

SUVREMENO LIJEČENJE INFEKCIJA GORNJIH DIŠNIH PUTOVA U DJECE

MARIJA RADONIĆ¹, LJILJANA BETICA RADIĆ²

Respiratorne infekcije kod djece najčešći su razlog za posjetu liječniku i glavni razlog za propisivanje antibiotika u ovoj populaciji. Infekcije gornjih dišnih putova su većinom virusne etiologije i u velikom broju prolaze samoizlječenjem. Najčešći bakterijski uzročnici respiratornih infekcija gornjih dišnih putova Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (BHS-A), Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis pokazuju stalni porast rezistencije na uobičajene antibiotike, na koje su do nedavno bili osjetljivi. Poznato je da je široka uporaba antibiotika glavni razlog ubrzanog razvoja rezistencije među ovim patogenima. Cilj ovog članka je upozoriti na potrebu racionalne primjene antibiotika u terapiji infekcija gornjih dišnih putova jer je prema aktualnim smjernicama opće prihvaćeno da je za ova stanja mala korist od antibiotske terapije. Uspostavom partnerskog odnosa s roditeljima tijekom liječenja, pravilnim informiranjem o prirodi akutnih infekcija gornjih dišnih putova, te informiranjem o koristi i nuspojavama kod liječenja antibioticima, značajno doprinosimo uspješnosti liječenja.

Deskriptori: GORNJI DIŠNI PUTOVI, INFEKCIJA, RESPIRATORNI PATOGENI, REZISTENCIJA, ANTIMIKROBNA TERAPIJA, PARTNERSTVO U LIJEČENJU

UVOD

Racionalna primjena antibiotika u terapiji infekcija gornjih dišnih putova u djece je strateška mjera u liječenju ovih bolesti. Akutna upala srednjeg uha, akutni sinusitis i grlobolja su većinom virusne etiologije, i u velikom broju prolaze samoizlječenjem, te ne zahtijevaju liječenje antibioticima. Porast rezistencije najčešćih respiratornih patogena na standardne antibiotike dodatno upozorava na potrebu racionalnog pristupa antibiotskom liječenju od strane liječnika, ali i odgovornost pacijenata (roditelja).

Jedino u modelu partnerskog odnosa s roditeljima tijekom liječenja, pravilnim informiranjem o prirodi akutnih infekcija gornjih dišnih putova te informiranjem o koristi i nuspojavama kod liječenja antibioticima možemo osigurati implementaciju smjernica u cilju optimalizacije liječenja. Preporuke služe kao

opće mjere i nemaju namjeru zamijeniti kliničku procjenu ili diktirati liječenje individualnog pacijenta.

RESPIRATORNI PATOGENI I REZISTENCIJA
NA ANTIBIOTIKE

Respiratorne infekcije u djece najčešći su razlog posjeta liječniku i glavni su razlog za propisivanje antibiotika u ovoj populaciji. Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (BHS-A), Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis glavni su bakterijski uzročnici respiratornih infekcija djece. Rezistencija na antibiotike u posljednjem desetljeću u značajnom je porastu u cijelom svijetu (1). Osjetljivost bakterija na antibiotike mjeri se određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) određenog antibiotika, tj. određivanjem najniže koncentracije antibiotika koja još inhibira rast bakterija. Granična koncentracija "break point" prema kojoj se određeni izolat proglašava osjetljivim ili rezistentnim administrativno je određena. Pri definiranju rezistencije soj se može smatrati mikrobiološki rezistentnim ako posjeduje neki od mehanizama rezistencije koji se može genotipski ili fenotipski

iskazati, dok se kliničkom rezistencijom smatra situacija kada je malo vjerojatno da će se infekcija svladati čak i maksimalnim količinama antibiotika (1, 2).

Streptococcus pneumoniae i
Streptococcus pyogenes (BHS-A)

Rezistencija na penicilin nije opisana u betahemolitičkog streptokoka grupe A, a u pneumokoka je posredovana promjenom ciljnog mjesta, proteina koji vežu penicilin, tzv. "penicillin binding protein" (PBP). Dobro osjetljivi sojevi pneumokoka pokazuju MIK penicilina 0,06 mg/l, umjereno rezistentni 0,125-1-0 mg/l, a visoko rezistentni 2 mg/l. U rutinskom radu koristi se disk difuzijska metoda testiranja koja može razlučiti samo pneumokoke dobro osjetljive na penicilin od onih smanjenje osjetljivosti. Među sojevima smanjene osjetljivosti, visoko rezistentni se mogu razlučiti samo određivanjem MIK penicilina. Kako se MIK ne određuje rutinski, postoji opasnost predimenzioniranja problema rezistencije pneumokoka na penicilin. Umjereno rezistentni sojevi još su dostupni terapiji penicilinom u liječenju infekcija gornjih dišnih putova (1, 3). Prema

¹Opća bolnica Dubrovnik - Pedijatrija²Opća bolnica Dubrovnik - Infektologija

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. Marija Radonić

Opća bolnica Dubrovnik - Pedijatrija

20000 Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2

podacima iz 1998.-2000. rezistencija na penicilin pneumokoka u svijetu je iznosila 18,2%. Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije u RH za 2004. god. 29% pneumokoka pokazivalo je umjerenu, a 3% visoku rezistenciju na penicilin što praktično znači da samo 3% infekcija dišnih putova izazvanih pneumokokom nije dostupno liječenju penicilinom (4).

