

Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego cz. 1

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Pod redakcją:

Prof. dr hab. n. med. **Piotra Albrechta**

Prof. dr hab. n. med. **Walerii Hryniewicz**

Dr n. med. **Alicji Kuch**

Prof. dr hab. n. med. **Andrzeja Radzikowskiego**

Ministerstwo
Zdrowia

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia
na lata 2021-2025, finansowane przez Ministra Zdrowia



Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego cz. 1

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Pod redakcją:

Prof. dr hab. n. med. Piotra Albrechta

Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz

Dr n. med. Alicji Kuch

Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Radzikowskiego

Copyright 2025 by:

Prof. hab. n. med. Piotr Albrecht

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

Dr n. farm. Łukasz Hońdo

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

Prof. dr hab. n. med. Bożena Skotnicka

Dr n. med. Monika Wanke-Rytt

Warszawa 2025

All rights reserved

Wszystkie prawa zastrzeżone

Wydanie drugie

Wydawca

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025, finansowane przez Ministra Zdrowia

Projekt okładki:

Magdalena Borek

Skład i łamanie:

Jacek Freyer

ISBN 978-83-975073-0-2

Sugerowane cytowanie: Albrecht P, Hryniewicz W, Kuch A, Radzikowski A. (red.) „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego cz.1. Zakażenia górnych dróg oddechowych”. Narodowy Instytut Leków, NPZ, Warszawa 2025. ISBN: 978-83-975073-0-2

Uwaga!

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia. Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronach www.antybiotyki.edu.pl.

Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego cz. 1

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Zespół autorów wydania 2 (2025):

Prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Hassman-Poznańska (professor emeritus)

Uniwersytet Medyczny, Białystok

Dr n. farm. Łukasz Hońdo

Szpital Uniwersytecki w Krakowie;
Zakład Farmacji Klinicznej CMUJ, Kraków

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
„KOROUN”, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków,
Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Bożena Skotnicka

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Dr n. med. Monika Wanke-Rytt

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Dziecięcy Szpital Kliniczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Zespół autorów wydania 1 (2016):

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

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

Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

Prof. dr hab. n. med. Henryk Mazurek

Dr n. med. Józef Meszaros

Dr hab. n. med. Bożena Skotnicka

Dr hab. n. med. Elżbieta Stefaniuk

Prof. dr hab. n. med. Jan Kuś

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski

Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa

Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

Prof. dr hab. n. med. Jacek Imiela

Dr n. med i n. o zdr. Łukasz Dembiński

Prof. dr hab. n. med. Witold Lukas

Dr hab. n. med. Tadeusz M. Zielonka

Prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

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

Dr n. med. Paweł Grzesiowski

1. Spis treści

1. REKOMENDACJE - PODSUMOWANIE	12
2. WPROWADZENIE	20
3. ZASADY OGÓLNE	21
3.1. Podstawowe definicje użyte w rekomendacjach	21
3.2. Metody opracowania rekomendacji	23
3.3. Etiologia i epidemiologia najważniejszych zakażeń układu oddechowego	24
3.4. Lekooporność najważniejszych patogenów układu oddechowego w Polsce	25
3.5. Ogólne zasady postępowania z chorym na zakażenie układu oddechowego	29
4. OSTRE ZAPALENIE GARDŁA I MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH	33
4.1. Etiologia.....	33
4.2. Epidemiologia.....	33
4.3. Kliniczna diagnostyka różnicowa bakteryjnego i wirusowego zapalenia gardła.....	34
4.4. Diagnostyka mikrobiologiczna	37
4.5. Antybiotykoterapia	38
4.6. Nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków	42
4.7. Tonsillektomia.....	42
4.8. Strategie racjonalizacji stosowania antybiotyków w zapaleniu gardła lub migdałków	44
5. OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO.....	52
5.1. Definicje	52
5.2. Epidemiologia i etiopatogeneza.....	52
5.3. Rozpoznanie kliniczne	53
5.4. Leczenie.....	54
5.4.1. Leczenie objawowe	54
5.4.2. Antybiotykoterapia	56
5.4.3. Leczenie skorygowane	59

6.	OSTRE ZAPALENIE BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH	67
6.1.	Definicje	67
6.2.	Etiologia.....	67
6.3.	Patofizjologia	68
6.4.	Diagnostyka kliniczna	68
6.5.	Badania pomocnicze	70
6.6.	Leczenie.....	71
6.6.1.	Leczenie objawowe.....	71
6.6.2.	Antybiotykoterapia.....	73
6.6.3.	Antybiotykoterapia skorygowana.....	74
7.	OSTRE PODGŁOŚNIOWE ZAPALENIE KRTANI	79
7.1.	Epidemiologia.....	79
7.2.	Etiologia.....	79
7.3.	Czynniki ryzyka	79
7.4.	Obraz kliniczny i rozpoznawanie	79
7.5.	Diagnostyka różnicowa.....	80
7.6.	Badania pomocnicze	80
7.7.	Leczenie.....	80
7.8.	Wskazania do hospitalizacji.....	82
8.	ZASTOSOWANIE LEKÓW OBJAWOWYCH W ZAKAŻENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO.....	84
8.1.	Patofizjologia infekcyjnego zapalenia dróg oddechowych.....	84
8.2.	Leki stosowane w zwalczaniu gorączki i bólu związanych z zakażeniem układu oddechowego	85
8.2.1.	Paracetamol.....	87
8.2.2.	Ibuprofen.....	88
8.2.3.	Skuteczność ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu bólu i gorączki i innych objawów związanych z zakażeniem układu oddechowego.....	89
8.2.4.	Terapia skojarzona paracetamolem i ibuprofenem	90
8.2.5.	Metamizol (Metamizol sodowy)	92

8.2.6.	Stosowanie leków z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej	94
8.3.	Ochładzanie zewnętrzne.....	94
8.4.	Leki przeciwkaszlowe (leki hamujące suchy nieproduktywny kaszel)	95
8.4.1.	Lewodropropizyna	96
8.4.2.	Miód w łagodzeniu kaszlu.....	97
8.5.	Nebulizacja	97
8.6.	Roztwory NaCl i soli występujących w wodzie morskiej.....	98
8.7.	Leki obkurczające naczynia błony śluzowej (alfasympatykomimetyki).....	98
8.8.	Leki przeciwhistaminowe	99
9.	PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH.....	109
9.1.	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b	109
9.2.	Zakażenie pałeczką krztuśca	109
9.2.1.	Szczepionki stosowane w zapobieganiu krztuścowi.....	110
9.3.	Zakażenia wirusem grypy	112
9.3.1.	Szczepionki w profilaktyce grypy sezonowej.....	112
9.4.	Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez RSV u dorosłych i dzieci.....	116
10.	DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA ZAKAŻEŃ DRÓG ODDECHOWYCH.....	120
10.1.	Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych.....	120
10.2.	Ostre zapalenie ucha środkowego (łac. <i>otitis media</i>)	120
10.3.	Ostre zapalenie zatok (łac. <i>rhinosinusitis</i>).....	121
10.4.	Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (łac. <i>tonsillopharyngitis</i>)	122
10.5.	Wymaz z gardła.....	124
10.6.	Szybkie testy diagnostyczne wykrywające antygen <i>Streptococcus pyogenes</i>	126
10.7.	Diagnostyka grypy	127

Słowniczek

AAP – Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. *American Academy of Pediatrics*)

