowanie tych leków można rozważyć u osób z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stwierdzane są świsty, jeśli korzyści z ich stosowania mogą być większe od ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [CIII].

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela w ostrym zapaleniu oskrzelików [DI].

W indywidualnych przypadkach ostrego zapalenia oskrzelików można rozważyć próbne zastosowanie epinefryny lub beta₂mimetyków [CIII].

7.6.5. Leczenie tlenem

Skuteczność leczenia tlenem w *bronchiolitis* nie była oceniana w badaniach z randomizacją i zalecenia ekspertów wynikają bardziej z przesłanek patofizjologicznych opierających się na właściwościach wiązania tlenu przez hemoglobinę [120]. Podawanie

tlenu jest wskazane, gdy poziom SaO₂ zmniejsza się do 90-92% i należy je kontynuować do czasu osiągnięcia SaO₂ ≥95% lub utrzymuje się na poziomie ≥90% u dzieci bez widocznych zaburzeń oddechowych, u których nie obserwuje się problemów z karmieniem [121].

Rekomendacja 12

Tlenoterapię zaleca się u chorych z ostrym zapaleniem oskrzelików, u których poziom wysycenia hemoglobiny tlenem zmniejszył się poniżej 90-92% [AIII].

7.6.6. Stosowanie hipertonicznych roztworów chlorku sodu w nebulizacji

Hipertoniczne roztwory soli (3% NaCl) ułatwiają oczyszczanie dróg oddechowych prawdopodobnie na drodze nawadniania wydzieliny oraz zmniejszania obrzęku błony śluzowej [122].

Skuteczność hipertonicznego roztworu soli w *bronchiolitis* była

oceniana w 3 badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą [123, 124, 125]. W 2 badaniach obejmujących łącznie 148 chorych wymagających hospitalizacji z powodu umiarkowanego ciężkiego *bronchiolitis* stwierdzono zwiększony odsetek dzieci z poprawą uzyskiwaną w ciągu 3 pierwszych dni oraz skrócenie czasu hospitalizacji średnio o 1 dzień [123, 124]. W grupie 56 dzieci leczo-

nych ambulatoryjnie odsetek dzieci, u których uzyskano poprawę wynosił 33%, a w grupie kontrolnej 13% [125]. Wadą wszystkich powyższych badań była jednak stosunkowo mała grupa badanych chorych oraz stosowanie roztworu soli z dodatkiem innych leków, wobec których wykazano brak skuteczności w leczeniu *bronchiolitis* (np. albuterol). Z badania zostały wykluczone dzieci chore na

astmę oraz z ciężkim przebiegiem zakażenia. Dostępne badania dotyczące wpływu inhalacji hipertonicznym roztworem chlorku sodu podsumowuje najnowsza metaanaliza obejmująca 254 pacjentów. Wykazała ona wyraźnie korzystny wpływ na skrócenie czasu hospitalizacji i wskaźniki ciężkości choroby u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [126].

Rekomendacja 13

Nebulizacje hipertonicznego 3% roztworu chlorku sodu można stosować u dzieci z pierwszym epizodem *bronchiolitis* o umiarkowanie ciężkim przebiegu klinicznym [CII].

7.6.7. Fizykoterapia

W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano wpływu technik wibracyjnych i oklepywania klatki piersiowej na przebieg cho-

roby i czas hospitalizacji dzieci poniżej 2 roku życia chorych na *bronchiolitis* [127].

Rekomendacja 14

Nie zaleca się stosowania fizykoterapii u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [EI].

7.7. Zapobieganie przeniesieniu zakażenia

Większość zakażeń wirusowych dolnych dróg oddechowych jest powodowana przez drobnoustroje łatwo przenoszące się między niemowlętami i małymi dziećmi, zwłaszcza w warunkach szpitalnych. Przenoszenie drogą kropelkową i możliwość powodowania szpitalnych ognisk epidemicznych jest szeroko udokumentowana dla RSV, wirusa grypy i adenowirusa [128, 129, 130].

Metapneumowirus jest mniej efektywnie przenoszony między hospitalizowanymi dziećmi niż RSV, ale może powodować również ciężkie szpitalne zakażenia dróg oddechowych [131]. Szczególnie skutecznie drobnoustroje przenoszą się drogą kontaktową w szpitalach pediatrycznych, głównie ze względu na stłoczenie pacjentów, ruch personelu i rodziców [132].

Rekomendacja 15

Pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem lub rozpoznaniem grypy należy poddać izolacji kropelkowej (pacjent jest zakaźny na odległość 1 m) tj. umieścić w osobnym pomieszczeniu lub kohortować z innymi pacjentami zakażonymi wirusem grypy, a personel wchodząc do sali chorych powinien zakładać maskę chirurgiczną i dbać o właściwą higienę rąk [BI].

W środowisku pozaszpitalnym chory na grypę powinien być w maksymalnym zakresie izolowany od osób podatnych na ciężki przebieg grypy [AII].

Pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu [BII].

Niemowlęta i dzieci poniżej 2 roku życia hospitalizowane z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych powinny zostać poddane izolacji kontaktowej w okresie występowania objawów choroby [BII].

W szczególności konieczne jest odseparowanie dzieci z zakażeniami dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia oskrzelików [AII].

1. O'Brien K., Dowell S., Schwartz B., et al.: *Cough illness bronchitis*. Pediatrics 1998;101(Suppl.):S178-181.
2. Snow V., Mattur C., Gonzales R.: *Clinical practice guideline, part 1. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults*. Ann Intern Med 2001;134:518-20.
3. Gonzales R., Sande M.: *Uncomplicated acute bronchitis*. Ann Intern Med 2000;133:981-991.
4. Coffin S.: *Bronchiolitis: in-patients focus*. Pediatr Clin North Am 2005;52:1047-57.
5. Chapman R., Henderson F., Clyde W., et al.: *The epidemiology of tracheobronchitis in paediatric practice*. Am J Epidemiol 1981;114:786-97.
6. MacFarlane J., Holmes W., Gard P., et al.: *Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community*. Thorax 2001;56:109-14.
7. Garofalo R., Hintz K., Hill V., et al.: *A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus*. J Med Virol 2005;75:282-9.
8. Korppi M., Kotaniemi-Syrjanen A., Waris M., et al.: *Rhinovirus-associated wheezing in infancy: a comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Pediatr Infect Dis J 2004;23:995-9.
9. Foulongne V., Guyon G., Rodiere M., et al.: *Human metapneumovirus infection in young children hospitalised with respiratory tract disease*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:354-9.
10. Wolf D.G., Greenberg D., Kalkstein D., et al.: *Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized children*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:320-24.
11. Greenough A., Cox S., Alexander J., et al.: *Health care utilisation of infants with chronic lung diseases related to hospitalization for RSV infection*. Arch Dis Child 2001;85:463-8.
12. Parrot R., Kim H., Arrobio J., et al.: *Epidemiology of RSV infection in Washington DC. Part II: infection with respect to age, immunologic status, race and sex*. Am J Epidemiol 1978;98:289-300.
13. Deshpande S., Northern V.: *The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area*. Arch Dis Child 2003;88:1065-69.
14. Rakshi K., Couriel J.: *Management of acute bronchiolitis*. Arch Dis Child 1994;71:463-9.
15. Yorita K., Holman R., Sejvar J., et al.: *Infectious diseases hospitalizations among infants in the United States*. Pediatrics 2008;121:244-52.
16. Manoha C., Espinosa S., Aho S., et al.: *Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children*. J Clin Virol 2007;38:221-226.
17. Hall C., Powell K., Schnabel K., et al.: *Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV*. J Pediatr 1988;113:266-71.
18. Purcell K., Fergie J.: *Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with RSV lower respiratory tract infections*. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:322-24.
19. Bilavsky E., Shouval D., Yarden-Bilavsky H., et al.: *A prospective study of the risk for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis*. Pediatr Infect Dis J 2008;27:269-70.
20. Andrade M., Hoberman A., Glustein J., et al.: *Acute otitis media in children with bronchiolitis*. Pediatrics 1998;101:617-19.
21. Correia P., Brito M.J., Neves C., et al.: *Respiratory infection caused by Chlamydia pneumoniae*. Acta Med Port 2005;18:315-21.
22. Wadowsky R., Castilla E., Laus S., et al.: *Evaluation on Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults*. J Clin Microbiol 2002;40:637-640.
23. Nanning M., Shinefield H., Edwards K., et al.: *Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population*. JAMA 1996;275:1672-74.
24. Wright S., Edwards K., Decker M., et al.: *Pertussis infection in adults with persistent cough*. JAMA 1995;273:1044-6.
25. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J., et al.: *Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults*. N Engl J Med 2005;353:1555-63.
26. Ramirez-Ronda C., Fuxench-Lopez Z., Nevarez M.: *Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness*. Arch Intern Med 1981;141:1599-603.
27. Curley F., Irwin R., Pratter M., et al.: *Cough and common cold*. Am Rev Respir Dis 1988;138:305-11.

28. Henk A., Postma D., Bock G., et al.: *Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice*. Scand J Prim Health Care 2000;18:188-92.
29. Jonsson J., Gislason T., Gislason D., et al.: *Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study*. BMJ 1998;317:1433-33.
30. Metlay J., Kapoor W., Fine M.: *Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination*. JAMA 1997;278:1440-5.
31. Metlay J., Schultz R., Li Y., et al.: *Influence of age on symptoms at presentation in patients with community acquired pneumonia*. Arch Intern Med 1997;157:1453-9.
32. Diehr P., Wodo R., Bushyhaed J., et al.: *Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach*. J Chronic Dis 1984;37:215-25.
33. Hayden F., Belshe R., Villanueva C., et al.: *Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis*. J Infect Dis 2004;189:440-9.
34. Carrat F., Sahler C., Rogez S., et al.: *Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France*. Arch Intern Med 2002;162:1842-8.
35. Hayden F., Gubareva L., Monto A., et al.: *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families*. N Engl J Med 2000;343:1282-9.
36. Brankston G., Gitterman L., Hirji Z., et al.: *Transmission of influenza A in human beings*. Lancet Infect Dis 2007;7:257-265.
37. Bridges C.B., Kuehnert M.J., Hall C.B.: *Transmission of influenza: implications for control in health care settings*. Clin Infect Dis 2003;37:1094-1101.
38. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al.: *Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*. MMWR Recomm Rep 2004;53:1-36.
39. Leekha S., Zitterkopf N.L., Espy M.J., et al.: *Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control*. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1071-76.
40. Smith N., Bresee J., Shay D., et al.: *Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep 2006;55:1.
41. Carrat F., Vergu E., Ferguson N., et al.: *Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies*. Am J Epidemiol 2008;167:775-85.
42. Klimov A., Rocha E., Hayden F., et al.: *Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis*. J Infect Dis 1995;172:1352-5.
43. Boivin G., Goyette N., Bernatchez H.: *Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient*. Clin Infect Dis 2002;34:E23-5.
44. Peltola V., Ziegler T., Ruuskanen O.: *Influenza A and B virus infections in children*. Clin Infect Dis 2003;36:299-305.
45. Johnstone J., Majumdar S., Fox J., et al.: *Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation*. Chest 2008;134:1141-8.
46. de Roux A., Marcos M., Garcia E., et al.: *Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults*. Chest 2004;125:1343-51.
47. Barker W., Mullooly J.: *Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention*. Arch Intern Med 1982;142:85-9.
48. Legoff J., Geerdt E., Ndjoyi-Mbiguino A., et al.: *High prevalence of respiratory viral infections in patients hospitalized in an intensive care unit for acute respiratory infections as detected by nucleic acid-based assays*. J Clin Microbiol 2005;43:455-7.
49. Call S., Vollenweider M., Hornung C., et al.: *Does this patient have influenza?* JAMA 2005;293:987-97.
50. van Elden L., van Essen G., Boucher C.: *Clinical diagnosis of influenza virus infection: evaluation of diagnostic tools in general practice*. Brit J Gen Pract 2001;51:630-634.
51. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny: *Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce*: www.pzh.gov.pl
52. Govaert T., Dinant G., Aretz K., et al.: *The predictive value of influenza symptomatology in elderly people*. Fam Pract 1998;15:16-22.
53. van den Dool C., Hak E., Wallinga J., et al.: *Symptoms of influenza virus infection in hospitalized patients*. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:314-19.
54. Dolin R.: *Infectious disease*. In: Braunwald E., et al., eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1125-30.
55. *Is it a cold or flu?* Retrieved October 23, 2002, from www.niaid.nih.gov/publications/cold/sick.pdf
56. Montalto M.: *An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing*. Am Fam Physician 2003;67:111-8.
57. Panich H., Callahan, C., Schinlow D., et al.: *Bronchiolitis in children*. Clin Chest Med 1993;14:75-31.
58. Brooks A., McBride J., Mc Connachie K., et al.: *Predicting deterioration in previously treated infants hospitalised with respiratory syncytial virus infection*. Pediatrics 1999;104:463-7.
59. Walsh P., Rothenberg S.J., O'Doherty S., et al.: *A validated clinical model to predict the need for length of stay in children with acute bronchiolitis*. Eur J Emerg 2004;11:265-72.
60. Lind I., Gill J., Calabretta N., et al.: *What are hospital admission criteria for infants with bronchiolitis?* J Fam Pract 2006;55:67-9.
61. Mulholland E., Olinsky A., Shann F.: *Clinical findings and severity of acute bronchiolitis*. Lancet 1990;335:1259-61.
62. Swingler G., Hussey G., Zwarenstein M.: *Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:997-1000.
63. Johnson D., Adair C., Brant R., et al.: *Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency department*. Pediatrics 2002;110:e49.
64. Mallory M., Shay D., Garrett J., et al.: *Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit*. Pediatrics 2003;111:e45-e51.
65. Manschbach J., Clark S., Christopher N., et al.: *Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharge from the emergency department*. Pediatrics 2008;121:680-8.
66. Wang E., Law B., Stephens D.: *Pediatric investigators collaborative network on infection in Canada prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infections*. J Pediatr 1995;126:212-9.
67. Pelletier A., Manschbach J., Camargo C., et al.: *Direct medical costs of bronchiolitis hospitalization in the United States*. Pediatrics 2006;118:2418-23.
68. Chevret L., Mbieleu B., Essouri S., et al.: *Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children*. Arch Pediatr 2005;12:385-90.
69. Kemper A., Kennedy E., Decert R., et al.: *Hospital readmission for bronchiolitis*. Clin Pediatr (Phila) 2005;44:509-13.
70. Lozano J., Wang E.: *Bronchiolitis*. Clin Evid 2002;8:291-303.
71. Bordley W., Viswanathan M., King V., et al.: *Diagnosis and testing in bronchiolitis – a systematic review*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:119-26.
72. Dawson K., Long A., Kennedy J., et al.: *The chest radiograph in acute bronchiolitis*. J Paediatr Child Health 1990;26:209-11.
73. Farah M.M., Padgett L.B., McLario D.J., et al.: *First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings*. Pediatr Emerg Care 2002;18:333-36.
74. Shaw K., Bell L., Sherman N.: *Outpatient assessment of infants with bronchiolitis*. Am J Dis Child 1991;145:151-55.
75. Schuh C., Lalani A., Allen U., et al.: *Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis*. J Pediatr 2007;150:429-33.
76. Swingler G., Hussey G., Zwarenstein M., et al.: *Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower respiratory tract infection in children*. Lancet 1998;345:404-48.
77. Mower W., Sachs C., Nicklin E., et al.: *Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign*. Pediatrics 1997;99:681-86.
78. Hunt C., Corwin M., Lister G., et al.: *Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6-months of age*. J Pediatr 1999;135:580-6.
79. Schroeder A., Marmor A., Pantell R., et al.: *Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:527-530.
80. Ahluwalia G., Embree J., McNicol P., et al.: *Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay*. J Clin Microbiol 1987;25:763-7.
81. Vogel A., Lennon D., Harding J., et al.: *Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better?* J Paediatr Child Health 2003;39:40-45.
82. Christakis D., Cowan C., Garisson M., et al.: *Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2005;115:878-84.
83. Macartney K., Gorelick M., Manning M., et al.: *Nosocomial RSV infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control*. Pediatrics 2000;106:520-6.

84. McGeer A.: *Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do?* Clin Infect Dis 2009;48:S14-19.
85. Centers for Disease Control and Prevention. *Influenza (flu): influenza symptoms and laboratory diagnostic procedures; influenza diagnostic table*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 6 March 2007. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>. Accessed 1 August 2007
86. Petric M., Comanor L., Petti C.: *Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics*. J Infect Dis 2006;194:S98-110.
87. Dwyer D., Smith D., Catton M., et al.: *Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection*. Med J Aust 2006;185(Suppl. 10):S48-53.
88. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., et al.: *Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis*. Am J Med 1999;107:62-7.
89. Smucny J., Fahey T., Becker L., et al.: *Antibiotics for acute bronchitis*. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD000245.
90. Tiwari T., Murphy T., Moran J., et al.: *Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines*. MMWR 2005;54 (RR-14):1-16.
91. Bergquist S., Bernander S., Dahnsjo H.: *Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects*. Pediatr Infect Dis J 1987;6:458-61.
92. Spurling G., Koneska K., Doust J., et al.: *Antibiotic for bronchiolitis in children*. The Cochrane Database System Rev 2007; Issue 1: CD005189.
93. Jefferson T., Deeks J., Demicheli V., et al.: *Amantadine and rimantidine for preventing and treatment influenza A in adults*. The Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD001169.
94. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C., et al.: *Amantadine and rimantidine for influenza A in adults*. Cochrane Database of Systematic Rev 2006, Issue 2. Art. No.: CD001169.
95. Galvão A., Santos R., Cunha A.: *Amantadine and rimantidine for influenza A in children and the elderly*. Cochrane Database of Systematic Rev 2008, Issue 1. Art. No.: CD002745.
96. Harper S., Fukuda K., Uyeki T., et al.: *Prevention and control of influenza* MMWR 2005;54:1-40.
97. Public Health Agency of Canada. *Interim recommendation for use of amantadine in influenza*. <http://www.phac-apsc.gc.ca>
98. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N., et al.: *A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons*. Clin Infect Dis 2006;43:439-44.
99. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M., et al.: *Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children*. Clin Infect Dis 2007;44:197-202.
100. Cooper N., Sutton A., Abrams K., et al.: *Effectiveness of neuraminidase inhibitors in randomised controlled trials systematic review and meta-analyses of treatment and prevention of influenza A and B*. BMJ 2003;326:1235.
101. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C., et al.: *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults*. Cochrane Database of Systematic Rev 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265.
102. Matheson N., Harnden A., Perera R., et al.: *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744.
103. Kaiser L., Wat C., Mills T., et al.: *Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations*. Arch Intern Med 2003;163:1667-72.
104. Lee N., Chan P., Choi K., et al.: *Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients*. Antivir Ther 2007;12:501-8.
105. McGeer A., Green K., Plevneshi A., et al.: *Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada*. Clin Infect Dis 2007;45:1568-75.
106. Lee N., Cockram C., Chan P., et al.: *Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza may affect clinical outcomes*. Clin Infect Dis 2008;46:1323-4.
107. Ventre K., Randolph K.: *Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children*. The Cochrane Database System Rev 2007; Issue 1:CD000181.
108. King V., Viswanathan M., Bordley C., et al.: *Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:127-37.
109. Fuller H., Del Mar C.: *Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus*. The Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 4: CD004883.
110. Patel H., Platt R., Lozano J., et al.: *Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children*. The Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 3:CD004878.
111. Garrison M., Christakis D., Harvey E., et al.: *Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis*. Pediatrics 2000;105:e44.
112. Oommen A., Lambert P., Grigg J.: *Efficacy of short course of patient-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial*. Lancet 2003;362:1433-8.
113. Blom D., Ermers M., Bont L.: *Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing*. The Cochrane Datab Syst Rev 2007; Issue 1:CD004881.
114. Smucny J., Becker R., Glazier R.: *Beta-2 agonists for acute bronchitis*. The Cochrane Database System Rev 2006; Issue 4: CD001726.
115. Gadowski A., Bhasale A.: *Bronchodilators for bronchiolitis*. The Cochrane Database System Rev 2006; Issue 3: CD001266.
116. Flores G., Horowitz R.: *Efficacy of beta-2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis*. Pediatrics 1997;100:233-9.
117. Everard L., Bara A., Kurian M., et al.: *Anticholinergic drugs for wheeze in children under two years*. The Cochrane Database System Rev 2005; Issue 3: CD001279.
118. Hartling L., Wiebe N., Russell K., et al.: *Epinephrine in bronchiolitis*. The Cochrane Database of System Rev 2004, Issue 1. CD003123.
119. Lowell D., Lister G., Koss H., et al.: *Wheezing in infants: the response to epinephrine*. Pediatrics 1987;79:939-945.
120. American Academy of Pediatrics: *Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006;118:1774-93.
121. Poets C.: *When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature*. Pediatr Pulmonol 1998;26:424-8.
122. Robinson M., Hemming A., Regnis J., et al.: *Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis*. Thorax 1997;52:900-3.
123. Mandelberg A., Tal G., Witzling M., et al.: *Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized of infants with viral bronchiolitis*. Chest 2003;123:481-7.
124. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M., et al.: *Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with bronchiolitis decreases symptoms*. Chest 2002;122:2015-20.
125. Kuzik B., Quadi S., Kent S., et al.: *Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis*. J Pediatr 2007;151:266-70.
126. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P.: *Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants*. Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct 8;(4):CD006458.
127. Perrotta C., Ortiz Z., Roque M.: *Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old*. The Cochrane Database System Rev 2007; Issue 1:CD004873.
128. Hall C.: *Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the „Cold War“*. Clin Infect Dis 2000;31:590-6.
129. Maltezos H., Drancourt M.: *Nosocomial Influenza in children*. J Hosp Infect 2003;55:83-91.
130. Hatherill M., Levin M., Lawreson J., et al.: *Evolution of an adenovirus outbreak in a multidisciplinary children's hospital*. J Paediatr Child Health 2004;40:449-54.
131. Mullins J., Erdman D., Wienberg G., et al.: *Human metapneumovirus infection among children hospitalised with acute respiratory illness*. Emerg Infect Dis 2004;10:700-4.
132. Jarvis W., Robles B.: *Nosocomial infections in pediatric patients*. Adv Pediatr Infect Dis 1996;12:243-59.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli charakteryzuje się długotrwałym, produktywnym kaszlem utrzymującym się co najmniej 3 miesiące w ciągu kolejnych dwóch lat. Ta definicja opracowana ponad 40 lat temu przez American Thoracic Society uznana jest obecnie przez Światową Organizację Zdrowia za obowiązującą [1].

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc rozpoznajemy zwykle u osób palących papierosy, chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc, u których stwierdza się obturację oskrzeli mierzoną stosunkiem $FEV_1/FVC < 0,7$. W podeszłym wieku dolna granica normy dla tego wskaźnika obniża się do 0,65. Zmniejszenie przepływu powietrza w drogach oddechowych u chorych na

POCHP na ogół słabo reaguje na inhalację leku rozszerzającego oskrzela np. salbutamolu w dawce 400 µg [2]. POChP charakteryzuje się postępującym zmniejszeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych mierzonym natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV_1). Przewlekły proces zapalny w tej chorobie stwierdza się w obrębie dróg oddechowych, w mięszu i w naczyniach płucnych. Zniszczenie elementów sprężystych mięszu płucnego oraz zmiany strukturalne w obwodowych drogach oddechowych są przyczyną zwężenia, a nawet zamknięcia światła oskrzeli podczas wydechu co powoduje tzw. pułapkę powietrza z następowym rozdęciem płuc.

8.1. Objawy POChP

Objawy kliniczne choroby i ich nasilenie zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego. W przebiegu POChP obserwuje się przede wszystkim kaszel z odkrztuszaniem płwociny, zwłaszcza w godzinach rannych oraz stopniowo narastającą duszność, początkowo wysiłkową, a w miarę postępu schorzenia również spoczynkową. POChP jest chorobą ogólnoustrojową, której objawy nie ograniczają się tylko do układu oddechowego. U części chorych obserwuje się chudnięcie, narastające osłabienie, osteoporozę, zaburzenia hormonalne oraz zmiany w układzie krążenia i inne choroby współistniejące.

W zależności od ciężkości choroby w badaniu fizykalnym stwierdzane są zmiany w układzie oddechowym, takie jak wydech przez zwężone usta, wydłużenie fazy wydechowej, wdechowe ustawienie klatki piersiowej, używanie pomocniczych mięśni wdechowych, przyspieszenie oddechu, obniżenie i ograniczenie ruchomości dolnych partii płuc, bębnowy odgłos opukowy, osłabienie szmeru pęcherzykowego, świsty i furczenia o różnym stopniu nasilenia. W początkowych stadiach choroby objawy są dyskretne i nie niepokoją chorego. POChP przez dłuższy czas objawia się jedynie przewlekłym kaszlem i narastającą dusznością wysiłkową.

8.2. Objawy zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nasileniem duszności i kaszlu, zwiększeniem objętości wykrztuszanej płwociny, zmianą wyglądu płwociny ze śluzowej na ropną, nasileniem zwężenia oskrzeli (świsty, furczenia, wydłużenie fazy wydechu), uczuciem ciasnoty w klatce piersiowej, niekiedy zwiększeniem ciepłoty ciała i objawami prawokomorowej niewydolności serca. Mogą wystąpić również inne objawy, takie jak zmniejszenie wydolności wysiłkowej, zmęczenie, bezsenność lub nadmierna senność, splątanie lub nasilenie depresji.

W stadium bardziej zaawansowanego POChP do zaostrzeń

Ze strony układu krążenia stwierdzić można objawy przewlekłego serca płucnego, takie jak tętnienie w dołku podsercowym, głuchy pierwszy ton serca, wzmocniony akcent drugiego tonu nad tętnicą płucną, szmer skurczowy niedomykalności zastawki trójdzielnej najlepiej słyszalny w dołku podsercowym, cwał prawokomorowy, powiększenie wątroby, wypełnienie żył szyjnych i obrzęki obwodowe.

Na podstawie nasilenia zmian czynnościowych układu oddechowego wyróżnia się wg GOLD cztery stadia zaawansowania choroby [2]:

- stadium I – lekka postać choroby: $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej,
- stadium II – umiarkowana postać choroby: $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 50-80\%$ wartości należnej,
- stadium III – ciężka postać choroby: $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 30-50\%$ wartości należnej,
- stadium IV – bardzo ciężka postać choroby: $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej (lub $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej oraz cechy przewlekłej niewydolności oddechowej mierzone $PaO_2 < 60$ mmHg lub $PaCO_2 > 45$ mmHg).

dochodzi średnio 3 razy w roku [3], a najczęstszymi ich przyczynami są zakażenia oraz zanieczyszczenie powietrza (aerozole środowiskowe, głównie dym papierosowy oraz różne gazy np. tlenki siarki lub azotu). W połowie przypadków chorzy z zaostrzeniem POChP nie zgłaszają się do lekarza i jedynie zwiększają dawki stosowanych leków [4]. Pobyt w szpitalu, szczególnie w oddziale intensywnej terapii, obarczony jest dużą śmiertelnością sięgającą 11% w trakcie hospitalizacji i około 43% w ciągu roku po hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii [5].

8.3. Etiologia zaostrzeń POChP

Zaostrzenia POChP mogą być spowodowane nie tylko przez zakażenia lub zanieczyszczenie powietrza, lecz również przerwa-

niem dotychczasowego leczenia. Wirusy wywołujące zakażenia górnych dróg oddechowych powodują ok. 30-60% wszystkich

przypadków zaostrzeń POChP, w których udało się ustalić przyczynę zakażenia [6, 7, 8]. Zdecydowanie najczęściej wśród wirusowych przyczyn zaostrzeń POChP obserwuje się zakażenia rinowirusami (20-25%), podczas gdy wirusy grypy, paragrypy, RSV koronawirusy lub adenowirusy są przyczyną 5-10% zaostrzeń choroby [8].

Bakterie są przyczyną 50% zaostrzeń POChP [11]. Głównymi drobnoustrojami bakteryjnymi powodującymi zaostrzenia POChP są *Haemophilus influenzae* (20-30%), *Streptococcus pneumoniae* (10-15%) i *Moraxella catarrhalis* (10-15%). Bakterie atypowe, głównie *Chlamydia pneumoniae* są przyczyną nie więcej niż 5-10% bakteryjnych zaostrzeń choroby, a *Mycoplasma pneumoniae* 1-2% [8, 9]. Etiologia bakteryjna zaostrzeń POChP może być zmienna i zależy od ciężkości schorzenia, częstości zaostrzeń oraz antybiotykoterapii stosowanej w ostatnich trzech miesiącach. Drogi oddechowe chorych na POChP często są kolonizowane przez Gram dodatnie lub Gram ujemne drobnoustroje patogenne, które nie muszą być przyczyną zaostrzeń choroby. U pacjentów z ciężkim zaostrzeniem POChP, w zaawansowanym

stadium choroby ($FEV_1 < 50\%$), częściej izolowane są z dróg oddechowych bakterie Gram ujemne, głównie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* [10]. Ponieważ u chorych w zaawansowanym stadium choroby drobnoustroje Gram ujemne często izolowane są w stabilnym okresie choroby, nie jest jasne czy ich stwierdzenie w trakcie zaostrzeń identyfikuje etiologię zaostrzenia czy oznacza jedynie kolonizację dróg oddechowych. *Haemophilus influenzae* może również kolonizować drogi oddechowe chorych na POChP. W niektórych badaniach stwierdzano pałeczki *H. influenzae* u 17% chorych w okresie stabilnym choroby i u 40% chorych w okresie zaostrzeń [11]. Z kolei *Streptococcus pneumoniae* wyhodowany był odpowiednio u 33% i 37% chorych [6]. Wykazano jedynie niewielką korelację między nabyciem nowego szczepu *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Moraxella catarrhalis* a zaostrzeniem POChP [8]. Z tego powodu wskazania do podania antybiotyku w zaostrzeniu POChP opierają się głównie na objawach klinicznych, a nie na wynikach badań bakteriologicznych płwociny.

8.4. Ocena ciężkości zaostrzenia

Ocena ciężkości zaostrzenia POChP opiera się na danych z wywiadu dotyczących okresu przed zaostrzeniem oraz na aktualnych objawach i odchyleniach w badaniu przedmiotowym, a także na wynikach badań pomocniczych, takich jak spirometria i gazometria.

1. Ocena ciężkości zaostrzenia na podstawie wywiadu powinna obejmować:

- występowanie chorób towarzyszących, w szczególności niewydolność krążenia, niewydolność nerek lub wątroby,
- częstotliwość zaostrzeń w ostatnim okresie,
- ustępowanie objawów wcześniejszego zaostrzenia po zastosowanym leczeniu.

2. Ocena ciężkości zaostrzenia na podstawie badania przedmiotowego powinna obejmować:

- stan hemodynamiczny,
- liczbę oddechów na minutę,
- używanie pomocniczych mięśni oddechowych,
- występowanie sinicy,
- stwierdzenie zaburzeń świadomości.

3. Ocena ciężkości zaostrzenia na podstawie badań pomocniczych powinna obejmować przede wszystkim gazometrię dla oceny wydolności oddychania. Pomocna jest także ocena PEF i SaO_2 .

Rekomendacja 1

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania bakteriologicznego płwociny u chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP [DII].

Badanie bakteriologiczne płwociny należy wykonać u chorych, u których stwierdzano wcześniej zakażenie spowodowane bakteriami Gram- ujemnymi, w szczególności *Pseudomonas aeruginosa* [CIII].

U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się ocenę stanu klinicznego i wykonanie badań pomocniczych, zwłaszcza czynnościowych układu oddechowego (PEF, gazometria i pulsoksymetria), które mogą być pomocne w ustaleniu wskazań do hospitalizacji [CIII].

8.5. Wskazania do hospitalizacji chorych z zaostrzeniem POChP

Część chorych z zaostrzeniem POChP wymaga leczenia w szpitalu. Wskazaniem do hospitalizacji jest:

- zaostrzenie choroby u chorych w ciężkim ($30\% < FEV_1 < 50\%$ w. n.) i w bardzo ciężkim stopniu zaawansowania choroby ($FEV_1 < 30\%$ w. n.), u których ryzyko zgonu w przebiegu zaostrzenia wynosi około 20%,

- nagłe wystąpienie duszności spoczynkowej, szybkie narastanie objawów, wystąpienie sinicy, tętno $> 120/\text{min.}$, liczba oddechów $> 30/\text{min.}$, narastające obrzęki obwodowe, zaburzenia świadomości, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem ($SaO_2 \leq 90\%$),
- nieskuteczność stosowanego ambulatoryjnego leczenia,

- współwystępowanie innych chorób (niewydolność lewokomorowa serca z obrzękiem płuc, wcześniej nie obserwowane zaburzenia rytmu serca, zatorowość płucna, odma opłucnowa, rak płuca, zaburzenia metaboliczne lub elektrolitowe),
- zmiany radiologiczne w płucach, które wcześniej nie były obserwowane,
- niezdolność do samodzielnego życia w domu, brak opieki, złe warunki bytowe, unieruchomienie,
- przewlekłe domowe leczenie tlenem.