Rezistencija na makrolide opisana je i u streptokoka grupe A i u pneumokoka. Obzirom na mehanizam rezistencije razlikujemo MLS tip rezistencije gdje procesom metilacije dolazi do promjene ciljnog mjesta na ribosomu što je kodirano erm-genima. Fenotipski se taj oblik rezistencije očituje visokom rezistencijom na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B. M tip rezistencije podrazumijeva aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice tzv. "efflux" mehanizam, kodiran je mef-genima, a fenotipski se očituje samo rezistencijom na makrolide s 14 i 15 članskom strukturom. U ovom tipu rezistencije MIK za makrolide samo je umjereno povišen, 1-32 mg/l uz očuvanu osjetljivost na klindamicin (1, 2). U svijetu je od 1998.-2000. rezistencija na makrolide u pneumokoka iznosila 24,6%. U RH je 2004. rezistencija na makrolide BHS-A iznosila 14%, a pneumokoka 27% (4). Istovremeno rezistencija na klindamicin BHS-A iznosila je 8%, a pneumokoka 24% (4).

Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis

H. influenzae i M. catarrhalis zadržali su još uvijek dobru osjetljivost na većinu antibiotika. Mehanizam kojim oni razvijaju rezistenciju je lučenje beta laktamaza. Kao i kod S. pneumoniae najveća prevalencija sojeva koje luče beta laktamaze je kod djece. Na taj način nastaju sojevi M. catarrhalis rezistentni na penicilin i amoksicilin i sojevi H. influenzae rezistentni na amoksicilin. Inhibitori beta laktamaza uspješno blokiraju djelovanje ovih beta laktamaza pa su sojevi rezistentni na ko-amoksiklav iznimno rijetki. U svijetu je prema podacima iz 2000. god. rezistencija H. influenzae na amoksicilin bila veća u Americi, 28,3% nego li u Evropi gdje je iznosila 13% (1). U RH 2005. god. rezistencija na amoksicilin H. influenzae iznosila je 10%. Re-

zistencija M. catarrhalis tijekom 2000. god. na amoksicilin bila je veća od 90% u mnogim dijelovima svijeta ali obzirom na dodatak inhibitora beta laktamaza amoksicilinu u vidu amoksicilin/klavulanska postiže se 100% učinkovitost u liječenju infekcija uzrokovanih M. catarrhalis. Rezistencija in vitro na makrolide u H. influenzae je rijetka. MIC azitromicina za većinu sojeva je ispod "break point" koncentracije, u zoni osjetljivih sojeva. Distribucija MIK eritromicina je u zoni intermedijarne rezistencije.

Faktori rizika za infekcije rezistentnim patogenima

Faktori rizika za infekciju rezistentnim uzročnicima jasno su definirani i uključuju nedavno uzimanje antibiotika, nisku životnu dob (≤ 24 mjeseca), infekcije gornjih dišnih putova, paranasalnih sinusa i srednjeg uha, boravak u jaslama i vrtiću. Kod djece je olakšan prijenos respiratornih patogena s djeteta na dijete preko sekreta u vidu kapljičnog prijenosa. Diljem svijeta visok je broj pozitivnih nositelja S. pneumoniae i H. influenzae u nazofarinksu, kako među bolesnom tako i među zdravom djecom. Faktori udruženi s kliconoštvom u nazofarinksu su nedavna uporaba antibiotika, predškolska dob, cjelodnevni boravak u vrtiću ili školi, život u obitelji s braćom i sestrama mlađima od dvije godine i muški spol (5).

Kliničko značenje rezistencije

Posljedice koje rezistencija bakterija na antibiotike ima u liječenju infekcija respiratornog trakta su neuspjeh terapije, širenje rezistentnih sojeva i povećani troškovi liječenja. Kritičko propisivanje antibiotika usporit će porast rezistencije bakterija na antibiotike. U područjima visoke rezistencije empirijska terapija bakterijskih infekcija gornjih dišnih putova treba biti usmjerena na S. pneumoniae sa smanjenom osjetljivosti na penicilin kao i na H. influenzae koji producira beta laktamaze. Od velike su koristi nove formulacije antimikrobnih lijekova, kao što je amoksicilin/klavulanska (90/6,4 mg/kg/dan) s povećanom količinom amoksicilina u odnosu na uobičajene pripravke (45/6,4 mg/kg/dan) (1).