AGREEP – ocena badań i ewaluacji wytycznych (ang. *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*)

BLNAR – szczepy odporne na ampicylinę i niewytwarzające beta-laktamaz (ang. *Beta-Lactamase Negative Ampicillin Resistant*)

CA-MRSA – pozaszpitalny izolat MRSA (ang. *Community-Associated MRSA*)

ChPL - charakterystyka produktu leczniczego

EBM - medycyna oparta na faktach (ang. *Evidence-Based Medicine*)

ECDC - Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*)

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

EPOS - Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa (ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*)

EUCAST – Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

FDA – Federalna Agencja Żywności i Leków, (ang. *Food and Drug Administration*)

GCP - dobra praktyka kliniczna (ang. *Good Clinical Practice*)

HA-MRSA – izolaty MRSA związane z pobytem w szpitalu (ang. *Hospital-Associated MRSA*)

IDSA – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (ang. *Infectious Diseases Society of America*)

LA-MRSA – izolat MRSA pochodzący od zwierząt hodowlanych (ang. *Livestock-Associated MRSA*)

MIC – minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration*)

MRSA – *Staphylococcus aureus* odporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant S. aureus*)

MSSA - *S. aureus* wrażliwy na metycylinę (ang. *Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus*)

OTC - bez recepty (ang. *Over The Counter*)

PNSP – pneumokoki o obniżonej wrażliwości na penicylinę (ang. *Penicillin non Susceptible Pneumococci*)

TNF α - czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha*)

VRSA – szczepy gronkowca, o pełnej oporności na wankomycynę (ang. *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*)

Szanowni Czytelnicy

W dobie rosnącej odpowiedzialności moralnej, prawnej i finansowej, decyzje diagnostyczne i terapeutyczne podejmowane przez lekarzy powinny być oparte na rzetelnych dowodach naukowych oraz wynikach wiarygodnych badań klinicznych i mikrobiologicznych, prowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (*Good Clinical Practice, GCP*).

Dobór właściwej i skutecznej terapii staje się coraz większym wyzwaniem wobec narastającej oporności drobnoustrojów na antybiotyki. W odpowiedzi na te trudności, zespoły ekspertów na całym świecie opracowują wytyczne i standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, oparte na zasadach medycyny opartej na faktach (*Evidence-Based Medicine, EBM*). Ich celem jest wsparcie lekarzy w podejmowaniu racjonalnych decyzji terapeutycznych, optymalizacja skuteczności leczenia oraz ograniczenie ryzyka rozwoju oporności na antybiotyki.

Intencją autorów i konsultantów Rekomendacji 2025 było stworzenie zbioru wskazówek ułatwiających lekarzowi podjęcie właściwych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w zakażeniach górnych dróg oddechowych.

W Polsce prawne uwarunkowania do tworzenia tego typu zaleceń opierają się między innymi na Ustawie o ZOZ, Ustawie o Powszechnym Ubezpieczeniu Zdrowotnym, Ustawie o Zakażeniach i Chorobach Zakaźnych i Ustawie o Zawodzie Lekarza.

Rekomendacje 2025 stanowią zbiór wskazówek jak dobrać optymalne leczenie kierując się najszerzej pojętym dobrem chorego i są niezbędną aktualizacją dokumentu opublikowanego w 2016 roku.

Rekomendacje 2025 opracowane zostały przez niezależną grupę specjalistów, a wszelkie koszty związane z ich przygotowaniem sfinansowane zostały przez Narodowy Program Zdrowia na lata 2021-2025.

Autorzy tej publikacji przypominają, iż decyzja o zastosowaniu konkretnego leku musi być oparta na prawnej podstawie, którą w Polsce stanowią materiały informacyjne opracowane przez producenta i zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, nie może się to natomiast odbywać w oparciu o materiały promocyjne firm farmaceutycznych. Niemniej jednak w niektórych sytuacjach, biorąc przede wszystkim pod uwagę dobro chorego i opierając się na zaleceniach wiodących na świecie towarzystw naukowych i organizacji odpowiedzialnych za standaryzację oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów i jej interpretacje dopuszcza się rozszerzanie wskazań i zwiększanie dawek leków w celu uzyskania wyższej skuteczności bez zwiększenia ich liczby czy nasilenia działań niepożądanych.

W Rekomendacjach 2025 uwzględniono wyłącznie antybiotyki i chemioterapeutyki zarejestrowane w Polsce o udowodnionej skuteczności w odpowiednich wskazaniach oraz w oparciu o aktualną sytuację epidemiologiczną w naszym kraju dotyczącą najczęściej występujących czynników etiologicznych i ich lekowrażliwości.

1. REKOMENDACJE - PODSUMOWANIE

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 znajdzie Czytelnik w dalszych rozdziałach rekomendacji - oznaczone odpowiednimi odnośnikami.

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

Rekomendacja 1

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

Rekomendacja 2

W celu podjęcia decyzji o włączeniu antybiotyku w OZGM, zalecane jest stosowanie skali punktowej opartej na wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym [AII].

Ocena kliniczna umożliwia rozpoznanie zakażenia wirusowego gardła i migdałków [AII].

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

Rekomendacja 3

Zapalenie gardła i migdałków o etiologii paciorkowcowej rozpoznaje się na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [AII].

U chorych na ostre zapalenie gardła i migdałków 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 w skali GORĄCZKA/BÓL [AII].

Brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzany wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII].

Brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinien zostać potwierdzony posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].

W przypadku podejrzenia bakteryjnej etiologii innej niż *S. pyogenes* należy zlecić badanie posiewu wymazu z gardła w kierunku bakterii beztlenowych [DII]

Rekomendacja 4

W leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2-3 mln j.m./dobę podawaną w 2 dawkach podzielonych co 12 godz. przez 10 dni [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 000-100 000 j.m./kg/dobę, podawaną w 2 lub 3 dawkach podzielonych co 8 - 12 godz. przez 10 dni lub 50 mg/kg/dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych co 8 – 12 godz. [AI].

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków 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 i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30 mg/kg.

Możliwe jest podawanie w dawce podzielonej co 12 godz.

Rekomendacja 6

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

Ze względu na trudną do przewidzenia antybiotykowrażliwość, zastosowanie makrolidu w paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków powinno być poprzedzone wymazem z gardła z posiewem i antybiogramem w kierunku makrolidów [BII].

Oporność na erytromycynę oznacza zawsze oporność na klarytromycynę i azytromycynę.

Makrolidy w ostrym zapaleniu gardła lub migdałków należy stosować w następujący sposób:

- klarytromycynę u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 7,5 mg/kg co 12 godz. przez 10 dni;
- azytromycynę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg/dobę przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni; u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg pierwszego dnia 500 mg, a od drugiego do piątego po 250 mg.

Rekomendacja 7

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

- nawrót spowodowany nieskutecznym leczeniem penicyliną u nosiciela *Streptococcus pyogenes*: cefadroksyl przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30 mg/kg [AII];
- nawrót bez zidentyfikowanej przyczyny: klindamycyna: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 300 mg co 8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 20-30 mg/kg/dobę w 3 dawkach przez 10 dni [BI].