Część chorych wymaga przyjęcia bezpośrednio na oddział intensywnej terapii. Do grupy tej należą chorzy z ciężką niewydolnością krążeniowo-oddechową, u których mimo leczenia nie

uzyskano poprawy oraz chorzy, u których pomimo tlenoterapii i nieinwazyjnej wentylacji narasta hipoksemia, hiperkarnia ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) i kwasica oddechowa ($\text{pH} < 7,25$).

U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, gdyż u 6-21% z nich pozwala ono wykryć zmiany wpływające na decyzje terapeutyczne [12, 13]. U chorych o niejasnej przyczynie zaostrzenia POChP, ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej (choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwór, zmniejszenie PaCO_2 o więcej niż 5 mmHg) wskazana jest diagnostyka w kierunku zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich [14].

Rekomendacja 2

U chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej [BII].

Badanie bakteriologiczne płwociny lub aspiratu tchawiczego należy wykonać u chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP, u których istnieją wskazania do podania antybiotyku [BIII].

U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się wykonanie: EKG, gazometrii tętniczej oraz badań krwi, takich jak morfologia, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu [BIII].

Diagnostyka zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich podudzi jest zalecana u chorych, u których etiologia zaostrzenia POChP nie została określona, a w wywiadzie stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową, chorobę nowotworową lub obserwowano zmniejszenie się PaCO_2 o więcej niż 5 mmHg [BIII].

8.6. Leczenie

Wziewne podawanie leków rozszerzających oskrzela jest najskuteczniejszym sposobem leczenia zaostrzeń POChP. Dotyczy to przede wszystkim krótko działających β_2 agonistów jak i cholinolityków. Leczenie zaostrzenia POChP polega na zwiększeniu dawki lub częstości przyjmowania dotychczas stosowanych leków rozszerzających oskrzela oraz wprowadzeniu do leczenia leków rozszerzających oskrzela o odmiennym sposobie działania, które nie były do tej pory przez chorego stosowane [15, 16, 17, 18]. Istotnym elementem jest weryfikacja poprawności stosowanego dotychczas uprzednio leczenia. Zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela w nebulizacji lub z wykorzystaniem przedłużaczy (tzw. spejserów). U chorych na POChP o ciężkim przebiegu w okresie zaostrzenia ograniczenie przepływu wdechowego może uniemożliwić stosowanie niektórych typów inhalatorów uruchamianych wdechem. Nie wykazano przewagi agonisty receptorów β_2 nad cholinolitykami [15, 19]. Początkowe badania nie wskazywały również na przewagę skojarzenia agonistów receptorów β_2 z lekami cholinolitycznymi nad stosowaniem tych leków w monoterapii [20, 21, 22, 23]. Skojarzenie to zaleca się jednak rozważyć u pacjentów mechanicznie wentylowanych [24] lub gdy po zastosowaniu maksymalnej dawki leków z jednej grupy nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej [25]. Ostatnio ukazały się jednak prace wskazujące na korzystny efekt kojarzenia cholinolityków (tiotropium) i agonistów receptorów β_2 (formoterol) w leczeniu przewlekłym POChP [26].

Mimo, że w Polsce w zaostrzeniach POChP powszechnie stosowane są metyloksantyny, to jednak zgodnie z zaleceniami GOLD są to leki drugiego rzutu. Nie wykazano, aby dożylne podanie metyloksantyn poprawiało parametry gazometryczne lub spirometryczne, skracало czas hospitalizacji czy zmniejszało ryzyko nawrotu zaostrzenia [19, 27, 28]. Należy pamiętać o licznych działaniach niepożądanych metyloksantyn, takich jak tachyarytmie, nudności i drgawki. Stosowanie tych leków można rozważyć, gdy nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na inne leki rozszerzające oskrzela. Stymulują one bowiem ośrodek oddechowy, poprawiają kurczliwość przepony, zmniejszają uczucie duszności i poprawiają tolerancję wysiłku.

Udowodniono, że krótkotrwałe systemowe podawanie glikokortykosteroidów u chorych z zaostrzeniem POChP skraca czas hospitalizacji, zmniejsza ryzyko nawrotu zaostrzenia choroby i poprawia czynność płuc [29, 30, 31]. U chorych z ciężkim POChP ($\text{FEV}_1 < 50\%$ w. n.) leczonych ambulatoryjnie w okresie zaostrzenia powodującego nasilenie duszności ograniczającej wykonywanie codziennych czynności, krótkotrwałe doustne podawanie glikokortykosteroidów przynosi dobre efekty [32]. Optymalna dawka glikokortykosteroidów i czas ich stosowania w zaostrzeniu POChP nie zostały dokładnie ustalone. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w korzystnym efekcie działania między stosowaniem układowym glikokortykosteroidów przez okres 2 tygodni w porównaniu z wydłużeniem kortykoterapii do

8 tygodni [31]. Z tego względu uważa się, że leczenie glikokortykosteroidami zaostrzenia POChP nie powinno przekraczać 14 dni. Zalecana dawka dobową glikokortykosteroidów wynosi 30-40 mg w przeliczeniu na prednizon w okresie 7 dni, z następowym stopniowym zmniejszaniem dawki aż do całkowitego odstawienia w ciągu następnych 7 dni [31]. Podawanie większych dawek glikokortykosteroidów w zaostrzeniu POChP zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie poprawiając znacząco korzystnych efektów, co w konsekwencji wydłuża tylko czas pobytu chorych w szpitalu [33]. U chorych hospitalizowanych,

którzy nie mogą przyjmować leków doustnie, zaleca się podawanie glikokortykosteroidów dożylnie w równoważnej dawce przez 14 dni [31]. Nie wykazano jednak korzystniejszych efektów glikokortykosteroidów podawanych dożylnie w stosunku do ich podaży doustnej. Pomimo to w praktyce klinicznej w naszym kraju większość chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP leczonych jest glikokortykosteroidami stosowanymi dożylnie. W zaostrzeniu POChP nie zaleca się podawania glikokortykosteroidów wziewnie.

Rekomendacja 3

W leczeniu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się zwiększenie dawki lub częstości przyjmowania dotychczas stosowanych leków rozszerzających oskrzela, takich jak cholinolityk lub krótko działający agonista β_2 receptorów oraz zastosowanie leku rozszerzającego oskrzela o odmiennym sposobie działania niż leki stosowane przed zaostrzeniem [AI].

Nie wykazano przewagi agonistów β_2 receptorów nad bromkiem ipratropium, a o wyborze leku może decydować szybkość działania (szybciej działają agoniści β_2 receptorów) lub częstość występowania działań niepożądanych (rzadsze dla leków cholinolitycznych).

Gdy po zastosowaniu maksymalnej dawki leku rozszerzającego oskrzela nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej, wskazane jest skojarzenie agonisty β_2 receptora z lekiem cholinolitycznym [CII].

Nie zaleca się rutynowego podawania metyloksantyn dożylnie u chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP [EII].

Podanie metyloksantyn można rozważyć jedynie u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na wziewne leki rozszerzające oskrzela [CIII].

Rekomendacja 4

U każdego chorego hospitalizowanego z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się krótkotrwałe układowe podawanie glikokortykosteroidów [AI].

U chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP, gdy nasilenie duszności znacząco ogranicza wykonywanie codziennych czynności, można krótkotrwałe zastosować glikokortykosteroidy doustnie [BII].

Podawanie glikokortykosteroidów w zaostrzeniu POChP nie powinno przekraczać 14 dni [AII].

Optymalna dawka dobową glikokortykosteroidów w zaostrzeniu POChP wynosi 30-40 mg w przeliczeniu na prednizon [CIII].

8.6.1. Tlenoterapia

W leczeniu zaostrzenia POChP u chorych wymagających hospitalizacji podstawową rolę odgrywa tlenoterapia. Jej celem jest uzyskanie i utrzymanie wysycenia hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej (SaO_2) powyżej 90% lub ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) powyżej 8 kPa (60 mmHg). Dalsze zwiększanie PaO_2 zwykle nie przynosi korzyści, a równocześnie zagraża wystąpieniem u niektórych chorych retencji CO_2 . Zaznaczona jest wyraźna osobnicza zmienność odpowiedzi na podanie tlenu (wzrost PaO_2): od nieznacznego wzrostu do normalizacji wartości PaO_2 [34].

Tlen można podawać w różny sposób [2, 35, 36]:

- donosowo przez wąsy tlenowe, umożliwiające dostarczenie tlenu w stężeniu FI,O_2 24-40%, przy przepływie 1-5 l/min. FI,O_2 oblicza się na podstawie wzoru: $\text{FI,O}_2 = 20\% + (4 \times \text{przepływ l/min})$,
- przez maskę twarzową, umożliwiającą podanie tlenu w stężeniu FI,O_2 40-60% (przy przepływie 7-10 l/min.),
- przez maskę Venturiego, która dostarcza tlen zmieszany z powietrzem pokojowym przy zmiennym FI,O_2 . Dzięki zastosowaniu odpowiedniej zastawki dozującej możliwe jest bardziej precyzyjne określenie podaży tlenu w mieszanke powietrza. Ma to szczególnie duże znaczenie u chorych, u których łatwo dochodzi do zwiększonej retencji dwutlenku węgla. Zabezpiecza

to częściowo przed groźnymi powikłaniami spowodowanymi nadmierną podażą tlenu w mieszance powietrza, jaką oddycha chory. Maski Venturiego pomimo swych ewidentnych walorów są źle tolerowane przez chorych z dusznością, którzy preferują oddychanie tlenem podawanym przez wąsy donosowo.

U chorych leczonych tlenem zalecana jest kontrola gazometrii tętniczej po ok. 30 min. tlenoterapii. Szczególną ostrożność należy zachować u chorych wymagających leczenia tlenem, u których wartości PaCO_2 przed rozpoczęciem tlenoterapii są wyższe od 55 mmHg. U chorych, u których $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg i $\text{pH} < 7,35$ należy rozważyć zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji z użyciem dodatniego ciśnienia NIPPV (ang. Non-Invasive Positive Pressure Ventilation).

Wskazaniem klinicznym do NIPPV jest umiarkowana lub ciężka duszność, widoczna praca dodatkowych mięśni oddechowych, paradoksalne ruchy oddechowe powłok brzusznych, a także częstość oddechów powyżej 25/min.

Wskazaniem do inwazyjnej wentylacji mechanicznej jest zwiększenie $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg i zmniejszenie $\text{pH} < 7,25$ [37]. Klinicznym wskazaniem do wentylacji mechanicznej jest umiarkowana lub ciężka duszność, widoczna praca dodatkowych mięśni oddechowych, paradoksalne ruchy oddechowe ściany brzucha, częstość oddechów powyżej 35/min, a także senność, zaburzenia świadomości, niestabilność sercowo-naczyniowa, zatrzymanie oddechu, zaburzenia metaboliczne, posocznica, zapalenie płuc, zator tętnicy płucnej a także nieskuteczna NIPPV.

8.6.2. Nieinwazyjna wentylacja z użyciem dodatniego ciśnienia

W badaniach obserwacyjnych [38], z randomizacją [39, 40, 41, 42] oraz w metaanalizach [43, 44, 45] wykazano, że u wybranych chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego zaostrzenia POChP, NIPPV zmniejsza częstość zastosowania mechanicznej wentylacji, skraca czas hospitalizacji oraz zmniejsza ryzyko zgonu;

NIPPV powinna zostać zastosowana u chorych, u których stwierdzane jest: $\text{pH} < 7,35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, liczba oddechów $> 25/\text{min}$. oraz u których pomimo zastosowanego leczenia utrzymuje się niewydolność oddechowa z retencją CO_2 ;

przeciwwskazaniami do zastosowania NIPPV są: niewydolność hemodynamiczna (spadki ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego), zatrzymanie oddechu, zaburzenia świadomości i brak współpracy, uraz lub zabieg w obrębie twarzoczaszki, przełyku lub żołądka, skrajna otyłość, istotne ryzyko zachłyśnięcia.

Pomimo bardzo dobrych wyników stosowania NIPPV, metoda ta jest w Polsce stanowczo zbyt rzadko wykorzystywana u chorych z zaostrzeniem POChP. Wynika to z braku pośrednich oddziałów wzmożonego nadzoru pneumonologicznego dla chorych z całkowitą niewydolnością oddychania w przebiegu zaostrzenia POChP, którzy nie mają wskazań do leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej i zastosowania wentylacji mechanicznej.

Rekomendacja 5

Podawanie tlenu stanowi podstawę leczenia infekcyjnego zaostrzenia POChP w szpitalu u chorych z niewydolnością oddechową [AII].

U pacjentów z infekcyjnym zaostrzeniem POChP wymagających tlenoterapii zalecany jest pomiar gazów krwi tętniczej [AIII].

U chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP, u których stwierdza się pH poniżej 7,35, PaCO_2 powyżej 45 mmHg, tachypnoe (powyżej 25 oddechów/min.) oraz u których mimo zastosowanego leczenia utrzymuje się niewydolność oddechowa z retencją CO_2 , zaleca się nieinwazyjną wentylację z użyciem dodatniego ciśnienia [AI].

8.6.3. Antybiotykoterapia w warunkach ambulatoryjnych

1. Wskazania do antybiotykoterapii

Przewaga antybiotyku nad placebo u chorych z zaostrzeniem POChP leczonych w warunkach ambulatoryjnych jest przedmiotem wielu kontrowersji, a wyniki badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazują niejednoznaczne i zmienne wyniki, co spowodowane jest przede wszystkim wykorzystaniem różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie i stosowaniem różnorodnej terapii [46, 47, 48]. Na podstawie dotychczasowych wyników badań jak i metaanaliz u chorych z zaostrzeniem POChP stwierdzono następujące wskazania do stosowania antybiotyku:

- nasilenie duszności,
- zwiększenie objętości płwociny,
- opny charakter płwociny.

Nie wykazano przewagi stosowania antybiotyku nad placebo u chorych z zaostrzeniem POChP, u których stwierdzono tylko jeden lub dwa pierwsze z wyżej wymienionych objawów, jeżeli nie było wśród nich odkrztuszania ropnej płwociny.

2. Wybór antybiotyku

Antybiotyk zastosowany w ambulatoryjnym leczeniu infekcyjnego zaostrzenia POChP powinien działać na *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, a wybór leku powinien uwzględniać regionalne dane dotyczące ich lekowrażliwości [patrz: „Zasady ogólne”]:

- lekiem z wyboru jest amoksycylina,
- w przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu III należy zastosować cefuroksym,
- w przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę (typ I reakcji alergicznej) zaleca się zastosowanie makrolidów działających na

H. influenzae, do których zalicza się klarytromycynę i azytromycynę lub zastosowanie fluorochinolonu działającego na *S. pneumoniae* (np. lewofloksacyna lub moksyfloksacyna).

8.6.4. Antybiotykoterapia w leczeniu szpitalnym

1. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP ustalono następujące wskazania do antybiotykoterapii:

- ciężki stan chorego,
- współistnienie trzech objawów: nasilenie duszności, zwiększenie ilości odkrztuszonej wydzieliny i ropny charakter płwociny,
- odkrztuszanie ropnej wydzieliny u chorego z nasileniem duszności lub zwiększeniem ilości odkrztuszonej wydzieliny.

W jednej metaanalizie dotyczącej chorych z ciężkim zaostrzeniem POChP [49] oraz w badaniu z randomizacją u pacjentów mechanicznie wentylowanych z powodu zaostrzenia POChP [50] wykazano korzystny wpływ antybiotykoterapii i stwierdzono korelację między ciężkością stanu chorego a korzystnym wpływem antybiotyków.

2. Wybór antybiotyku u chorych z zaostrzeniem POChP

- antybiotyk zastosowany w terapii zawsze powinien obejmować w swym działaniu *S. pneumoniae* i *H. influenzae*,
- dodatkowo zalecane jest podanie antybiotyku aktywnego wo-

bec *Pseudomonas aeruginosa* u chorych, u których stwierdzane są co najmniej dwa czynniki ryzyka zakażenia, takie jak:

- niedawna hospitalizacja,
- częste hospitalizacje (ponad 4 rocznie),
- niedawna antybiotykoterapia (w ostatnich 3 miesiącach),
- FEV₁ <30% w. n.,
- wcześniejsza izolacja z dróg oddechowych *P. aeruginosa*.

Jeżeli nie są stwierdzane czynniki ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* zaleca się zastosowanie takich antybiotyków jak: amoksycylina (lub ampicylina, jeżeli konieczne jest leczenie dożylnie), amoksycylina z klawulanianem, cefalosporyna II generacji (cefuroksym);

Jeżeli stwierdzane są czynniki ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* to należy uwzględnić lekowrażliwość szczepów wcześniej izolowanych u pacjenta:

- w monoterapii należy zastosować: moksyfloksacynę, lewofloksacynę, penicylinę z inhibitorem działającą na *Pseudomonas aeruginosa* (piperacylina/tazobaktam, tikarcylina/klawulanian) lub ceftazydym,
- w leczeniu skojarzonym należy zastosować jeden z antybiotyków zalecanych u chorych bez czynników ryzyka rozwoju zakażenia *P. aeruginosa* oraz cyprofloksacynę.

Rekomendacja 6

U chorych z infekcyjnym zaostrzeniem POChP leczonych ambulatoryjnie antybiotyk należy zastosować, gdy stwierdza się nasilenie duszności i zwiększenie objętości ropnej płwociny [BI].

U chorych wymagających antybiotykoterapii z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP w leczeniu ambulatoryjnym należy podać antybiotyk działający na *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*. Lekiem z wyboru jest amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem. W przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu III należy zastosować cefuroksym, a przy nadwrażliwości typu I - makrolid działający na *Haemophilus influenzae* (klarytromycynę lub azytromycynę) lub fluorochinolon działający na *Streptococcus pneumoniae* (moksyfloksacynę) [AIII]. Antybiotykoterapię zaleca się również u chorych z zaostrzeniem POChP wymagających wentylacji mechanicznej [AII].

U chorych ze zwiększonym ryzykiem zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* zalecane jest podanie antybiotyku aktywnego wobec tego drobnoustroju. W monoterapii należy zastosować: ceftazydym lub penicylinę z inhibitorem działającą na *Pseudomonas aeruginosa* (piperacylina/tazobaktam, tikarcylina/klawulanian). W leczeniu skojarzonym zaleca się podanie cyprofloksacyny i jednego z antybiotyków stosowanych u chorych, u których nie stwierdzono czynników ryzyka rozwoju zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [AIII].

8.7. Leki wykrztuśne i mukolityczne

Metaanaliza oparta na 23 badaniach (21 u chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli i 2 u chorych na POChP w stabilnym okresie) wykazała korzystny wpływ leków mukolitycznych na zmniejszenie częstości zaostrzeń, czas trwania choroby oraz częstość stosowania antybiotyków [51]. Metaanaliza ta była wykonana na badaniach obejmujących 10 różnych leków, z których 12 dotyczyło acetylocysteiny. Nie stwierdzono różnic w badaniach czynnościowych płuc i nie badano wpływu tej grupy leków na częstość hospitalizacji.

Badania nad zastosowaniem u chorych z zaostrzeniem POChP różnych leków mukolitycznych, takich jak domiodol, ambroksol, karboksymetylcysteina, bromheksyna, acetylocysteina nie wykazały przewagi nad placebo w skróceniu czasu trwania objawów czy szybszej poprawy FEV₁ [52, 53, 54, 55, 56]. Nie zaleca się stosowania tych leków w zaostrzeniu POChP [57].

Rekomendacja 7

U chorych na POChP zaleca się stosowanie leków mukolitycznych w stabilnym okresie choroby [BII].

Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania leków mukolitycznych u chorych z zaostrzeniem POChP.

8.8. Fizykoterapia

Na podstawie 4 badań, w tym 3 z randomizacją wykazano, że w zaostrzeniu POChP, oklepywanie klatki piersiowej nie przynosi efektów terapeutycznych i prawdopodobnie może nawet nasilać objawy kliniczne i powodować zmniejszenie FEV₁ [58, 59, 60, 61]. Wyniki badań i metaanaliz nad innymi metodami fizykoterapii, w tym drenażu ułożeniowego, przy zastosowaniu wibracji oraz nasilonego wydechu są niejednoznaczne [62, 63, 64]. U chorych ze stabilną postacią POChP wykazano natomiast korzystną

rolę rehabilitacji ruchowej i treningu fizycznego zarówno wytrzymałościowego jak i siłowego, a także treningu mięśni oddechowych [65]. Metody te wpływają na poprawę jakości życia chorych, zmniejszają nasilenie objawów i zwiększają fizyczne oraz emocjonalne uczestnictwo w codziennej aktywności życiowej [66, 67]. Rehabilitację oddechową należy rozpoczynać już w 2-3 dobie zaostrzenia POChP i jest ona konieczna po opanowaniu zaostrzenia uniemożliwiającego wstanie z łóżka [68].

Rekomendacja 8

W zaostrzeniu POChP nie zaleca się oklepywania klatki piersiowej [DIII]. Brak jest jednoznacznych wyników badań pozwalających ustalić wskazania do zastosowania u chorych z zaostrzeniem POChP innych metod fizykoterapeutycznych, takich jak drenaż ułożeniowy, wibracje lub nasilony wydech.

U chorych ze stabilną postacią POChP zaleca się wczesne wdrożenie rehabilitacji oddechowej [BII].

8.9. Leczenie zapobiegające chorobie zakrzepowo-zatorowej

U chorych z zaostrzeniem POChP, u których nie została stwierdzona przyczyna zaostrzenia, gdy w wywiadzie ustalono występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej lub choroby nowotworowej oraz gdy nie obserwuje się przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliowego, do czasu wykluczenia zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich podudzi zalecane jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej [14]. Leczenie to jest również wskazane u chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu zaostrzenia POChP. W praktyce leczenie to stosujemy zawsze u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP. Zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych podskórnie w dawce

profilaktycznej [69]. Jeśli chory uprzednio był leczony z innych przyczyn doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi wskazane jest staranne monitorowanie parametrów krzepnięcia i utrzymanie wskaźnika INR w bezpiecznych granicach terapeutycznych. Zastój w wątrobie spowodowany prawokomorową niewydolnością serca może spowodować trudne do przewidzenia wahania stężenia protrombiny. W takich przypadkach wskazane jest zastąpienie leków doustnych heparyną drobnocząsteczkową.

Rekomendacja 9

U chorych hospitalizowanych z powodu infekcyjnego zaostrzenia POChP zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych [BII].

1. American Thoracic Society. *Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases*. Am Rev Respir Dis 1962;85:762-768.
2. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Diseases of the Lungs*. National Heart, Lung, Blood Institute and World Health Organization Workshop, 2008.
3. Seemungal T., Donaldson G., Paul E., et al.: *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1418-22.
4. Seemungal T., Donaldson G., Bhowmik A., et al.: *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary diseases*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1608-1613.
5. Connors A., Dawson N., Thomas C., et al.: *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-967.
6. Gump D., Philips C., Foryth B.: *Role of the infection in chronic bronchitis*. Am Rev Respir Dis 1976;113:465-67.
7. Greenberg S.B., Allen M., Wilson J., et al.: *Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary diseases*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:167-173.
8. Sethi S., Murphy T.: *Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2008;359:2355-65.
9. Blasi F., Legnani D., Lombardo V., et al.: *Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD*. Eur Respir J 1993;6:19-22.
10. Soler N., Torres A., Ewig S., et al.: *Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1498-1505.
11. Monso E., Ruiz J., Rosell A., et al.: *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1316-1320.
12. Emerman C.L., Cydulka R.K.: *Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Emerg Med 1993;22:680-684.
13. Tsai T.W., Gallagher E.J., Lombard G., et al.: *Guidelines for selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway diseases*. Ann Emerg Med 1993;22:1854-58.
14. Tille-Leblond L., Marquette Ch., Perez T., et al.: *Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of COPD; prevalence and risk factors*. Ann Intern Med 2006;144:390-396.
15. Turner M., Patel A., Ginsburg S., et al.: *Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis*. Arch Intern Med 1997;157:1736-1744.
16. Karpel J., Pesin J., Greenberg D., et al.: *A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbation of COPD*. Chest 1990;98:835-939.
17. McCrory D., Brown C., Gelfand S., et al.: *Management of exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence*. Chest 2001;119:1190-1209.
18. Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.: *Evidence base for management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. Ann Intern Med 2001;134:595-599.
19. Sherk P., Grossman R.: *The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation*. Clin Chest Med 2000;21:705-721.
20. Moayyedi P., Congleton J., Page R., et al.: *Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1995;50:834-837.
21. Seidenfeld J., Jones W., Moss R., et al.: *Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. Ann Emerg Med 1984;13:248-252.
22. O'Driscoll B., Taylor R., Horsley M., et al.: *Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction*. Lancet 1989;1:1418-1420.
23. Rebuck A., Chapman K., Abboud R., et al.: *Nebulized anticholinergic and sympathomimetics treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room*. Am J Med 1987;82:59-64.
24. Fernandez A., Munoz J., de la Calle B., et al.: *Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients*. Intensive Care Med 1994;20:199-202.
25. Boe J., Dennis J., O'Driscoll B., et al.: *European Respiratory Society Guidelines on the use on nebulizers*. Eur Respir J 2001;18:228-242.

26. Rabe K., Timmer W., Sagkriou A., Viel K.: *Comparison of combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD*. Chest published online April 10, 2008 DOI 10.1378chest.07-2138.
27. Wrenn K., Slovis C., Murphy F., et al.: *Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room*. Ann Intern Med 1991;115:241-247.
28. Barr R., Rowe B., Camargo C.: *Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. The Cochrane Library Oxford: Update Software 2003;Issue 3.
29. Bullard M., Liaw S., Tsai Y., et al.: *Early corticosteroids use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction*. Am J Emerg Med 1996;14:139-143.
30. Davis L., Angus R., Calverley P.: *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: a prospective randomised controlled trial*. Lancet 1999;354:456-460.
31. Niewoehner D., Erbland M., Deupree R., et al.: *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic pulmonary diseases*. N Engl J Med 1999;340:1941-1947.
32. Thompson W., Nielson C., Carvalho P., et al.: *Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-412.
33. Vondracek S.F., Hemstreet B.A.: *Retrospective evaluation of systemic corticosteroids for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Health Syst Pharm 2006;63:645-52.
34. King T., Ali N., Briscoe W.: *Treatment of hypoxia with 24 percent oxygen. A new approach to the interpretation of data collected in a pulmonary intensive care unit*. Am Rev Respir Dis 1973;108:19-29.
35. Burton G., Hodgkin J., Ward J.: *Respiratory care – a guide to clinical practice*. 4-ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Pub. 1997; pp. 381-395.
36. Murphy R., O'Driscoll P., O'Driscoll R.: *Emergency oxygen therapy for COPD patient*. Emerg Med J 2001;18:333-339.
37. American Thoracic Society, European Respiratory Society: *Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD*, 2004.
38. Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al.: *Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: A randomized placebo-controlled trial*. Lancet 2001;358:2020-2025.
39. Foglio K., Vitacca M., Quadri A., et al.: *Acute exacerbations in severe COPD patients. Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask*. Chest 1992;101:1533-1538.
40. Kramer N., Meyer T., Meharg J.: *Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1799-1806.
41. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al.: *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. N Engl J Med 1995;333:817-822.
42. Bott J., Carroll M., Conway J., et al.: *Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease*. Lancet 1993;341:1555-1557.
43. Elliott M.: *Multi-centre randomised controlled trial of early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. National Research Register Document Publication ID: N0461021690.
44. Keenan S., Kernerman P., Cook D., et al.: *Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis*. Crit Care Med 1997;25:1685-1692.
45. Ram F., Picot J., Lightowler J., et al.: *Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases*. The Cochrane Database of Syst Rev 2004, Issue 3 Art. No.:CD004104.pub3. DOI:10.1002/14651858.CD004104.pub3.
46. Sachs A., Koeter G., Groenier K.: *Changes in symptoms, peak expiratory flow and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with COPD in general practice*. Thorax 1995;50:758-763.
47. Jorgensen A., Coolidge J., Pedersen P., et al.: *Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis: a double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice*. Scand J Prim Health Care 1992;10:7-11.
48. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C., et al.: *Antibiotic therapy in exacerbations of COPD*. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
49. Pines A., Raafat H., Plucinski K., et al.: *Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis*. BMJ 1968;2:735-738.
50. Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., et al.: *Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study*. Pulm Pharmacol Therap 2001;14:149-155.
51. Poole P.J., Black P.N.: *Mucolytic agents for chronic bronchitis*. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD001287.
52. Black P., Morgan-Day A., McMillan T., et al.: *Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. BMC Pulm Med 2004;4:13.
53. Finiguerra M., Conti P., Figura I., et al.: *Clinical study on the effects of an antibiotic and mucolytic association (amoxicillin and domidol) in hypersecretory chronic bronchopulmonary diseases*. Curr Ther Res 1982;31:895-905.
54. Peralta J., Poderoso J., Corazza C., et al.: *Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis*. Arzneimittelforschung 1987;37:969-971.
55. Aylward M.: *A beetwen-patient, double-blind comparison of S-carboxymethylcysteine and bromohexine in chronic obstructive bronchitis*. Curr Med Respir Opin 1973; 1:219-227.
56. Langlands J.: *Double-blind clinical trial of bromohexine as a mucolytic drug in chronic bronchitis*. Lancet 1970;1:448-450.
57. Bramann S.: *Chronic cough due to acute bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006;129;(Suppl. 1):104S-115S.
58. Petersen E., Esmann V., Honcke P., et al.: *A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis: an evaluation using pulmonary function tests*. Acta Med Scand 1967;182:293-305.
59. Newton D., Bevans H.: *Physiotherapy and intermittent positive-pressure ventilation of chronic bronchitis*. BMJ 1978;2:1525-1528.
60. Wollmer P., Ursing K., Midgren B., et al.: *Inefficiency of chest percussion in the physical therapy of chronic bronchitis*. Eur J Respir Dis 1985;66:233-239.
61. Cambell A., O'Connell J., Wilson F.: *The effect of chest physiotherapy upon the FEV₁ in chronic bronchitis*. Med J Aust 1975;1:33-35.
62. Jones A., Rowe B.: *Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis*. The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2003;Issue3.
63. Bellone A., Lascioli R., Raschi S., et al.: *Chest physical therapy in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: Effectiveness of three methods*. Arch Phys Med Reh 2000;81:558-560.
64. Brown P., Manfreda J., McCarthy R., et al.: *The effect of mechanical vibration in patients with acute exacerbations of COPD*. Physiother Can 1987;39:371-374.
65. Gosselink R., Troosters T., Decramer M.: *Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:976-980.
66. Wendzicha J.A., Bestall J.C., Garrod R., et al.: *Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnea scale*. Eur Respir J 1998;12:3563-369.
67. Wijkstra P.J., ten Vergert E.M., van Altna R.: *Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1995;50:824-28.
68. Kozielski J i wsp.: *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc*. Pneum Alergol Pol 2004;72(suppl 1):1-28.
69. Zawilska K., Brożek J., Jaeschke R. i wsp.: *Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej*. Medycyna po Dyplomie 2005;(Supl. 6):22-24.

9.1. Definicja

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) jest definiowane jako występowanie objawów wskazujących na zakażenie dolnych dróg oddechowych ze stwierdzeniem w obrazie radiologicznym klatki piersiowej zagęszczeń w polach płucnych [1, 2]. Jednak w przeciwieństwie do dorosłych u dzieci przedstawiona definicja zapalenia płuc nie jest wykorzystywana w praktyce. Zamiast definicji zapalenia płuc WHO przyjęło definicję ostrego zakażenia dol-

nych dróg oddechowych u dzieci do 5 r. ż., z określeniem dużego prawdopodobieństwa zapalenia płuc ocenianego na podstawie obrazu klinicznego (przede wszystkim oceny charakteru i liczby oddechów na minutę) [3]. Najważniejszym powodem, dla którego wynik badania radiologicznego nie zawsze u dzieci stanowi kryterium rozpoznania zapalenia płuc jest brak jasnych kryteriów rozpoznania tej choroby w badaniu obrazowym [4, 5].

9.2. Epidemiologia

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci występuje najczęściej poniżej 5 roku życia z roczną zapadalnością między 36 a 46 przypadków na 1000, która wyraźnie zmniejsza się u dzieci starszych wynosząc ok. 16 przypadków rocznie na 1000 [6, 7]. Według dużych, retrospektywnych badań fińskich, większość dzieci

poniżej 5 roku życia chorych na PZP i około połowy powyżej 5 roku życia jest leczona w szpitalu [8]. Śmiertelność z powodu PZP u dzieci poniżej 15 roku życia wynosi ok. 0,1 na 1000 zachorowań [8].