AKUTNA UPALA SREDNJEG UHA (OTITIS MEDIA ACUTA - AOM)

Akutna upala srednjeg uha je najčešća infekcija za koju se propisuje antibiotska terapija u djece. Skoro 75% slučajeva javlja se u djece ispod 10 godina, a 25% djece imalo je najmanje jednu epizodu prije desete godine života. Vrhunac incidencije je između 6 mjeseci i 2 godine. Što su učestalije epizode upala srednjeg uha u ranoj dobi, to je stopa povratnih upala veća (6). *Akutna upala srednjeg uha (Otitis media acuta - AOM)*, uobičajeno predstavlja kratkotrajnu upalu srednjeg uha koju karakterizira jaka bol u uhu. Obično joj prethode kataralni simptomi gornjih dišnih putova uključujući kašalj i curenje iz nosa (Tablica 1). *Rekurentna akutna upala srednjeg uha (Otitis media acuta recurrens - rAOM)*, odnosi se na česte epizode bolesti unutar 6 do 12 mjeseci, odnosno više od 4 epizode unutar 6 mjeseci (NICE 2000.) (7). *Serozni otitis (Otitis media serosa - OME)* "serozni" ili "sekretorni" otitis je neupalno stanje uz prisustvo tekućine u srednjem uhu što je posljedica poremećaja rada Eustachijeve tube, s oslabljenim sluhom ali bez simptoma i znakova akutne upale uha (Tablica 1) (7).

Etiologija: virusi su uzročnici u 25% slučajeva AOM, prethode ili se javljaju zajedno s bakterijskom infekcijom. S. pneumoniae, kao najčešći bakterijski uzročnik, prisutan je u 25-50% svih infekcija, H. influenzae u 15-30% i M. catarrhalis u 3-20% infekcija (3). *Faktori rizika:* rana dob predstavlja najvažniji pojedinačni faktor rizika. Od ostalih faktora rizika navode se: boravak u jaslama, dječjim vrtićima, hranjenje bocom, uporaba dude, hranjenje u ležećem položaju (8). Sezonsko pojavljivanje akutne upale srednjeg uha s vrhuncem u jesen i zimu, može se povezati s povećanjem broja virusnih infekcija gornjih dišnih putova.

Dijagnoza: za dijagnozu akutne upale srednjeg uha važna je anamneza koja se potvrđuje otoskopskim pregledom. Pneumatootoskopija povećava osjetljivost dijagnostičkog otoskopskog pregleda ali kod nas još nije u širokoj uporabi (6). AOM je važno razlikovati od OME, jer ako se zamijene dolazi do nepotrebnog

Tablica 1.

Razlika akutne upale srednjeg uha (AOM) i seroznog otitisa (OME)

Table 1

Diagnostic features of acute otitis media (AOM) and otitis media with effusion (OME)

Simptomi ili znaci	Akutna upala srednjeg uha (AOM)	Serozni otitis (OME)
Bol, pov. temp., iritabilnost	Prisutni	Obično ih nema
Tekućina u srednjem uhu	Prisutni	Prisutni
Neproiziran bubnjić	Prisutni	Ne moraju biti prisutni
Izbočen bubnjić	Mogu biti prisutni	Obično ih nema
Oštećena pokretljivost bubnjića	Prisutni	Prisutni
Gubitak sluha	Prisutan	Uglavnom prisutan

i često dugotrajne primjene antibiotika (6). *Liječenje*: akutna upala srednjeg uha je uglavnom "self-limiting" bolest koja prolazi u 80% slučajeva samoizlječenjem, kroz 3 dana, bez uporabe antibiotika, ako je uzrokovana s *M. Catarrhalis* spontano prolazi u 75%, s *H. influenzae* u 50%, a sa *Streptococcus pneumoniae* samo u 10% (9). Liječenje akutne upale uha temeljno uključuje terapiju boli, a koriste se paracetamol i ibuprofen (6).

Antibiotici se ne smiju rutinski upotrebljavati, što je opće prihvaćeni stav u svim aktualnim smjernicama (SIGN, PHLS, SACAR) (6, 10). *Pristup "pažljivog čekanja"* ("wait and see") može biti dobar kompromis kod većine djece starije od 2 godine. Recept za antibiotik može se dati na dan posjete, a roditelja uputiti da lijek počne davati ako simptomi ne prestanu unutar 72 sata (11-13). *Antibiotička terapija je indicirana kod*: djece ispod dvije godine starosti, postojanja općih simptoma, temperature preko 38,5 °C uz povraćanje, kod obostrane upale

srednjeg uha, prisustva lokalnih znakova koji upućuju na težu infekciju (6, 8, 14).