Rekomendacja 8

Tonsillektomia może być rozważana jako forma leczenia u chorych z nawracającym zapaleniem migdałków podniebiennych spełniającym następujące kryteria:

7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat lub 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat przy stwierdzeniu podczas epizodów jednego z następujących objawów:

- 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 tych przypadkach korzyści z tonsillektomii prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi i kosztami związanymi z wykonaniem tego zabiegu.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Rekomendacja 1

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 ustalane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych (ból ucha, objawy kataralne) oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian (zaczerwienienie, uwypuklenie błony bębenkowej, treść ropna za błoną) wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].

Rekomendacja 2

Leczenie przeciwbólowe, ibuprofen lub paracetamol, powinno być zastosowane we wszystkich przypadkach ostrego zapalenia ucha przebiegającego z dolegliwościami bólowymi [AII].

Ibuprofen, jeśli tylko brak jest przeciwwskazań, powinien być zastosowany jako pierwszy [CI].

W szczególnie nasilonym bólu i bardzo wysokiej gorączce można zastosować metamizol [BII].

W szczególnie nasilonym bólu można do analgetyku dodać u dorosłych słaby opioid [AII].

Brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych, a także leków obkurczających naczynia, antyhistaminowych, jak również steroidów [DIII].

Są dane wskazujące na skuteczność miejscowo działających leków przeciwbólowych u dzieci, zwłaszcza między 2 a 5 r.ż. [CI].

Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane:

- u dzieci poniżej 6 m.ż. [BIII],
- u dzieci z wysoką gorączką (>39°C), znacznie nasilonymi dolegliwościami bólowymi i wymiotami [BI],
- u dzieci poniżej 2 r.ż. z obustronnym zapaleniem ucha środkowego [BI],
- u chorych z wyciekami z ucha [BI],
- u dzieci z wadami twarzoczaszki, zespołem Downa, zaburzeniami odporności i nawracającymi zapaleniami ucha [BIII].

U dzieci <2 r.ż. z jednostronnym zapaleniem ucha z umiarkowanymi objawami należy wspólnie z rodzicami podjąć decyzję o wstrzymaniu się z interwencją lub natychmiastowym wdrożeniem antybiotykoterapii [BI].

W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest wstrzymanie się z podaniem antybiotyku przez 48-72 godz. i jednoczesne zastosowanie leczenia przeciwzapalnego i przeciwbólowego i ewentualne jego zlecenie w razie braku poprawy [BI].

Rekomendacja 4

Amoksycylina jest antybiotykiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego [AII].

Amoksycylina powinna być podawana:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1500-2000 mg co 12 godz.;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godz.

Czas leczenia niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego można skrócić do 5 dni u dorosłych i dzieci >2 r.ż, natomiast u dzieci <2 r.ż. powinien wynosić 10 dni [BII].

Rekomendacja 5

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

- aksetyl cefuroksymu u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2 x 500 mg przez 5 dni, u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 30 mg/kg/dobę podawanej doustnie w dwóch dawkach podzielonych przez 5 dni, a u dzieci <2 r.ż. przez 10 dni nie przekraczając dawki 500 mg/dobę [BI]; a w cięższych przypadkach:
- ceftriaksion u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 x 1-2 g dożylnie lub domięśniowo, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni podawany dożylnie lub domięśniowo [AII].

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

- klarytromycyny przez 10 dni: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 15-20 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych [BII].

Azytromycyna nie powinna być stosowana w leczeniu OZUŚ [EI].

Rekomendacja 6

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

- amoksylicyny z klawulanianem przez 10 dni tak, aby dawka amoksylicyny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynosiła 2 x 1500-2000 mg, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych [BIII];
- ceftriaksionu podawanego dożylnie u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 x 1-2 g, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 mg/kg/dobę jeden raz na dobę przez minimum 3 dni [AII].

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Rekomendacja 1

Rozpoznanie OZNZ ustala się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [AII].

Bakteryjne OZNZ należy rozpoznać przy obecności przynajmniej trzech z następujących objawów:

- ropny wyciek z nosa (głównie jednostronny) lub ropna wydzielina w przewodach nosowych,
- silny ból miejscowy (z przewagą jednej strony),
- gorączka (>39°C), podwyższone OB/CRP,
- nasilenie się objawów po początkowym łagodniejszym okresie choroby [BII].

Rekomendacja 2

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

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

Rekomendacja 3

W fazie wirusowego OZNZ można stosować NLPZ, paracetamol, a także przeciwkaszlowo antyhistaminiki w kombinacji z pseudoefedryną [CII].

W fazie powirusowego OZNZ można stosować sekretolityczne leki ziołowe [BII].

W fazie powirusowego OZNZ zaleca się krótkotrwałą glikokortykosteroidoterapię donosową [AI].

W bakteryjnym OZNZ glikokortykosteroidy donosowe zaleca się jako uzupełnienie antybiotykoterapii ogólnej [AI].

Rekomendacja 4

Stosowanie antybiotyku może być zalecane jedynie w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przy braku poprawy klinicznej oraz w przypadku zapalenia powikłanego [AII].

Rekomendacja 5

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

Zaleca się stosownie amoksycyliny przez 10 dni w wysokich dawkach:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1500-2000 mg co 12 godz.;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BIII].

Rekomendacja 6

W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia jam nosowych i zatok przynosowych należy stosować:

- amoksycylinę z klawulanianem, w szczególności, gdy uprzednie leczenie amoksycyliną było nieskuteczne, tak aby dawka amoksycyliny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynosiła 1500-2000 mg co 12 godz. przez 10 dni, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BII];
- w przypadku reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny:
 - cefuroksym aksetylu: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2 x 500 mg/dobę, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni nie przekraczając w pojedynczej dawce 500 mg [BIII];
 - w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe zalecane jest stosowanie:
 - klarytromycyny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BIII];
 - moksyfloksacyny 1 raz 400 mg/dobę lub lewofloksacyny 1 raz 500 mg/dobę u dorosłych przez 5-10 dni [BII].

Ostre podgłośniowe zapalenie krtani

Rekomendacja

Podgłośniowe zapalenie krtani rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i badania pomocnicze nie są z reguły konieczne [AI].

Udokumentowanym naukowo sposobem postępowania w większości przypadków krupu jest:

- doustna lub domięśniowa jednorazowa podaż deksametazonu w dawce 0,15-0,6 mg/kg (maks. 8 mg) [AI],
- alternatywą jest jednorazowa dawka 2 mg budezonidu w nebulizacji [AI],
- w cięższych przypadkach można też podać lub w celu uzyskania szybszego efektu niż po glikokortykoidach jeszcze przed ich podażą adrenalinę 0,1% w dawce 0,5 ml/kg (maks. 5 ml) [AIII].

Nie ma żadnego uzasadnienia do antybiotykoterapii w podgłośniowym zapaleniu krtani [AIII].

Zastosowanie leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego

Rekomendacja 1

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

- w odbytnicy u dzieci do 3 r.ż.;
- w uchu u dzieci między 3-5 r.ż.;
- w jamie ustnej u dzieci powyżej 5 r.ż..

Rekomendacja 2

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

Ibuprofen jako lek przeciwzapalny i silniejszy powinien być zastosowany jako pierwszy [CIII].

W bardzo nasilonym bólu możemy zastosować kombinację ibuprofenu z paracetamolem lub dodać lek z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej [CII].

Rekomendacja 3

Zaleca się stosowanie ibuprofenu lub/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 i paracetamolu w formie doustnej lub doodbytniczej [CII].