9.3. Etiologia

Z wyjątkiem noworodków, etiologia PZP jest tym częściej wirusowa, im młodsze dziecko, a im starsze, tym częściej zakażenie powodowane jest przez bakterie atypowe. Wirusy są odpowiedzialne za 28-37% zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie u dzieci w wieku 1-4 rok życia, 10-21% w wieku 5-9 lat i poniżej 4% w wieku 9-16 lat [9, 10]. W grupie dzieci chorych na PZP w wieku od 2 miesiąca do 17 roku życia wymagających hospitalizacji, wirusy są odpowiedzialne za ok. 45% zachorowań i są to głównie wirusy grypy, RS i paragrypy [11]. Według tych samych badań wirusy występowały częściej u dzieci poniżej 2 r. ż., a u 1/4 dzieci powodowały zakażenie mieszane razem z bakteriami. Główną bakterią powodującą PZP u dzieci jest *Streptococcus pneumoniae*. Częstość PZP o tej etiologii wynosi 14-36% i w małym stopniu zależy od wieku dziecka [12]. *S. pneumoniae* jest przyczyną ok. 70% bakteryjnych PZP u dzieci hospitalizowanych z tego powo-

du [11]. Drobnoustroje atypowe *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* są przyczyną odpowiednio 4-51% oraz 1-35% zapaleń płuc, występując częściej u dzieci powyżej 5 roku życia, a w niektórych badaniach stanowią one aż 80% przyczyn zapaleń płuc u dzieci między 10 a 16 rokiem życia [9, 10]. PZP wymagające hospitalizacji są częściej powodowane przez *Streptococcus pneumoniae* oraz RSV. Zakażenia mieszane występują u 25% dzieci, a wspólne występowanie dotyczy najczęściej *S. pneumoniae* i wirusów. Inne drobnoustroje rzadziej powodujące PZP, to *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, paciorkowce grupy A oraz *Moraxella catarrhalis*. W przeprowadzonych badaniach etiologię PZP udało się ustalić u nie więcej niż 50-60% chorych. Z pewnym uproszczeniem zależność etiologii od wieku dziecka przedstawia tabela I [1].

Tabela I. Etiologia pozaszpitalnego zapalenia płuc w zależności od wieku [1]

Wiek	Etiologia
Noworodki (do 20 dnia życia)	Paciorkowce grupy B <i>Enterobacteriaceae</i> Cytomegalowirus <i>Listeria monocytogenes</i>
3 tydzień – 3 miesiąc	<i>Chlamydia trachomatis</i> RSV, wirus paragrypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
4 miesiąc – 4 rok życia	RSV, wirusy grypy i paragrypy, adenowirusy, rinowirusy <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
5-15 rok życia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

9.4. Nosicielstwo bakterii wywołujących zapalenie płuc u dzieci

Zakażenie wirusowe, a w szczególności RSV i grypa, stwarzają podłoże do rozwoju zakażenia bakteriami, które od wieku niemowlęcego kolonizują nosogardło. Jama ustna i nosogardziel są obficie skolonizowane przez bakterie. Na specjalną uwagę zasługują tlenowe paciorkowce o hemolizie alfa (*Streptococcus mitis* czy *S. sanguis*), a także beztlenowe ziarniaki *Peptostreptococcus anaerobius*. Bakterie te wywierają działanie ochronne, ponieważ zmniejszają nasilenie kolonizacji przez bakterie potencjalnie patogenne, tj. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*.

W okresie niemowlęcym bakterie patogenne zaczynają obficie kolonizować nosogardło. Do 6 miesiąca życia blisko 70% niemowląt jest skolonizowanych przynajmniej przez jeden z wyżej wymienionych patogenów. Początkowo najczęstsza jest kolonizacja przez *Moraxella catarrhalis* (55%), następnie *Streptococcus pneumoniae* (38%) i *Haemophilus influenzae* (19%). W miarę narastających kontaktów ze światem zewnętrznym, a w szczególności z innymi dziećmi, odsetki te zwiększają się i osiągają w pierwszym roku życia: 72% dla *Moraxella catarrhalis*, 54% dla *Streptococcus pneumoniae* i 33% dla *Haemophilus influenzae* [13, 14, 15, 16].

W badaniach prowadzonych przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów ustalono, że odsetek dzieci ze żłobków i domów dziecka, obarczonych nosicielstwem

pneumokoka przekracza 60% [17]. Nieco rzadsze jest nosicielstwo pałeczki hemofilnej wynoszące u dzieci uczęszczających do żłobków 31%, wysokie jest jednak u przebywających w Domach Dziecka (65%). W tych grupach dzieci stwierdzono także wysoki (>35%) odsetek pneumokoków o obniżonej wrażliwości na penicylinę MIC >0,12 µg/ml, z tego 1/3 stanowiły pneumokoki odporne na penicylinę z MIC >2,0 µg/ml, a 2/3 pneumokoki pośrednio wrażliwe na penicylinę z wartościami MIC 0,12-2,0 µg/ml [17].

Obniżona wrażliwość *Streptococcus pneumoniae* na penicylinę i inne beta-laktamy wynika ze zmian w białkach wiążących penicylinę (PBP – ang. Penicillin Binding Protein). Natomiast odsetek pałeczek hemofilnych produkujących beta-laktamazy, i z tego powodu opornych na amoksycylinę, jest w Polsce niewielki (<10%) [18]. Warto przypomnieć, że jeszcze do niedawna polskie badania wrażliwości bakterii izolowanych z dróg oddechowych w okresie czynnego zakażenia u dorosłych, przeprowadzane w laboratorium Narodowego Instytutu Leków, a u dzieci w laboratorium Centrum Zdrowia Dziecka wykazywały zgodnie odsetek pneumokoków opornych na penicylinę wynoszący około 15% [18, 19]. Wraz z wiekiem zmniejsza się nasilenie nosicielstwa wszystkich potencjalnie patogennych bakterii tak, że w wieku szkolnym nie przekracza 30-40%, u dorosłych kontaktujących się z dziećmi wynosi 20-30%, a u dorosłych nie mających z nimi kontaktu <10%.

9.5. Diagnostyka kliniczna

Obraz kliniczny PZP jest stosunkowo mało swoisty i nie pozwala na postawienie tego rozpoznania, a jedynie jego podejrzenie [20]. Zespół klinicznych objawów wskazujący na PZP składa się z gorączki, kaszlu, przyspieszenia oddechu (WHO definiuje tachypnoe jako częstość oddechów >60/min. u dzieci poniżej 2 m. ż., >50/min. w wieku 2-12 m. ż. i >40/min. powyżej 12 m. ż.), z wciągania międzyżebry oraz ze zmian osłuchowych (rzężenia i trzeszczenia), a zgodnie z nowym nazewnictwem polskim ze świszczącego oddechu i trzeszczeń (wg nowego nazewnictwa angielskiego crackles), ze skrócenia odgłosu opukowego, a czasem także ze szmeru oskrzelowego [20].

Wykazano, że u dzieci poniżej 5 r. ż. tachypnoe można uznać za umiarkowanie czuły (>70%) i swoisty (>65%) objaw w przypadku

potwierdzonego radiologicznie PZP [21]. U niemowląt poniżej 3 m. ż. gorączka i tachypnoe są jeszcze mniej czułymi objawami PZP, natomiast są one wysoce swoiste (92%). Tachypnoe, któremu towarzyszy wciąganie klatki piersiowej charakteryzuje się niewielką dodatnią wartością predykcyjną (ok. 45%) dla potwierdzonego radiologicznie PZP, ale niewystępowanie tych objawów zdecydowanie zmniejsza prawdopodobieństwo PZP (ujemna wartość predykcyjna ok. 85%) [21, 22]. Świsty słyszalne u dziecka w wieku przedszkolnym silnie wskazują na etiologię wirusową (ale występują też w astmie), natomiast gorączka >38,5°C, liczba oddechów >50/min., wciąganie międzyżebry u dzieci poniżej 3 roku życia, a także trudności w oddychaniu u starszych dzieci sugerują etiologię bakteryjną.

Rekomendacja 1

Objawy kliniczne są zbyt mało swoiste, aby na ich podstawie ustalić rozpoznanie zapalenia płuc u dzieci [DIII].

Za objawy najbardziej czułe i swoiste dla zapalenia płuc u dzieci należy uznać tachypnoe, gorączkę powyżej 38°C oraz wciąganie międzyżebry [BIII].

Niestwierdzenie tych objawów znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo zapalenia płuc [CIII].

9.6. Diagnostyka radiologiczna

Przydatność diagnostyczna badania radiologicznego u dzieci z objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych wciąż nie jest precyzyjnie określona. Celem badania radiologicznego jest potwierdzenie lub wykluczenie zapalenia płuc, różnicowanie między etiologią wirusową i bakteryjną PZP, identyfikacja innych przyczyn objawów ze strony układu oddechowego aniżeli PZP oraz ocena skuteczności leczenia, w tym wykrycie powikłań zapalenia płuc.

Wskazania do wykonania badania radiologicznego u dzieci są zdecydowanie mniej precyzyjnie określone niż u dorosłych, głównie ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny. Są one przyjmowane bardziej na zasadzie uzgodnionego stanowiska, aniżeli potwierdzonych wynikami badań klinicznych. Zalecane jest jego wykonanie u dzieci gorączkujących, wymagających hospitalizacji i przy stwierdzeniu przynajmniej jednego z objawów, takich jak tachypnoe, wciąganie międzyżebry, ruszanie skrzydełkami nosa podczas oddychania lub stłumienie odgłosu opukowego [23, 24]. Im więcej stwierdza się wyżej wymienionych objawów, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia zmian ogniskowych w badaniu radiologicznym płuc [25]. Badanie w projekcji tylnoprzodniej ma wysoką negatywną wartość predykcyjną (97%) w wykluczeniu zapalenia płuc, natomiast wykazuje mniejszą dodatnią wartość predykcyjną (88%) i może nie być wystarczająco swoiste do potwierdzenia PZP [26]. W szerokiej metaanalizie wykazano, że wynik badania radiologicznego nie wpływa na przebieg choroby u dzieci powyżej 2 miesiąca życia leczonych ambulatoryjnie z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych [27, 28]. Ta znacząca różnica w wartości badania radiologicznego u dzieci w porównaniu z dorosłymi wynika zarówno z częstego braku zgodności w opisach badania dokonywanych przez różnych radiologów, jak i braku cech różnicujących zakażenie bakteryjne od wirusowego [29, 30].

Zmiany pęcherzykowe są częściej widoczne w zakażeniu bakteryjnym, a śródmiąższowe w wirusowym. Jednakże w przebie-

gu wirusowego PZP w obrazie radiologicznym płuc mogą być również widoczne zagęszczenia płatowe lub pęcherzykowe [31]. Przydatność badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu etiologii wirusowej od bakteryjnej pozostaje nadal nierozstrzygnięta ze względu na małą liczbę badań oraz brak jasnych kryteriów diagnostycznych zakażenia wirusowego i bakteryjnego [32].

Wykonywanie zdjęć radiologicznych u dzieci gorączkujących, bez objawów ze strony układu oddechowego najczęściej nie jest uzasadnione. W grupie 37 gorączkujących dzieci do 2 roku życia, bez objawów, zmiany radiologiczne w płucach były stwierdzane tylko u jednego z nich [33] oraz u żadnego z 361 dzieci poniżej 2 miesiąca życia [34]. Jednakże u dzieci, poniżej 5 roku życia z gorączką $> 39^{\circ}\text{C}$ i bez objawów zakażenia układu oddechowego, ze stwierdzaną równocześnie leukocytozą $> 20000/\mu\text{l}$ zapalenie płuc było rozpoznawane u 26% z nich [35].

Utrzymywanie się zmian radiologicznych przy klinicznej poprawie zmniejsza znaczenie kontrolnego badania radiologicznego, dlatego nie wykazano potrzeby takiego badania w większości przypadków PZP u dzieci [36, 37]. Po ustąpieniu objawów klinicznych kontrolne badanie RTG jest uzasadnione jedynie u chorych z wysiękiem opłucnowym, z niedodmą i w przypadku stwierdzenia okrągłego ogniska zapalnego oraz przy braku poprawy klinicznej [36, 37]. U dzieci chorych na PZP, u których nie stwierdza się poprawy po zastosowanym leczeniu, a u których kontrolne badanie radiologiczne klatki piersiowej nie było jednoznaczne, tomografia komputerowa wykazywała istotne odchylenia u wszystkich z 56 badanych dzieci [38]. W 40 przypadkach były stwierdzane zmiany w miąższu płucnym (martwica z wytworzeniem jamy, ropień, przetoka oskrzelowo-opłucnowa), w 37 w opłucnej (otorbiony zbiornik płynu, źle umieszczony dren), a w 20 została zweryfikowana niewłaściwa ocena wielkości nacieku w badaniu radiologicznym [38].

Rekomendacja 2

U dzieci leczonych ambulatoryjnie z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc nie jest konieczne rutynowe wykonywanie badania radiologicznego klatki piersiowej [EIII].

Przy podejrzeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci zaleca się wykonanie zdjęcia radiologicznego płuc w projekcji tylnoprzodniej, gdy obraz kliniczny nie jest jednoznaczny dla tej choroby, gdy objawy kliniczne nie ustępują po zastosowanym leczeniu oraz przy podejrzeniu wystąpienia powikłań [AIII].

Wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej jest zalecane u gorączkujących dzieci poniżej 5 roku życia ze stwierdzaną znaczną leukocytozą nieznanego pochodzenia, nawet przy braku objawów zakażenia układu oddechowego [CIII].

Badanie radiologiczne nie pozwala na zróżnicowanie wirusowej i bakteryjnej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc [BIII].

Jeżeli stwierdza się ustępowanie objawów klinicznych pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci i nie stwierdza się wysięku w jamie opłucnowej, niedodmy lub cienia okrągłego, to nie jest konieczne rutynowe wykonywanie kontrolnego badania radiologicznego [AIII].

Jeżeli podczas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci nie obserwuje się poprawy lub stwierdza się progresję choroby, a kontrolne zdjęcie radiologiczne nie wyjaśnia jaka jest tego przyczyna, zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej [CIII].

9.7. Diagnostyka laboratoryjna

Leukocytoza z rozmazem oraz białko ostrej fazy (CRP) charakteryzują się zbyt małą czułością oraz swoistością w różnicowaniu etiologii PZP i ich użyteczność w codziennej praktyce jest niewielka [39, 40]. Przede wszystkim nie mają one wpływu na wybór leczenia, gdyż nie pozwalają z wysokim prawdopodobieństwem odróżnić etiologii wirusowej od bakteryjnej, a wśród bakteryjnych etiologii typowej od atypowej [39, 40]. Podobnie oznaczanie prokalcitoniny, nie różnicuje wirusowej etiologii PZP od bakteryjnej w takim stopniu, aby uzyskany wynik wpływał na decyzje terapeutyczne [41, 42].

Według Brytyjskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej, badanie pulsoksymetryczne jest pomocne dla odróżnienia lekkiego PZP od cięższych postaci i jest przydatne w ocenie wskazań do hospitalizacji, jak i zastosowania leczenia tlenem [43, 44].

Pobieranie posiewów krwi u dzieci chorych na PZP przez wiele lat stanowiło utarty zwyczaj, który jednakże wywołał się bardziej z opinii ekspertów, aniżeli z wyników badań naukowych [45, 46]. U dzieci chorych na PZP, u których nie było wskazań do hospitalizacji posiewy krwi były dodatnie zaledwie u 1,6% dzieci w wieku 2-24 miesiące [47] i u 2,7% w szerszym przedziale wiekowym [48]. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami były *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Nie wykazano, aby wykonywanie posiewów krwi miało wpływ na przebieg choroby i skuteczność leczenia.

Nie jest dobrze określony wpływ wykonywania posiewów krwi na przebieg choroby u dzieci chorych na PZP, które wymagają hospitalizacji. W grupie dzieci chorych na PZP leczonych w szpitalu stwierdzono:

- 2 dodatnie posiewy krwi na 157 pacjentów (1,3%); w 1 przypadku stwierdzono *S. pneumoniae*, a w drugim *H. influenzae* [49],
- u 1 pacjenta na 125 (0,8%) stwierdzono *S. pneumoniae*; w tej grupie pneumokokowe zapalenie płuc rozpoznano u 37% chorych [50],
- u 18 na 2246 pacjentów (0,8%) identyfikowano *S. pneumoniae* [51].

Jednym z ważnych argumentów za wykonywaniem posiewu krwi jest identyfikacja lekooporności pneumokoków i dobranie właściwej antybiotykoterapii. Jednakże w grupie dzieci chorych na PZP powodowanych przez szczepy *S. pneumoniae* wrażliwe lub odporne na penicylinę nie stwierdzono różnic w częstości powikłań oraz częstości wyleczeń [52].

Z powodu trudności z pobraniem materiału u małych dzieci, znaczenie posiewu płwociny w PZP nie zostało precyzyjnie określone. W pierwszej kolejności konieczna jest ocena mikroskopowa

preparatu barwionego metodą Grama i określenie jakości materiału [53]. Płwocina wysokiej jakości mikrobiologicznej zawiera powyżej 25 leukocytów i poniżej 10 komórek nabłonkowych w polu widzenia. Wykonywanie posiewów z materiału pobranego z gardła lub nosogardła charakteryzuje się niską czułością i częstym izolowaniem drobnoustrojów, które nie powodują zapalenia płuc [51, 53].

Wysięk opłucnowy występuje u 0,3-1,1% dzieci hospitalizowanych z powodu niewirusowego PZP [54]. Dodatni posiew płynu opłucnowego uzyskuje się u 1/3 dzieci, a najczęściej izolowanymi drobnoustrojami są *S. pneumoniae* i *S. aureus* [55].

Wykrywanie antygeny *S. pneumoniae* w moczu u dzieci charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością, wynoszącą 76-86% [56, 57]. Jednakże wadą testu jest niższa swoistość, gdyż wynik jest dodatni również u dzieci, które są nosicielami pneumokoków [58]. W zależności od zastosowanej metody, antygen był wykrywany u 42-87% nosicieli *S. pneumoniae* [57].

Diagnostyka wirusologiczna wydzielin z nosogardła dzieci chorych na PZP może być wykonana w celu wykrycia antygenów RSV, paragrypy, grypy i adenowirusa. Oznaczanie antygenów wirusowych nie ma istotnego wpływu na przebieg leczenia u dzieci bez niedoborów odporności, jednakże ma znaczenie dla zapobiegania transmisji zakażenia w środowisku szpitalnym. Wykonywanie badania w kierunku RSV jest zasadne u dzieci z zapaleniem płuc poniżej 2 roku życia. W zaleceniach Centers for Diseases Control oznaczanie antygenów wirusowych powinno być wykonywane przy przyjęciu do szpitala w okresie epidemicznym (grudzień-marzec). Badania należy wykonywać u dzieci z niedoborami odporności, schorzeniami układu krążenia i oddechowego [59]. Pacjent z zakażeniem RSV powinien być poddany izolacji kontaktowej.

Zakażenia RSV, wirusami grypy, paragrypy, metapneumowirusami wykrywane są za pomocą zestawów do wykrywania antygenów, na podstawie pomiaru stężenia IgM w surowicy, a także oceny wzrostu miana IgG w okresie nasilenia objawów i po klinicznej poprawie [60, 61, 62, 63].

W badaniach serologicznych w kierunku wykrycia zakażenia *Chlamydia spp.* lub *Mycoplasma spp.* również konieczne jest pobranie próbek krwi w odstępie 2-3 tygodni w celu stwierdzenia wyraźnego wzrostu stężenia IgG w okresie nasilenia objawów i po wyleczeniu. Z tego powodu mają one raczej znaczenie jako diagnostyka retrospektywna [64, 65]. Wadą testów serologicznych w kierunku bakterii atypowych jest zmienna czułość oraz niewystarczająca powtarzalność wyników.

Rekomendacja 3

Wielkość leukocytozy oraz stężenie białek ostrej fazy we krwi obwodowej u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie pozwala odróżnić zakażenia bakteryjnego od wirusowego [EII].

Rekomendacja 4

Nie zaleca się rutynowego pobierania krwi na posiew u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc leczonych ambulatoryjnie [EII].

Posiew krwi może być pomocny, gdy stan dziecka chorego na pozaszpitalne zapalenie płuc jest ciężki [CIII].

U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewu płwociny i wymazu z nosogardła [DII]. Posiew płwociny powinien być wykonany, gdy stan dziecka jest ciężki [BIII]. Przed wykonaniem posiewu zalecana jest cytologiczna ocena jakości materiału [AII].

Jeżeli w przebiegu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci stwierdza się płyn w jamie opłucnej w ilości umożliwiającej nakłucie, zaleca się jego pobranie i wykonanie badań analitycznych oraz mikrobiologicznych [BII].

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań serologicznych identyfikujących przyczynę zakażenia u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc [DIII].

Wykrywanie antygenów wirusowych, w szczególności wirusa RS w materiale z płukania nosogardła, zaleca się u dzieci poniżej 2 roku życia, przyjmowanych do szpitala z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, u których stwierdza się niedobór odporności lub w celu oceny wskazań do wdrożenia izolacji kontaktowej [BII].

9.8. Wskazania do hospitalizacji

W przeciwieństwie do osób dorosłych, u dzieci brak jest potwierdzonej wynikami badań klinicznych skali punktowej umożliwiającej precyzyjną ocenę wskazań do hospitalizacji. Wytyczne brytyjskie i kanadyjskie, bardziej na zasadzie konsensusu, określają te wskazania następująco [44, 46]:

- ciężki przebieg (objawy sepsy lub wstrząsu),
- niewydolność krążenia,
- liczba oddechów >70/min. u niemowląt lub >40/min. u dzieci starszych,
- tętno >160/min. u niemowląt lub >140/min. u dzieci starszych,
- leukocytoza >20000 lub <3000,

- PaO_2 <60 mmHg, SaO_2 <92% i PaCO_2 >50 mmHg,
- objawy neurologiczne, zaburzenia świadomości i drgawki,
- odwodnienie i inne zaburzenia wodno-elektrolitowe,
- wyniki laboratoryjne świadczące o znacznym nasileniu zakażenia i zapalenia,
- rozległe zmiany i odczyn opłucnowy w badaniu radiologicznym,
- współistnienie innych poważnych chorób, np. astmy, wady serca;
- wiek <6 m. ż.,
- ubóstwo i problemy psychologiczno-wychowawcze.

9.9. Leczenie

W łagodnych PZP podejrzanych o etiologię wirusową leczenie objawowe może być jedynym leczeniem, a w przypadkach podejrzanych o etiologię bakteryjną uzupełniającym. Najważniejszą częścią tego leczenia jest staranna pielęgnacja chorego dziecka. Polega ona na zapewnieniu choremu dostępu świeżego, chłodnego powietrza (<18°C), przy jednoczesnym ogrzaniu dziecka, zapewnieniu odpowiedniego nawodnienia i diety, a także tlenoterapii w przypadku hipoksemii zwiastowanej często przez niepokój dziecka i potwierdzonej wynikiem badania SaO_2 (<92%).

Tlenoterapię u najmniejszych niemowląt przeprowadzić można za pomocą budki tlenowej, a u starszych dzieci za pomocą kaniul donosowych lub maseczki.

W przypadku niemowląt i małych dzieci od 4 miesiąca do 5 roku życia w dobrym stanie ogólnym z objawami łagodnego PZP, szczególnie współistniejącymi z zapaleniem oskrzeli i oskrzelików, można zastosować wstępnie jedynie odpowiednią pielęgnację uzupełnioną leczeniem objawowym, tj. przede wszystkim przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. Leczenie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe omówiono dokładnie w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego w zakażeniach układu oddechowym.

Podczas gdy łagodzenie bólu jako cel leczenia traktowane jest z całą stanowczością, to konieczność i zakres obniżania gorączki nie są już tak oczywiste. Wiadomo, że gorączka jest z reguły odbierana jako przykre wrażenie z bólem głowy, mięśni, mdłościami, a przy szczególnie dużej ciepłocie ciała również z dreszczami. Gorączka u niemowląt może wywołać drgawki. Dlatego gorączkę obniża się energicznie, jeżeli wiąże się ona z nasilonymi dolegliwościami, np. bólem głowy, dreszczami lub z drgawkami.

Energiczniejsze zabiegi ochładzające powinny być poprzedzone podaniem leków przeciwgorączkowych [66, 67, 68]. W dobie ograniczania niepotrzebnej antybiotykoterapii, np. w łagodnym, prawdopodobnie wirusowym PZP u niemowląt, leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe nabiera specjalnego znaczenia. Przynosi ono nie tylko ulgę zboliałemu i rozgorączkowanemu dziecku, ale uspokaja również rodziców i pozwala doczekać ustąpienia objawów zakażenia wirusowego, a także umożliwia podjęcie poważnej i nie przedwczesnej decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii. Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.

9.9.1. Leki przeciwkaszlowe, mukolityczne, przeciwhistaminowe, obkurczające

Leki przeciwkaszlowe u dzieci były stosowane przez wiele lat, mimo braku naukowych dowodów na ich korzystny wpływ. Dopiero od niedawna zaczęły pojawiać się badania z randomizacją [69, 70] oraz metaanalizy, które wskazują na brak korzystnego wpływu tej grupy leków w porównaniu z placebo [71, 72, 73]. Prawdopodobnie dostępne leki przeciwkaszlowe pozbawione są efektywnego działania farmakologicznego, a ich działanie typu placebo jest związane ze słodkim smakiem syropu [74]. Coraz liczniejsze są doniesienia o wzroście uzależnień od leków przeciwkaszlowych u starszych dzieci i związanych z tym działań niepożądanych [75, 76].

Stosowanie leków przeciwhistaminowych i obkurczających ślu-

zówkę aktualnie nie jest zalecane, ze względu na brak dowodów korzystnego działania oraz możliwość pobudzenia i nadpobudliwości u dziecka [77]. Nie stwierdzono również przewagi nad placebo środków zawierających mieszankę leków przeciwhistaminowych i obkurczających [72]. W 2007 roku został opublikowany raport CDC o zwiększonej częstości zgłaszania się dzieci do oddziałów ratunkowych z powodu działań niepożądanych tej grupy leków i analizujący doniesienia o nagłych zgonach niemowląt, u których we krwi stwierdzano podwyższone dawki pseudoefedryny [78].

Skuteczność leków mukolitycznych wykazano tylko w jednym badaniu z randomizacją porównującym placebo z letosteiną [79].

Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.

Rekomendacja 5

W łagodzeniu kaszlu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dzieci, największe znaczenie ma prawidłowa pielęgnacja, a przede wszystkim zapewnienie dopływu chłodnego i wilgotnego powietrza [CIII].

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, ze względu na brak udowodnionego efektu klinicznego [DI].

U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych, gdyż nie udowodniono ich korzystnego działania [DI].

9.9.2. Antybiotykoterapia

Celem antybiotykoterapii jest uzyskanie poprawy klinicznej i eradykacja czynnika etiologicznego. W leczeniu PZP wybór antybiotyku zależy od tego, jaka jest prawdopodobna etiologia zakażenia oraz od stopnia ciężkości choroby. Etiologia zakażenia jest zależna od wieku dziecka, a decyzje terapeutyczne opierają się przede wszystkim na ocenie, czy bardziej prawdopodobna jest etiologia pneumokokowa czy atypowa. Trudno zidentyfikować pacjentów, u których można bezpiecznie zrezygnować z antybiotykoterapii, ponieważ różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego nie jest wiarygodne. Potwierdzają to nieliczne badania kliniczne porównujące stosowanie antybiotyku z placebo [80].

U noworodków do 3 tygodnia życia antybiotyk powinien być podawany dożylnie i obejmować w spektrum działania paciorkowce grupy B i pałeczki Gram ujemne, głównie *Escherichia coli*. W ciężkich zakażeniach w tej grupie wiekowej zapalenie płuc powinno być leczone ampicyliną z dodatkiem gentamycyny lub jednej z cefalosporyn III generacji (ceftriaksonu lub cefotaksymu) [1].

U dzieci w wieku 3 tygodni – 3 miesięcy, jeżeli zakażenie przebiega bez gorączki i ma charakter podostrego zakażenia, dodatkowo w badaniu radiologicznym zmiany mają lokalizację śródmiąższową, to należy podejrzewać *Ch. trachomatis* i zastosować makrolid. Przy cięższym przebiegu choroby, PZP może być powodowane głównie przez *S. pneumoniae*, a rzadziej przez *S. aureus*. Cefuroksym i amoksycylina z klawulanianem to antybiotyki, które w swoim spektrum obejmują oba drobnoustroje, a ich skuteczność jest udokumentowana w leczeniu PZP. Ponieważ żaden z tych antybiotyków nie stanowi optymalnego wyboru

w bardzo ciężkich zakażeniach (zarówno pneumokokowych jak i gronkowcowych), to u dziecka z objawami posocznicy lub w ciężkim stanie, terapia powinna obejmować skojarzenie ceftriaksonu lub cefotaksymu z kloksacyliną [46].

W wieku od 3 miesięcy do 5 roku życia antybiotyk pierwszego rzutu powinien być skuteczny głównie wobec *S. pneumoniae*. Najważniejszy mechanizm lekooporności tego drobnoustroju jest związany ze zmianą powinowactwa białka wiążącego penicylinę i zmniejszeniem aktywności *in vitro* antybiotyków beta-laktamowych [patrz: „Zasady ogólne”]. Z tego powodu na wybór antybiotyku i jego dawkę powinny wpływać lokalne dane o częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę. Na podstawie polskich danych dotyczących lekowrażliwości pneumokoków, jak i analiz porównawczych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych antybiotyków, w inwazyjnych zakażeniach pneumokokowych najskuteczniejszymi antybiotykami są beta-laktamy, takie jak penicylina, amoksycylina, ampicylina, cefotaksym i ceftriakson [18, 81, 82, 83]. Skuteczność amoksycyliny jest udokumentowana zarówno w badaniach z randomizacją, jak i w szerokich metaanalizach [84]. Natomiast więcej wątpliwości wzbudza dawkowanie i czas kuracji PZP. W leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego, aby przełamać zmniejszoną wrażliwość pneumokoków na penicylinę, konieczne jest stosowanie wyższej dawki amoksycyliny [85]. Konieczność stosowania wysokich dawek amoksycyliny w ostrym zapaleniu ucha jest przenoszona na inne zakażenia, w których główną etiologię stanowią pneumokoki. Niedawno zostały opublikowane wyniki badań z randomizacją porównujące skuteczność amoksycyliny w dawkach 45 mg/kg/dobę z 90 mg/kg/dobę, w grupie dzieci między 2 m. ż.

a 5 r. ż. chorych na PZP o przebiegu łagodnym i umiarkowanym, w którym nie stwierdzono różnic w skuteczności [86]. W trzech badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazano bezpieczeństwo skracania czasu leczenia do 3 dni u dzieci chorych na PZP inne niż ciężkie [86, 87, 88]. Potwierdziła to także najnowsza metaanaliza z 2008 roku [89]. W innych badaniach wykazano istotne statystycznie różnice w ryzyku powstania nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę, jeśli czas kuracji amoksycyliną ulegał wydłużeniu z 5 do 10 dni, a dawka dobową była zmniejszana [90].

U dzieci w wieku 5-15 lat PZP jest najczęściej powodowane przez drobnoustroje atypowe i w dalszej kolejności przez *Streptococcus pneumoniae*. W tej grupie wiekowej brak jest wystarczających wyników badań rozstrzygających, czy antybiotykiem

pierwszego rzutu powinna być amoksycylina czy makrolid. Za amoksycyliną przemawia wynik metaanalizy, która wskazuje na brak wyraźnej przewagi makrolidów nad placebo u dzieci z zakażeniami dolnych dróg oddechowych powodowanych przez *Mycoplasma pneumoniae* [91]. W badaniach z randomizacją wykazano porównywalną skuteczność form doustnych erytromycyny, azytromycyny i klarytromycyny [92, 93, 94]. W cięższych postaciach PZP wymagających hospitalizacji istnieje konieczność zastosowania antybiotyku, który będzie działał przede wszystkim na *S. pneumoniae*, stanowiący trzecią pod względem częstości etiologię, ale powodujący cięższy przebieg kliniczny. Ponieważ w Polsce oporność pneumokoków na makrolidy wynosi ok. 30%, do makrolidu powinien zostać dołączony antybiotyk beta-laktamowy [18].

Rekomendacja 6

Jedynie u dzieci w wieku między 4 miesiącem a 5 rokiem życia chore na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu i bez wysokiej gorączki można rozważyć rezygnację z podawania antybiotyków [DII].

W leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci w wieku między 3 tygodniem a 3 miesiącem życia należy zastosować dożylnie:

- Cefuroksym: 75-100 mg/kg/dobę lub 100-150 mg/kg/dobę w cięższych zakażeniach, w dawkach podzielonych podawanych co 8 godz.;
- amoksycylina z klawulanianem w dawkach podzielonych, podawanych co 6-8 godz., tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 100-200 mg/kg/dobę;
- w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach zalecane jest podanie cefotaksymu 150 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 godz. lub ceftriaksonu (50-75 mg/kg/dobę podawanego jednorazowej dawce dobowej, w skojarzeniu z kloksacyliną 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin) [AIII];
- jeżeli obraz kliniczny przemawia za podostrą postacią choroby lekiem I rzutu może być makrolid [BIII].

U dzieci między 3 miesiącem a 5 rokiem życia:

- antybiotyk pierwszego rzutu powinien być skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* [AII];
- w leczeniu ambulatoryjnym zalecana jest amoksycylina w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin;
- w cięższych przypadkach leczonych ambulatoryjnie czas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc może być skrócony do 5 dni [BII]; w postaciach cięższych zaleca się leczenie przez 7-10 dni [BIII].

U dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- zaleca się stosowanie amoksycyliny, ampicyliny lub makrolidu [BII];
- w cięższych postaciach zakażenia zalecane jest kojarzenie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (amoksycylina/ampicylina, ceftriakson, cefotaksym) z makrolidem; czas kuracji powinien wynosić 7-10 dni, a przy zastosowaniu azytromycyny 5 dni [BIII].

Podawanie doustne antybiotyków u dzieci

Bezpieczne doustne stosowanie antybiotyków, w szczególności amoksycyliny, u dzieci w wieku od 3 miesiąca do 5 rok życia wykazano w metaanalizie dotyczącej cięższych zapaleń płuc, u dzieci wymagających hospitalizacji [95]. Brak jest wystarczających danych przemawiających za skutecznością leczenia doustnego u dzieci poniżej 3 miesiąca życia.

9.9.3. Leczenie skorygowane

Leczenie skorygowane dotyczy następujących sytuacji:

- brak poprawy lub pogarszanie stanu klinicznego,
- nawrotowe zapalenie płuc,
- uczulenie na antybiotyki beta-laktamowe.

Postępowanie w tych przypadkach nie było przedmiotem wystarczającej liczby badań klinicznych, aby proponować postępowanie z silną kategorią zaleceń.

Brak poprawy

Brak poprawy po zastosowanym leczeniu może wynikać z następujących przyczyn:

- oporności drobnoustroju na zastosowany antybiotyk;
- nieprzestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania antybiotyku;
- wystąpienia powikłań zapalenia płuc;
- błędnego rozpoznania bakteryjnego zapalenia płuc;
- schorzeń towarzyszących.

Jeżeli w pierwszym rzucie zastosowano amoksycylinę, to drobnoustrojami opornymi na ten antybiotyk powodującymi PZP mogą być:

- *Streptococcus pneumoniae* o wysokiej oporności na penicylinę; należy w szczególności rozważyć, gdy zastosowana dawka amoksycyliny była <75 mg/kg/dobę; leczenie zakażeń powodowanych przez PNSP może być prowadzone wysokimi dawkami amoksycyliny, dużymi dawkami ampicyliny dożylnie, ceftriaksonem lub wankomycyną;
- *Staphylococcus aureus*: należy w szczególności rozważyć u dzieci poniżej 3 roku życia z ciężkim przebiegiem choroby oraz wystąpieniem powikłań, takich jak ropień płuca i ropniak opłucnej; lekiem z wyboru jest wówczas kloksacylina, a w przypadku gronkowca złocistego metacyclinoopornego wankomycyna;
- *Haemophilus influenzae* produkujący beta-laktamazy lub o typie oporności BLNAR; lekiem z wyboru jest w takich przypadkach amoksycylina/klawulanian, ewentualnie cefalosporyny II lub III generacji;

Zakażenie drobnoustrojami atypowymi: należy rozważać w szczególności u dzieci powyżej 5 roku życia z łagodnym przebiegiem zakażenia; lekiem z wyboru u tych chorych jest makrolid.

Wystąpienie powikłań, takich jak ropniak opłucnej i rzadziej ropień płuca lub zapalenie płuc przebiegające z martwicą powoduje niepowodzenie terapeutyczne. W badaniu obejmującym 771 dzieci, z których 90% było leczonych w szpitalu, płyn w opłucnej stwierdzono u 9%, a ropniak opłucnej u 2% [96]. Najczęściej ropniak opłucnej jest powodowany przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus pyogenes* [96]. W ciągu ostatnich lat zauważalna jest tendencja do relatywnego zwiększenia zakażeń powodowanych przez *S. aureus*, w tym również przez szczepy metacyclinooporne, w szczególności u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, szczepionych przeciwko zakażeniom pneumokokowym [55, 97, 98].

W badaniu porównującym przydatność diagnostyczną klasycznych zdjęć radiologicznych i tomografii komputerowej u 56 dzieci z zapaleniem płuc niepoddającym się leczeniu, w badaniu tomograficznym stwierdzono łącznie 119 zmian, które nie były widoczne lub zostały źle zinterpretowane w badaniu radiologicznym [99]. Wśród nich obserwowano:

- powikłania mięszone (ropień płuca, martwica, przetoka oskrzelowo-opłucnowa) – 40;
- powikłania opłucnowe – 37;
- płyn w worku osierdziowym – 13;
- niewłaściwą ocenę zagęszczeń w klasycznym zdjęciu radiologicznym – 20.

Diagnostyka różnicowa u chorych z objawami wskazującymi na zapalenie płuc i z zagęszczeniami w polach płucnych obejmuje następujące schorzenia: ostre zapalenie oskrzelików, niewydolność krążenia, zator płucny, aspiracja, krwotok, reakcje nadwrażliwości, choroby autoimmunologiczne, sarkoidoza, zmiany nowotworowe [100].

Rekomendacja 7

W przypadku niestwierdzenia poprawy po zastosowaniu antybiotyku I rzutu, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej, a w przypadku niestwierdzenia odchyłań, które mogłyby tłumaczyć taki przebieg kliniczny, zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej [AII]. Wybór antybiotyku II rzutu jest zależny od wieku dziecka, oceny stosowanej dotychczas antybiotykoterapii oraz stwierdzonych powikłań.

Leczenie skorygowane u dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- w przypadku nawrotu choroby lub stosowania w ciągu ostatniego miesiąca antybiotyku z jakiegokolwiek przyczyny zaleca się zastosowanie amoksycyliny z klawulanianem tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [CIII];
- w przypadku braku wyraźnej poprawy po zastosowaniu amoksycyliny/ampicyliny lub amoksycyliny z klawulanianem i podejrzeniu atypowej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc należy do stosowanego leczenia dodać:
 - klarytromycynę w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [BIII] lub
 - azytromycynę w jednorazowej dawce dobowej: 10 mg/kg w pierwszej dobie i następnie przez 4 dni 5 mg/kg [BIII].
- w przypadku nietolerancji lub alergii nienatychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować:
 - aksetyl cefuroksymu doustnie w dawce 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin [AII];
 - cefuroksym dożylnie w dawce 75-150 mg/kg/dobę podawanego w dawkach podzielonych co 8 godzin, a po uzyskaniu wyraźnej poprawy kontynuować leczenie aksetylem cefuroksymu [AII];
 - w ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc należy zastosować ceftriakson lub cefotaksym [CIII];
- w przypadku alergii natychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować klarytromycynę [CIII].

Nawrotowe zapalenie płuc

Nawrotowe zapalenie płuc u dzieci jest definiowane jako co najmniej 2 epizody w ciągu roku lub co najmniej 3 w dłuższym odstępie czasu, pod warunkiem, że w okresie między epizodami doszło do ustąpienia objawów i zmian obserwowanych w badaniu radiologicznym [101]. Nawracające zakażenie jest stwierdzane u 8-9% dzieci z zapaleniem płuc [102, 103].

Analizę przyczyn i schorzeń towarzyszących nawracającemu zapaleniu płuc opisują dwa badania kliniczne:

- w badaniu 2952 dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc, nawrót stwierdzono u 238 (8%) z nich; u 92% stwierdzono chorobę towarzyszącą; u prawie połowy był to zespół aspiracyjny, wtórny do braku koordynacji mięśni jamy ustnej

i gardła, a u pozostałych wykazano niedobory odporności (10%), wady wrodzone serca (9%), astmę oskrzelową (8%), wrodzone lub nabyte anomalie dróg oddechowych, refluks żołądkowo-przełykowy (5,4%) [104];

- w badaniu obejmującym 70 dzieci z nawracającym zapaleniem płuc, schorzenia towarzyszące wykazano u ponad 80% z nich, wśród których dominowały: nawracająca aspiracja (24% – refluks żołądkowo-przełykowy, zwężenie przełyku), niedobory odporności (17,5%), astma (14,2%) oraz anomalie rozwojowe (9,6%) [105].

Uczulenie na antybiotyki beta-laktamowe

Patrz: tabela II.

Rekomendacja 8

W przypadku stwierdzenia nawrotowego zapalenia płuc u dzieci zaleca się wdrożenie diagnostyki mającej na celu identyfikację schorzeń towarzyszących [All].

Tabela II. Antybiotyki stosowane przy uczuleniu na penicyliny w zależności od wieku

Przedział wiekowy	Rodzaj reakcji nadwrażliwości	
	Typ III	Typ I
3 tydzień – 3 miesiąc życia	cefuroksym, ceftriakson, cefotaksymu	wankomycyna, teikoplanina, linezolid
4 miesiąc życia – 4 rok życia	cefuroksym, ceftriakson, cefotaksym	wankomycyna, teikoplanina, linezolid
5-15 rok życia	makrolid	

Piśmiennictwo

1. McIntosh K.: *Community acquired pneumonia*. N Engl J Med 2002;346:429-437.
2. *Pneumonia: diagnosis and treatment in hospital. Based on a round table meeting of UK specialist's*. Synergy Medical Education 1993.
3. During the UNICEF/WHO Meeting on Child Survival Survey-based Indicators, New York, 17–18 June 2004.
4. *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children*. WHO Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. WHO 2001.
5. Davis H., Wang E.E., Manson D., et al.: *Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:600-604.
6. Balck S., Shinefield H., Ling S., et al.: *Effectiveness of heptavalent pneumococcal vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia*. Pediatr Infect Dis J 2002;21:810-815.
7. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Jalonen E., et al.: *Aetiology of community acquired in children treated in hospital*. Eur J Pediatr 1993;152:24-30.
8. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al.: *Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland*. Am J Epidemiol 1993;137:977-88.

9. Wubbel L., Munitz L., Ahmed A., et al.: *Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
10. Heiskanen-Kostna T., Korppi M., Jokinen C., et al.: *Etiology of childhood pneumonia: serology results of a prospective population based study*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-989.
11. Michelow I., Olsen K., Lozano J., et al.: *Epidemiology and clinical characteristic of community-acquired pneumonia in hospitalized children*. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
12. Heiskanen-Kostna T., Gendrel D., Raymond J., et al.: *Etiology and response to antibiotic therapy of community acquired pneumonia in French children*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:388-391.
13. Harabuchi Y., Faden H., Yamanaka I., et al.: *Nasopharyngeal colonization with nontypable Haemophilus influenzae and recurrent otitis media*. *J Infect Dis* 1994;170:862-866.
14. Faden H., Doern G., Wolf J., et al.: *Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy; implication for the management of otitis media*. *Pediatr Infect Dis J* 1994;7:609-612.
15. Zenni M., Cheatham S., Thomson J., et al.: *Streptococcus pneumoniae colonization in the young child; association with otitis media and resistance to penicillin*. *J Pediatr* 1995;127:533-537.
16. Ghaffar F., Friedland I., McCracken G.: *Dynamics of nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-646.
17. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: *Characteristics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of S. pneumoniae and H. influenzae strain replacement in the nasopharynx*. *J Clin Microbiol* 2004;42:2126-2129.
18. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Klarowicz A., et al.: *Resistance patterns of selected respiratory pathogens in Poland*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl. 2):476-477.
19. Semczuk K., Dzierżanowska-Fangrat K., Łopaciuk U., et al.: *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from children with community-acquired respiratory tract infections in Central Poland*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:390-393.
20. Harari M., Shann F., Spooner V., et al.: *Clinical signs of pneumonia in children*. *Lancet* 1991;338:928-930.
21. Palafox M., Guiscafre H., Reyes H., et al.: *Diagnostic value of tachypnoe in pneumonia defined radiologically*. *Arch Dis Child* 2000;82:41-45.
22. Fang G., Fine M., Orloff J., et al.: *New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases*. *Medicine* 1990;69:307-316.
23. Leventhal J.: *Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms*. *Clin Pediatr* 1982;21:730-734.
24. Alario A., McCarthy P., Markowitz R., et al.: *Usefulness of chest radiographs in children with acute lower respiratory tract diseases*. *J Pediatr* 1987;111:187-193.
25. Lynch T., Platt R., Gouin S., et al.: *Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs*. *Pediatrics* 2004;113:e186-e189.
26. Rigby C., Strife J., Johnson N., et al.: *Is the frontal alone sufficient to evaluate for pneumonia in children*. *Pediatr Radiol* 2004;34:379-383.
27. Swingle G., Hussey G., Zwarenstin M., et al.: *Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower respiratory tract infection in children*. *Lancet* 1998;345:404-408.
28. Swingle G., Zwarenstin M.: *Chest radiograph in acute respiratory infection in children*. *Cochrane database Syst Rev* 2005, issue 3: CD001268.
29. Virkki R., Juven T., Rikala H., et al.: *Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children*. *Thorax* 2002;57:438-441.
30. Donnelly L.F.: *Jak zwiększyć przydatność badań obrazowych w diagnostyce pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci? Medycyna Praktyczna*. *Pediatria* 2001;13:101-115 (przedruk i tłumaczenie z *Am J Roentgenol* 1999;172:505-512).
31. Friis B., Eiken M., Hornsleth A., et al.: *Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis: correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings*. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:219-225.
32. Swingle G.: *Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review*. *Clin Pediatr* 2000;39:627-633.
33. Patterson R., Bisset G., Kirks D., et al.: *Chest radiographs in the evaluation of the febrile infant*. *Am J Roentgenol* 1990;155:833-835.
34. Bramson R., Meyer T., Sibiger M., et al.: *The futility of the chest radiograph in the febrile infant without respiratory symptoms*. *Pediatrics* 1993;92:524-526.
35. Bachur R., Perry H., Harper M.: *Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis*. *Ann Emerg Med* 1999;33:166-173.
36. Wacogne I., Negrine R.: *Are follow up chest X-ray examinations helpful in the children recovering from pneumonia*. *Arch Dis Child* 2003;88:457-458.
37. Grossman L., Wald E., Nair P., et al.: *Roentgenographic follow up of acute pneumonia in children*. *Pediatrics* 1979;63:30-31.
38. Donnelly L., Klosterman L.: *The yield of CT of children who have complicated pneumonia and noncontributory chest radiography*. *Am J Roentgenol* 1998;170:1627-1631.
39. Nohynek H., Valkeila N., Leinonen M., et al.: *ERS, WBC, and CRP in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children*. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-490.
40. Korppi M.: *Non specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination?* *Pediatr Int* 2004;46:545-550.
41. Prat C., Dominguez J., Rodrigo C., et al.: *Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:963-967.
42. Korppi M., Remes S., Heiskanen-Kosma T.: *Serum procalcitonin in bacterial pneumonia in children: A negative results in primary healthcare settings*. *Pediatric Pulmonol* 2001;35:56-61.
43. Maneker A., Emory M.P., Krug S.E.: *Contribution of routine pulse oxymetry to evaluation and management of patients with respiratory illness in a pediatric emergency department*. *Ann Emerg Med* 1995;25:36-40.
44. *BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: a clinical update. Best practice*. *Arch Dis Child Educ Pract* 2004;89:20-34.
45. Klein J.: *Bacterial pneumonias. Textbook of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992 pp. 299-314.
46. *A Practical Guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia*. CMAJ 1997;156:32-38.
47. Shah S.S., Alpern E.R., Zwerling L., et al.: *Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:389-392.
48. Hickey R., Bowman M., Smith G.: *Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department*. *Ann Emerg Med* 1996;27:721-725.
49. Tajima T., Nakayama E., Kondo Y., et al.: *Etiology and clinical study of community acquired pneumonia in 157 hospitalized children*. *J Infect Chemother* 2006;12:372-379.
50. Juven T., Mertsola J., Matti W., et al.: *Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-298.
51. Nascimento-Carvalho C., Lopes A., Gomes M., et al.: *Community acquired pneumonia among pediatric outpatients in Salvador, Northeast Brazil, with emphasis on the role of pneumococcus*. *Brazil J Infect Dis* 2001;5:13-20.
52. Tan T., Mason E., Barson W., et al.: *Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369-1375.
53. Isaacs D.: *Problems in determining the etiology of community acquired childhood pneumonia*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-148.
54. Buckingham S., King M., Givan M., et al.: *Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:499-504.
55. Schultz K., Fan L., Pinsky J., et al.: *The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management*. *Pediatrics* 2004;113:1735-1740.
56. Neuman M., Harper M.: *Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children*. *Pediatrics* 2003;112:1279-1282.
57. Dominguez J., Blanco S., Rodrigo C., et al.: *Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children*. *J Clin Microbiol* 2003;41:2161-2163.
58. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeon C., et al.: *Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4853-4855.
59. CDC: *Guidelines for preventing health care associated pneumonia*. *MMWR* 2004;53;No.RR-3.
60. Uyeki T.: *Influenza diagnosis and treatment in children: a review on studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-177.
61. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M., et al.: *Antigen and antibody assays in the aetiological diagnosis of respiratory infection in children*. *Acta Paediatr* 1993;82:137-141.

62. Ahluwalia G., Embree J., McNicol P., et al.: *Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay.* J Clin Microbiol 1987;25:763-767.
63. Henrickson K.: *Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory infection.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl. 1):S6-S10.
64. van Griethuysen A., de Graff R., van Druten J., et al.: *Use of the enzyme-linked immunosorbent assays for the early diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections.* Eur J Clin Microbiol 1984;3:16-21.
65. Uldum S., Jensen J., Sondergaard-Anderson J., et al.: *Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M and IgG antibodies to Mycoplasma pneumoniae.* J Clin Microbiol 1992;30:1198-1204.
66. Radzikowski A., Albrecht P.: *Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych – podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania.* Pediatr Pol 1998;73:1-8.
67. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: *A physical methods for treating fever in children.* The Cochrane Database of systematic Review 2003, Issue 2 Art N°CD004264, DOI:10.1002/14651858, CD004264.
68. Watts R., Robertson J., Thomas G.: *The nursing management of fever in children: a systematic review.* Adelaide S, Australia Joanna Briggs Institute for Evidence-based Nursing and Midwifery 2001 pp. 1-51.
69. Paul I., Yoder K., Crowell R., et al.: *Effect of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents.* Pediatrics 2004;114:e85-e90.
70. Lee P., Jawada M., Eccles R.: *Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection.* J Pharm Pharmacol 2000;52:1137-1142.
71. Schroeder K., Fahey T.: *Over the counter medication for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Cochrane Review).* The Cochrane Library Issue 2, 2004 Chichester UK John Wiley & Sons.
72. Schroeder K., Fahey T.: *Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials.* Arch Dis Child 2002;86:170-175.
73. Bolser D., Davenport P.: *Codeine and cough: an ineffective gold standard.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:32-36.
74. Eccles R.: *Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups.* Respir Physiol Neurobiol 2006;152:340-348.
75. Schwartz R.: *Adolescent abuse of dextromethorphan.* Clin Pediatr 2005;44:565-568.
76. Boyer E.: *Dextromethorphan abuse.* Pediatr Emerg Care 2004;20:858-863.
77. American College of Chest Physicians: *Diagnosis and management of cough: evidence based clinical practice guidelines.* Chest 2006;129(Suppl.1):1S-292S.
78. Mortal Wkly CDC Surveill Summ: 2007;56;1-4.
79. Nespoli L., Monafò V., Bonetti F., et al.: *Clinical evaluation of letostein activity in the treatment of acute febrile bronchitis in children. Double-blind controlled study versus placebo.* Minerva Pediatr 1989;41:515-520.
80. Friss B., Andersen P., Brence P., et al.: *Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study.* Arch Dis Child 1984;59:1038-1045.
81. Heffelfinder J., Dowell S., Jorgensen J., et al.: *Management of community acquired pneumonia in era of pneumococcal resistance.* Arch Intern Med 2000;160:1399-1408.
82. Peterson L.: *Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter.* Clin Infect Dis 2006;42:224-233.
83. Aguilar L., Gimenez M., Garcia-Rey G., et al.: *New strategies to overcome antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae with beta-lactam antibiotics.* J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl. 2):93-100.
84. Kobra S., Lodka R., Pandey R.: *Antibiotics for community acquired pneumonia in children.* Cochrane Database Syst Rev 2006 Issue 3. Art No.: CD004874. DOI 10.1002/14651858.CD 004874.pub2.
85. Piglansky L., Leibowitz E., Raiz S.: *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 2003;22:405-412.
86. Hazir T., Qazi S., Nisar Y., et al.: *Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan.* Arch Dis Child 2007;92:291-297.
87. Mascot Study Group: *Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial.* Lancet 2002;360:835-841.
88. ISCAP study group.: *Three day versus five day treatment with amoxicillin for non severe pneumonia in young children: a multicentre controlled trial.* BMJ 2004;328:791-796.
89. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A.: *Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months.* Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD005976.
90. Schrag S., Pena C., Fernandez J., et al.: *Effect of short course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage.* JAMA 2001;286:49-56.
91. Gavranich J., Chang A.: *Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children.* The Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 3, 2005: CD004875.
92. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al.: *Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:98-104.
93. Harris J., Kolokathis A., Campbell M., et al.: *Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community acquired pneumonia in children.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:865-871.
94. Block S., Hedrick J., Hammerschlag M., et al.: *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin and erythromycin ethylsuccinate.* Pediatr Infect Dis J 1995;14:471-477.
95. Rojas M., Grandos C.: *Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children.* Cochrane Database Syst Rev 2006 Issue 2. Art. No.: CD004979.pub2.
96. Clark J., Hammal D., Spencer D., et al.: *Children with pneumonia: how do they present and how are they managed?* Arch Dis Child 2007;92:395-399.
97. Buckingham S.C., King M.D., Miller M.L.: *Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001.* Paediatr Infect Dis J 2003;22:499-504.
98. Mangete E., Kombo B., Legg-Jack T.: *Thoracic empyema: a study of 56 patients.* Arch Dis Child 1993;69:587-588.
99. Donnelly L., Klosterman L.: *The yield of CT in children with pneumonia and noncontributory chest radiography.* Am J Roentgenol 1998;170:1627-1631.
100. MacIntosh K., Harper M.: *Acute uncomplicated pneumonia.* w: Long S., Pickering L., Prober C.: *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone 2003 pp. 219-225.
101. Wald E.R.: *Recurrent and nonresolving pneumonia in children.* Semin Respir Infect 1993;8:46-58.
102. Lodha R.: *Recurrent pneumonia in children.* Acta Paediatr 2002;91:1170-1173.
103. Weigl J., Bader H., Everding A., et al.: *Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany.* Eur J Pediatr 2003;162:309-316.
104. Owayed A., Douglas M., Elanie E., et al.: *Underlying causes of recurrent pneumonia in children.* Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:190-194.
105. Lodha R., Puranik M., Natchu U., et al.: *Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes.* Acta Paediatr 2002;91:1170-1173.

10.1. Epidemiologia

Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) w krajach rozwiniętych wynosi 5-12 przypadków na 1000 osób [1, 2]. Występowanie choroby jest zależne od wieku populacji i u osób powyżej 60 roku życia wynosi 20 zachorowań na 1000, a powyżej 70 r. ż. ok. 34 na 1000 [2]. Częstość hospitalizacji z powodu za-

paleń płuc jest zróżnicowana i poza merytorycznymi wskazaniami zależy od systemu opieki zdrowia [3, 4]. W Wielkiej Brytanii hospitalizowanych jest 22-24% chorych na PZP [5, 6], w Stanach Zjednoczonych 15-59% [7, 8], a w Finlandii 42% [2].

10.2. Etiologia

Pozaszpitalne zapalenia płuc u dorosłych są w zdecydowanej większości powodowane przez bakterie. Zakażenia grzybicze (np. wywołane przez *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci*) i pierwotniakowe (np. *Toxoplasma gondii*) stwierdzane są praktycznie wyłącznie u osób z niedoborami odporności. Wirusowe zapalenia płuc są rzadko opisywane u dorosłych i trudno ocenić częstość ich występowania. W trzech badaniach stanowiły one 18%, 23% oraz 29% przyczyn PZP i najczęściej były to wirusy grypy, RS oraz rinowirusy [9, 10, 11]. W badaniach naukowych, drobnoustroje powodujące PZP udało się zidentyfikować jedynie u mniej niż połowy chorych [12, 13, 14]. Najczęstszym drobnoustrojem wywołującym PZP jest *Streptococcus pneumoniae*, który stanowi 11-42% zidentyfikowanych przyczyn [12, 15, 16, 17]. W badaniach, w których zastosowano inwazyjne metody diagnostyczne, pneumokoki były stwierdzane u 1/3 pacjentów, u których etiologia nie została określona przy zastosowaniu rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej [18]. Na kolejnych miejscach wśród czynników wywołujących zapalenia płuc znajdują się: *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, które są identyfikowane w bardzo szerokim przedziale od 3% do 40% [19, 20, 21]. Częściej stwierdzane są one u młodych osób, powodują zakażenia o łagodniejszym przebiegu, które najczęściej nie wymagają hospitalizacji [19, 20, 21]. Jedynie legionellowe zapalenie płuc może przebiegać jako ciężkie i niejednokrotnie nawet śmiertelne zakażenie dróg oddechowych. Inne drobnoustroje zdecydowanie rzadziej powodują PZP i są raczej identyfikowane u chorych ze szczególnymi czynnikami ryzyka:

- *Haemophilus influenzae* stanowi czwartą przyczynę pozaszpitalnych zapaleń płuc, szczególnie często występuje u chorych na POChP [22],
- *Staphylococcus aureus* powoduje zapalenia płuc stanowiące powikłanie pogrypowe oraz krwiopochodne zakażenie u osób stosujących narkotyki w formie dożylniej [23],
- *Enterobacteriaceae* (gł. *Klebsiella pneumoniae*) są odpowiedzialne przede wszystkim za zakażenia u rezydentów domów opieki dla przewlekle chorych [24],
- *Pseudomonas aeruginosa* występuje głównie u chorych na mukowiscydozę, ciężką postać POChP i rozstrzenia oskrzeli [25],
- *Legionella pneumophila* jest przyczyną ok. 0,4% PZP leczonych w domu, 4% wymagających hospitalizacji i aż 18% leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii; zakażenie może mieć charakter epidemiczny, szczególnie często występuje u chorych z niedoborami odporności komórkowej oraz u osób narażonych na ekspozycję na skażony aerozol wodny (fontanny, jacuzzi, klimatyzacja itp.) [26, 27],
- bakterie beztlenowe: są przyczyną zachłystowego zapalenia płuc, szczególnie u chorych nieprzebiegających higieny użytkowania [28].

Choć powyższe drobnoustroje występują częściej w wymienionych schorzeniach, to jednak *Streptococcus pneumoniae* może stanowić najczęstszą etiologię również w tych przypadkach.

10.3. Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka zachorowania na PZP we wszystkich grupach wiekowych należą: niewydolność krążenia, POChP, otyłość, padaczka, przebywanie w dużych skupiskach ludzkich [29, 30]. Wśród pacjentów powyżej 60 roku życia, do najważniejszych czynników ryzyka należą (w nawiasie podano wartości względnego ryzyka – RR) [31]:

- alkoholizm (RR=9),
- choroba obturacyjna płuc (RR=4,2),
- immunosupresja (RR=1,9),
- wiek >70 roku życia (RR=1,5 w porównaniu z populacją w wieku 60-69 r. ż.),
- pobyt w domu opieki dla przewlekle chorych (RR=1,8).

10.4. Umieralność

Zapalenie płuc jest przyczyną zgonu u ok. 5% chorych, w tym u 8-14% chorych ze stwierdzonymi wskazaniami do hospitalizacji oraz u 36% pacjentów przyjętych do Oddziału Intensywnej Terapii [32, 33, 34]. Najwyższy odsetek śmiertelności wykazano u chorych na gronkowcowe zapalenie płuc (ok. 32%), a najmniej-

szy w przypadku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* (1,4%) [32].

Do najbardziej niekorzystnych rokowniczo objawów i zaburzeń, związanych ze zgonem pacjenta w przebiegu PZP, należą (w nawiasie uwzględniono iloraz szans – OR) [32]:

- hipotermia (OR=5),

- niskie ciśnienie skurczowe (OR=4,8),
- schorzenia neurologiczne (OR=4,6),
- zapalenie płuc obejmujące więcej niż jeden płat w obrazie radiologicznym (OR=3,1),
- tachypnoe (OR=2,9),

- bakteriemia (OR=2,8),
- choroba nowotworowa (OR=2,8),
- leukopenia – WBC < 4 x 10⁹/L (OR=2,5),
- płeć męska (OR=1,3),
- cukrzyca (OR=1,3).

10.5. Obraz kliniczny i rozpoznawanie zapalenia płuc

Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami chorych na zapalenie płuc są: gorączka, kaszel, bóle w klatce piersiowej i duszność. Typowymi objawami stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym u chorego na PZP są: tachypnoe, tachykardia, stłumienie odgłosu opukowego i trzeszczenia nad zmienionymi zapalnie polami płucnymi.

Badanie kliniczne charakteryzuje się wysoką czułością i niską swoistością w rozpoznawaniu PZP. W grupie pacjentów, którzy zostali skierowani do izby przyjęć z objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc było potwierdzone radiologicznie tylko u 7% [35]. U chorych zgłaszających się do lekarza rodzinnego z objawami ostrego kaszlu, zapalenie płuc było stwierdzane u 3-6% [20, 36]. Najważniejszymi odchyleniami wskazującym na zapalenie płuc u osób zgłaszających się do lekarza z powodu ostrego kaszlu są: gorączka, hipoksemia, tachykardia i tachypnoe [37]. U pacjentów, u których stwierdzane są trzeszczenia lub stłumienie odgłosu opukowego prawdopodobieństwo zapalenia płuc wynosi odpowiednio 8-10% i 10-18% [38].

Kojarzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych w celu zwiększenia skuteczności diagnostyki pozwala na określenie praw-

dopodobieństwa zapalenia płuc w przedziale wartości 18-42% u chorych, u których stwierdza się równocześnie kaszel, gorączkę, tachykardię i ogniskowe trzeszczenia nad płucami [39]. Opisywane są jednak istotne różnice w interpretacji zmian osłuchowych i opukowych klatki piersiowej przez różnych lekarzy badających, ze zgodnością wynoszącą 76-79% [40, 41].

U osoby niechorującej na przewlekłe schorzenia układu oddechowego w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przede wszystkim ostre zapalenie oskrzeli. W różnicowaniu tych dwóch schorzeń przeciwko zapaleniu płuc przemawia nie stwierdzenie takich objawów jak: tachykardia (>100/min.), tachypnoe (>24/min.), gorączka (>38°C), ogniskowe zmiany osłuchowe [42]. Nie obserwowanie tych zaburzeń uzasadnia zaprzestanie dalszej diagnostyki i upoważnia do rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli. Wyjątkiem mogą być pacjenci powyżej 75 roku życia, gdyż w tej grupie wiekowej typowe objawy zapalenia płuc są znacznie słabiej wyrażone i występują zdecydowanie rzadziej [43]. Pojawienie się ropnej płwociny nie przesądza ani o zakażeniu bakterijnym, ani o rozpoznaniu zapalenia płuc [36].

Rekomendacja 1

Objawy kliniczne ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych przy niestwierdzeniu tachykardii powyżej 100/min. tachypnoe powyżej 24/min. temperatury powyżej 38°C i ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami, pozwalają na ustalenie rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli bez konieczności wykonywania badania radiologicznego klatki piersiowej i zastosowania antybiotyku [AII]. Rekomendacja nie dotyczy osób powyżej 75 roku życia, ze względu na odmienny przebieg kliniczny i słabiej wyrażone objawy.

Zapalenie płuc nie może być rozpoznawane jedynie na podstawie badania klinicznego, gdyż objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są wystarczająco swoiste [EII].