Lijek prve linije: amoksicilin, dobro djeluje na *S. pneumoniae* (važna napomena: samo 10% AOM uzrokovanih sa *S. pneumoniae* prolazi spontano, za razliku od drugih bakterijskih uzročnika) (8, 10, 15). Kod alergije na penicilin preporučuju se noviji makrolidi, azitromicin ili klaritromicin. Cefalosporine kod alergičnih na penicilin potrebno je dati s oprezom. U pacijenata koji povraćaju i ne mogu uzimati peroralnu terapiju, može se dati parenteralno ceftriakson (50 mg/kg u jednoj dozi) (Tablica 2). *Lijekovi druge linije*: daju se kod neuspjeha terapije I linije, nakon 72 sata. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom je lijek izbora druge linije (90 mg/kg amoxilina/6,4 mg/kg klavulanske kiseline), i cefalosporini druge i treće generacije (Tablica 2) (16). Kod djece koja ne mogu lijek uzimati peroralno daje se ceftriakson (50 mg/kg/dan) (Tablica 3). Alternativna terapija u pacijenata alergičnih

na penicilin, a sa sumnjom da je riječ o infekciji rezistentnim *S. pneumoniae* je klindamicin.

Trajanje antimikrobnog liječenja: preporuča se 10 dana liječenja za djecu mlađu od 2 godine i s teškim oblikom bolesti kao i za djecu 2-5 godina (18). Za djecu stariju od 6 godina s blagim do srednje teškim simptomima preporuča se 7 dana liječenja (19). Moguća korist od produljene terapije ograničena je rizikom nuspojava i širenja rezistencije. *Uporaba drugih lijekova*: uporaba antihistaminika i dekonjestiva se ne preporuča, homeopatsko liječenje nije pokazalo rezultata u liječenju AOM, miringotomija se sama nije pokazala dovoljna u liječenju, međutim u pojedinačnim slučajevima kod jake boli i visoke temperature ili nastanka komplikacija je nužna (20, 21). *Razgovor između liječnika i roditelja* treba poticati kako bi se odmjerila korist nasuprot brojnim nuspojavama antibiotika, kao i opasnost razvoja rezistencije na bakterije u zajednici. Od važnosti je izrada letaka sa potrebnim informacijama i jasnim uputama za roditelje.

Komplikacije: serozni otitis media je česta komplikacija, neki autori smatraju da je to prirodni tijek akutne upale srednjeg uha, prezentira se slabljenjem sluha a ne zahtjeva liječenje antibioticima. Dugoročne posljedice mogu biti atrofija ili ožiljenje bubnjića, kronična perforacija s otoreom, holoostatom, kronični ili trajni gubitak sluha. Teške progresivne komplikacije AOM kao što su mastoiditis, labirintitis, meningitis, paraliza n. facijalisa rijetke su u inače zdrave djece u razvijenim zemljama. Inicijalno liječenje

Tablica 2.

Empirijsko liječenje akutne upale srednjeg uha

Table 2

Acute otitis media, empiric therapy

- I LINIJA	
AMOKSICILIN	40 mg/kg/d (regije niske prevalencije PRSP)
AMOKSICILIN	90 mg/kg/d (regije visoke prevalencije PRSP)
- II LINIJA (kod neuspjeha I linije nakon 72h)	
AMOKS/KLAV	90 mg/kg/d amoks. (nova formulacija bid)
CEFUROKSIM AKSETIL	30 mg/kg/d
CEFTRIAKSON	50 mg/kg/d

Tablica 3.

Liječenje akutne upale srednjeg uha s poznatom osjetljivošću S. pneumoniae

Table 3

Acute otitis media, therapy according S. pneumoniae sensitivity

- PSSP osjetljiv		
MIC <0,1 mg/L	amoksisicilin (regije niske prev. PRSP)	I linija
- PRSP umjereno rez.		
MIC 0,1-1 mg/L	amoksisicilin (regije visoke prev. PRSP) (doza 90 mg/kg/d)	I linija
	amoksisicilin/klav* (nova formulacija bid) cefuroksim aksetil*	II linija
- PRSP visoko rez.		
MIC >2 mg/L	ceftriakson*	II linija

*regije visoke prevalencije mikroorganizama koji luče beta-laktamaze

PSSP - penicilin osjetljiv streptokok pneumonije

PRSP - penicilin rezistentni streptokok pneumonije

antibioticima apsolutno ne sprječava mastoiditis jer se može pojaviti i u djeteta koje prethodno nije imalo bolest srednjeg uha (22). Bakterijemija može pratiti upalu srednjeg uha pogotovo u male djece sa sistemskim znacima bolesti ali još je uvijek malo dokaza da rutinska primjena antibiotika sprječava bakterijski meningitis (23).