Gdy wysokiej gorączce towarzyszą inne silne objawy zapalenia (ból, obrzęk, przekrwienie, wysięk), w pierwszym rzucie zaleca się stosowanie ibuprofenu [BII].

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

Zamiast łączenia ibuprofenu z paracetamolem można sięgnąć po metamizol.

Rekomendacja 4

Stosowanie metod fizycznego oziębienia organizmu z użyciem chłodnych okładów może być zalecane jedynie 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].

W kaszlu towarzyszącym zakażeniom górnych dróg oddechowych lekiem o udokumentowanej aktywności jest lewodropropizyna oraz miód.

Leki OTC na tzw. przeziębienie zawierające antyhistaminiki, pseudoefedrynę, dekstrometorfan itp. nie powinny być stosowane u dzieci ew. <6 r.ż. [AII].

Profilaktyka zakażeń górnych dróg oddechowych

Rekomendacja 1

Profilaktyczne podawanie oseltamiwiru jest zalecane u osób dorosłych 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].

Oseltamiwir stosuje się profilaktycznie przez 10 dni w dawkach:

- u osób dorosłych i dzieci o masie powyżej 40 kg: 1 x 75 mg/dobę.

Osetamiwir nie jest zarejestrowany u dzieci <1 r.ż. do stosowania profilaktycznego.

Rekomendacja 2

Leczenie zakażenia wirusem grypy oseltamiwirem należy zastosować u:

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

Oseltamiwir stosuje się terapeutycznie przez 5 dni:

- u osób dorosłych i dzieci ważących powyżej 40 kg: 2 x 75 mg na dobę,
- u dzieci 1–12 lat, w zależności od masy ciała:

10–15 kg mc. – 30 mg 2 x/d,

>15–23 kg mc. – 45 mg 2 x/d,

>23–40 kg mc. – 60 mg 2 x/d,

urodzone o czasie niemowlęta w wieku 0–12 mies. 3 mg/kg mc. 2 x/d.

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

UWAGA: profilaktyczne podawanie inhibitorów neuraminidazy nie powinno zastępować szczepień przeciwko grypie!

2. WPROWADZENIE

W ciągu ostatniego dziesięciolecia problem antybiotykooporności drobnoustrojów stał się istotnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Jedną z głównych przyczyn jego narastania jest nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków, zarówno w medycynie, jak i poza nią a szczególnie często w wirusowych zakażeniach układu oddechowego.

Raport Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2022 wskazuje, że zjawisko antybiotykooporności stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego na świecie, a wiek XXI może stać się wiekiem postantybiotykowym, w którym nawet banalne zakażenia mogą stać się śmiertelnymi [1]. Takie ostrzeżenie wydała także Komisja Europejska, a także szereg rządów i to nie tylko najbardziej rozwiniętych krajów świata.

Istnieje więc pilna potrzeba lokalnego i globalnego przeciwdziałania zjawisku narastającej oporności, któremu ma służyć m.in. racjonalizacja antybiotykoterapii, której jednym z elementów jest opracowywanie i publikowanie rekomendacji opartych na medycynie faktów (ang. *EBM, Evidence Based Medicine*) i obejmujących rozpoznawanie, diagnostykę i profilaktykę zakażeń. Obecne wydanie rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego stanowi aktualizację rekomendacji opracowanych w r. 2016 przez zespół specjalistów w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (www.antybiotyki.edu.pl). Rekomendacje powstały zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami tworzenia wytycznych opierającymi się na projekcie AGREE (ang. *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) [2].

Wszystkie zalecenia wsparte zostały kategoryzacją, która wynika z analizy wyników badań opracowanych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. Postępowanie zgodne z EBM jest rozumiane jako podejmowanie decyzji dotyczących opieki nad pacjentem na podstawie aktualnych dowodów naukowych [3, 4, 5]. 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 polscy specjaliści z różnych dziedzin nauk medycznych. Rekomendacje są przeznaczone dla lekarzy wszystkich specjalności, ale przede wszystkim lekarzy rodzinnych, pediatrów, internistów, pneumonologów i laryngologów.

Piśmiennictwo

1. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report WHO 2022.
2. 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.
3. Elldort G., Cook D., Lee J. et al.: Evidence – based disease management. *JAMA* 1997; 278: 1687-92.
4. Cackett D., Rosenberg W., Gray J., et al.: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-2.
5. Wright A. L., Zammuto R. F., Liesch P. W. at al.: Evidence-based management in practice: opening up the decision process, decision-maker and context. *British Journal of Management* 2016; 27: 161-78.

3. ZASADY OGÓLNE

Zasady racjonalnej antybiotykoterapii zakażeń dróg oddechowych zostały przedstawione w kilku ważnych dokumentach. Już 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 [1-4]. Najnowsze zalecenia dotyczące omawianych zagadnień zaktualizowane zostały w 2013 r. przez *American Academy of Pediatrics* [5] oraz w 2022 r. przez *American Academy of Family Physicians* [48]. Zasady leczenia przeciwdrobnoustrojowego przedstawione są w corocznym wydaniu interny Szczeklika.

Bardzo ważnym drogowskazem w tworzeniu wytycznych dotyczących zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych było powstanie w roku 2001 europejskiej grupy roboczej mającej za zadanie wypracowanie zaleceń dotyczących zapobiegania lekooporności i przepisywania leków w zakażeniach dróg oddechowych oraz szereg późniejszych zaleceń zarówno europejskich jak i amerykańskich [6-10]. Za najważniejszą zasadę uznano stosowanie antybiotyków tylko w bakteryjnych zakażeniach 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 [11, 12, 13].

Kliniczne rozpoznanie ostrego zakażenia układu oddechowego opiera się 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 z dużym prawdopodobieństwem pozwala na wybór skutecznego leku.

3.1. Podstawowe definicje użyte w rekomendacjach

Skuteczność leku – zdolność do wyleczenia, definiowana jako ustąpienie objawów chorobowych oraz do pełnej eradykacji drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Skuteczność leku przeciwbakteryjnego zależy od jego aktywności wobec czynnika zakaźającego, zastosowanej dawki oraz właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a zwłaszcza zdolności do wytworzenia wystarczającego stężenia w ognisku zakażenia [11, 12].

Bezpieczeństwo leku – nie powinien on powodować poważnych zagrożeń dla chorego, przede wszystkim 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 zbyt niskich stężeń antybiotyku, wreszcie częste stosowanie leków o znacznej łatwości pobudzania 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 przy ustaleniu 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 większości 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 jest podobnie skuteczna jak forma dożylna, o ile nie stwierdza się schorzeń utrudniających wchłanianie leku.

Terapia skojarzona – polega na stosowaniu co najmniej 2 leków przeciwdrobnoustrojowych o różnych mechanizmach działania, w celu zwiększenia szansy na wyleczenie zakażenia w wyniku zwiększenia zakresu działania lub zmniejszenia ryzyka selekcji szczepów opornych.

Terapia deeskalacyjna – polega na zastosowaniu w początkowej fazie leczenia empirycznego antybiotyków o szerokim zakresie działania (często leczenia skojarzonego), a po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych i antybiogramu – na zastąpieniu leku preparatem o najwęższym zakresie działania, ale o dobrej aktywności wobec wyizolowanego drobnoustroju. Leczenie deeskalacyjne stosuje się przede wszystkim w szpitalu.