Przydatność badania radiologicznego w rozpoznawaniu zapalenia płuc jest zależna od tego, z jaką precyzją lekarz identyfikuje chorych ze wskazaniem do jego wykonania [35]. Zlecenie badania radiologicznego klatki piersiowej jest tym bardziej uzasadnione, im więcej jest stwierdzanych kluczowych dla zapalenia płuc objawów, takich jak tachykardia >100/min, tachypnoe > 24/min, temperatura ciała >38°C, ogniskowe zmiany osłuchowe [42]. U osób w podeszłym wieku objawy zapalenia płuc mogą być niecharakterystyczne i zakażenie może przejawiać się głównie pod postacią odwodnienia oraz zaburzeń psychicznych [43]. Aktualnie brak jest wystarczających dowodów naukowych, pozwalających określić czułość i swoistość badania radiologicznego klatki

piersiowej w rozpoznawaniu PZP. W tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT), którą wykonywano u pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc, prawie dwukrotnie częściej stwierdzano zmiany zapalne w porównaniu z klasycznym badaniem radiologicznym [44]. Jednakże liczba ocenianych w tym badaniu chorych była mała, nie określono obrazu klinicznego, jak i ostatecznego rozpoznania u pacjentów, u których zmiany zapalne zostały wykryte tylko w badaniu HRCT. W dużym badaniu prospektywnym obejmującym 2706 pacjentów przyjętych do szpitala z rozpoznaniem zapalenia płuc, rozpoznanie zostało ustalone wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego i bez uwidocznienia zmian w badaniu radiologicznym aż u 1/3 z nich [45]. W grupie

chorych, w której rozpoznano zapalenie płuc mimo nie stwierdzenia zmian w wyjściowym badaniu radiologicznym klatki piersiowej, tylko u 7% doszło do ewolucji zmian radiologicznych, która potwierdzała wstępne kliniczne rozpoznanie zapalenia płuc [45].

Wśród tych chorych u prawie 90% stwierdzano inne schorzenia, głównie POChP, niewydolność krążenia, rozstrzenia oskrzeli, płyn w jamie opłucnej.

Rekomendacja 2

Badanie radiologiczne klatki piersiowej jest metodą z wyboru dla ustalenia rozpoznania zapalenia płuc u dorosłych [AII].

Wskazaniem do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu ostrego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc jest wystąpienie objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz stwierdzenie co najmniej jednego z następujących zaburzeń: tachykardii powyżej 100/min. tachypnoe powyżej 24/min. temperatury ciała powyżej 38°C lub ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami [BII].

Rozpoznawanie zapalenia płuc i wdrażanie leczenia antybiotykiem bez wykonania badania radiologicznego naraża pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków i przyczynia się do narastania lekooporności [BI].

10.6. Wskazania do hospitalizacji

Podjęcie decyzji przez lekarza o miejscu leczenia chorego na pozaszpitalne zapalenie płuc wyłącznie na podstawie subiektywnej oceny jego stanu klinicznego, prowadzi do zbyt częstych hospitalizacji [46].

Autorzy rekomendacji zalecają zastosowanie wskaźników opracowanych w 1997 roku przez Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT), gdyż zostały one opracowane na podstawie

danych pochodzących z dużej grupy chorych (n=14 199) [47] oraz zaproponowana ocena ryzyka została wielokrotnie zweryfikowana jako przydatne narzędzie do ograniczenia niepotrzebnej hospitalizacji [48, 49, 50]. Równocześnie pomaga ona zidentyfikować chorych, u których leczenie ambulatoryjne stwarza ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby.

Tabela I. System punktowy służący do oceny kategorii ryzyka zgonu w PZP [47]

Charakterystyka	Liczba punktów
Wiek mężczyzn	Liczba = wiek
Wiek kobiet	Liczba = wiek – 10
Pobyt w domu opieki	+ 10
Choroby towarzyszące	
Choroba nowotworowa	+30
Schorzenia wątroby wpływające na jej funkcję	+20
Zastoinowa niewydolność krążenia	+10
Choroby krążenia mózgowego (udar niedokrwienny)	+10
Schorzenia prowadzące do niewydolności nerek	+10
Badanie przedmiotowe	
Zaburzenia świadomości, o których wiadomo, że nie są przewlekłe (brak orientacji co do miejsca i czasu)	+20
Liczba oddechów $\geq 30/\text{min}$	+20
Ciśnienie skurczowe krwi $< 90 \text{ mmHg}$	+20
Temperatura ciała $< 35^\circ\text{C}$ lub $\geq 40^\circ\text{C}$	+15
Tętno $\geq 125/\text{min}$	+10

Charakterystyka	Liczba punktów
Badania pomocnicze	
pH krwi tętniczej <7,35	+30
Zwiększone stężenie mocznika lub kreatyniny	+20
Zmniejszone stężenie Na ⁺ w surowicy <130 mmol/L	+20
Zwiększone stężenie glukozy w surowicy ≥250 mg/dl	+10
Hematokryt <30%	+10
PaO ₂ <60 mmHg	+10
Wysięk opłucnowy	+10

Tabela II. Kategorie ryzyka zgonu i sugerowane miejsce leczenia chorych na PZP [47]

Kategoria	Liczba punktów	Ryzyko zgonu	Zalecane miejsce leczenia
I	wiek <50 lat, niestwierdzenie schorzeń towarzyszących i odchyłeń wymienionych w tabeli I	0,1-0,4%	ambulatoryjne
II	≤70	0,6-0,7%	ambulatoryjne
III	71-90	0,9-2,8%	miejsce leczenia określane indywidualnie
IV	91-130	8,2-9,3%	szpitalne
V	>130	27-31,1%	szpitalne

Uproszczony proces oceny ryzyka zgonu i wskazań do hospitalizacji został opracowany przez Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (BTS) [51]. Wskazaniem do hospitalizacji jest stwierdzenie co najmniej dwu z trzech następujących objawów: ostre zaburzenia świadomości, liczba oddechów ≥30/min., ciśnienie skurczowe <90 mmHg lub rozkurczowe <60 mmHg. W przypadku stwierdzenia jednego z tych odchyłeń decyzja o hospitalizacji jest podejmowana po ocenie dodatkowych obciążeń i odchyłeń. Skala BTS została zmodyfikowana jako tzw. skala CURB 65, co oznacza: ang. Confusion – splątanie, Urea – stężenie mocznika powyżej 7 mmol/L, Respiratory rate – liczba oddechów ≥30/min., Blood pressure, ciśnienie skurczowe krwi <90 mmHg lub rozkurczowe <60 mmHg, oraz wiek powyżej 65 roku życia [52]. Stwierdzenie nie więcej niż jednego z tych odchyłeń stwarza możliwość

leczenia ambulatoryjnego, natomiast ≥3 konieczność leczenia szpitalnego [52].

Mimo, że ocena ciężkości zapalenia płuc wg skali PORT i jej przydatność w ustalaniu wskazań do hospitalizacji została zweryfikowana w badaniach klinicznych, to aż 20-44% pacjentów niskiego ryzyka (kategoria I-III) jest leczonych w szpitalu [53, 54]. Najczęściej decyzje o hospitalizowaniu pacjentów niskiego ryzyka w przytoczonych badaniach były podejmowane wskutek stwierdzenia czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby podczas leczenia w warunkach ambulatoryjnych, nieuwzględnionego w skali PORT. Do nich należą: brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie antybiotykami, rozległe zmiany w badaniu radiologicznym, niezdolność do przyjmowania leków doustnych i względy społeczne.

Rekomendacja 3

Wskazania do hospitalizacji chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc należy ustalać na podstawie punktowej oceny ryzyka zgonu, a w sytuacjach wątpliwych wspierając się indywidualną oceną pacjenta [B].

10.7. Ustalanie etiologii zakażenia u chorych na PZP leczonych ambulatoryjnie

Pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu (I i II kategoria w skali ciężkości), które jest rozpoznawane u młodych dorosłych najczęściej wywoływane jest przez bakterie atypowe, a w drugiej kolejności przez *Streptococcus pneumoniae* [20, 21]. Analiza przydatności diagnostyki mikrobiologicznej u chorych na PZP leczonych ambulatoryjnie wykazała, że:

- drobnoustroj powodujący zapalenie płuc był identyfikowany w badaniu płwociny tylko u 5% z łagodnie przebiegającym PZP [55]; konieczność wykonania badania w ciągu 2 godzin od pobrania materiału utrudnia jego wykonanie poza szpitalem;
- dodatni posiew krwi stwierdzano u maksymalnie 2% pacjentów trafiających do izby przyjęć, u których była podejmowana decyzja o leczeniu ambulatoryjnym, a wynik wpływał na przebieg leczenia jedynie u 0,5% pacjentów [56, 57].

U chorych, u których nie stwierdza się wskazań do hospitalizacji, proces diagnostyczny obejmuje:

- próbę klinicznego różnicowania między zapaleniem płuc powodowanym przez drobnoustroje typowe (*S. pneumoniae*, rzadziej *H. influenzae*) i atypowe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-phila pneumoniae*). Mimo wielu prób różnicowej diagnostyki klinicznej nie wykazano swoistych objawów, które odróżniałyby zakażenie *S. pneumoniae* od wywołanych bakteriami aty-

powymi [58, 59, 60]. Badanie radiologiczne klatki piersiowej w tych przypadkach również nie jest pomocne [60]. Zakażenia *S. pneumoniae* występują tym częściej niż bakteriami atypowymi, im bardziej zaawansowany jest wiek pacjenta (szczególnie powyżej 65 r. ż.) oraz gdy stwierdzane są przewlekłe schorzenia układu krążenia lub oddechowego;

- identyfikację chorych, u których istnieje ryzyko zakażenia drobnoustrojem, na który nie działają antybiotyki I rzutu. Czynniki ryzyka zakażenia innymi drobnoustrojami, głównie pałeczkami Gram ujemnymi, to przede wszystkim pobyt w domu opieki [24], alkoholizm [13] oraz wcześniejsze liczne lub długotrwałe hospitalizacje. Szczególny problem terapeutyczny stwarza zakażenie pneumokokami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (PNSP – ang. Penicillin Non-Sensitive Pneumococcus). Do istotnych czynników ryzyka zakażenia PNSP należy wcześniejsza antybiotykoterapia, szczególnie, jeżeli pacjent był leczony cefalosporynami lub penicylinami, gdy czas kuracji był długi, a zastosowane dawki zbyt małe [61]. Inne czynniki ryzyka to przebyte w ciągu roku zapalenie płuc, niedawna hospitalizacja, kontakt z małymi dziećmi, pobyt w domu opieki i schorzenia przewlekłe [62, 63].

Rekomendacja 4

Badania kliniczne i radiologiczne nie pozwalają na różnicowanie etiologii zapalenia płuc w stopniu umożliwiającym wybór odpowiedniego antybiotyku [BII].

Nie jest zalecane rutynowe wykonywanie badań bakteriologicznych u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, u których nie ma wskazań do hospitalizacji [All].

Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdzane są czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym lub gdy etiologia zakażenia może być inna niż najczęściej spotykana [BII].

10.8. Identyfikacja etiologii zakażenia u chorych hospitalizowanych

Etiologia pozaszpitalnego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji różni się od zapalenia płuc o niepowikłanym przebiegu, które może być leczone ambulatoryjnie w następujących elementach:

- *S. pneumoniae* jest w tych przypadkach zdecydowanie najczęstszą przyczyną [12, 15];
- drobnoustroje atypowe *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydo-phila pneumoniae* występują rzadziej, natomiast istotnie częściej spotykana jest *Legionella pneumophila* [26];
- częściej spotykane są inne drobnoustroje, w tym pałeczki Gram ujemne, w szczególności gdy pacjent wymaga leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii [17].

Celem wykonania badań bakteriologicznych u pacjenta z ciężkim zapaleniem płuc leczonego w szpitalu jest:

- możliwie szybka identyfikacja drobnoustroju wielolekoopornego (pneumokoki o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, pałeczki Gram ujemne);

- szybka identyfikacja drobnoustroju, który wymaga odmiennej terapii przy zastosowaniu makrolidu lub fluorochinolonu (*Legionella pneumophila*);
- modyfikacja antybiotykoterapii z zastosowaniem terapii celowanej;
- bezpieczne zastosowanie terapii sekwencyjnej.

Badania kliniczne, radiologiczne i analityczne pomocne w różnicowaniu etiologii zapalenia płuc:

- badania kliniczne i radiologiczne nie umożliwiają różnicowania między zakażeniem pneumokokowym, a spowodowanym przez bakterie atypowe (patrz wyżej);
- diagnostyka różnicowa zakażenia o etiologii *Legionella pneumophila*: przesłaniem do podejmowania diagnostyki różnicowej PZP o tej etiologii była skala punktowa opracowana w 1998 roku w Winthrop University Hospital [64]; w szerokiej analizie badań nad legionellowym zapaleniem płuc ustalono, że stosowanie skali charakteryzuje się czułością 78-87% i małą

swoistością, a najważniejsze zaburzenia, które mogą wskazywać na zakażenie *Legionella spp.* u chorych na PZP to biegunka, zaburzenia neurologiczne (głównie splątanie), gorączka $>39^{\circ}\text{C}$, a w badaniach laboratoryjnych hiponatremia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz hematuria [65]. W badaniu niemieckim, w którym zidentyfikowano 94 chorych na legionellowe zapalenie płuc stwierdzono, że jedynie hiponatremia i cukrzyca występowały częściej niż w PZP o innej etiologii [66];

- badanie płwociny metodą Grama: w przypadku pneumokokowego zapalenia płuc, charakteryzuje czułość ok. 50-60% i swoistość przekraczającą 80% w porównaniu z identyfikacją tego drobnoustroju w hodowli tego materiału [67, 68, 69]. Czułość izolacji *S. pneumoniae* w posiewie płwociny u chorego na zapalenie płuc z towarzyszącą bakteriami nie przekracza 50% [70];
- na skuteczność badania bakteriologicznego płwociny wpływa jakość pobranego materiału oraz czas, jaki upływa od pobrania materiału do dotarcia do laboratorium. Tylko 15% chorych odkrztusza płwocinę z dolnych dróg oddechowych spełniającą wymogi diagnostyczne, tzn. zawierającą więcej niż 25 leukocytów w polu widzenia [71]. Skuteczność wykonania preparatu bezpośredniego i posiewu płwociny w rozpoznawaniu pneumokokowego PZP wyraźnie zmniejsza się, jeśli materiał był pobrany u pacjenta leczonego antybiotykiem [71];
- dodatni posiew krwi jest stwierdzany u 7-10% pacjentów chorych na PZP przyjmowanych do szpitala [55, 72];
- drobnoustroje atypowe, takie jak *Mycoplasma pneumoniae*

i *Chlamydia pneumoniae* mogą być izolowane w hodowli, co jednak wymaga zastosowania specjalnych metod i w praktyce nie jest wykonywane. W badaniach serologicznych znaczne zwiększenie miana przeciwciał IgM lub wykazanie czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG pozwalają na ustalenie rozpoznania etiologii zakażenia. Miano IgM zaczyna wzrastać do poziomu diagnostycznego po tygodniu od zakażenia, a identyfikacja wzrostu stężenia IgG wymaga powtórzenia badania w odstępie 7-10 dni. Z tego względu badania te nie wpływają na decyzje terapeutyczne i mają raczej znaczenie epidemiologiczne [73, 74, 75];

- identyfikacja antygenu w moczu: dotyczy *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Testy wykrywające antygen pneumokokowy w moczu charakteryzują się swoistością ok. 90% i czułością 50-80% [76, 77]; antygen może być wykrywany w moczu również w trakcie antybiotykoterapii lub po jej zakończeniu. Był on wykrywany u 83% pacjentów w 3 dobie leczenia i u 70% pacjentów po zakończeniu leczenia i wypisaniu ze szpitala [78, 79]; wykrywanie antygenu *Legionella* w moczu dotyczy tylko serotypu 1, który odpowiada za ok. 80% zakażeń. Swoistość testu wynosi 95-100%, natomiast czułość wzrasta wraz z ciężkością schorzenia i waha się w przedziale 50-85% [80, 81].

Mimo licznych przesłanek teoretycznych w badaniach klinicznych nie wykazano, aby wykonywanie badań bakteriologicznych u chorych przyjmowanych do szpitala z powodu PZP wpływało na rokowanie [82, 83, 84].

Rekomendacja 5

U chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc wymagających hospitalizacji rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna nie jest konieczna [EII].

U chorych z ciężkim zapaleniem płuc oraz przy podejrzeniu, że etiologia zakażenia może odbiegać od typowej zalecane jest wykonanie posiewu z krwi i płwociny [BII].

W przypadku ciężkiego zapalenia płuc w szczególności, gdy w wywiadzie stwierdzony jest brak odpowiedzi na leczenia antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest wykonanie oznaczenia antygenu *Legionella* w moczu [BII].

10.9. Antybiotykoterapia

Wybór antybiotyku powinien uwzględniać jego udowodnioną skuteczność w leczeniu PZP, spektrum działania obejmujące przede wszystkim *Streptococcus pneumoniae* oraz korzystny profil bezpieczeństwa i koszt. Znaczenie wyboru antybiotyku skutecznego wobec pneumokoków wynika z cięższego przebiegu zapalenia płuc o tej etiologii [33], w szczególności gdy stwierdzane są choroby towarzyszące. Znaczący problem, utrudniający leczenie zapalenia płuc, to coraz częstsze występowanie pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, wobec których są mniej skuteczne nie tylko antybiotyki beta-laktamowe, ale również i leki z innej grupy, takie jak np. makrolidy [85]. W wyborze skutecznej antybiotykoterapii istotne znaczenie ma częstość pojawiania się tego mechanizmu oporności w danym regionie. W Polsce, dzięki

danym z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, można ocenić wrażliwość *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki. W 2005 roku przedstawiała się ona następująco: penicylina 67%, amoksycylina 94%, cefuroksym 73%, ceftriakson 88%, makrolidy 72%, kotrimoksazol 70%, doksycyklina 70% [86]. Z tych danych wynika, że leczenie zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej przy zastosowaniu doksycykliny i kotrimoksazolu obarczone jest największym ryzykiem niepowodzenia, natomiast najskuteczniejszymi antybiotykami są amoksycylina i ceftriakson. Skuteczność antybiotyków beta-laktamowych wobec *S. pneumoniae* jest zależna od wielkości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Zakażenia dróg oddechowych powodowane przez szczepy o zmniejszonej wrażliwości w zakresie MIC

1-2 mg/L, mogą być jeszcze skutecznie leczone amoksycyliną w dużej dawce, natomiast dla szczepów z MIC ≥ 4 mg/L skuteczne pozostają najczęściej wankomycyna oraz nowe fluorochinolony (moksyflokscyna lub lewofloksacyna) [87, 88, 89]. Zastosowanie makrolidu w pierwszym rzucie leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc może być uzasadnione u chorych, u których przyczyną zakażenia są drobnoustroje atypowe, tj. głównie u młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem choroby, u których nie stwierdza się chorób towarzyszących ani czynników ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. W obszernej metaanalizie dotyczącej leczenia zapaleń płuc w szpitalu nie wykazano przewagi leczenia skojarzonego przy zastosowaniu beta-laktamu z makrolidem nad beta-laktamem stosowanym w monoterapii [90]. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc, gdy wymagane jest leczenie w warunkach intensywnej terapii, a śmiertelności waha się w przedziale 20-50%, antybiotyk zastosowany w pierwszym rzucie powinien działać na *S. pneumoniae*, ale należy uwzględnić schorzenia i okoliczności towarzyszące, które mogą sprzyjać innej etiologii zakażenia [91, 92]. Rozbieżności dotyczą przewagi leczenia skojarzonego z zastosowaniem antybiotyku beta-laktamowego i makrolidu nad leczeniem samym beta-laktamem. Przynajmniej dwa badania retrospektywne [93, 94] oraz jedno prospektywne [95] wykazały przewagę terapii skojarzonej, co jest tłumaczone poszerzeniem spektrum o *Legionella spp.*, któ-

ra może stanowić etiologię ciężkiego zapalenia płuc oraz bardziej skutecznego działania wobec pneumokokowego zapalenia płuc przebiegającego z bakteremią. Skuteczność leczenia ciężkich pozaszpitalnych zapaleń płuc przy zastosowaniu lewofloksacyny, we wstępnych badaniach, była nieco mniejsza lub zbliżona do skojarzenia beta-laktamu z makrolidem [96, 97].

W ostatnich latach zostały opublikowane wyniki badań, które wskazują na możliwość skrócenia leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. Wykazano, że w łagodnych i umiarkowanie ciężkich postaciach zakażenia, gdy po 3 dniach leczenia amoksycyliną uzyskano wyraźną poprawę kliniczną, zakończenie leczenia w 3 dobie było tak samo skuteczne jak terapia amoksycyliną trwająca 8 dni. [98, 99]. Leczenie PZP do 3 dni od ustąpienia gorączki lub łącznie przez 7 dni jest akceptowane przez wytyczne wielu towarzystw naukowych [51, 100]. Czas leczenia powinien ulec wydłużeniu w przypadku zakażeń powikłanych oraz gdy etiologię zakażenia stanowią: *S. aureus*, *Legionella spp.* oraz pałeczki Gram ujemne. PZP powodowane przez bakterie atypowe powinno być leczone 10-14 dni. Wiele badań wskazuje na możliwość bezpiecznego stosowania terapii sekwencyjnej w leczeniu PZP, co pozwala wyraźnie skrócić czas hospitalizacji [101, 102, 103]. Przejście z formy dożylniej na doustną jest możliwe, gdy uzyskano stabilizację stanu klinicznego pacjenta, rozumianą jako normalizację temperatury, liczby oddechów i tętna.

Rekomendacja 6

W pierwszym rzucie leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc zalecane jest zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec *Streptococcus pneumoniae*, przede wszystkim amoksycyliny 3 x 1 g lub 2 x 1,5-2 g doustnie lub ampicyliny w dawce 4 x 1 g dożylnie [AI].

Przy wyborze antybiotyku w pozaszpitalnym zapaleniu płuc należy uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia rzadziej spotykanych drobnoustrojów [BII].

U młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem zapalenia płuc, bez współistniejących chorób możliwe jest zastosowanie w pierwszym rzucie makrolidu [BI].

W przypadku ciężkiego zapalenia płuc, wymagającego leczenia w oddziale intensywnej terapii, zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z makrolidem [BI].

Czas leczenia zapalenia płuc powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [AII].

10.10. Ocena odpowiedzi klinicznej na leczenie

Wykładnikiem skutecznego leczenia zapalenia płuc jest uzyskanie stabilności klinicznej, której kryterium jest: ustąpienie gorączki, zmniejszenie liczby skurczów serca $<100/\text{min.}$, liczby oddechów $<24/\text{min.}$, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi > 90 mmHg oraz normalizacja SaO_2 . Przy skutecznym leczeniu stabilizacja kliniczna jest uzyskiwana średnio po 4 dniach, może ona być jednak nieco opóźniona, gdy stan chorego przy przyjęciu do szpitala jest ciężki, zaznaczone są cechy splątania oraz gdy w badaniu radiologicznym widoczny jest wysięk w jamie opłucnej lub zajęcie kilku płatów [104].

Przyczyną braku odpowiedzi na standardowe leczenie PZP jest najczęściej wystąpienie powikłań (ropniak opłucnej, ropień

płuca), zakażenie powodowane przez drobnoustroje rzadziej spotykane, oporność drobnoustroju na antybiotyk lub inne schorzenie o podobnym do PZP obrazie klinicznym (zatorowość płucna, rak płuca, zaostrenie POChP). Radiologiczne ustępowanie zmian zapalnych u chorych powyżej 50 roku życia oraz z chorobami towarzyszącymi, takimi jak POChP, niewydolność krążenia, następują zdecydowanie wolniej niż u młodszych chorych nie cierpiących na choroby przewlekłe [105], co może prowadzić do błędnego rozpoznania zapalenia, które nie poddaje się leczeniu. U chorych powyżej 70 roku życia ustąpienie zmian radiologicznych po 3 tygodniach obserwuje się tylko u 35% a po 6 tygodniach u 60% [106]. Z tego powodu u chorych, u których stwierdzono

poprawę kliniczną i nie podejrzewa się choroby towarzyszącej układu oddechowego, wykonywania kontrolnego badania radio-

logicznego można zaniechać lub ewentualnie wykonać je dopiero po 6 tygodniach.

Rekomendacja 7

W przypadku szybkiej poprawy klinicznej u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, nie jest konieczna rutynowa ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą badań dodatkowych [BII]. Kontrolne badanie radiologiczne klatki piersiowej jest zalecane przy braku poprawy klinicznej oraz u chorych z czynnikami ryzyka choroby nowotworowej [DIII].

10.11. Leczenie skorygowane

10.11.1. Antybiotykoterapia w wybranych sytuacjach klinicznych

Leczenie szpitalne pozaszpitalnego zachłystowego zapalenia płuc: zakażenie jest wywołane najczęściej przez pałeczki Gram ujemne, *Prevotella*, *Bacteroides spp.*, beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie, *Streptococcus spp.*, [107, 108]. U pacjentów z zachłystowym pozaszpitalnym zapaleniem płuc, którzy wymagali leczenia w oddziale intensywnej terapii dominującymi drobnoustrojami były: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* a drobnoustrojów beztlenowych nie zidentyfikowano w żadnym przypadku [109]. Wybór leczenia jest zależny od schorzeń towarzyszących oraz od tego czy leczenie prowadzi się w warunkach szpitalnych czy domowych [110]. Zalecenia przedstawiają się następująco:

- u chorych bez schorzeń towarzyszących:
 - amoksycylina/ampicylina + inhibitor beta-laktamazy,
 - ceftriakson+ metronidazol lub klindamycyna.
- u chorych przebywających w domach opieki:
 - piperacylina z tazobaktamem,
 - ceftazydym/cefepim z metronidazolem.
- u pacjentów z chorobą alkoholową, ciężkimi zmianami okołozębowymi:
 - piperacylina z tazobaktamem, imipenemem lub meropenemem,
 - ceftriakson + klindamycyna lub metronidazol.

U chorych na mukowiscydozę oraz z zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, ze względu na częste występowanie zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, zalecane jest stosowanie antybiotyku lub kombinacji antybiotyków działających na ten drobnoustrój [25, 111]:

- w monoterapii:
 - ceftazydym, cefepim, penicylina przeciwpseudomonasowa z lub bez inhibitora, karbapenem;
- w skojarzeniu:
 - amoksycylina/klawulanian + cyprofloksacyna, ceftriakson lub cefotaksym + cyprofloksacyna.

U dorosłych leczonych w ostatnich 4 tygodniach antybiotykami, w szczególności zaś antybiotykami beta-laktamowymi, w przypadku rozpoznania PZP skuteczne może być zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku większym niż 10:1. Potwierdzono została możliwość stosowania leku co 12 godzin w większej dawce [112, 113]. Wykazano także skuteczność

leczenia PZP wywołanego przez oporne na penicylinę pneumokoki bardzo dużymi dawkami amoksycyliny przy małych dawkach klawulanianu, najlepiej w stosunku 16:1 (w dawce 2000/125 mg) co 12 godzin.

10.11.2. Niepowodzenie leczenia I rzutu

Niepowodzenie terapeutyczne jest definiowane w zależności od miejsca leczenia pacjenta jako [99, 114]:

- w leczeniu ambulatoryjnym:
 - konieczność zmiany antybiotyku lub hospitalizacji chorego;
- w leczeniu szpitalnym:
 - pogorszenie stanu klinicznego podczas leczenia, definiowane jako rozwój niewydolności oddechowej lub nieuzyskanie stabilizacji klinicznej w ciągu 3 dni leczenia;
 - stabilizacja kliniczna jest definiowana jako spełnienie wszystkich z następujących warunków:
 - temperatura ciała $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$, liczba skurczów serca $\leq 100/\text{min.}$, liczba oddechów $\leq 24/\text{min.}$, ciśnienie skurczowe krwi $> 90 \text{ mmHg}$, $\text{SaO}_2 \geq 90\%$, lub $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Wśród chorych na PZP wymagających hospitalizacji, średni czas uzyskania stabilizacji wynosi 4 dni (2-6), a do głównych czynników ryzyka opóźnienia odpowiedzi na leczenie należą: duszność przy przyjęciu do szpitala, splątanie, płyn w jamie opłucnej, zmiany obejmujące więcej niż jeden płat, wysoka punktacja w skali ciężkości choroby [103].

Niepowodzenie terapeutyczne było stwierdzane u 11-18% chorych hospitalizowanych z powodu PZP [115, 116]. Niepowodzenie leczenia I rzutu u pacjentów hospitalizowanych w ponad połowie przypadków prowadziło do konieczności leczenia chorego w oddziale intensywnej terapii i skutkowało śmiertelnością 25-43% [116, 117].

Zidentyfikowano następujące przyczyny niepowodzenia leczenia PZP [116, 117]:

- przyczyny infekcyjne (ok. 40%): obejmowały one zakażenie drobnoustrojem opornym na zastosowany antybiotyk lub trudnym do wyleczenia (*Staphylococcus aureus*, *Legionella spp.*, *S. pneumoniae* oporny na penicylinę, pałeczki Gram ujemne, nadkażenie szczepem szpitalnym), a także wystąpienie powikłania w postaci ropniaka opłucnej;
- przyczyny nieinfekcyjne (16%): to głównie krwotok do pęcherzyków płucnych, zator płucny, działania niepożądane leków,

niewydolność krążenia, rzadziej schorzenie nowotworowe;

- przyczyna nieustalona 35-45% przypadków.

Postępowanie w PZP po niepowodzeniu antybiotyku I rzutu obejmuje analizę czynników ryzyka opóźnienia odpowiedzi klinicznej, czynników ryzyka zakażenia nietypowym drobnoustrojem, agresywną diagnostykę mikrobiologiczną oraz badania identyfikujące powikłania zakażenia i inne niż infekcja przyczyny schorzenia. Zaleca się wykonanie następujących badań pomocniczych (jeśli nie zostały wykonane wcześniej):

- posiewy krwi,
- posiew płwociny,
- badanie moczu w kierunku antygenu *Legionella pneumophila* i *S. pneumoniae*.

Badanie bronchoskopowe (BAL i szczoteczowanie oskrzeli) pozwala na identyfikację 41-51% przyczyn niepowodzenia (infekcyjnych i nieinfekcyjnych) [118]. Znaczenie innych metod

diagnostycznych, w tym tomografii komputerowej nie zostało ustalone, jednakże jest ona wykonywana w celu identyfikacji cech zakażenia charakterystycznych dla pewnych drobnoustrojów (w szczególności u pacjentów z niedoborami odporności), powikłań takich jak ropień płuca i ropniak opłucnej oraz zatorowości płuca.

10.11.3. Leczenie w przypadku zidentyfikowania etiologii zakażenia.

Wyizolowanie drobnoustroju umożliwia równocześnie określenie antybiotykowrażliwości i zastosowanie leczenia celowanego. Jednakże nawet w przypadku pełnej wrażliwości *in vitro*, poszczególne antybiotyki różnią się skutecznością terapeutyczną określaną na podstawie badań klinicznych.

Optymalną antybiotykoterapię wg wyizolowanego gatunku drobnoustroju przedstawia tabela III.

Tabela III. Leczenie PZP w zależności od drobnoustroju

Drobnoustrój	Leczenie I rzutu	Dawka dobową	Leczenie alternatywne
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwy na penicylinę (MIC ≤2 µg/ml)	amoksycylina	3 x 500 mg p.o.	
	penicylina krystaliczna	4-6 x 1-3 mln i.v.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (MIC ≥4 µg/ml)	amoksycylina	3 x 1 g p.o. 2 x 1,5-2g p.o.	
	ceftriakson	1 x 2 g i.v.	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	makrolid		doksycyklina, fluorochinolon
<i>Legionella spp.</i>	azytromycyna	1 x 500 mg p.o. lub i.v.	klarytromycyna, erytromycyna, cyprofloksacyna, doksycyklina
<i>Staphylococcus aureus</i> metacylinowrażliwy	kloksacylina	4-6 x 2 g i.v.	cefazolina, cefuroksym
<i>Staphylococcus aureus</i> metacylinooporny	wankomycyna	2 x 1 g i.v.	
	teikoplanina	I dzień: 3-6 mg/kg co 12 godz. następnie 6 mg/kg co 24 godz. i.v.	
	linezolid	2 x 600 mg i.v. lub p.o.	

10.11.4. Antybiotykoterapia u chorych uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe

W przypadku reakcji uczuleniowych typu późnego na penicylinę w leczeniu PZP można zastosować ceftriakson lub cefotaksym, jako skuteczne antybiotyki wobec *Streptococcus pneumoniae* lub cefuroksym początkowo podawany dożylnie i następnie doustnie [119, 120].

W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP można zastosować makrolidy, a w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z cyprofloksacyną, a w monoterapii moksyflokscynę [121, 122].