Prevenција: mjere prevencije uključuju izbjegavanje faktora rizika. Djecu je dobro privremeno ne voditi u jaslice jer su tako manje izložena respiratornim infekcijama što značajno smanjuje učestalost upale srednjeg uha. Preporuča se dojenje najmanje 6 mjeseci i ne hranjenje na bočicu, savjetuje se ne upotrebljavati dude varalice i hraniti u ležećem položaju a osobito je važno izbjegavati izloženost duhanskom dimu (24, 25). Utjecaj pasivnog pušenja na razvoj AOM je relativno malen ali je usko povezan s seroznim otitisom pa se ne preporuča izlaganje djece duhanskom dimu. Pneumokokno konjugirano cjepivo ima dokazani učinak u prevenciji invazivne bolesti, dok je mala korist u prevenciji akutne upale srednjeg uha, svega je 6% manja učestalost, broj posjeta liječniku smanjen je za 7,8%, a propisivanje antibiotika za 5,7% (26, 27).

AKUTNI SINUSITIS

Sinusitis predstavlja infekciju jednog ili više paranazalnih sinusa. Akutni sinusitis može biti prisutan i u djece ispod 1. godine, a najveća učestalost je do dobi od 6 godina. Sinusitis se obično klasificira obzirom na duljinu trajanja simptoma (28). *Akutni bakterijski sinusitis:* upala sinusa koja traje najmanje 7, ali kraće od 30 dana za koje vrijeme simptomi potpuno nestaju (29). *Rekurentni sinusitis:* definira se kao 3 i više akutnih epizoda godišnje, od kojih svaka traje 10 i više dana. Odgovor na antimikrobnu terapiju je brz i pacijenti su između epizoda bez simptoma (30). *Faktori rizika:* su najčešće akutne virusne infekcije gornjih dišnih putova koje rezultiraju virusnim rinosinusitisom (difuzni mukozitis koji je predispozicija za 80% bakterijskih infekcija sinusa) dok alergijska upala stvara predispoziciju za 20% bakterijskih upala sinusa (28). Od ostalih faktora rizika tu su anatomske anomalije, astma, cistična fibroza, bolesti zuba, imunodefijencije (prirodne i stečene), primarna cilijarna diskinezija, pasivno pušenje. Najčešći uzrok pojave rekurentnog sinusitisa je virusna infekcija gornjih dišnih putova kao posljedica boravka djeteta u cjelodnevnom boravku, jaslice i vrtić, ili život u obitelji sa starijom braćom i sestrama, uz ostale ranije navedene predisponirajuće faktore.

Etiologija: brojne studije pokazuju da su najčešći uzročnici akutne bakterijske upale sinusa *S. pneumoniae* kao uzročnik u 30% djece, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* sa po 20% (31). Pretpostavlja se kao i kod pacijenata s akutnom upalom srednjeg uha da će svega 15% akutnih bakterijskih sinusitisa uzrokovanih sa *S. pneumoniae* proći spontano, za razliku od polovine uzrokovanih sa *H. influenzae* i tri četvrtine uzrokovanih sa *M. catarrhalis*.

Dijagnoza akutnog bakterijskog sinusitisa je klinička, i može se postaviti u djeteta od dobi već od 1 godine. Dijagnoza uključuje tipične znake i simptome kao što su iscjedak iz nosa, uglavnom purulentni s postnazalnim dripom, začepljenost nosa, bol obično iznad zahvaćenog sinusa, kašalj najvjerojatnije zbog postnazalnog iscjedka, nelagodu u uhu zbog disfunkcije Eustahijeve tube (32). Kod male djece simptomi su manje specifični kao letargija, iritabilnost, hrkanje, disanje na usta, otežano hranjenje i govor s nazalnim prizvukom. Dijagnoza akutnog bakterijskog sinusitisa može se postaviti ako ne dolazi do oporavka virusne infekcije gornjih dišnih putova unutar 7 dana ili se simptomi pogoršavaju nakon 5-7 dana (32). Iako je aspiracija zlatni standard u dijagnozi, u rutinskom radu kod djece se ne upotrebljava jer je invazivna, može biti i bolna, zahtijeva vrijeme i rad specijaliste ORL. Isto tako rutinski se ne upotrebljavaju ni rendgenogrami sinusa, transiluminacija. Bris nazofarinksa ne korelira s etiologijom sinusitisa, te nema indikacija za njegovo uzimanje.

Terapijski pristup: potrebno je procijeniti stupanj težine bolesti prema kliničkim znacima i simptomima. Antibiotike se ne smije propisivati rutinski, jer oko 2/3 akutnih upala prolazi spontano, pa se uz uvjet redovitog nadzora i praćenja može primijeniti model "pažljivog čekanja" ("wait and see") (33). Potrebno je propisati analgetik, za smanjenje boli i temperature. *Antibiotska terapija je indicirana kod:* perzistentnih simptoma koji traju dulje od 7 dana, teških znakova i simptoma bolesti i simptoma koji se značajno pogoršavaju.