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

Makrolid aktywny wobec *Haemophilus influenzae* - żaden z makrolidów nie wykazuje wystarczającej aktywności. Drobnoustrój ten może być jedynie zakwalifikowany jako średniowrażliwy na azytromycynę i klarytromycynę.

Oporność 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 niemożliwością wnikięcia 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 eksperymentalnej, 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 rozpoznawania i terapii zakażeń układu oddechowego. Zalecenia wsparte są systematycznym przeglądem publikacji, których wyniki w sposób wiarygodny uzasadniają podjęcie decyzji [14]. Uwzględniono również wyniki metaanaliz oraz zalecenia towarzystw naukowych, które opracowały rekomendacje wprowadzając tzw. kategoryzację zaleceń według ich siły oraz jakości dowodów.

Walorem „Rekomendacji 2025” jest oparcie ich nie tylko na systematycznym przeglądzie wyników badań zgodnych z EBM, ale fakt, że wynikają również z polskich danych epidemiologicznych pochodzących przede wszystkim z badań wielośrodkowych prowadzonych przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN (www.koroun.nil.gov.pl) oraz Krajowy Ośrodek ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (www.korld.nil.gov.pl).

To uzasadnia pewne różnice między „Rekomendacjami 2025” 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.

Kategoryzacja rekomendacji wg ich siły i jakości dowodów wspierających została oparta na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ang. *Infectious Diseases Society of America*) [15] i Publiczna Służba Zdrowia Stanów Zjednoczonych (ang. *United States Public Health Service*) [16].

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 [16]. Siła zaleceń oznacza skuteczność, z jaką stosowanie danego zalecenia może korzystnie wpłynąć na poprawę opieki nad pacjentem.

Tabela I. Kategoryzacja rekomendacji [15].

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 kontrolowanego
	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie 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 [17]. Zakażenia te występują z różną częstością w zależności od wieku oraz współwystępowania czynników ryzyka. Wśród noworodków i niemowląt zakażenie układu oddechowego występuje zazwyczaj jako krwio pochodne zapalenie płuc lub powikłanie w przebiegu zespołu zaburzeń odporności, wady serca oraz refluksu 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 obturacyjna choroba płuc, niewydolność układu krążenia, upośledzenie odporności w wyniku naturalnego starzenia się układu odpornościowego, 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. Szczegółowe informacje dotyczące etiologii zawarte są w poszczególnych rozdziałach Rekomendacji.

Zakażenia wirusowe uszkadzając 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, a w ostatnim czasie potwierdzono ich istotny udział w ostrym zapaleniu ucha środkowego i zatok [rozdziały dotyczące poszczególnych jednostek chorobowych]. 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, 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 obronnego błony śluzowej dróg oddechowych. Ostatnio coraz większą rolę przypisuje się metapenumowirusom.

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 pełen wynik (identyfikacja plus antybiogram) nie powinien zazwyczaj przekraczać 48 godz. klasycznymi metodami a przy zastosowaniu nowoczesnej diagnostyki molekularnej może ulec skróceniu do kilku godzin. Do grupy tej, aczkolwiek występują rzadziej jako czynnik etiologiczny pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego, należą także pałeczki Gram-ujemne (np. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*) oraz *Staphylococcus aureus* i bakterie beztlenowe. W diagnostyce coraz szersze zastosowanie znajdują metody molekularne (np. PCR), które pozwalają na uzyskanie wyniku w kilka godzin. Dotyczą one głównie osób z chorobami powodującymi upośledzenie mechanizmów obronnych. Szczegóły dotyczące diagnostyki mikrobiologicznej zawiera rozdział 10 niniejszych Rekomendacji.

Drobnoustroje, takie jak *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* mogą również wchodzić w skład mikrobioty 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. może być nosicielami *M. catarrhalis*, a blisko 30% *H. influenzae* [18-21, 27, 32]. Bezobjawowe nosicielstwo nawet potencjalnie patogennych drobnoustrojów jest szczególnie częste u dzieci poniżej 4-6 r. ż. z powodu ich łatwości rozprzestrzeniania w środowisku (żłobki, przedszkola, szkoły). Tego typu nosicielstwo nie wymaga leczenia antybiotykami.

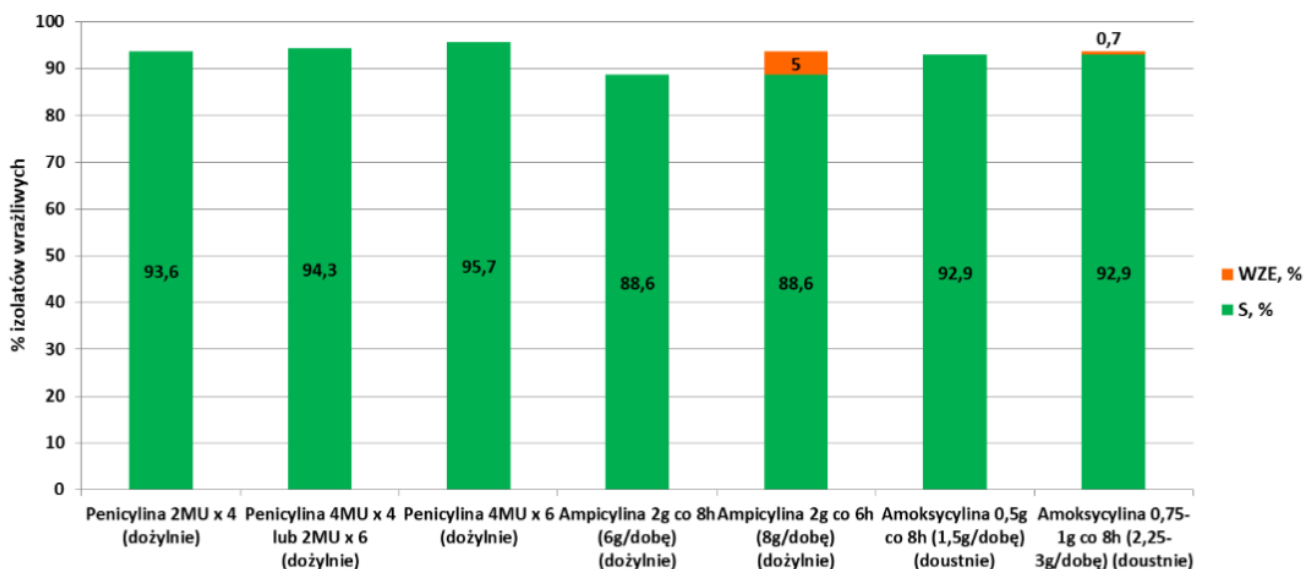
3.4. Lekooporność najważniejszych patogenów układu oddechowego w Polsce

Źródła informacji o oporności drobnoustrojów w Polsce są z roku na rok coraz bogatsze. Powołany przez Ministra Zdrowia w 1997 r. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Bakterii (KORDL), Krajowy Ośrodek ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN (KOROUN), prowadzący Projekt Alexander i jego kontynuację, RespiNet oraz dane publikowane z innych ośrodków w Polsce dostarczyły informacji, które pozwoliły na sformułowanie wytycznych leczenia zakażeń układu oddechowego (1997 r., 2010 r. i 2016). Wyniki tych badań są regularnie publikowane w fachowej prasie krajowej i zagranicznej [23, 24, 31]. Oporność na leki przeciwbakteryjne jest uwarunkowana różnymi mechanizmami i ulega stałym zmianom, między innymi w następstwie powszechnego stosowania antybiotyków. Zmiany w bakteryjnych czynnikach etiologicznych wywołwane są wzrostem liczby pacjentów z grup ryzyka, częstszym wykonywaniem inwazyjnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych oraz rozprzestrzenianiem się drobnoustrojów wielolekoopornych.