Rekomendacja 8

Brak poprawy po leczeniu I rzutu w warunkach szpitalnych, którego nie tłumaczy obraz kliniczny i wyniki wykonanych badań dodatkowych jest wskazaniem do niezwłocznego wdrożenia badań diagnostycznych identyfikujących przyczynę, takich jak:

- bronchoskopia w celu identyfikacji infekcyjnych i nieinfekcyjnych przyczyn choroby, w szczególności jeżeli z płwociny nie uzyskano wiarygodnego materiału do badań bakteriologicznych [BIII];
- inne badania mikrobiologiczne: posiew krwi lub płwociny, oznaczenie antygenów w moczu [BIII];
- tomografia komputerowa klatki piersiowej [CIII].

Rekomendacja 9

Przy braku poprawy, gdy w leczeniu I rzutu była zastosowana amoksylicyna i konieczne jest dalsze podawanie antybiotyku, zalecane jest zastosowanie cefalosporyny III generacji (ceftriaksonu lub cefotaksymu) z makrolidem [CIII]. Antybiotyki te nie stanowią jednak optymalnego wyboru dla gronkowca złocistego i nie są skuteczne wobec niefermentujących pałeczek Gram ujemnych (np. *Pseudomonas aeruginosa*).

Piśmiennictwo

1. Garibaldi R.: *Epidemiology of community acquired respiratory tract in adults: incidence, etiology and impact*. Am J Med 1985;78(Suppl. 6B):32-37.
2. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al.: *Incidence of community acquired pneumonia in the populations of four municipalities in eastern Finland*. Am J Epidemiol 1993;137:977-988.
3. Wennberg J., McPherson K., Caper P., et al.: *Will payment based on diagnostic related groups control hospital costs?* N Engl J Med 1984;311:294-300.
4. Ross N., Wennberg J., McPherson K.: *Using diagnosis-related groups for studying variations in hospital admission*. Health Care Financ Rev 1988;9:53-62.
5. Woodhead M., MacFarlane J., McCracken J., et al.: *Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community*. Lancet 1987;i:671-74.
6. Guest J., Morris A.: *Community acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the United Kingdom*. Eur Respir J 1997;10:530-534.
7. Foy H., Cooney M., McMahan R., et al.: *Viral and mycoplasmal pneumonia in a prepaid medical care group during an eight-year period*. Am J Epidemiol 1973;97:93-102.
8. Minogue M., Coley C., Fine M., et al.: *Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community acquired pneumonia*. Ann Emerg Med 1998;31:376-80.
9. De Roux A., Marcos M., Garcia E., et al.: *Viral community acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults*. Chest 2004;125:1343-51.
10. Angeles M., Camps M., Pumarola T., et al.: *The role of viruses in the aetiology of community acquired pneumonia in adults*. Antivir Ther 2006;11:351-9.
11. Jennings L., Anderson T., Beynon K., et al.: *Incidence and characteristics of viral community acquired pneumonia in adults*. Thorax 2008;63:42-8.
12. Bates J.H., Campbell G.D., Barron A.L., et al.: *Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients*. Chest 1992;101:1005-1012.
13. Ruiz M., Ewig S., Marcos M., et al.: *Etiology of community acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:397-405.
14. Fang G., Fine M., Orloff J., et al.: *New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implication for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases*. Medicine 1990;69:307-316.
15. Almirall J., Bolibar I., Vidal J., et al.: *Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study*. Eur Respir J 2000;15:757-763.
16. Berntsson E., Blomberg J., Lagergard T., et al.: *Etiology of community acquired pneumonia in patients required hospitalization*. Eur J Clin Microbiol 1985;4:268-272.
17. Socan M., Marinic-Fister N., Kraigher A., et al.: *Microbial etiology of community acquired pneumonia in hospitalized patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:777-782.
18. Ruiz-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A., et al.: *Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia*. Am J Med 1999;106:385-390.
19. Lim W., MacFarlane J., Boswell T., et al.: *Study of community acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines*. Thorax 2001;56:296-301.
20. MacFarlane J., Holmes W., Gard P., et al.: *Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community*. Thorax 2001;56:109-114.
21. Berntsson E., Lagergard T., Strannegard O., et al.: *Etiology of community acquired pneumonia in outpatients*. Eur J Clin Microbiol 1986;5:446-7.
22. Torres A., Dorca J., Zalacain R., et al.: *Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1456-71.
23. British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Community acquired pneumonia in adults in UK hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome*. Q J Med 1987;62:195-220.
24. Garb J., Brown R., Garb J.R., et al.: *Differences in etiology of pneumonias in nursing home and community patients*. JAMA 1978;240:2169-72.
25. Pifarre R., Falguera M., Vicente-de-Vera C., et al.: *Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med 2007;101:2139-44.

26. Marston B., Lipman H., Breiman R.: *Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality*. Arch Intern Med 1994;154:2417-22.
27. Newton L., Joseph C., Hutchinson E., et al.: *Legionnaire's disease surveillance: England and Wales, 1995*. Commun Dis Rep CDR Rev 1996;6:R151-155.
28. Bartlett J., Gorbach S.: *Triple threat of aspiration pneumonia*. Chest 1975;68:560-566.
29. Lipsky B., Boyko E., Inui T., et al.: *Risk factors for acquiring pneumococcal infections*. Arch Intern Med 1986;146:2179-85.
30. Hoge C., Reichler M., Dominiguez E., et al.: *An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail*. N Engl J Med 1994;331:643-848.
31. Koivula I., Sten M., Makela P.: *Risk factors for pneumonia in the elderly*. Am J Med 1994;96:313-320.
32. Fine M., Smith M., Carson C., et al.: *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia*. JAMA 1996;275:134-141.
33. Marrie T., Wu L.: *Factors influencing in-hospital mortality in community acquired pneumonia*. Chest 2005;127:1260-70.
34. Lave J.R., Fine M.J., Sankey S.S., et al.: *Hospitalized pneumonia: outcomes, treatment patterns and costs in urban and rural areas*. J Gen Intern Med 1996;11:415-421.
35. Emerman C., Dawson N., Speroff T., et al.: *Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients*. Ann Emerg Med 1991;20:1215-9.
36. Diehr P., Wood R., Bushyhead J., et al.: *Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach*. J Chronic Dis 1984;37:215-25.
37. Nolt B., Gonzales R., Maselli J., et al.: *Vital sign abnormalities as predictors of pneumonia in adults with acute cough illness*. Am J Emerg Med 2007;25:631-6.
38. Metlay J., Fine M.: *Testing strategies in the initial management of patients with community acquired pneumonia*. Arch Intern Med 2003;138:109-118.
39. Gennis P., Gallagher J., Falvo C., et al.: *Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults guidelines for ordering chest roentgenogram in the emergency department*. J Emerg Med 1989;7:263-268.
40. Spiteri M., Cook D., Clarke S.: *Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest*. Lancet 1988;1:873-875.
41. Schilling R., Hughes J., Dingwall-Fordyce I.: *Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory diseases*. BMJ 1955;1:65-68.
42. Metlay J., Kapoor W., Fine M.: *Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination*. JAMA 1997;278:1440-5.
43. Metlay J., Schultz R., Li Y., et al.: *Influence of age on symptoms at presentation in patients with community acquired pneumonia*. Arch Intern Med 1997;157:1453-1459.
44. Syrjala H., Broas M., Suramo I., et al.: *High resolution computed tomography for the diagnosis of community acquired pneumonia*. Clin Infect Dis 1998;27:358-63.
45. Basi S., Marrie T., Huang J., et al.: *Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology and outcomes*. Am J Med 2004;117:305-311.
46. Fine M., Hough L., Medsger A., et al.: *The hospital admission decision for patients with community acquired pneumonia*. Arch Intern Med 1997;157:36-44.
47. Fine M., Auble T., Yealey D., et al.: *A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia*. N Engl J Med 1997;336:243-50.
48. Yealy D., Auble T., Stone R., et al.: *Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2005;143:243-250.
49. Atlas J., Benzer T., Borowsky L., et al.: *Safely increasing the proportion of patients with community acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial*. Arch Intern Med 1998;158:1350-1356.
50. Marrie T., Lau C., Wheeler S., et al.: *A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia*. CAPITAL Study Investigation. JAMA 2000;283:749-755.
51. *British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. Thorax 2001;56:1-64.
52. Lim W., van der Eerden M., Laing R., et al.: *Defining community acquired pneumonia severity on presentation at hospital: an international derivation and validation study*. Thorax 2003;58:377-83.
53. Labarere J., Stone R., Obrosky D., et al.: *Factors associated with the hospitalization of low risk patients with community acquired pneumonia in a cluster randomized trial*. J Gen Intern Med 2006;21:745-752.
54. Marrie T., Huang J.: *Low risk patients admitted with community acquired pneumonia*. Am J Med 2005;118:1357-1363.
55. Theerthakarai R., El-Halees W., Ismail M., et al.: *Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia*. Chest 2001;119:181-184.
56. Sturmman K., Bopp J., Molinari D., et al.: *Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15 month experience*. Acad Emerg Med 1996;3:768-75.
57. Campbell S., Marrie T., Anstey R., et al.: *Utility of blood cultures in the management with community acquired pneumonia discharged from the emergency department*. Emer Med J 2003;20:521-3.
58. Woodhead M., MacFarlane J.: *Comparative clinical laboratory features on legionella with pneumococcal and mycoplasmas pneumonias*. Br J Dis Chest 1987;81:133-139.
59. Farr B., Kaiser D., Harrison B., et al.: *Prediction of microbial aetiology and admission to hospital from pneumonia from the presenting clinical features*. Thorax 1989;44:1031-35.
60. MacFarlane J., Miller A., Roderick W., et al.: *Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis*. Thorax 1984;39:28-33.
61. Canet J., Garau J.: *Importance of dose and duration of beta-lactam therapy in nasopharyngeal colonization with resistant pneumococci*. J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl. 2):39-42.
62. Pallares R., Guidol F., Linares F., et al.: *Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci*. N Engl J Med 1987;317:18-22.
63. Cambell G., Silberman R.: *Drug resistant Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1998;26:1188-95.
64. Cunha B.: *Clinical features of legionnaires diseases*. Semin Respir Infect 1998;13:116-27.
65. Mulazimoglu L., Yu W.: *Can Legionnaires diseases be diagnosed by clinical criteria*. Chest 2001;120:1049-53.
66. Baum H., Ewig S., Marre R., et al.: *Community acquired Legionella pneumonia: new insights from the Germany competence Network for community acquired pneumonia*. Clin Infect Dis 2008;46:1365-64.
67. Bohte R., Hermans J., Borek P.: *Early recognition of Streptococcus pneumoniae in patients with community acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:201-205.
68. Boerner D., Zwadyk P.: *The value of the sputum Gram's stain in community acquired pneumonia*. JAMA 1982;247:642-5.
69. Lentino J., Lucks D.: *Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections*. J Clin Microbiol 1987;25:758-62.
70. Musher D., Montoya R., Wanahita A.: *Diagnostic value of microscopic examination of Gram stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis 2004;39:165-169.
71. Garica-Vazquez E., Marcos M., Mensa J., et al.: *Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system*. Arch Intern Med 2004;164:1807-1811.
72. Chalasani N., Valdecanas M., Gopal A.: *Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks*. Chest 1995;108:932-936.
73. Hammerschlag M.: *Mycoplasma pneumonia infections*. Curr Opin Infect Dis 2001;14:181-186.
74. Vikerfors T., Brodin G., Grandien M.: *Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a clinical evaluation*. Scand J Infect Dis 1988;20:601-610.
75. Thacker W., Talkington D.: *Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to Mycoplasma pneumoniae in human serum*. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:778-780.
76. Dominguez J., Gali N., Balnco S., et al.: *Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples*. Chest 2001;119:243-9.
77. Murdoch D., Laing R., Mills G., et al.: *Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community acquired pneumonia*. J Clin Microbiol 2001;39:3495-8.
78. Smith M., Derrington P., Evans R., et al.: *Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective controlled clinical evaluation*. J Clin Microbiol 2003;41:2810-3.
79. Marcos M.A., Jiménez de Anta M.T., de la Bellacasa J.P.: *Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults*. Eur Respir J 2003;21:209-214.
80. Blazquez R., Espionsa F., Martinez-Tolds C., et al.: *Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large out break of Legionella pneumonia in Spain*. Eur J Clin Microbiol Infect 2005;24:488-91.

81. Helbig J., Uldum S., Luck Ch., et al.: *Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the Blnx NOW immunochromatographic assay and comparison with both Blnx Legionella Urinary EIA and Biotest Legionella Urine Antigen EIA*. J Med Microbiol 2001;50:509-516.
82. Sanyal S., Smith P., Gupta S., et al.: *Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community acquired pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:346-348.
83. Ewig S., Bauer T., Hasper E., et al.: *Value of routine microbial investigation in community acquired pneumonia treated in a tertiary care center*. Respiration 1991;63:164-169.
84. Waterer G., Wunderink R.: *The influence of the severity of community acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures*. Respir Med 2001;95:78-92.
85. Whitney C., Farley M., Hadler J., et al.: *Increasing prevalence of multidrug resistant Streptococcus pneumoniae in the United States*. N Engl J Med 2000;343:1917-24.
86. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczyńska A. i wsp.: *Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego 2006.
87. Haffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J., et al.: *Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance*. Arch Intern Med 2000;160:1399-1408.
88. Falco V., Almirante B., Jordano Q., et al.: *Influence of penicillin resistance on outcome in adult patient with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains*. J Antimicrob Chemother 2004;54:481-488.
89. Shefet D., Robenshtok E., Paul M., et al.: *Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults*. The Cochrane Database of Systemic Reviews. 2005, Issue 2 Art No. CD004418.
90. Castro F., Torres A.: *Optimizing treatment outcomes in severe community acquired pneumonia*. Am J Respir Med 2003;2:39-54.
91. Rello J., Rodriguez R., Jubert P., et al.: *Severe community acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis*. Study group for severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1996;23:723-728.
92. Arancibia F., Torsten T., Bauer S., et al.: *Community acquired pneumonia due to Gram negative bacteria and Pseudomonas aeruginosa*. Arch Intern Med 2002;162:1849-1858.
93. Waterer G., Somes G., Wunderink R., et al.: *Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia*. Arch Intern Med 2001;161:1837-1842.
94. Martinez J., Horcajada J., Almela M., et al.: *Addition of a macrolide to a beta-lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis 2003;36:389-395.
95. Baddour L., Yu V., Klugman K., et al.: *Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:440-447.
96. Fogarty C., Siami G., Kohler R., et al.: *Multicenter, open label randomised study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2004;38:(Suppl. 1):S16-23.
97. Leroy O., Saux P., Bedos J., et al.: *Comparison of levofloxacin and cefotaxim combined with ofloxacin for ICU patients with community acquired pneumonia who do not required vassopressors*. Chest 2005;128:172-83.
98. el Moussaoui R., de Borgie C., van den Broek P., et al.: *Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study*. BMJ 2006;332:1355-55.
99. File T.: *Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia*. Clin Infect Dis 2004;39(Suppl. 3):S159-64.
100. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al.: *IDSA/ATS Consensus Guidelines on the management of community acquired pneumonia*. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl. 2):S27-72.
101. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodriguez A., Soler-Simon S., et al.: *Efficacy and safety of oral and early switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial*. Am J Med 2001;111:367-374.
102. Fine M., Roslyn A., Lave J., et al.: *Implementation of an evidence based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial*. Am J Med 2003;115:343-351.
103. Ramirez J., Bordon J.: *Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia*. Arch Intern Med 2001;161:848-850.
104. Menendez R., Torres A., Castro R., et al.: *Reaching stability in community acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment and the characteristic of patients*. Clin Infect Dis 2004;39:1783-90.
105. Israel H., Weiss W., Eisenberg G., et al.: *Delayed resolution of pneumonias*. Med Clin North Am 1956;40:1291-1303.
106. Marrie T., Haldane E., Faulkner R., et al.: *Community acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly?* J Am Geriatr Soc 1985; 33:671-80.
107. Lorber B., Swenson R.M.: *Bacteriology of aspiration pneumonia*. Ann Intern Med 1974;81:329-331.
108. Cesar L., Gonzalez C., Calia F.M.: *Bacteriologic flora of aspiration-induced pulmonary infections*. Arch Intern Med 1975;135:711-714.
109. Mier L., Dreyfuss D., Darchy B., et al.: *Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures*. Intensive Care Med 1993;19:279-84.
110. Marik P.: *Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia*. N Engl J Med 2001; 344:665-671.
111. Gibson R., Burns J., Ramsey B.: *Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:918-51.
112. File T.M. Jr, Jacobs M.R., Poole M.D., et al.: *Outcome of treatment of respiratory tract infections due to Streptococcus pneumoniae, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 235-47.
113. Balgos A.A., Rodriguez-Gomez G., Nasnas R., et al.: *Efficacy of twice daily amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections*. Int J Clin Pract 1999; 53: 325-30.
114. Halm E., Fine M., Marrie T., et al.: *Time to clinical stability in patients hospitalized with community acquired pneumonia: implications for practice guidelines*. JAMA 1998;279:1452-57.
115. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., et al.: *Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community acquired pneumonia*. Arch Intern Med 2004;164:502-8.
116. Arancibia F., Ewig S., Martinez J., et al.: *Antimicrobial treatment failures in patients with community acquired pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:154-60.
117. Menendez R., Torres R., Aspa J., et al.: *Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome*. Thorax 2004;59:960-65.
118. Ortqvist T., Kalin M., Lejdebom L., et al.: *Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community acquired pneumonia*. Chest 1990;97:576-582.
119. Caballero-Granado F.J., Palomino-Nicas J., Pachon J., Gracia-Curiel A.: *Cefuroxime efficacy in treatment of bacteremic pneumonia due to penicillin-resistant and cefuroxime-resistant Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1325-1326.
120. Shalit I., Dagan R., Engelhard D., Ephros M., Cuningham K.: *Cefuroxime efficacy in pneumonia: sequential short course iv/oral suspension therapy*. Israel J Med Sci 1994;30:684-89.
121. Torreos E., Muir J.F., Cooris P., et al.: *Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first line therapy in community-acquired pneumonia*. Eur Respir J 2003;21:135-43.
122. Finch R., Schurman D., Collins O., et al.: *Randomised controlled trial of sequential intravenous (iv) and oral moxifloxacin compared with sequential (iv) and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment*. Respir Med 2003;97:1134-42.

Dostępne bez recepty leki łagodzące objawy zakażeń układu oddechowego, należą do najczęściej stosowanych, mimo że skuteczność wielu z nich nie została potwierdzona w dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych. Większość z nich obejmowała małe grupy chorych, rzadko prowadzone były z randomizacją i z porównaniem z placebo. Ocena wyników często opierała się na subiektywnych odczuciach osób badanych. W związku z tym większość wykorzystywanych w praktyce wskazań do stosowania tych leków wynika ze znajomości patofizjologii zakażeń układu

oddechowego, doświadczenia lekarzy i chorych lub po prostu skutecznej kampanii promocyjnej [1, 2, 3].

Pomimo wielu zastrzeżeń, są to leki potrzebne, gdyż zakażenia dróg oddechowych w większości przypadków mają etiologię wirusową i wymagają jedynie złagodzenia objawów stanu zapalnego tj. bólu, gorączki, a także zwężenia oskrzeli wynikającego z obrzęku błony śluzowej, nadmiernego wydzielania i zalegania gęstej wydzieliny w drogach oddechowych [4, 5, 6, 7, 8].

11.1. Patofizjologia infekcyjnego zapalenia dróg oddechowych

Zapalenie w obrębie dróg oddechowych wywołane przez wirusy przebiega trójfazowo (tab. I).

Tabela I. Fazy zapalenia w ocenie klinicznej i patofizjologicznej

Faza	Patofizjologicznie	Klinicznie
I	naczyniowa	przekrwienno-obrzękowo-wysiękowa
II	komórkowa	gęstego „białego” → „żółtego” śluzu
III	destrukcyjna	nadkażenia bakteryjnego

I Faza zapalenia

W wyniku inwazji wirusa dochodzi do ogniskowej metaplastyki nabłonka i częściowej jego martwicy, co prowadzi do destrukcji i dysfunkcji aparatu rzęskowego. Uwalniane w tej fazie pierwotne mediatory zapalenia, takie jak: czynnik martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor alpha – TNF α), interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6) wpływają bezpośrednio na termostat podwzgórzowy powodując gorączkę [9, 10]. Uwalniające się dodatkowo wtórne mediatory zapalenia, takie jak prostaglandyny, leukotrieny, bradykinina, tlenek azotu i histamina są odpowiedzialne za miejscowe przekrwienie, obrzęk oraz ból [11, 12, 13, 14]. Przekrwienie i obrzęk błony śluzowej górnych dróg oddechowych w zależności od lokalizacji powodują blokadę nosa, trudności w połykaniu, suchy, szczekający kaszel, duszność wdechową i świszczący oddech. Obrzęk błony śluzowej oskrzeli i oskrzelików powoduje duszność wydechową i charakterystyczny świst wydechowy [15].

Po okresie obrzęku następuje faza hipersekrecji objawiająca się obfitym wysiękiem w jamie nosa. Jest on wynikiem pobudzenia receptorów włókien czuciowych biegnących drogą nerwu błędnego i uwolnienia acetylocholino. Następstwem ściekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła jest suchy, męczący kaszel [16, 17]. Tę fazę określa się klinicznie jako przekrwienno-obrzękowo-hipersekrecyjną [18].

II Faza zapalenia

W tej fazie dochodzi do powstawania nacieku komórkowego w zmienionych zapalnie strukturach. Równocześnie dochodzi do zmian w fizykochemicznych właściwości śluzu. Płynny, suro-

wiczny śluz warstwy żółowej, w której poruszają się rzęski, ulega wyraźnemu zgęstnieniu do postaci żelowej. Dzieje się tak z powodu tworzenia się kompleksów białkowo-mukopolisacharydowych między przesączonymi albuminami i globulinami a mukopolisacharydami śluzu. Gęsta wydzielina śluzowa powstała w wyniku domieszki złuszczonego nabłonka i migracji neutrofilów zmienia zabarwienie na żółto-zielonkawe (tzw. wydzielina ropna). W ostrym zapaleniu ucha środkowego o etiologii wirusowej, w przewlekłym zapaleniu jamy nosa i zatok przynosowych, a także w zapaleniu oskrzeli, do zagęszczenia śluzu przyczyniają się dodatkowo odwodnienie spowodowane niedostatecznym nawodnieniem, wysuszeniem wdychanego powietrza, a także niektórymi lekami, np. przeciwhistaminowymi starszej generacji stosowanymi zbyt długo i w nadmiarze [19, 20].

W tej fazie zapalenia obserwuje się nasiloną obturację oskrzeli będącą następstwem zalegania gęstego śluzu, a także tzw. gęsty, początkowo nieproduktywny kaszel (ang. congested cough). Zagęszczenie i zaleganie śluzu nie tylko pogłębia zwężenie dróg oddechowych, ale sprzyjać może namnażaniu się bakterii, zwykle kolonizujących drogi oddechowe, takich jak: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*, a niekiedy także *Staphylococcus aureus*. W takich okolicznościach stan nosicielstwa przechodzi w stan aktywnego zakażenia bakteryjnego, czyli w trzecią fazę zapalenia.

Do leków stosowanych w terapii objawowej, zwłaszcza w dwóch pierwszych fazach zapalenia, należą następujące grupy leków:

- przeciwgorączkowe i przeciwbólowe,
- przeciwkaszlowe,

- wykrztuśne,
- mukolityczne,
- cholinolityczne,
- przeciwhistaminowe,

- zmniejszające przekrwienie błony śluzowej (zwężające naczynia błony śluzowej),
- inne: takie jak witamina C, związki cynku, ekstrakt z jeżówki itp.

11.2. Leki stosowane w zwalczaniu gorączki i bólu związanych z zakażeniem układu oddechowego

1. Przebieg gorączki związanej z wirusowym zakażeniem układu oddechowego
 - u dzieci gorączka spowodowana zakażeniem wirusem grypy może trwać do 4 dni i ulegać normalizacji w przedziale czasowym 60-96 godz. wykazując tendencję do skracania wraz z wiekiem dziecka [21];
 - u osób dorosłych zakażonych rinowirusem gorączka występuje u nie więcej niż 20% chorych i ustępuje między 2 a 4 dobą choroby [22].

2. Zakresy normalnej temperatury ciała:
 - na podstawie 700 pomiarów u 148 zdrowych osób, wykazano, że temperatura w jamie ustnej może wahać się w przedziale 35,6-38,2°C, wykazuje zmienność w zależności od pory dnia, jest najniższa ok. 6 rano i najwyższa ok. 16-18 godziny [23];
 - wysokość prawidłowej temperatury ciała jest przede wszystkim zależna od miejsca jej pomiaru (tabela II).

Tabela II. Wartości prawidłowej temperatury ciała u dzieci w zależności od miejsca pomiaru.

Miejsce wykonania pomiaru	Zakres wartości prawidłowych [24, 25]	Komentarz
Odbytnica	36,6-38,0°C	Najbardziej dokładna z wymienionych metod, zalecana u małych dzieci; podczas ustępowania gorączki, temperatura zewnętrzna może obniżyć się później niż temperatura wewnętrzna ciała.
Ucho	35,8-38,0°C	Metoda łatwa do stosowania Znaczna rozbieżność w porównaniu z temperaturą mierzoną w odbycie [26]; ze względu na zmienność pomiaru nie jest zalecana u dzieci poniżej 3 roku życia [27].
Jama ustna	35,5-37,5°C	Metoda zalecana u dzieci powyżej 5 roku życia. Jakość pomiaru zależna od sposobu jego wykonania.
Dół pachowy	34,7-37,3°C	Najmniej odzwierciedla temperaturę wewnętrzną ciała, w szczególności u dzieci, wykazuje słabą powtarzalność wartości pomiaru [28, 29], niską czułość w wykrywaniu gorączki [25, 30]. Może być stosowana jako metoda przesiewowa, gdy precyzyjny pomiar nie jest konieczny [31].

Rekomendacja 1

Zalecane metody pomiaru temperatury ciała w zależności od wieku [CII]:

- w odbytnicy u dzieci do 3 roku życia;
- w uchu u dzieci między 3-5 rokiem życia;
- w jamie ustnej u dzieci powyżej 5 roku życia.

O ile nie ulega wątpliwości, że ból należy zwalczać wszystkimi dostępnymi sposobami niezależnie od wieku, to zwalczanie gorączki wciąż budzi szereg kontrowersji [32].

Gorączka jest naturalną reakcją organizmów stałocieplnych na zakażenie. Zdaniem patofizjologów nie powinna być ona po prostu zwalczana, gdyż w badaniach *in vitro* wykazano większą sprawność niektórych elementów odpowiedzi odpornościowej w warunkach podwyższonej temperatury [33, 34, 35, 36]. Inne dane wskazują jednak, że na skutek gorączki fagocytoza i synteza

immunoglobulin ulegają upośledzeniu, co może wynikać z hiperkatabolizmu białkowego [37, 38].

Biorąc pod uwagę te niespójne wyniki badań, w większości przeprowadzonych jedynie *in vitro* lub u zwierząt, niektórzy klinicyści, szczególnie z ośrodków akademickich, zalecają powściągliwość w zwalczaniu gorączki, a lęk chorych lub rodziców chorych dzieci towarzyszący gorączce traktują jako przejaw fobii gorączkowej (ang. fever phobia) [39].

Lekarze praktycy mają uzasadnione przekonanie, że gorączka

jest powodem niepokoju chorego, a zwłaszcza rodziców czy opiekunów chorego dziecka. Perswazuje, że gorączka to naturalna i korzystna reakcja obronna sprawnego immunologicznie organizmu nie są przekonywujące, tym bardziej, że towarzyszy jej złe samopoczucie, uczucie rozbicia i zimna, mdłości, niekiedy dreszcze, ból głowy lub mięśni. Wysoka gorączka budzi szczególny niepokój, jeśli występuje u dziecka i towarzyszą jej majaczenia, a wręcz przerażenie rodziców rodzi wystąpienie drgawek gorączkowych.

Zakażenia dróg oddechowych (ZDO) są spowodowane w zdecydowanej większości przypadków przez wirusy. Przedwczesne podanie antybiotyku nie zapobiega nadkażeniu bakteryjnemu, natomiast powoduje selekcję szczepów opornych spośród bakterii kolonizujących nosogardło tj. pneumokoków i pałeczek hemofilnych, zaburza ekologię jelit selekcionując m.in. *Clostridium difficile* i naraża na inne działania niepożądane antybiotyków. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) i ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych (OZZP) w początkowej fazie mają z reguły etiologię wirusową i w ok. 50-80% ulegają samowyleczeniu, dlatego w przypadkach, gdy stan chorego i objawy nie wskazują jednoznacznie na zakażenie bakteryjne zaleca się obecnie strategię czujnego wyczekiwania (ang. watchfull waiting).

Aby zminimalizować ryzyko niepotrzebnej antybiotykoterapii, ten początkowy okres choroby powinien być wykorzystany na skuteczne leczenie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Takie postępowanie zmniejsza nacisk chorych, ich rodziców i opiekunów na antybiotykoterapię. Jest to zalecane przez brytyjskie i amerykańskie wytyczne leczenia OZUŚ i OZZP [40, 41, 42, 43].

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w farmakologii obniżania gorączki. W miejsce aspiryny obarczonej licznymi działaniami niepożądanymi i w ograniczonym zakresie stosowanej w wieku dziecięcym oraz aminofenazonu (piramidonu), leku o silnym działaniu przeciwgorączkowym, ale o niewątpliwiej toksyczności, który zarejestrowano do stosowania jedynie dla dorosłych, obecnie stosowane są przede wszystkim dwa leki przeciwgorączkowe i zarazem przeciwbólowe – paracetamol i ibuprofen [44, 45].

11.2.1. Paracetamol

Farmakodynamika

Paracetamol (acetaminofen) jest typowym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy, który obniżając w mózgu syntezę prostaglandyn wpływa na termostat podwzgórzowy oraz synapsy czucia bólu we wzgórzu (tzw. trzeci neuron czuciowy). Paracetamol zmniejsza nasilenie percepcji bólu, a także zmienia odpowiedź termostatu podwzgórzowego na działanie bakteryjnych i wirusowych pirogenów egzogennych oraz powstających pod ich wpływem pirogenów endogennych (IL-1, IL-6 i TNF α), nie ma natomiast działania przeciwzapalnego.

Farmakokinetyka

Biodostępność paracetamolu podanego doustnie jest bardzo wysoka (ok. 80%), a w postaci musującej jeszcze lepsza (>90%). Gorsze jest wchłanianie leku z odbytnicy (ok. 60%), jednakże mimo że wykazano mniejsze stężenia paracetamolu we krwi po podaniu dawki 15 mg/kg, to nie stwierdzono różnicy w efekcie przeciwgorączkowym przy zwiększeniu dawki do 30 mg/kg [46, 47, 48, 49, 50, 51].

Bezpieczeństwo

Paracetamol charakteryzuje się bardzo wysokim indeksem terapeutycznym, to znaczy dużą rozpiętością między dawką terapeutyczną a toksyczną. Stężenie terapeutyczne (10 mg/L) jest 10 razy mniejsze niż najniższe stężenie toksyczne (120 mg/L). Decyduje to o bezpieczeństwie stosowania tego leku. Liczba przypadkowych zatruc prowadzących do nieodwracalnego uszkodzenia wątroby, spowodowanych nieświadomym stosowaniem leku pod różnymi nazwami, jest niezwykle mała. Choć lek ten często używany jest w celach samobójczych, to jednak w tych przypadkach dawka terapeutyczna jest przekraczana kilkadziesiąt razy [52, 53, 54].

Bezpieczne dawkowanie

W wyniku wieloletnich badań ustalono dawkowanie paracetamolu u dzieci na 15 mg/kg jednorazowo i do 90 mg/kg/dobę, a u dorosłych na 750-1000 mg jednorazowo i do 4-5 g na dobę. Dawki te zapewniają terapeutyczny poziom leku we krwi wynoszący 10-20 mg/L. Paracetamol wymaga regularnego podawania co 4 godz. Wynika to z jego farmakokinetyki i farmakodynamiki w centralnym układzie nerwowym [55, 56].

Wykazano, że początkowa nasycająca dawka paracetamolu 30 mg/kg umożliwia osiągnąć lepszy efekt przeciwgorączkowy niż po zastosowaniu rutynowej dawki 15 mg/kg. Pozwala to na uzyskanie szybszego i trwalszego obniżenia temperatury ciała u dzieci [57].

Skuteczność przeciwbólowa

Przeciwbólowe działanie paracetamolu w przedstawionych wyżej dawkach w porównaniu z placebo i z ibuprofenem badano w modelu opracowanym przez Schachtela wykazując jego skuteczność w bólu ucha, gardła, zębów, głowy i bólach pooperacyjnych [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64]. Stosowanie wyższych dawek nie zwiększa efektu przeciwbólowego.