Tablica 4.
Liječenje grlobolje uzrokovane streptokokom grupe A

Table 4
Antimicrobial therapy for Group A Streptococcal Pharyngitis

Preporučeni lijek	Penicilin Benzatin benzilpenicilin 1,2 mu IM (>30 kg) ×1 Fenoksimetilpenicilin PO 2 ili 3× dnevno ×10 d
Alternativa	Amoksisilin PO 2 ili 3× dnevno ×10 d
Penicilin alergija:	Azitromicin PO ×5 d Klaritromicin PO 2× dnevno ×10 d I generacija cefalosporina PO 2× dnevno ×10 d

Lijek prve linije je amoksisilin, a kod alergije na penicilin daju se noviji makrolidi, azitromicin i klaritromicin. Kod djece starije od 2 godine uz očekivanu infekciju osjetljivim uzročnicima 80% djece će pozitivno odgovoriti na terapiju amoksisilinom (34). I kod djece ispod dvije godine s nekomplikiranim bakterijskim sinusitisom, blagog do umjerenog kliničkog tijeka, koja ne pohađaju kolektiv, i koja nisu nedavno uzimala antibiotike preporuča se amoksisilin (doza od 45 mg/kg/dan ili 90 mg/kg/dan). Ako je pacijent alergičan na penicilin daju se uz oprez cefalosporini druge i treće generacije te noviji makrolidi. *Lijek druge linije* je amoksisilin/klavulanska, a kod alergije na penicilin daju se cefalosporini druge i treće generacije, i noviji makrolidi, azitromicin i klaritromicin. Preporučeno trajanje antimikrobne terapije je najmanje 10 dana, do 2 tjedna (35).

Komplikacije: iako su komplikacije akutne upale sinusa rijetke, one su ozbiljne i nekada opasne po život, a djeca ih češće razviju nego odrasli. Nastaju direktnim širenjem upale ili hematogeno. To su: kronični ili rekurentni sinusitis, mukokela ili mukopijelokela, orbitalni celulitis, tromboza kavernoznog sinusa, epiduralni apsces, subduralni empijem, ili cerebralni apsces, meningitis, osteomijelitis frontalne kosti, septikemija.

GRLOBOLJA (PHARYNGITIS ACUTA, TONSILLITIS ACUTA)

Grlobolja se obično javlja kao posljedica virusne infekcije često u sklopu infekcije gornjih dišnih putova. Klinički je teško razlikovati upalu ždrijela od upale tonzila izolirano, pa se bolest naziva grloboljom. Grlobolja se najčešće javlja u djece dobi 5-10 godina i mladih odra-

stih 15-25 godina. *Uzročnici:* kod djece najčešći uzročnici su virusi (>70%), a najčešći bakterijski uzročnik grlobolje je *Streptococcus pyogenes* (BHS-A) (15-30%). Nalaz asimptomatskih nosilaca kreće se od 6-40%. Kliconoše imaju nisku infekcioznost i ne nose rizik za razvoj komplikacija (36).

Dijagnoza: kliničkim pregledom nećemo sa sigurnošću moći razlikovati virusnu od bakterijske upale grla. Bris grla ne bi trebalo upotrebljavati rutinski, jer nije dovoljno brz, i ne može razlučiti infekciju od kliconoštva. Uzimanje briseva grla može biti od koristi u visokorizičnim grupama, osobito ako dođe do neuspjeha terapije. Brzi antigenski testovi također se ne preporučuju jer imaju nisku osjetljivost, a skupi su (37).

Terapija: grlobolja je bolest koja gotovo redovito prolazi samoizlječenjem. Simptomi nestaju za 3 dana u 40% pacijenata a za 7 dana u 85% pacijenata (38). Objašnjenje, ohrabrenje i savjet za uzimanje simptomatske terapije je ono što je uglavnom potrebno pri prvoj posjeti. Paracetamol i ibuprofen su analgetici izbora. Nema jasne potvrde da je ispiranje grla antisepticima od koristi. Antibiotici se ne bi smjeli upotrebljavati za uklanjanje simptoma grlobolje, rezultati Cochrane baze podataka govore da je apsolutna korist od antibiotika mala, maksimalna korist vidljiva je trećeg dana bolesti uz skraćeno trajanje bolesti za 1 dan (38).