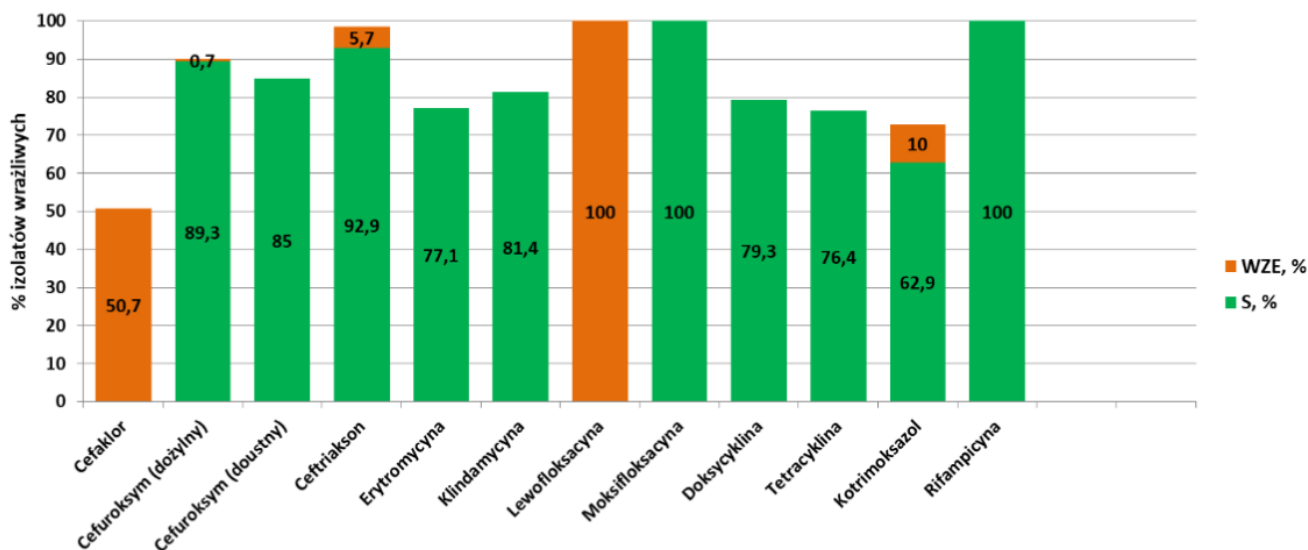
Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego. Najbardziej niepokojącym zjawiskiem dla skutecznej terapii zakażeń pneumokokowych było pojawienie się szczepów o obniżonej wrażliwości na penicylinę (PNSP - ang. *Penicillin non Susceptible Pneumococci*), która była lekiem z wyboru w leczeniu tych zakażeń [27]. 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), i chloramfenikol oraz, co jest szczególnie niepokojące, na cefalosporyny III generacji [22, 24, 25]. Skala zjawiska jest zróżnicowana geograficznie i waha się dla izolatów inwazyjnych od kilku procent w Skandynawii, Holandii i Niemczech do kilkudziesięciu w Hiszpanii, Rumunii, Francji i na Węgrzech (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>). Dzięki monitorowaniu zakażeń przez KOROUN (www.koroun.nil.gov.pl), mamy w Polsce dane na temat wrażliwości *S. pneumoniae* na antybiotyki i to zarówno izolowanych z zakażeń inwazyjnych jak i z zakażeń dolnych dróg oddechowych [24]. Dane na temat izolatów nieinwazyjnych z zdo z projektu RespoiNet mamy jedynie do 2023 r. (www.koroun.nil.gov.pl). Natomiast etiologia i lekowrażliwość inwazyjnych zakażeń bakteryjnych jest dostarczana regularnie w rocznych raportach. W Polsce obserwujemy wysoką wrażliwość na penicylinę i aminopenicyliny pneumokoków izolowanych z dróg oddechowych pod warunkiem stosowania wysokich dawek ampicyliny (pozajelitowo) i amoksycyliny (doustnie) (Ryc. 1). Natomiast wykazują one znaczną oporność na makrolidy (23%), linkozamidy, kotrimoksazol (27%) i tetracykliny (24%) (Ryc. 2). Ze względu na oporność przekraczającą 20% izolatów, leki te nie powinny być stosowane w leczeniu empirycznym zakażeń, w których czynnikiem etiologicznym może być z dużym prawdopodobieństwem pneumokok. Musimy pamiętać, że mechanizm oporności, który obserwujemy w Polsce (modyfikacja miejsca wiązania makrolidów w rybosomie) powoduje, że brak wrażliwości na erytromycynę (antybiotyk stosowany do oznaczania wrażliwości *in vitro*) oznacza oporność na wszystkie makrolidy, w tym azalidy (azytromycyna). Potwierdzone to zostało

także w KOROUN wynikami oznaczania lekowrażliwości in vitro. W przypadku penicyliny wrażliwość pneumokoków nawet przy niskich dawkach wynosi ponad 90% ale zwiększenie dawki powoduje wyższy procent szczepów wrażliwych. Podobne wyniki obserwuje się dla amoksycyliny (Ryc. 1). Wykazano, że podawanie niskich dawek beta-laktamów sprzyja powstawaniu i szerzeniu się pneumokoków o obniżonej wrażliwości na te leki [26]. Ze względu na znaczenie dawki amoksycyliny dla skuteczności leczenia zakażeń o etiologii *S. pneumoniae*, Rekomendacje 2025 zalecają podawanie wysokich dawek tego antybiotyku.



Ryc. 1. Odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych na antybiotyki β -laktamowe w Polsce, 2023 ($n=140$) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (www.koroun.nil.gov.pl) [S - wrażliwe, WZE – wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji].