Przeciwbólowe pooperacyjne działanie paracetamolu w dawce 10-15 mg/kg u dzieci i 1000 mg u dorosłych doczekało się potwierdzenia w przeglądzie systematycznym opartym na 38 pracach obejmujących 2581 pacjentów leczonych paracetamolem w porównaniu z 1643, które otrzymywały placebo [65].

11.2.2. Ibuprofen

Farmakodynamika

Ibuprofen jest typowym przedstawicielem grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ich działanie wynika z blokowania indukcyjnej cyklooksygenazy 2 (COX-2) co prowadzi do zahamowania syntezy prostaglandyn. Powoduje to obwodowe działanie przeciwbólowe, a także zmniejszenie przekrwienia i obrzęku. Jednocześnie wykazuje on także ośrodkowe działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Dodatkowe działanie przeciwzapalne ibuprofenu wiąże się z hamowaniem syntetazy NO (NOS-2) i leukotrienu B $_4$ w ognisku zapalnym, a przeciwbólowe wynika z hamowania syntetazy NO (NOS-3) w rdzeniu kręgowym oraz aktywacji serotoniny i ścieżki noradrenalinowej w rdzeniu kręgowym. Ibuprofen jako typowy NLPZ nie jest pozbawiony działań niepożądanych, głównie gastrotoksycznych, nefrotoksycznych, powoduje także zmniejszenie krzepliwości krwi. Podobnie jak inne NLPZ blokuje ochronną dla śluzówki żołądka cyklooksygenazę 1 (COX-1), z siłą trzy razy słabszą niż ASA, a jednocześnie blokuje prozapalną COX-2 blisko trzy razy silniej niż ASA [13, 66, 67, 68, 69, 70].

Farmakokinetyka

Ibuprofen jest kwasem, który wiąże się z albuminami krwi i dobrze penetruje do tkanek, zwłaszcza zmienionych zapalnie. Podany przed posiłkiem szybko i niemal całkowicie, w 95%, wchłania się z przewodu pokarmowego. Czas półtrwania (około 120 min.), niezależnie od dawki, praktycznie nie ulega zmianie [70].

W 2007 roku pojawił się w aptekach ibuprofen w postaci czopków, jednakże badanie z randomizacją porównujące jego skuteczność z formą doustną jest jeszcze w toku [71].

Bezpieczeństwo

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo ibuprofenu u dzieci w dawkach do 10 mg/kg, a u dorosłych do 400 mg, podawanych co 6 godz., czyli do 30 mg/kg na dobę u dzieci i do 1600 mg/dobę u dorosłych. Lek zastosowany w tych dawkach okazał się tak samo bezpieczny jak paracetamol w dawce 15 mg/kg u dzieci i 750–1000 mg u dorosłych, podawanych, co 4 godz. nie przekraczając 75 mg/kg/dobę i 4000 mg/dobę u dorosłych [72, 73, 74].

Toksyczność i działania niepożądane.

Gastrotoksyczność ibuprofenu wynika z blokowania indukcyjnej COX-1. Siła tego blokowania mierzona jest dawką leku niezbędną do zahamowania aktywności enzymu w 50%, czyli tzw. IC50. Podwojenie dawki znacząco zwiększa gastrotoksyczność ibuprofenu [75, 76, 77].

Natomiast jego potencjalna nefrotoksyczność wynika z działania na nerkową konstitutyną COX-1 o budowie analogicznej do indukcyjnej COX-2. Działanie nefrotoksyczne ibuprofenu ujawnić się może przy odwodnieniu np. u chorych z biegunką, a także w odmiedniczkowym zapaleniu nerek. Dlatego nie zaleca się stosowania ibuprofenu w ostrej biegunce, ani w zakażeniu dróg moczowych.

Lek nie powinien być także stosowany w ospie wietrznej z powodu ryzyka ropowicy i posocznicy paciorkowcowej.

11.2.3. Skuteczność ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu gorączki i innych objawów związanych z zakażeniem układu oddechowego

1. Cele leczenia przeciwgorączkowego to:

- zmniejszenie gorączki;
- zmniejszenie negatywnego wpływu gorączki na centralny układ nerwowy;
- zmniejszenie dolegliwości związanych z gorączką i poprawa komfortu pacjenta;
- zmniejszenie katabolizmu;
- uspokojenie pacjenta lub jego rodziców.

2. Skuteczność leków przeciwgorączkowych w porównaniu z placebo w zmniejszaniu gorączki oraz łagodzeniu objawów towarzyszących gorączce określono:

- wpływem paracetamolu na czas trwania gorączki:
 - badanie z randomizacją, podwójnie ślełą próbą, oceniało wpływ paracetamolu na czas trwania gorączki wynikającej z zakażenia wirusowego dróg oddechowych: w ciągu 2-6 dniowej obserwacji u 225 dzieci w wieku 6 m. ż. – 6 r. ż. nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie trwania gorączki w grupie leczonej paracetamolem i otrzymującej placebo, która w obu grupach trwała średnio ok. 35 godz. [78].
- wpływem leków przeciwgorączkowych na doraźne ustępowanie gorączki:
 - badanie bez randomizacji, na małych grupach pacjentów

z gorączką z powodu zakażenia układu oddechowego, badany okres wynosił 2 godz.; nie wykazano różnicy w 30 min. po podaniu leku, a spadek temperatury ze średnio 40,0°C do 38,6°C był widoczny po 90-120 min. [79];

- w badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą porównującym na małych grupach paracetamol i ibuprofen vs placebo; maksymalny efekt uzyskiwano w trzeciej godzinie, a spadek temperatury wynosił średnio 1°C w stosunku do placebo [80];
- metaanaliza Cochrane z 2002 roku porównująca paracetamol z placebo oparta na wymienionych wyżej badaniach oraz dwóch kolejnych doprowadziła autorów do wniosku, że dane potwierdzające skuteczność paracetamolu, jako leku zmniejszającego gorączkę są niejednoznaczne i słabe, co nie oznacza, że ten lek nie działa, a jedynie, że liczba wiarygodnych badań jest zbyt mała, aby wiarygodnie ocenić efekt terapeutyczny [81];
- autorzy rekomendacji wyszukali jedynie jedno badanie, opublikowane od czasu metaanalizy Cochrane, porównujące paracetamol z placebo: na próbie z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, u 210 gorączkujących dzieci wykazano, że paracetamol nie skraca czasu trwania gorączki, ale wyraźnie zmniejsza odsetek dzieci bez gorączki w ciągu pierwszych sześciu godzin (16% vs 1%; 26% vs 3%; 47% vs 13% i 49% vs 17% po 1, 2, 4 i 6 godzinie) [82]; jednakże badanie budzi wątpliwości dotyczące wyboru właściwej metodologii m.in. pomiar temperatury dokonywany był w dole pachowym, oraz zmieniano osoby dokonujące pomiarów.
- skutecznością leków przeciwgorączkowych w łagodzeniu dyskomfortu związanego z gorączką:
 - w 2 badaniach stwierdzono korzystny wpływ paracetamolu na aktywność i czujność dzieci i nie obserwując wpływu na apetyt, przyjmowanie płynów oraz komfort życia [78, 82].
- 3. Zmniejszenie negatywnego oddziaływania na centralny układ nerwowy, wpływ leków przeciwgorączkowych na zmniejszenie występowania ponownego napadu drgawek związanego z gorączką oceniono:
 - w czterech badaniach porównujących paracetamol i ibuprofen vs placebo; nie wykazano wpływu tych leków na nawrót drgawek gorączkowych u dzieci [83, 84, 85, 86];
 - w badaniach nad skutecznością połączenia leku przeciwgorączkowego z lekiem przeciwdrgawkowym vs lek przeciwdrgawkowy, wykazano porównywalną częstość powtórnych napadów drgawek [87, 88];
 - w 2 metaanalizach nie wykazano korzystnego wpływu leków przeciwgorączkowych na zapobieganie napadom drgawek gorączkowych [82, 89].
- 4. Porównanie skuteczności ibuprofenu, paracetamolu, terapii skojarzonej i naprzemiennej:
 - porównanie ibuprofenu z paracetamolem
 - metaanaliza na 16 badaniach z randomizacją porównująca ibuprofen w dawce 4-10mg/kg i paracetamol w dawce 7-15mg/kg; ibuprofen skuteczniej zmniejszał gorączkę w 2, 4 i 6 godzinie od podania; podobnie skuteczniej działał przeciwbólowo [90];
 - porównanie ibuprofenu z paracetamolem w metaanalizie u dzieci wykazała niewielką przewagę ibuprofenu w 6 godzinie od podania i brak różnic po wielokrotnym podaniu [91];
 - badanie porównujące dwie grupy dzieci w wieku 3-36 m. ż.:

paracetamol w dawce 12,5mg/kg podawany co 6 godzin i ibuprofen 5 mg/kg podawany co 8 godz.: nie wykazano różnicy w skuteczności zmniejszania gorączki oraz wpływie na samopoczucie dzieci [92].

- porównanie monoterapii vs terapia skojarzona
 - w badaniu u dzieci w wieku 6 m. ż. – 10 r. ż. nie wykazano istotnej różnicy w obniżaniu temperatury między monoterapią przy zastosowaniu ibuprofenu w dawce 5 mg/kg, paracetamolu w dawce 15 mg/kg, a terapią skojarzoną tych dwóch leków [93];
 - w badaniu u dzieci w wieku 6 m. ż. – 6 r. ż. w podzielonych na 3 grupy 52-osobowe oceniano szybkość spadku temperatury i czas bez gorączki: w ciągu pierwszych 4 godzin ibuprofen porównywalnie skutecznie obniżał gorączkę jak skojarzenie ibuprofenu z paracetamolem i skuteczniej niż sam paracetamol; w okresie 24 godzin, w grupie dzieci otrzymującej skojarzenie dwóch leków, czas bez gorączki był o 4,4 godz. dłuższy niż w grupie otrzymującej paracetamol i 2,5 godz. dłuższy niż w grupie leczonej ibuprofenem; nie wykazano różnic w zmniejszaniu objawów towarzyszących gorączce (dyskomfortu, zmniejszenia aktywności, osłabienia apetytu); nie stwierdzono różnic w częstotliwości występowania objawów ubocznych [94];
 - w niewielkim badaniu z randomizacją u 89 dzieci nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w działaniu przeciwgorączkowym między paracetamolem, kombinacją paracetamolu i ibuprofenu oraz nimesulidu [95].
- Porównanie monoterapii vs terapia naprzemienna
 - badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą u 464 dzieci

w wieku 6-36 m. ż.: w porównaniu z paracetamolem i ibuprofenem podawanym w monoterapii, naprzemiennie stosowanie tych leków zmniejszało wysokość gorączki o ok. 1°C w ciągu pierwszej i drugiej doby, poprawiało komfort życia chorego oraz zmniejszało absencję w żłobku/przedszkolu; wadą badania było stosowanie małych dawek paracetamolu [94];

- badanie z randomizacją na małej grupie dzieci porównujące naprzemiennie jednorazowe podanie ibuprofenu i paracetamolu vs podanie samego ibuprofenu i placebo: ze względu na małą grupę chorych i błędy metodologiczne badanie nie pozwala na porównanie obu sposobów leczenia [96];

Ze względu na małą liczbę pacjentów, u których stosowano metodę naprzemiennego podawania paracetamolu i ibuprofenu, nie można określić bezpieczeństwa tej metody leczenia. Równocześnie istnieją przesłanki teoretyczne, które wskazują na potencjalnych efekt synergistyczny dla nefrotoksyczności oraz co najmniej jeden opisany przypadek ostrej niewydolności nerek przy stosowaniu tej terapii [97, 98].

5. Dawkowanie leków przeciwgorączkowych:

- ibuprofen i paracetamol powinny być podawane w stałych odstępach czasowych, a nie doraźnie po stwierdzeniu gorączki;
- nie powinny być podawane dłużej niż 3 dni;
- dawkowanie paracetamolu u dorosłych i dzieci >12 r. ż.:
 - doustnie: 325-1000 mg co 4-6 godz., nie przekraczając dawki dobowej 4 g
 - doodbytniczo: 325-650 mg co 4-6 godz.
- dawkowanie ibuprofenu u dorosłych: 200-600 mg co 4-6 godz.

Tabela III. Dawkowanie paracetamolu i ibuprofenu u dzieci

Lek i sposób podania	Standardowa dawka u dzieci	Komentarz
Paracetamol		
Doustnie	10-15 mg/kg co 4 godz.	W jednym badaniu wykazano szybszy spadek temperatury, gdy stosowania jest pierwsza dawka nasycająca 30 mg/kg [57].
Doodbytniczo	15 mg/kg	Wykazano ze zwiększanie dawki doodbytniczej do 30 mg/kg nie nasila działania przeciwgorączkowego [51]. Podawanie doodbytnicze powinno być rezerwowane do wyjątkowych sytuacji, gdyż wykazano zmienne stężenia we krwi po podaniu tej samej dawki oraz zróżnicowaną biodostępności między poszczególnymi preparatami oraz opóźnione działanie w stosunku do formy doustnej [99].
Ibuprofen		
Doustnie	5-10 mg/kg co 6-8 godz.	Nie należy przekraczać dawki dobowej 40 mg/kg; dawka 10 mg/kg powinna być stosowana tylko przy wysokiej gorączce $\geq 40^{\circ}\text{C}$

Rekomendacja 2

W zwalczaniu bólu związanego z zakażeniem układu oddechowego zalecane jest stosowanie paracetamolu lub ibuprofenu [BII].

Rekomendacja 3

Ze względu na brak badań wskazujących na korzyści płynące ze zmniejszania gorączki w leczeniu zakażeń układu oddechowego oraz małą liczbę badań wskazujących na skuteczność paracetamolu i ibuprofenu nie zaleca się rutynowego ich stosowania w obniżaniu gorączki związanej z zakażeniem układu oddechowego [DIII].

Zaleca się stosowanie ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu gorączki, jeżeli towarzyszy jej wyraźny dyskomfort i ogólne złe samopoczucie [CII].

Stosowanie leków przeciwgorączkowych zaleca się u osób gorączkujących i chorujących na przewlekłe schorzenia układu krążenia lub oddechowego [CIII].

Zaleca się stosowanie ibuprofenu w formie doustnej, a paracetamolu w formie doustnej lub doodbytniczej [CII].

Gdy wysokiej gorączce towarzyszą inne silne objawy zapalenia, zaleca się stosowanie w pierwszym rzucie ibuprofenu [BII].

Kojarzenie ibuprofenu z paracetamolem lub ich stosowanie naprzemienne powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji związanych z brakiem skuteczności jednego z tych leków [CII].

11.3. Ochładzanie zewnętrzne

Leczenie z zastosowaniem fizycznych metod schładzających organizm:

- metaanaliza [100] oparta na 7 badaniach, dotyczących schładzania organizmu za pomocą zimnych okładów u dzieci wykazała:
 - częstsze występowanie działań niepożądanych niż przy stosowaniu paracetamolu (głównie nasilenie dreszczy);
 - brak skutecznego działania w porównaniu z lekiem stosowanym jako placebo po 1 godz. od zastosowania;
 - przyspieszenie spadku temperatury i zwiększenie efektu przeciwgorączkowego po 1 godz. od zastosowania, jeżeli skojarzono ochładzanie z lekiem przeciwgorączkowym.
- metaanaliza [81] oparta na 4 badaniach porównująca metody fizyczne z paracetamolem:

- nie wykazano różnicy w szybkości spadku temperatury, efektywności zmniejszania gorączki po 1 i 2 godz. od zastosowania leczenia;
- mała grupa chorych utrudnia wyciąganie wniosków.
- metaanaliza [101] oparta na 10 badaniach wykazała:
 - statystycznie istotny wzrost skuteczności skojarzenia schładzania z lekiem przeciwgorączkowym aniżeli samego leku lub samego schładzania;
 - przewagę paracetamolu nad schładzaniem;
 - w 2 badaniach wykazano częściej występujące objawy uboczne przy schładzaniu ciała niż podczas leczenia paracetamolem.

Rekomendacja 4

Stosowanie metod fizycznego oziębiania organizmu z użyciem chłodnych okładów może być zalecane jedynie w wyjątkowych sytuacjach w skojarzeniu z podanym wcześniej lekiem przeciwgorączkowym [CIII].

11.4. Leki przeciwkaszlowe

Kaszel jest odruchową odpowiedzią obronną układu oddechowego na zalegającą lub spływającą do gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli wydzielinę oraz na obecność ciała obcego w drogach oddechowych i ma na celu oczyszczenie dróg oddechowych. Przedłużający się kaszel niepokoi pacjentów oraz opiekunów chorych dzieci i dlatego objaw ten jest bardzo częstym powodem wizyt u lekarza [102].

W zależności od rodzaju kaszlu wyróżniamy:

- kaszel suchy (nieproduktywny),
- kaszel gęsty wynikły z zalegania trudnej do odkrztuszenia wydzieliny,

- kaszel produktywny z odkrztuszaniem wydzieliny.

Suchy, ostry kaszel jest najczęściej spowodowany ściekaniem wodnistej wydzieliny do gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli, co odpowiada pierwszej fazie zapalenia. W przypadku podgłośniowego zapalenia krtani suchy kaszel ma charakterystyczny szczekający charakter i często towarzyszy mu duszność wdechu z charakterystycznym świstem podczas wdechu (ang. stridor). W zapaleniu oskrzeli i oskrzelików uporczywy „głęboki” kaszel towarzyszy wydłużonemu głośnemu wydechowi tzw. świst wydechowy (ang. wheezing). Suchy kaszel obserwowany w pierwszych dniach zapalenia płuc jest bardziej wynikiem stanu zapalnego górnych dróg

oddechowych niż procesu zapalnego w mięszu płuc, w którym nie wstępują receptory kaszlowe [17, 103].

Choć kaszel jest ważnym mechanizmem obronnym i według zasad klasycznej pulmonologii nie należy go tłumić, to lekarz praktyk leczący ZDO spotyka się często z męczącym, a niekiedy nawet powodującym ból kaszlem, który wyczerpuje chorego, utrudnia pojenie lub karmienie dziecka, przyjmowanie leków, a także poważnie zaburza sen. Objawy te upośledzają proces zdrowienia i dlatego u takich chorych należy zmniejszyć nasilenie kaszlu. Z tego względu w pierwszych dniach ZDO, oprócz ochłodzenia wdychanego powietrza, można zastosować leki hamujące odruch kaszlowy.

11.4.1. Ośrodkowo i obwodowo działające leki przeciwkaszlowe

Wśród leków o działaniu ośrodkowym wyróżniamy leki nieopiodowe i opiodowe (tabela IV). Wśród leków nieopiodowych

szczególne miejsce zajmują tzw. pochodne kwasów organicznych o nienarkotycznym działaniu centralnym (np. pochodne kwasu butamirowego). Stosowane są tzw. słabe opioidy np. kodeina lub leki zbliżone do opiodów, które jak początkowo sądzono, są całkowicie pozbawione działania narkotycznego i uzależniającego, np. dekstrometorfan.

Do leków o działaniu obwodowym należą lewodropizyna, estry kwasu butyloaminobenzoowego i pochodne oksadiazolu (np. oksolamina). Do leków o działaniu przeciwkaszlowym należą także leki przeciwhistaminowe starszej generacji, takie jak prometazyna, klemastyna czy hydroksyzyna. Ich aktywność przeciwkaszlowa wynika z działania uspokajającego i parasympatykologicznego polegającego na zmniejszeniu wydzielania gruczołów surowiczno-śluzowych.

Tabela IV. Leki hamujące odruch kaszlowy.

1. Leki przeciwkaszlowe o działaniu centralnym

1.1 Opiodowe

1.1.1 o słabych właściwościach narkotycznych i uzależniających, np. kodeina

1.1.2 nie wywołujące uzależnienia, np. dekstrometorfan (jak przez wiele lat sądzono), noskapina, folkodyna

1.2 Nieopiodowe

1.2.1 estry kwasów organicznych: kwas fenyllooctowy – np. pentoksyweryna, kwas butamirowy – np. cytrynian butamiratu

1.2.2 pochodne fenotiazyny np. dimetoksanat, pipazemat

2. Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym

2.1 Estry kwasu butyloaminobenzoowego

2.2 Pochodne oksadiazolu, np. oksolamina

2.3 Pochodne dropopizyny, np. lewy izomer lewodropopizyna

11.4.1.1. Stosowanie leków przeciwkaszlowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych

- Leki przeciwkaszlowe działające ośrodkowo:
 - należą do nich kodeina i dekstrometorfan;
 - nie wykazano ich skuteczności u dorosłych ani u dzieci (w dawce 1 mg/kg) [104-110];
 - wytyczne dotyczące dawkowania tych leków u dzieci pochodzą z ekstrapolacji wyników badań u dorosłych i m.in. z tego powodu obserwowane są poważne działania niepożądane, w tym związane z ich przedawkowaniem [110, 111]; odnotowano również przypadki uzależnienia, przede wszystkim u młodych dorosłych [112].

Należy przestrzegać kobiety karmiące piersią by nie przyjmowały leków zawierających środki przeciwkaszlowe o budowie opiodowej (np. kodeina). Związki te łatwo przechodzą przez barierę krew-mózg u dzieci i mogą powodować objawy przedawkowania, a nawet śmierć dziecka (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr. 1, 2007). Przykładem takiego leku, dostępnego w Polsce jest np. Syrop Sosnowy złożony (Sirupus Pini comp.), niesłusznie uchodzący za bezpieczny dla dzieci lek wykrztuśny. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ostrzega też przed stosowaniem u dzieci leków przeciwkaszlowych i na przeziębienie dostępnych w sprzedaży bez recepty, jeśli w obowiązujących wskazaniach wiek dziecięcy nie jest wymieniany [WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr. 3, 2007].

- Leki przeciwkaszlowe działające obwodowo:

– nie wykonano badań określających skuteczność przeciwkaszlową tej grupy leków w zakażeniach górnych dróg oddechowych.

– Inne leki o działaniu przeciwkaszlowym:

– Na małej grupie chorych wykazano zmniejszenie kaszlu po zastosowaniu bromku ipratropium [113]; innych leków z tej grupy nie poddano badaniu lub, tak jak dla oksytropium, nie wykazano przewagi nad placebo [114].

11.4.1.2. Stosowanie leków przeciwkaszlowych w zakażeniach dolnych dróg oddechowych

- Ostre zapalenie oskrzeli:
 - Brak badań dotyczących skuteczności ośrodkowo działających leków przeciwkaszlowych w ostrym zapaleniu oskrzeli;
 - Na małych grupach chorych wykazano przewagę obwodowo działających leków przeciwkaszlowych (lewodropopizyny) nad placebo [115].
- Pozaszpitalne zapalenie płuc:
 - Stosowanie leków objawowych (przeciwkaszlowych, mukolitycznych) w pozaszpitalnym zapaleniu płuc było przedmiotem tylko jednej metaanalizy obejmującej trzy badania u dorosłych i jedno u dzieci, z udziałem zaledwie 224 chorych; nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo [116].
- Przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc:
 - W badaniu z randomizacją w grupie pacjentów z przewlekłym

zapaleniem oskrzeli wykazano, że w porównaniu z placebo, bromek ipratropium zmniejsza częstość kaszlu o ok. 16% i wyraźnie zmniejsza jego nasilenie [117];

- W badaniu z randomizacją, w grupie chorych na POChP, nie wykazano przewagi kodeiny nad placebo w zmniejszaniu intensywności kaszlu [118]; w kilku badaniach obejmujących małe grupy chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli wyka-

zano przewagę kodeiny i dekstrometorfanu nad placebo [119, 120, 121];

- Ze względu na osłabienie działania układu rzęskowego, kaszel w przewlekłym zapaleniu oskrzeli pełni ważną rolę w usuwaniu wydzieliny, nawet jeżeli jest nieproduktywny, a jego osłabianie może wpływać niekorzystnie na przebieg choroby [122].

Rekomendacja 5

W leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych działających ośrodkowo [EII].

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania w zakażeniach górnych dróg oddechowych leków przeciwkaszlowych działających obwodowo.

W zakażeniach górnych dróg oddechowych jako lek przeciwkaszlowy może być stosowany bromek ipratropium [BII].

Rekomendacja 6

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwkaszlowych w ostrym zapaleniu oskrzeli.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych w zapaleniu płuc [EII].

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych w infekcyjnym zaostrzeniu POChP [EII].

11.4.2. Mukolityki, mukokinetiki i leki wyksztuśne

W drugiej fazie zapalenia dróg oddechowych należy zapewnić choremu prawidłowe nawodnienie i nawilżenie powietrza oddechowego, gdyż są to podstawowe sposoby upłynnienia gęstej śluzowej wydzieliny. Dziecko chore na zakażenie dróg oddechowych, które odmawia picia, bez względu na przyczynę, nie może być leczone w domu i jest to jedno z ważnych wskazań do hospitalizacji, m.in. w celu pozajelitowego nawodnienia. Zwalczanie zagęszczenia wydzieliny w celu ułatwienia odkrztuszania jest najważniejszym działaniem wspomagającym siły obronne ustroju w zakażeniach wirusowych dróg oddechowych i wspomagającym antybiotykoterapię w zakażeniach bakteryjnych.

Ambroksol

Ambroksol i jego prekursor bromheksyna są głównie mukokinetykami pobudzającymi komórki kubkowe oraz gruczoły surowicze do wzmożonego wydzielania, co prowadzi do upłynnienia wydzieliny. Nie są one jednak pozbawione działania mukolitycznego powodując rozcieńczanie zalegającego śluzu wydzieliną bogatą w sIgA, laktoferynę i lizozym. Powoduje to pobudzenie ruchu rzęsek i wzmacnia miejscową obronę przeciw drobnoustrojom. Ambroksol pobudza również produkcję surfaktantu w pęcherzykach płucnych [123, 124, 125]. Lek stymuluje także makrofagi dróg oddechowych do wydzielania IL-2, prozapalnej cytokiny, która stymuluje limfocyty Th0 do rozwoju w kierunku limfocytów Th1 [126].

Udowodniono także antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie

ambroksolu [127–128]. Zmniejsza on również poinfekcyjną nadreaktywność oskrzeli i wynikający z tego napadowy kaszel [129].

Mukokinetyczne właściwości ambroksolu sprzyjają oczyszczaniu śluzówki z drobnoustrojów, co wykazano w stosunku do *H. influenzae*, kolonizującego nabłonek śluzówki gardła [130].

Bromheksyna i ambroksol zwiększają penetrację amoksycyliny do śluzu dróg oddechowych [131, 132, 133].

Karboksymetylcysteina

Lek ten jest zarówno mukokinetykiem jak i mukolitykiem. Aktywuje transferazę sialylową powodując zwiększenie syntezy kwaśnych polianionowych sialomucyn bogatych w kwas N-acetylonauraminowy, upłynnia śluz. Karboksymetylcysteina rozrywa także mostki dwusiarczkowe. Wykazano również, że zmniejsza ona przyleganie bakterii (*Moraxella catarrhalis*) do nabłonka śluzówki gardła. Lek ma także właściwości przeciwzapalne.

Podobnie jak ambroksol, karboksymetylcysteina zmniejsza lepkość śluzu i zwiększa jego hydrofilność pobudzając gruczoły oskrzelowe, poprzez zwiększenie syntezy sialomucyn, do produkcji bardziej płynnej wydzieliny. Wykazuje także działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne [134].

Acetylocysteina (ACC)

Jest to pochodną aminokwasu cysteiny. Dzięki swojej wolnej grupie sulfhydrylowej rozbija ona mostki dwusiarczkowe łączące nici mukopolisacharydów i mukoprotein. Dodatkowo upłynnia kompleksy białkowe i DNA, których zawartość wzrasta w proce-

się zapalnym i przyczynia się do zwiększonej lepkości śluzu. ACC ma także działanie antyoksydacyjne poprzez wiązanie wolnych rodników i zmniejszające przyczepność bakterii [134, 135].

Erdosteina

Jest to zarejestrowana ostatnio w Polsce tiolaktonowa pochodna homocysteiny, która jest mukokinetykiem i mukolitykiem stosowanym w postaci proleku. Wykazuje działanie upłynniające śluz, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne [136, 137]. Erdosteina poza wpływem na śluz, na który składa się jego upłynnienie i poprawa klirensu rzęskowego, zmniejsza objętość śluzu [138]. Podobnie jak ambroksol poprzez zmniejszenie przylegania bakterii do komórek nabłonka oddechowego wywiera bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne oraz działanie antyoksydacyjne [139, 140].

W badaniach kontrolowanych z placebo i z podwójnie ślepą próbą wykazano znamienne wyższe stężenie klarytromycyny i amoksyliny w śluzie w zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli i potwierdzono to w wielośrodkowym badaniu u 237 chorych na przewlekłą obturacyjną chorobą oskrzelowo-płucną (POChP), a także u 158 dzieci chorych na ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych wymagających antybiotykoterapii [136, 141, 142]. Lek wymaga dalszych badań i wypróbowania go w przewlekłym zapaleniu oskrzeli u dzieci i dorosłych.

11.4.3. Ocena badań klinicznych leków mukolitycznych i wykrztuśnych

Leki mukolityczne

1. Ostre zapalenie oskrzeli:
- Brak badań potwierdzających skuteczność leków mukolitycznych w ostrym zapaleniu oskrzeli.
2. Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Stosowanie leków objawowych (przeciwkaszlowych, mukolitycznych) w pozaszpitalnym zapaleniu płuc było przedmiotem tylko jednej metaanalizy obejmujące trzy badania u dorosłych i jedno u dzieci, z udziałem zaledwie 224 chorych; nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo [116].

3. Przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc

- Stan stabilny POChP:
 - metaanaliza na 23 badaniach wykazała zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie liczby dni choroby oraz częstość stosowania antybiotyków; metaanaliza została wykonana na badaniach 10 różnych leków, z których 12 dotyczyło acetylocysteiny; największą korzyść wykazano u osób z częstymi, długotrwałymi epizodami zaostrzeń choroby, nie stwierdzono różnic w badaniach czynnościowych płuc i nie badano wpływu tej grupy leków na częstość hospitalizacji [143];
 - w metaanalizie obejmującej 26 badań wykazano 20% redukcję zaostrzeń POChP u osób stosujących przewlekłe mukolityki, w szczególności u osób, które miały częste i długotrwałe zaostrzenia, nie przyjmowały sterydów a skutek był zauważalny głównie w miesiącach zimowych [144]; badania analizowały acetylocysteinę (13), ambroksol (3), karbocysteinę (2), sobrerol (2) i inne leki (6);
 - w 3 badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą objętych powyższymi metaanalizami wykazano, że stosowanie karbocysteiny w dawce 1500 mg raz dziennie zmniejszało częstość występowania zaostrzeń (RR=0,75) oraz poprawiało jakość życia; efekt mukolityków był zauważalny dopiero po długotrwałym ich stosowaniu (>3 miesięcy dla zmniejszenia zaostrzeń i >1 roku dla poprawy jakości życia); nie stwierdzono zmian w FEV₁ [145, 146, 147].
- Zaostrzenie POChP:
 - badania nad: domiodolem, ambroksolem, karboksymetylcysteiną, bromheksyną, acetylocysteiną nie wykazały przewagi nad placebo w skróceniu trwania objawów u pacjentów z zaostrzeniem POChP czy szybszej poprawy FEV₁ [148, 149, 150, 151, 152].

Leki wykrztuśne

Guajfenezyna: przeprowadzono dwa badania uzyskując sprzeczne wyniki (zmniejszenie intensywności kaszlu [153] i brak wyraźnego wpływu na przebieg choroby [154]); nie przeprowadzono badań nad lekiem u dzieci.

Rekomendacja 7

Ze względu na brak badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków mukolitycznych w ostrym zapaleniu oskrzeli.

Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu płuc [EIII].

Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych w zaostrzeniu POChP [DII].

Zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na POChP z częstymi długotrwałymi zaostrzeniami choroby [BII].

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania leków wykrztuśnych takich jak guajfenezyna.

11.5. Stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej (alfasympatykomimetyków)

Stosowanie leków z tej grupy ma długą tradycję, szczególnie w leczeniu wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych. Wyróżniamy tu leki o działaniu miejscowym stosowane w kroplach do nosa lub w rozpylaczach donosowych oraz leki podawane doustnie:

- miejscowo podawane leki z grupy imidazoli (ksylometazolina, nafazolina, oksymetazolina);
- alfasympatykomimetyki o działaniu ogólnym, takie jak efedryna i pseudoefedryna, w ponad 80% wchłaniają się z przewodu pokarmowego i równomiernie docierają do wszystkich zakamarków jamy nosowo-gardłowej a poprzez działanie na alfa-receptory obkurczają naczynia i zmniejszają obturację górnych dróg oddechowych.