Streptokokna upala grla: lijek izbora su penicilinski antibiotici (fenoksimetilpenicilin per os ili benzatin benzilpenicilin). Zbog povoljne farmakokinetike amoksisilina isti je moguće koristiti kao alternativni lijek, a kod alergije na

penicilin koristiti novije makrolide, uz napomenu relativno visoke rezistencije BHS-A na makrolide. Cefalosporini se mogu koristiti u slučaju alergije na penicilin uz oprez, i kao alternativni lijek, premda nove metaanalize pokazuju da su cefalosporini superiorniji od penicilina. Eksperti preferiraju penicilin zbog racionalnosti, kako zbog utjecaja na porast rezistencije tako i zbog cijene (Tablica 4) (39). Duljina terapije je uobičajeno 10 dana radi eradikacije streptokoka iz ždrijela i prevencije reumatske vrućice. Brojne studije dokazuju da je kraće trajanje terapije prihvatljivo zbog dobre korelacije između mikrobioloških nalaza i kliničkog oporavka.

Uporaba antibiotika empirijski se preporuča u slijedećim slučajevima: kod prisustva značajnih sistemskih znakova bolesti vezanih za grlobolju, jednostranog peritonzilitisa, podatka da je osoba imala reumatsku vrućicu, kod osoba s povećanim rizikom od akutne infekcije (dijabetičari i imunodeficientne osobe) (40). Kod streptokokne upale grla antibiotici mogu spriječiti širenje bolesti u zatvorenom kolektivu, ali s tim ciljem nisu indicirani za uporabu u općoj populaciji. Tonzilektomija se iznimno preporuča za rekurentni tonzilitis i to ako zadovoljava sve navedene kriterije: ako dijete ima pet i više upala tonzila na godinu, ako su simptomi prisutni najmanje jednu godinu, a epizode grlobolje utiču na kvalitetu života djeteta (40-42).

Komplikacije: akutna upala uha, akutni sinusitis, peritonzilarni absces, cervikalni adenitis, streptokokni toksični šok sindrom (rijetko). Prevencija supurativnih komplikacija nije specifična indikacija za uporabu antibiotika. Nesupurativne komplikacije su reumatska vrućica i poststreptokokni glomerulonefritis. Studije provedene između 1951.-1961. (kada je incidencija reumatske vrućice bila daleko veća nego danas) pokazuju da su antibiotici djelotvorni u snižavanju rizika pojave reumatske vrućice za 70% (38, 43). U današnje vrijeme, kada je incidencija reumatske vrućice praktički zanemariva, kada je dakle, apsolutni rizik od nastanka komplikacija izrazito nizak, niska je i aktualna dobit od antibiotika.

ZAKLJUČAK

Cilj uspješnog liječenja, pa tako i liječenja infekcija gornjih dišnih putova je smanjiti simptome i izbjeći komplikacije. Većina akutnih upala gornjih dišnih putova virusnog je porijekla, zbog čega je nepotrebno liječenje antibioticima, a i u određenom broju bakterijskih upala prisutno je samoizliječenje. Pristup "pažljivog praćenja" preporuča se u većini smjernica za liječenje nekomplikiranih upala gornjih dišnih putova što pretpostavlja i partnerski odnos s roditeljima kako bi osigurali nadzor i praćenje djeteta. Ukoliko je primjena antibiotika indicirana, za većinu infekcija gornjih dišnih putova liječenje je usmjereno na *S. pneumoniae* zbog čega je lijek izbora u empirijskoj terapiji amoksicilin, u uobičajenoj ili dvostrukoj dozi, ovisno o podacima o rezistenciji u lokalnoj sredini, odnosno regiji. I nadalje lijek izbora za grlobolju uzrokovanu streptokokom grupe A je penicilin, budući nije do sada dokazana rezistencija BHS-A na penicilin, unatoč dugogodišnjoj uporabi. Sve je jasnija činjenica da će se problem u svezi nepotrebno i nepravilnog propisivanja antibiotika, trebati usmjeriti ka daljnjem istraživanju uzajamnog odnosa liječnika propisivača i pacijenata korisnika, koje treba osnažiti kontinuiranom edukacijom iz znanja i vještina o antimikrobnom liječenju, uz edukaciju iz komunikacijskih vještina kroz specijalno dizajnirane programe, kakvi se već u nekim zemljama provode.