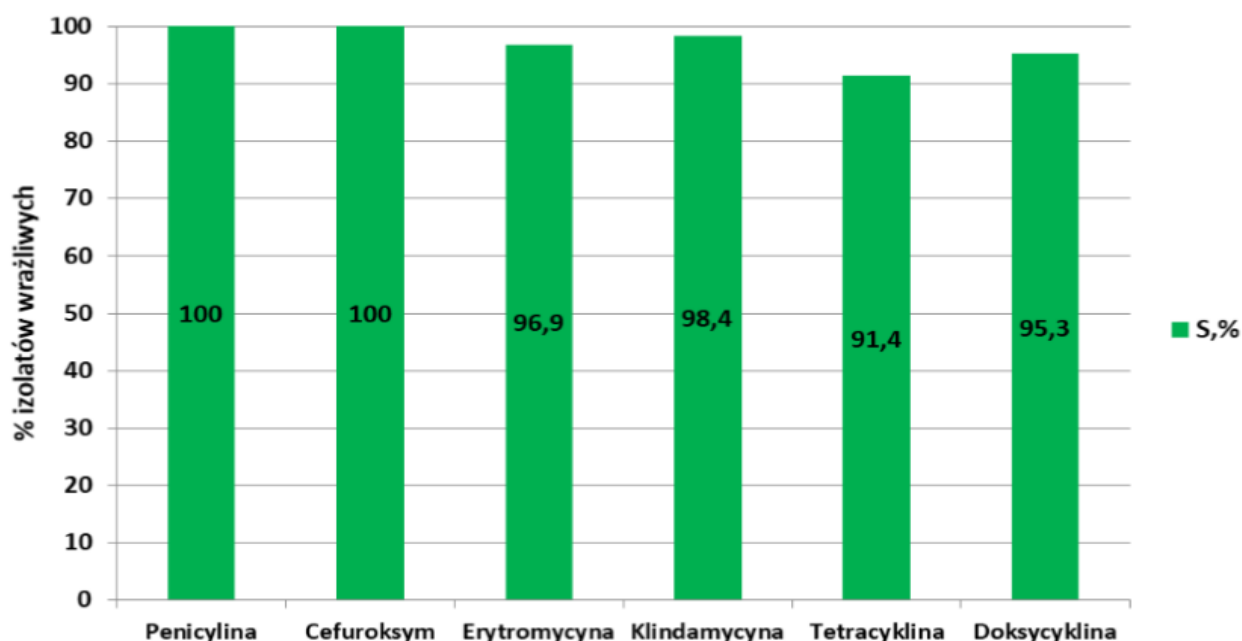


Ryc. 2. Odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych na wybrane leki nie - β -laktamowe w Polsce, 2023 ($n=140$) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (www.koroun.nil.gov.pl) [S - wrażliwe, WZE – wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji].

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 leczenia [28, 29].

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 MLS_B [30, 31]. Może on 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-członowe makrolidy (erytro-, klarytro-, roksytro- i azytromycyna), przy zachowanej wrażliwości na makrolidy 16-członowe (np. spiramycynę) oraz klindamycynę [30, 31]. W 2015 r. w Polsce około 3% szczepów *S. pyogenes* wykazywało oporność na makrolidy i niewiele wyższy procent na tetracykliny Ryc. 3. Paciorkowce grupy A nie są wrażliwe na kotrimoksazol (oporność naturalna na trimetoprim), co wyklucza ten lek z terapii empirycznej zapalenia gardła lub migdałków.



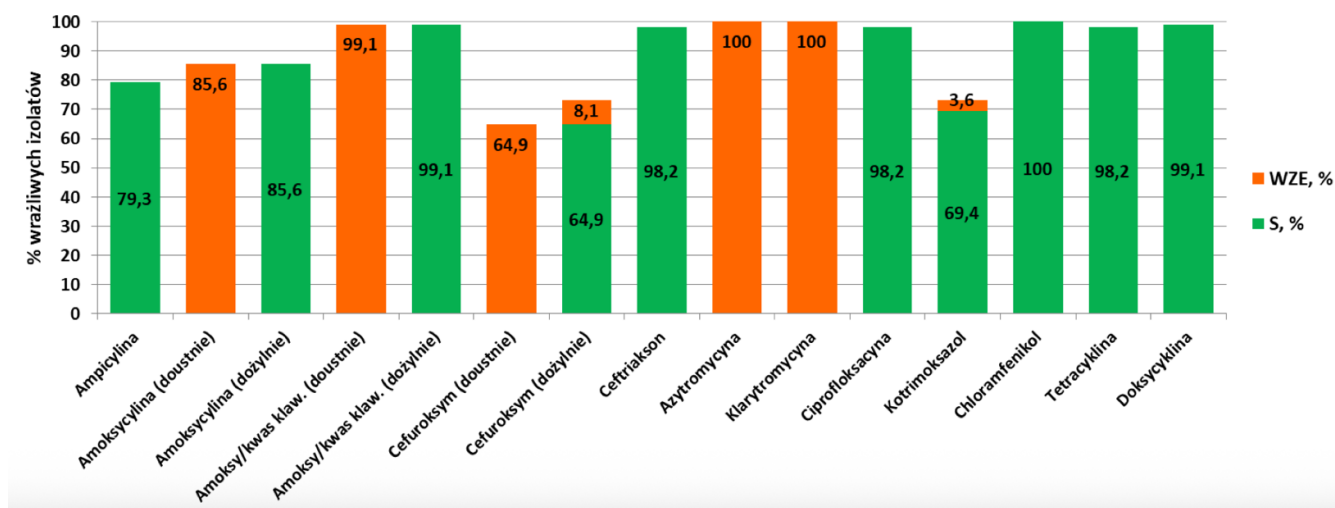
Ryc. 3. Odsetek szczepów *Streptococcus pyogenes* wrażliwych na wybrane leki przeciwbakteryjne w Polsce, 2023 (n=128) izolowanych z wymazu z migdałków podniebiennych (www.koroun.nil.gov.pl)

Haemophilus influenzae

H. influenzae jest drugą co do częstości przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego i ostrego zapalenia jam nosowych i zatok przynosowych oraz najczęstszą przyczyną zaostrzeń POChP. Wywołuje także zapalenie płuc. W krajach, które do kalendarza szczepień nie wprowadziły 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 nągłośni wywoływane przez Hib. W Polsce dzięki powszechnym szczepieniom nie izoluje się szczepów o tym serotypie. Głównym mechanizmem oporności u *H. influenzae* jest wytwarzanie beta-laktamazy hydrolizującej naturalne penicyliny, amino- i ureidopenicyliny. W Polsce odsetek szczepów wytwarzających beta-laktamazy wśród pozaszpitalnych izolatów wynosił w r. 2023 20,7% i znacząco wzrósł w porównaniu z poprzednimi latami, natomiast oporność na aksetyl ceforuksymu aż 35,1%. Pałeczki *H. influenzae* są powszechnie wrażliwe na penicyliny z inhibitorami beta-laktamazy oraz cefalosporyny II i III generacji. Prawie wszystkie izolowane w Polsce szczepy *H. influenzae* były wrażliwe na fluorochinolony (98,2%) [23, www.koroun.nil.gov.pl].

Od kilku lat obserwuje się pojawienie szczepów *H. influenzae* z nowym mechanizmem oporności na beta-laktamy – szczepy odporne na ampicylinę 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. Szczepy obecne w Polsce wykazują niski poziom oporności związany z tym mechanizmem. Ich znaczenie kliniczne wymaga dalszej obserwacji [23].

Wprowadzenie nowych zasad interpretacji wrażliwości *in vitro* przez EUCAST na podstawie danych farmakologiczno-klinicznych spowodowało zmianę kategoryzacji wrażliwości szczepów *H. influenzae* na makrolidy. Ze względu na brak korelacji między wynikami oznaczania lekowrażliwości na makrolidy *in vitro* (antybiogram) a odpowiedzią kliniczną uznano dla bezpieczeństwa pacjentów, że nie ma izolatów *H. influenzae* wrażliwych na makrolidy. W niniejszej pracy wszystkie izotypy *H. influenzae* znalazły się w kategorii średniowrażliwych, ale dotyczy to wyłącznie aztromycyny i klarytomycyny. Wobec pozostałych makrolidów *H. influenzae* wykazuje kliniczną oporność. Wysoki odsetek szczepów opornych na kotrimoksazol (> 40% w 2014 r. i 27% w 2023 r.) wyklucza ten lek z terapii empirycznej [www.koroun.nil.gov.pl]. *H. influenzae* jest jednak w wysokim odsetku wrażliwy na tetracykliny [www.korid.nil.gov.pl].