Badania kliniczne:

- stosowanie miejscowo leków zwężających naczynia było przedmiotem metaanalizy 7 badań u dorosłych [155]. Wykazano

umiarkowaną poprawę objawów zaledwie u 6% badanych po jednorazowym podaniu leku i u ok. 4%, gdy lek był podawany przez 3-5 dni;

- kolejna metaanaliza dotyczyła skuteczności tej grupy leków u dzieci z zapaleniem ucha środkowego z wysiękiem [156]. Nie stwierdzono przewagi tych leków nad placebo i równocześnie znacząco częściej występowały działania niepożądane;
- stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej oraz przeciwhistaminowych w leczeniu kaszlu i przeziębienia u dzieci poniżej 2 roku życia jest przedmiotem szczególnie uważnej analizy ze względu na doniesienia o bardzo poważnych działaniach niepożądanych łącznie z doniesieniami o zgonach niemowląt [111, 158, 159, 160].

Rekomendacja 8

Nie wykazano wystarczającej przewagi leków obkurczających naczynia błony śluzowej nad placebo, aby zalecać ich stosowanie w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych [DIII].

Nie należy stosować tych leków u dzieci poniżej 2 roku życia [EIII].

11.6. Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe stosowane są w ZDO od ponad 50 lat. Początkowo stosowano je jako leki skierowane przeciwko domniemanemu patomechanizmowi alergicznemu w ostrych, a szczególnie nawracających ZDO. Dopiero jednoznaczne ustalenie kryteriów rozpoznania i zdefiniowanie procesu alergicznego oraz pojawienie się nowej generacji leków przeciwhistaminowych spowodowało oddzielenie wskazań alergologicznych od wskazań wynikających z chęci złagodzenia objawów choroby takich jak przekrwienie, obrzęk czy nadmierne wydzielania śluzu. Okazało się, że skuteczność leków przeciwhistaminowych starszej generacji w leczeniu ZDO zależy nie tyle od ich aktywności przeciwhistaminowej, ale od działań – z punktu widzenia alergologii – niepożądanych, tj. atropinopodobnego, a także uspokajającego. Wydaje się jednak, że leki przeciwhistaminowe starszej generacji stosowane są w zakażeniach układu oddechowego zbyt często i przez zbyt długi czas.

Specyfiką polską jest stosowanie samych leków przeciwhistaminowych bez połączenia z alfasympatykomimetykami, gdyż do niedawna jedynym dostępnym doustnym sympatykomimetykiem

była efedryna, a pseudoefedryna i norefedryna nie były zarejestrowane.

Skuteczność tej grupy leków została poddana co najmniej 3 metaanalizom:

- 6 badań obejmujących 438 dzieci: nie wykazano przewagi tych leków nad placebo [161];
- 15 badań u dorosłych: nie wykazano przewagi leków przeciwhistaminowych nad placebo [162];
- 22 badania na lekach przeciwhistaminowych i 13 badań nad kombinacjami leków przeciwhistaminowych z innymi lekami: nie wykazano przewagi leków nad placebo w zmniejszaniu intensywności i czasu trwania objawów przeziębienia, jeżeli lek przeciwhistaminowy był stosowany w monoterapii; w połączeniu z lekami obkurczającymi naczynia błony śluzowej nie stwierdzono korzystnego efektu u małych dzieci natomiast u starszych dzieci i dorosłych stwierdzono zmniejszenie objawów kataralnych [163].

Rekomendacja 9

Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych [AI].

11.7. Witamina C

Skuteczność witaminy C podawanej w dawce co najmniej 200 mg w profilaktyce i w leczeniu przeziębień ocenia metaanaliza Cochrane [164]:

- nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między skutecznością witaminy C i placebo stosowanymi jako profilaktyka przeziębień w ogólnej populacji; wykazano zmniejszenie częstości występowania przeziębień o 50% w grupie osób podda-

wanych znacznemu wysiłkowi fizycznemu (np. maratońcy, biegacze narciarscy);

- u osób stosujących profilaktycznie witaminę C wykazano zmniejszenie czasu trwania przeziębień o 8% u dzieci i 13,6% u dorosłych;
- nie wykazano przewagi nad placebo witaminy C podawanej na początku choroby u chorych na przeziębiecie.

Rekomendacja 10

**Nie zaleca się stosowania witaminy C w leczeniu zakażeń układu oddechowego [EII].
Można rozważyć stosowanie witaminy C w profilaktyce przeziębień u osób poddawanych znacznemu wysiłkowi fizycznemu [BII].**

11.8. Cynk

Cynk odgrywa istotną rolę w odpowiedzi odpornościowej typu komórkowego oraz jako czynnik o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym [165]. Niedobór cynku prowadzi do zmniejszenia we krwi stężenia hormonu grasicy, tymuliny co w następstwie powoduje zmniejszenie liczby pomocniczych limfocytów T. Ponadto wykazano, że sole cynku zmniejszają replikację rinowirusa i mogą działać osłaniająco na komórki nabłonkowe chroniąc je przed działaniem cytotoksycznym wirusów oddechowych [166, 167].

Sole cynku mogą być stosowane w dwóch postaciach: jako tabletki do ssania i żel donosowy.

Skuteczność cynku stosowanego w tabletkach była oceniana w 2 metaanalizach na badaniach bardzo zróżnicowanych pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia z badania:

- wykazano brak wpływu cynku na intensywność objawów w 3

i 5 dniu choroby i rozbieżny efekt w 7 dniu [168, 169];

- w nowym badaniu z randomizacją, nie objętym wymienionymi wyżej metaanalizami, wykazano, że zastosowanie tabletek w okresie do 24 godz. od początku objawów przeziębień skraca czas ich trwania z 7,1 do 4,0 dni [170].

Stosowanie cynku miejscowo w formie żelu lub sprayu donosowo było przedmiotem 3 badań z randomizacją [171, 172, 173]:

- w dwóch badaniach wykazano, że skuteczność cynku jest zależna od dawki i w większych dawkach (dawka dobowo 2,1 mg) skraca czas trwania objawów przeziębień w porównaniu z placebo z 9,0 do 2,3 dni oraz z 6,0 do 4,3 dni [171, 172];
- w jednym badaniu u 160 pacjentów nie wykazano przewagi cynku podawanego miejscowo nad placebo [173]. Stwierdzono, że znamienne częściej cynk powoduje wystąpienie objawów miejscowych, takich jak uczucie swędzenia lub podrażnienie.

Rekomendacja 11

We wczesnym etapie przeziębień może być zalecane stosowanie cynku donosowo w celu skrócenia czasu trwania objawów [CII].

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania cynku w tabletkach w leczeniu zakażeń układu oddechowego.

11.9. Wyciągi z jeżówki (*Echinacea*)

Wyciągi z jeżówki (*Echinacea angustifolia* i *Echinacea purpurea*) są stosowane od ponad 20 lat jako środek pobudzający odporność. Skuteczność wyciągów jeżówki w profilaktyce i leczeniu przeziębień była przedmiotem szeregu prac, jednak ich jakość wg standardów EBM budzi wątpliwości. Dwie z nich zasługują na uwagę [174, 175]. Pierwsze badanie przeprowadzone z rando-

mizacją i podwójnie ślepą próbą porównujące wyciągi z jeżówki z placebo nie wykazało jednoznacznie korzystnego działania [174]. Drugie również z randomizacją oceniające skuteczność wyciągów *Echinacea* w leczeniu przeziębień wywołanych eksperymentalnie przez rinowirusy u 437 ochotników, także nie wykazało przewagi nad placebo [175]. Systematyczny przegląd piśmiennictwa

dotyczący skuteczności *Echinacea* w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom dróg oddechowych opublikowany w Cochrane Library wykazał zmienne wyniki: w 9 badaniach wykazano przewagę nad placebo, a w 6 badaniach nie wykazano różnicy [176].

W ponownym systematycznym przeglądzie podsumowanym metaanalizą obejmującą 14 badań wykazano zmniejszenie częstości występowania przeziębień u osób zażywających wyciągi *Echinacea* o 58% i skrócenie objawów przeziębienia o 1,4 dnia [177].

Rekomendacja 12

Ze względu na sprzeczne wyniki badań nie opracowano zaleceń dotyczących stosowania wyciągów z jeżówki w leczeniu zakażeń układu oddechowego.

Piśmiennictwo

1. Kaufman D., Kelly J., Rosenberg L., et al.: *Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey*. JAMA 2002;287:337-344.
2. Kogan M., Pappas G., Yu S., et al.: *Over-the-counter medication use among US preschool-age children*. JAMA 1994;272:1025-1030.
3. Simasek M., Blandino D.A.: *Treatment of the common cold*. Am Fam Physician 2007;75:515-520.
4. Monto A.S., Sullivan K.M.: *Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and agents involved*. Epidemiol Infect 1993;97:338-340.
5. Monto A.S.: *Occurrence of respiratory virus: time, place and person*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(Suppl. 1):58-64.
6. Johnston S.L., Holgate S.T.: *Epidemiology of viral respiratory tract infections*. W: *Viral and other infections of the human respiratory tract*. eds Myint S., Tylor-Robinson D., Chapman H. London 1996: pp. 1-38.
7. Tranda I., Wilczyński J., Wróblewska-Kałużewska M., Torbicka E.: *Retro-spektywna ocena sytuacji epidemiologicznej ostrych zakażeń układu oddechowego u dzieci w pierwszych dwóch latach życia*. Pediatr Pol 2000;75:619-623.
8. Avila R.: *Etiology and pathophysiology of the common cold: towards effective patient management and care in the pharmacy*. Proceeding of the Symposium Madrid 2 Oct 1993, Royal Soc of Medicine Service; London New York. 1993.
9. Esch T., Stefano G.B.: *Proinflammation: a common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes*. Med Sci Monitor 2002;8:1-13.
10. Silbernagl S., Despopulos A.: *Termoregulacja. Zmysły skórne i ból*. W: *Kieszonkowy Atlas Fizjologii*. PZWL Warszawa, 1994.
11. Naclerio R.M., Proud D., Lichtenstein L.M., et al.: *Kinins are generated during experimental rhinovirus cold*. J Infect Dis 1988;157:133-142.
12. Barnett J.K., Cruse L.W., Proud D.: *Kinins are generated in nasal secretions during influenza A infections*. Am Rev Respir Dis 1990;142:162-166.
13. Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I., et al.: *Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation*. Proc Nat Acad Sci 1994;91:2046-2050.
14. Naclerio R.M., Proud M., Kagey-Sobotka A., et al.: *Is histamine responsible for the symptoms of rhinovirus colds? A look at the inflammatory mediators following infection*. Pediatr Infect Dis J 1988; 7:218-222.
15. GINA. Światowa strategia rozpoznawania leczenia i prewencji astmy. Raport NHLBI/WHO. Med Prakt wyd specjalne 6/2002.
16. Barnes P.J.: *Neural control of human airways in health and disease*. Am Rev Respir Dis 1986;134:1289-1314.
17. Pratter M.R.: *Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006;129(Suppl. 1):72S-74S.
18. Radzikowski A., Albrecht P.: *Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych - podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania*. Pediatr Pol 1998;73:1-8.
19. Lopez-Vidriero M.T.: *Biochemical basis of physical properties of respiratory tract secretions*. Eur J Resp Dis 1987;153(Suppl.):130-135.
20. Allegra L., Braga P.C.: *Bronchial mucology and related diseases*. Raven Press New York, 1990.

21. Suzuki E., Ichihara K., Johnson A.: *Natural course of fever during influenza virus infection in children*. Clin Pediatr (Phila) 2007;46:76-79.
22. Gwaltney J., Hendley O., Simon G., et al.: *Rhinovirus infection in an industrial population*. JAMA 1967;202:158-164.
23. Mackowiak P., Wasserman S., Levin M.M.: *A critical appraisal of 98,6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich*. JAMA 1992;268:1578-1580.
24. El-Radhi A.S., Barry W.: *Thermometry in paediatric practice*. Arch Dis Child 2006;91:351-356.
25. Canadian Pediatric Society. *Temperature measurement in paediatrics*. 2007 Reference No. CP00-01.
26. Craig J., Lancaster G., Taylor S., et al.: *Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review*. Lancet 2002;360:603-609.
27. Petersen-Smith A., Barber N., Coody D.K., et al.: *Comparison of aural infrared with traditional rectal temperatures in children from birth to age three years*. J Pediatr 1994;125:83-85.
28. Erickson R., Woo T.: *Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children*. Heart Lung 1994;23:181-195.
29. Craig J., Lancaster G., Williamson P., et al.: *Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review*. BMJ 2000;320:1174-1178.
30. Haddock B., Merrow D.L., Swanson M.S.: *The falling grace of axillary temperatures*. Pediatr Nurs 1996;22:121-125.
31. Kresch M.J.: *Axillary temperature as a screening test for fever in children*. J Pediatr 1984;104:596-599.
32. Ziółkowski J., Ziółkowska H.: *Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 1997.
33. Bernheim H.A., Bodel P.T., Askenase P.W., et al.: *Effects of fever on host defense mechanisms after infection in the lizard Dipsaurus dorsalis*. Br J Pathol 1978;59:76-84.
34. Jampel H.D., Duff G.W., Gershon R.K., et al.: *Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response*. J Exp Med 1983;157:1229-1238.
35. Roberts N.J. Jr.: *Impact of temperature elevation on immunologic defenses*. Rev Infect Dis 1991;13:462-472.
36. Carmichael L.E., Barnws F.D., Percy D.H.: *Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesviruses*. J Infect Dis 1969;120:669-678.
37. Austin T.W., Truant G.: *Hyperthermia, antipyretics and function of polymorphonuclear leukocytes*. Ann Med Assoc 1978;118:493-495.
38. Mackowiak P.A., Paisance K.I.: *Benefits and risk of antipyretic therapy*. Ann NY Acad Sci 1998;856:214-223.
39. Kramer M.S., Naimark L., Leduc D.G.: *Parental fever phobia and its correlates*. Pediatrics 1985;75:1110-1113.
40. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
41. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., et al.: *Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis*. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130(Suppl. 1):1-45.
42. *Diagnosis and management of acute otitis media*. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004;113:1451-1465.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN. *Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care*. Guidline No. 66. February 2003 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/66/index.html>.
44. WHO Information PHA/CHW/86,1,3.
45. FDA. *Approval for ibuprofen as antipyretic drug*. Docket no. 98n-0056. List of approved drugs for which additional pediatric information may produce health benefits in the pediatric population, 1998.
46. Forrest J.A., Clements J.A., Prescott L.F.: *Clinical pharmacokinetics of paracetamol*. Clin Pharmacokinet 1982;7:93-107.
47. Hopkins C.S., Underhill S., Booker P.D.: *Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery*. Arch Dis Childhood 1990;65:971-976.
48. Gaudreault P., Guay J., Nicol O., Dupuis C.: *Pharmacokinetics and clinical efficacy of intrarectal solution of acetaminophen*. Can J Anaesthesiol 1988;35:149-152.
49. Birmingham F.K., Tobin M.J., Henthorn T.H., et al.: *Twenty four hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children*. Anaesthesiology 1997;87:244-252.
50. Van Lingen R.A., Deinum J.T., Quak J.M., et al.: *Pharmacokinetics of rectally administered single dose acetaminophen in preterm neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:59-63.
51. Scolnik D., Kozer E., Jacobson S., et al.: *Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children*. Pediatrics 2002;110:553-6.
52. Rumack B.H., Matthew H.: *Acetaminophen poisoning and toxicity*. Pediatrics 1975;55:871-876.
53. Grenne J.W., Craft L., Ghishan F.: *Acetaminophen poisoning in infancy*. Am J Dis Child 1983;137:386-387.
54. Penna A., Buchanan N.: *Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity*. Br J Clin Pharmacol 1991;32:143-149.
55. Temple A.R.: *Pediatric dosing of acetaminophen*. Pediatric Pharmacology (New York) 1983;3:321-327.
56. Shann F.: *Paracetamol; when, why, and how much*. J Pediatr Child Health 1993;29:84-85.
57. Tréluyer J., Tonnelier S., d'Athis P., et al.: *Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose*. Pediatrics 2001;108:E73.
58. Schachtel B.P., Thoden W.R.: *A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children*. Clin Pharmacol Ther 1993;53:593-601.
59. Schachtel B.P., Furey S.A., Thoden W.R.: *Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type of headache*. J Clin Pharmacol 1996;36:1120-1125.
60. Pfaffenrath V., Scherzer S.: *Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack*. Cephalgia 1995;15(Suppl.):14-20.
61. Hämäläinen M.L., Hoppu K., Valkeila E., Santavuori P.: *Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment in children: double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study*. Neurology 1997;48:103-107.
62. Schachtel B.P., Thoden W.R.: *Sore throat in the evaluation of mild analgesia*. Clin Pharmacol Ther 1998;44:704-711.
63. Bertin L., Pons G., d'Athis P., et al.: *Randomised, double blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen v. acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children*. J Pediatr 1991;119:811-814.
64. Bertin L., Pons G., d'Athis P., et al.: *A randomised, double blind, multicentre trial on ibuprofen, acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media*. Fundam Clin Pharmacol 1996;10:387-392.
65. Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H.: *Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD004602.
66. Vane J.R., Botting R.M.: *Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action*. Inflamm Res 1998;47(Suppl. 2):S78-87.
67. Garavito R.M.: *The cyclooxygenase-2 structure: new drugs for an old target?* Nat Struct Biol. 1996;3:897-901.
68. Simmons D.: *Biologia molekularna cyklooksygenaz*. Medycyna po Dyplomie 1997;5(Wyd. specjalne):12-19.
69. Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L.: *Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase [cyclooxygenase] isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Biol Chem 1993;268:6610-6614.
70. Davies N.: *Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years*. Clin Pharmacokinet 1998;34:101-154.
71. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729976>
72. Moore N., Le Parc J.M., van Ganse E., et al.: *Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain*. Int J Clin Pract 2002;56:732-734.
73. Lesko S.M., Mitchell A.A.: *An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomised trial*. JAMA 1995;273:929-933.
74. Lesko S.M., Mitchell A.A.: *The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two year old*. Pediatrics 1999;104:951-952.
75. García Rodríguez L.A., Jick H.: *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994;343:769-772.
76. Langman M.J., Weil J., Wainwright P., et al.: *Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994;343:1075-1078.
77. Henry D., Lim L.L., Garcia Rodriguez L.A., et al.: *Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis*. BMJ 1996;312:1563-1566.
78. Kramer M., Naimark L., Roberts-Brauer R., et al.: *Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin*. Lancet 1991;337:591-4.
79. Steele R., Tanaka P., Lara R., et al.: *Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever*. J Pediatr 1970;77:824-9.

80. Walson P., Galletta G., Braden N., Alexander L.: *Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children*. Clin Pharm Ther 1989;46:9-17.
81. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: *Paracetamol for treating fever in children*. Cochrane Database of Syst Rev 2002, Issue 2. Art. No.: CD003676. DOI: 10.1002/14651858.CD003676.
82. Gupta H., Shah D., Gupta P., et al.: *Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo controlled trial*. Indian Pediatr 2007;44:903-11.
83. Stuijvenberg M., Derksen-Lubsen G., Steyerberg E., et al.: *Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences*. Pediatrics 1998;102:e51.
84. Esch A., Steensel-Moll H., Steyerberg E., et al.: *Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:632-637.
85. Esch A., Steyerberg E., Moll H., et al.: *A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence*. Ambul Child Health 2000;6:19-26.
86. Schnaiderman D., Lahat E., Sheefer, et al.: *Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage*. Eur J Pediatr 1993;152:747-749.
87. Camfield P., Camfield C., Shapiro S., et al.: *The first febrile seizure: antipyretic instruction plus either Phenobarbital or placebo to prevent recurrence*. J Pediatr 1980;97:16-21.
88. Uhari M., Rantala H., Vainionpää L., Kurttila R.: *Effect of acetaminophen and of low dose intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures*. J Pediatr 1995;126:991-995.
89. Woollard M., Pitt K.: *Antipyretic prehospital therapy for febrile convulsions: Does the treatment fit? A literature review*. Health Edu J 2003;62:23-8.
90. Perrott D., Pirra T., Goodenough B., et al.: *Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:521-6.
91. Goldman R.: *Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children*. Ann Pharmacother 2004;38:146-50.
92. Sarrell M., Wielunsky E., Cohen H.: *Antipyretic treatment in young children with fever*. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:197-202.
93. Erlewyn-Lajeunesse M., Coppens K., Hunt L., et al.: *Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever*. Arch Dis Child 2006;91:414-6.
94. Hay A., Costelloe C., Redmond N., et al.: *Paracetamol plus ibuprofen for treatment of fever in children: randomized controlled trial*. BMJ 2008;337:1302.
95. Lal A., Gomber S., Talukdar B.: *Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol*. Indian J Pediatr 2000;67:865-70.
96. Nabulsi M., Tamim H., Mahfoud Z., et al.: *Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study*. BMC Medicine 2006;4:4.
97. Walker R.J.: *Paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nephrotoxicity*. N Z Med J 1991;182-3.
98. Vecchio M., Sundel E.: *Alternating antipyretics: Is this an alternative?*. Pediatrics 2001;108:1236-7.
99. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: *Acetaminophen toxicity in children*. Pediatrics 2001;108:1020-1024.
100. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: *Physical methods for treating fever in children*. The Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD004264.
101. Lenhardt R., Negishi C., Sessler D.I., et al.: *The effect of physical treatment in induced fever in humans*. Am J Med 1999;106:550-555.
102. Chang A.B., Landau L.I., Van Asperen P.P., et al.: *Cough in children: definition and clinical evaluation*. Med J Aust 2006;184:398-403.
103. Silverstone T.: *Coughs and colds: advising on what to take*. Prof Care Mother Child 1997;7:13-6.
104. Eccles R., Morris S., Jawad M.S.: *Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection*. J Clin Pharm Ther 1992;17:175-80.
105. Freestone C., Eccles R.: *Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold*. J Pharm Pharmacol 1997;49:1045-49.
106. Korppi M., Laurikainen K., Pietikainen M., et al.: *Antitussives in the treatment of acute transient cough in children*. Acta Paediatr Scand 1991;80:969-971.
107. Lee P.C.L., Jawad M.S., Eccles R.: *Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection*. J Pharm Pharmacol 2000;52:1137-1142.
108. Tukiainen H., Karttunen P., Silvasti M., et al.: *The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-2-sympathomimetic combination*. Eur J Respir Dis 1986;69:95-99.
109. Taylor J.A., Novack A.H., Almquist J.R., Rogers J.E.: *Efficacy of cough suppressants in children*. J Pediatr 1993;122:799-802.
110. Paul I.M., Yoder K.E., Crowell K.R., et al.: *Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents*. Pediatrics 2004;114:E85-E90.
111. CDC. *Infants Deaths Associated with cough and cold medicines*. MMWR 2007;56:1.
112. Bryner J., Wang U., Hui J., et al.: *Dextromethorphan abuse in adolescent*. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1217-22.
113. Holmes P.W., Barter C.E., Pierce R.J.: *Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection*. Respir Med 1992;86:425-29.
114. Lowry R., Wood A., Higenbottam T.: *The effect of anticholinergic bronchodilator therapy on cough during upper respiratory tract infections*. Br J Clin Pharmacol 1994;37:187-91.
115. Allegra L., Bossi R.: *Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients*. Arzneimittelforschung 1988;38:1163-6.
116. Chang C.C., Cheng A., Chang A.: *Over-the-counter medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults*. Cochrane Database of Syst Rev 2007, Issue 4, Art. No.: CD006088.
117. Ghafouri M.A., Patil K.D., Kass I.: *Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide*. Chest 1984;86:387-393.
118. Smith J., Owen E., Earis J.: *Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:831-5.
119. Aylward M., Maddock J., Davies D., et al.: *Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects*. Eur J Respir Dis 1984;65:283-91.
120. Sevelius H., Colmore J.: *Objective assessment of antitussive agents with chronic cough*. J New Drug 1966;6:216-33.
121. Sevelius H., McCoy J., Colmore J.: *Dose response to codeine in patients with chronic cough*. Clin Pharmacol Ther 1971;12:449-455.
122. Irwin R., Boulet L., Cloutier M., et al.: *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians*. Chest 1998;114;suppl2:133S-181S.
123. Cerutti P., Kapanci Y.: *Effects of metabolite VIII of bromhexine (Na 872) on type II epithelium of the lung: an experimental and morphological study with reference to surfactant secretion*. Respiration 1979;37:241-251.
124. Elmer G.T., Kapanci Y.: *Effects of ambroxol on pneumocyte type II cell. A morphological and biochemical study*. Curr Probl Clin Biochem 1985;13:47-55.
125. Germouty J., Jirou-Najou J.L.: *Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses*. Respiration 1987;51(Suppl 1):37-41.
126. Aihara M., Dobashi K., Akiyama M., et al.: *Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL10 in human alveolar macrophages*. Respiration 2000;67:662-671.
127. Pfeifer S., Zissel G., Kienast K.: *Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol*. Eur J Med Res 1997;2:129-132.
128. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B., et al.: *Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leucocytes and mast cells*. Inflamm Res 1999;48:86-93.
129. Melillo, Cocco G.: *Ambroxol decreases bronchial hyperactivity*. Eur J Respir Dis 1986;69:316-320.
130. Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T., et al.: *Modulating effect of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae*. Microb Patholog 2001;30:121-127.
131. Principi N., Zavattini G., Daniotti S.: *Possibility of interaction among antibiotics and mucolitics in children*. Int J Clin Pharmacol Res 1986;6:369-372.
132. Gene R., Poderoso J.J., Coazza C., et al.: *Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid*. Arzneimittelforschung 1987;37:967-968.
133. Fraschini F., Scaglione F., Scarpazza G.: *Effects of mucolitics on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases*. Curr Ther Res 1988;43:734-742.
134. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N., et al.: *The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells*. Microbiol Immunol 1999;43:107-113.
135. Gillissen A., Nowak D.: *Characterisation on N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy*. Respir Med 1998;92:609-623.
136. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M.: *Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease*. Lung 1990;168:285-293.

137. Olivieri D., Del Donno M., Casalini A., et al.: *Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis*. Respiration 1991;58:91-94.
138. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., et al.: *Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study)*. Int J Clin Pharmacol Therap 1995;33:612-618.
139. Braga P., Dal Sasso M., Zuccotti T.: *Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts*. Arzneimittelforschung 2000;50:739-746.
140. Braga P., Zuccotti T., Dal Sasso M.: *Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone*. Chemotherapy 2001;47:208-214.
141. Titti G., Lizzio A., Termini C., et al.: *A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine (IPSE, Italian Pediatric Study Erdosteine)*. Int J Clin Pharmacol Therap 2000;38:402-407.
142. Balli F., Bergamini B., Calistru P., et al.: *Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children*. Int J Clin Pharmacol Therap 2007;45:16-22.
143. Poole P., Black P.: *Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review*. BMJ 2001;322:1271.
144. Poole P., Black P.N.: *Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Syst Rev 2006, Issue 3. Art. No.: CD001287.
145. Zheng J., Kang J., Huang S. et al.: *Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study*. Lancet 2008;371:2013-8.
146. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., et al.: *Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Geriatr Soc 2006;54:378-80.
147. Tatsumi K., Fukuchi Y.: *Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Geriatr Soc 2007;55:1884-86.
148. Black P., Morgan-Day A., McMillan T., et al.: *Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases*. BMC Pulm Med 2004;4:13.
149. Finiguerra M., Conti P., Figura I., et al.: *Clinical study on the effects of an antibiotic and mucolytic association (amoxicillin and domidol) in hypersecretory chronic bronchopulmonary diseases*. Curr Ther Res 1982;31:895-905.
150. Peralta J., Poderoso J., Corazza C., et al.: *Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis*. Arzneimittelforschung 1987;37:969-971.
151. Aylward M.: *A between-patient, double-blind comparison of S-carboxymethylcysteine and bromohexine in chronic obstructive bronchitis*. Curr Med Res Opin 1973;1:219-227.
152. Langlands J.: *Double-blind clinical trial of bromohexine as a mucolytic drug in chronic bronchitis*. Lancet 1970;1:448-450.
153. Robinson R., Cummings W.B., Deffenbaugh E.R.: *Effectiveness of guaifenesin as an expectorant: a cooperative double-blind study*. Curr Ther Res 1977;22:284-296.
154. Kuhn J., Hendley J., Adams K., et al.: *Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds: objective and subjective assessment*. Chest 1982;82:713-718.
155. Taverner D., Latte J.: *Nasal decongestants for the common cold*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD001953. DOI: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
156. Griffin G., Flynn C., Bailey R., et al.: *Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003423. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub2.
157. Food and Drug Administration. *Cold, cough, allergy, bronchodilator, and anti-asthmatic drug products for over-the-counter human use*. 21 CFR Part 341 2006.
158. Gunn V.L., Taha S.H., Liebelt E.L., Serwint J.R.: *Toxicity of over-the-counter cough and cold medications*. Pediatrics 2001;108:E52.
159. Marinetti L., Lehman L., Casto B., Harshbarger K., Kubiczek P., Davis J.: *Over-the-counter cold medications-postmortem findings in infants and the relationship to cause of death*. J Anal Toxicol 2005;29:738-43.
160. Boland D.M., Rein J., Lew E.O., Hearn W.L.: *Fatal cold medication intoxication in an infant*. J Anal Toxicol 2003;27:523-6.
161. Schroeder K., Fahey T.: *Should we advise Parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomized controlled trials*. Arch Dis Child 2002;86:170-5.
162. Schroeder K., Fahey T.: *Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults*. BMJ 2002;324:1-6.
163. De Sutter A., Lemiengre M., Campbell H.: *Antihistamines for the common cold*. Cochrane Database of Syst Rev 2003, Issue 3. Art. No.: CD001267.
164. Douglas R., Hemilä H., Chalker E. et al.: *Vitamin C for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3): CD000980.
165. Prasad A.: *Zinc: Mechanisms of host defense*. J Nutr 2007;137:1345-49.
166. Korant B., Kauer J., Butterworth B.: *Zinc ions inhibit replication of rhinoviruses*. Nature (Lond) 1974;248:588-90.
167. Kelly R.W., Abel M.H.: *Copper and zinc inhibit the metabolism of prostaglandin by the human uterus*. Biol Reprod 1983;28:883-889.
168. Marshall I.: *Zinc for the common cold*. In: The Cochrane Library, Issue 2, 1997.
169. Jackson J., Lesho E., Peterson C.: *Zinc and the common cold: a meta-analysis revisited*. J Nutr 2000;130(Suppl.):1512S-1515S.
170. Ananda S., Prasad F., Beck W., et al.: *Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble Tumor Necrosis Factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate*. J Infect Dis 2008;197:795-802.
171. Hirt M., Nobel S., Barron E.: *Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo-controlled trial*. Ear Nose Throat J 2000;79:778-782.
172. Mossad S.: *Effect of zincum gluconicum nasal gel on the duration and symptom severity of the common cold in otherwise healthy adults*. QJM 2003;96:35-43.
173. Belongia E.A., Berg R., Liu K.: *A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults*. Am J Med 2001;111:103-8.
174. Yale S.H., Liu K.: *Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial*. Arch Intern Med 2004;164:1237-1241.
175. Turner R.B., Bauer R., Woelkart K.: *An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections*. N Engl J Med 2005;353:341-348.
176. Linde K., Barrett B., Wölkart K., et al.: *Echinacea for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000530.
177. Shah S., Sander S., White C., et al.: *Evaluation of Echinacea for the prevention and treatment of the common cold; a meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2007;7:473-480.

Rekomendacje zostały opracowane i opublikowane bez wsparcia finansowego ze strony firm farmaceutycznych lub diagnostycznych

Konflikt interesów: Oświadczenie konfliktu interesów dotyczy ostatnich 2 lat i obejmuje współpracę z firmami produkującymi antybiotyki lub testy diagnostyczne wymienione w rekomendacjach (granty, konsultacje, wykłady lub inne formy współpracy).

Deklaracja konfliktu interesów jako autor

Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego

Waleria Hryniewicz

– grant naukowy GSK (projekt Alexander)

Tomasz Ozorowski

– brak konfliktu interesów

Andrzej Radzikowski

– wykłady dla Astellas, GSK, Lek-Polska, Pfizer

Tadeusz M. Zielonka

– brak konfliktu interesów

Piotr Albrecht

– wykłady dla Astellas, GSK, Polpharma

Witold Lukas

– brak konfliktu interesów

Ewa Nizankowska-Mogilnicka

– brak konfliktu interesów

Jerzy Kozielski

– wykłady dla GSK, Pfizer

Paweł Grzesiowski

– wykłady dla GSK, Polfa

Józef Meszaros

– brak konfliktu interesów

Elżbieta Hassman-Poznańska

– wykłady dla Astellas, GSK, Pliva

Jan Kuś

– brak konfliktu interesów

Michał Pirożyński

– brak konfliktu interesów

Tadeusz Płusa

– wykłady dla Pliva, KRKA, GSK