LITERATURA

- Jacobs MR. Worldwide trends in antimicrobial resistance among respiratory tract pathogens in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 109-19.
- Tambić Andrašević A. Kliničko značenje rezistencije uzročnika akutnih respiratornih infekcija. *Medicus* 2005; 14: 33-7.
- Betica Radić Lj. Liječenje infekcija uzrokovanih rezistentnim pneumokokom. U Punda Polić V, Bagatin J, Bradarić N. Antibiotici, racionalna primjena. 2. izd. Split, Medicinski fakultet, 2001; 102-18.
- Tambić Andrašević A, Tambić T, Kalenić S, Janković V, Payerl Pal M. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj, Zagreb 2006.
- Arason V, Kristinsson K, Sigurdson J, Stefensdottir G, Molstad S, Gudmondsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin-resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996; 279: 365-70.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. Report No 66. www.sign.ac.uk (Accessed: 02/06/2003) 2003.
- National Institute for Clinical Excellence. Persistent otitis media with effusion (glue ear) in young children. www.nice.org.uk (Accessed 20/10/2003) 2000.
- Alberta Clinical Practice Guidelines Working Group. Guideline for diagnosis and treatment of acute otitis media in children. Alberta Medical Association. www.albertadoctors.org. (Accessed: 09/11/2000).
- Glasziou P, Del Mar C, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). The Cochrane Library (Issue 2). Oxford: Update Software, 2003.
- Public Health Laboratory Service. Management of infection guidance for primary care: draft for consultation & local adaption. www.hpa.org.uk (Accessed 01/04/2002) 2002.
- Cates C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 1999; 318 (7185): 715.
- Little P, Gould C, Williamson I et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 322 (7282): 336-42.
- Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta analysis. *BMJ* 1997; 314 (7093): 1526-29.
- British Columbia Medical Association. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Acute otitis media (AOM) 2002.
- Damoiseaux RAMJ, van Balen FAM, Hoes AW et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320 (7231): 350-4.
- Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. *Drugs* 2003; 63 (3): 311-40.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink SC et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance-report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
- Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 458-63.
- Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoegar W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study 5, 7 and 10-day treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 381-7.
- Flynn CA, Griffin G, Tudiver F. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children (Cochrane Review). The Cochrane Library (Issue 2). Oxford: Update Software, 2003.
- Infectious Disease and Immunization Committee. High dose amoxicillin: rationale for use in otitis media treatment failures. *Can J Infect Dis* 2004; 10: 4.
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER et al. Pneumococcal mastoiditis in children. *Pediatrics* 2000; 106: 695-9.
- Schutzman SA, Petrycki S, Fleisher GR. Bacteremia with otitis media. *Pediatrics* 1991; 87: 48-53.
- Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1079-83.
- Adderson EE. Preventing otitis media: medical approaches. *Pediatr Ann* 1998; 27: 101-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1997; 46: 1-24.
- Jacobs MR. Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance. *J Pediatr* 2002; 141 (2): 287-93.
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2005; 18: 1-87.
- Blomgren K, Alho OP, Ertama L et al. Acute sinusitis: Finish clinical practice guidelines. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 245-50.
- New Zealand Ministry of Health. Primary care management guidelines: rhinosinusitis. New Zealand Ministry of Health, www.electiveservices.govt.nz (Accessed 29/06/2005) 2003.
- Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 452-6.
- Fierman P. Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on history and physical examination. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 433-6.
- Piccirillo JF. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis. *New Engl J Med* 351 (9): 902-10.
- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997

- US Surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1901-8.
35. Wald ER, Sinusitis. Pediatr Ann 1998; 27: 811-18.
36. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. Pediatrics 1996; 97: 949-54.
37. Kellog JA. 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: 165-9.
38. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat Cochrane Review 2004, www.nelh.nhs.uk/cochrane.asp / Accessed 25/07/2006/.
39. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and management of Group A Streptococcal Pharyngitis, CID 2004; 38: 1526.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence. Referral advice - a guide to appropriate referral from general to specialist service. www.nice.org.uk / Accessed 11/08/2002/.
41. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. N Engl J Med 1984; 310: 674-83.
42. Management of sore throat and indications for tonsillectomy: a national clinical guideline. Rep. No. 34 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk / Accessed 14/06/2004/ 1999.
43. DTB Diagnosis and treatment of streptococcal sore throat. Drug and Therapeutics Bulletin 1995; 33 (2): 9-12.

Summary

MANAGEMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

M. Radonić, Lj. Betica-Radić

Respiratory tract infections among children are common reason for health care provider visits and a primary reason for antimicrobial prescribing in this population. Upper respiratory tract infections are mainly viral and in most cases "self limited". The major bacterial respiratory pathogens Streptococcus pneumoniae, group A streptococcus (GAS), Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis present continuous increase of resistance to commonly used antibiotics, previously had been sensitive. According to the published data, overuse of antibiotics is a leading cause of rapid development of antimicrobial resistance. The aim of this paper is to aware on rational antimicrobial therapy in the treatment of acute respiratory tract infections, due to generally accepted evidence from actual guidelines of poor benefit from antibiotic therapy. Judicious prescription of antibiotics is essential to combat the increased spread of resistance. Parents should be informed about natural history of upper respiratory tract infections and reassured that long term prognosis is good. Parent-doctor discussions should be encouraged, weighing the benefits of antibiotics against their adverse effects. This will contribute to the effective treatment of upper respiratory tract infections.

Descriptors: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, RESPIRATORY PATHOGENS, RESISTANCE, ANTIMICROBIAL THERAPY, PARTNERSHIP IN THERAPY