Ryc. 4. Odsetek szczepów *Hemophilus influenzae* wrażliwych na wybrane leki przeciwbakteryjne w Polsce, 2023 (n=111) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (www.koroun.nil.gov.pl) [S - wrażliwe, WZE – wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji].

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis jest przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia jam nosowych i zatok oraz 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).

Staphylococcus aureus

Gronkowce nie są częstą przyczyną ostrego pozaszpitalnego zakażenia 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 [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, amoksylicyna, 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 izoksazolilowe (na polskim rynku

dostępna jest kloksacylina i oksacylina), 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 metycylinę jest często określany skrótem MSSA (ang. *Methicillin Susceptible Staphylococcus Aureus*) w odróżnieniu od izolatów opornych na metycylinę tzw. MRSA (ang. *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*). Wśród szczepów MRSA wyróżniamy obecnie trzy subpopulacje. Są to HA-MRSA (ang. *Hospital-Associated MRSA*) [35], CA-MRSA (ang. *Community-Associated MRSA*) [34, 35] oraz LA-MRSA (ang. *Livestock-Associated MRSA*) [36]. Szczepy MRSA są z definicji odporne na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, z wyjątkiem ostatnio wprowadzonych cefalosporyn V generacji, ceftaroliny i ceftobiprolu. Co do pozostałych antybiotyków istnieją różnice we wrażliwości między populacjami. Zarówno HA-MRSA jak i LA-MRSA są zazwyczaj odporne na tetracykliny, makrolidy, klindamycynę, kotrimoksazol, kwas fusydowy i aminoglikozydy; natomiast CA-MRSA pozostają zazwyczaj na nie wrażliwe. Warto więc wykonywać antybiogram. CA-MRSA są najczęściej odpowiedzialne za zakażenia skóry i tkanki podskórnej, a także za martwicze zapalenie płuc, najprawdopodobniej w wyniku działania m.in. wytwarzanej przez nie leukocydyny Panton-Valentine. W Polsce opisano występowanie szczepów CA-MRSA [34].

Szczepy MRSA wykazują wrażliwość na glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina) oraz wprowadzone ostatnio do leczenia tedizolid, daptomycynę, tigeceklinę, dalbawancynę i oritawancynę. Występują także szczepy *S. aureus* o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę tzw. hVISA (heterogeniczne) i VISA (pośrednio odporne) a ich identyfikacja w laboratorium jest bardzo trudna i nie wykonuje się jej rutynowo. Szczepy te mogą być przyczyną niepowodzeń terapeutycznych wankomycyną. Pojawiły się także szczepy, o pełnej oporności na wankomycynę (VRSA – ang. *Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus*) w wyniku pozyskania transpozonu niosącego oporność na ten lek (*vanA*) od *E. faecalis* początkowo w USA, a następnie w innych krajach. Są to sytuacje ciągle bardzo rzadkie.

3.5. Ogólne zasady postępowania z chorym na zakażenie układu oddechowego

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

1. Rozpoznanie zakażenia

W przypadku zakażeń górnego odcinka układu oddechowego rozpoznanie może być postawione wyłącznie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego bez wykonywania ogólnych badań laboratoryjnych. 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 (szczegóły zawarte w II cz. Rekomendacji, w przygotowaniu).

2. Wdrożenie diagnostyki różnicowej zakażenia wirusowego i bakteryjnego

W zdecydowanej większości przypadków zakażenia górnych dróg oddechowych od 4 m.ż. do 4 r.ż. 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 zebrano w tabeli III.

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

4. Wybór antybiotyku

Decyzję o wyborze leku opiera się na następujących danych:

- znajomość drobnoustrojów stanowiących potencjalną etiologię zakażenia i ich lekowrażliwość,
- ciężkość zakażenia,
- możliwość przyjmowania leków doustnie,
- uczulenie na antybiotyki w wywiadzie,

- wydolność nerek i wątroby,
- uprzednio stosowane antybiotyki.

Tabela II. Objawy i odchylenia na podstawie, których stwierdzane jest zakażenie górnych dróg oddechowych.

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 nagły wyciek z ucha obraz otoskopowy	nie są potrzebne
Ostre zapalenie jam nosowych i zatok przynosowych	ból głowy, twarzą, obrzęk twarzy zatkanie nosa wyciek lub zaleganie ropy w nosie upośledzenie węchu gorączka	rutynowo nie są potrzebne (w niektórych przypadkach tomografia komputerowa zatok)

Tabela III. Diagnostyka różnicowa zakażeń wirusowych i bakteryjnych.

Zakażenie	Objawy sugerujące etiologię wirusową	Odchylenia sugerujące etiologię bakteryjną	Badania dodatkowe
Ostre zapalenia gardła	katar, kaszel	niewystępowanie kaszlu i kataru powiększone węzły chłonne szyjne przednie	szybki test na antygen Strep A, wymaz z gardła
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 jam nosowych i zatok przynosowych	czas trwania objawów nieżytu nosogardła < 7 dni	nieustępowanie objawów nieżytu nosogardła w ciągu 10 dni pogorszenie objawów w ciągu 5-7 dni ból i obrzęk twarzy	rutynowo nie są potrzebne

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 jam nosowych i zatok przynosowych	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe

Ostre zapalenie ucha środkowego	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe; powinno być wykonane, gdy stwierdzony jest wyciek z ucha
---------------------------------	---

Piśmiennictwo

1. Dowell S., Marcy M., Phillips W.: Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101: S163-5.
2. Rosenstein N., Phillips W., Gerber M., et al.: The common cold: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101: S181-4.
3. Dowell S., Marcy M., Phillips W.: Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101: S165-71.
4. Schwartz B., Marcy S., Phillips W.: Pharyngitis: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:S171-4.
5. Hersh A.L., Jackson M.A., Hicks L.A.; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 2013;132:1146-54.
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 an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrobiol Chemother* 2001; 47:129-40.
8. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1-28.
9. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et. al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:1-24.
10. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A.; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016; 164:425-34
11. Craig W., Andes D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:255-9.
12. Hryniewicz W. Zasady leczenia przeciwdrobnoustrojowego. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2025; 2237-57.
13. Eliopoulos G.M., Moellering R.C. Principles of anti-infective therapy, w: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of infectious diseases, 10th; 2025.
14. Gross P., Barrett T., Dellinger E., et al.: Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994; 18:121.
15. Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004; 328:1-8.
16. Shapiro D.J., Hicks L.A., Pavia A.T., Hersh A.L. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:234-40
17. Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R., et. al.: Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family setting. *Clin Infect Dis* 2004;38:632-9.
18. 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;42:2126-9.
19. Devine V.T., Jefferies J.M., Clarke S.C., Faust S.N. Nasopharyngeal Bacterial Carriage in the Conjugate Vaccine Era with a Focus on Pneumococci. *J Immunol Res.* 2015;2015:394368.
20. Adegbola R.A., DeAntonio R., Hill P.C., Roca A., Usuf E., Hoet B., Greenwood B.M. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e103293.

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 Agent* 2004;23:39-43.
22. Kiedrowska M., Kuch A., Żabicka D., Waśko I., Ronkiewicz P., Wasiak K., Bojarska K., Hryniewicz W., Skoczyńska A., .. β -lactam resistance among *Haemophilus influenzae* isolated in Poland. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;11:161-64
23. Skoczyńska A., Kuch A., Sadowy E., Waśko I., Markowska M., Ronkiewicz P., Matynia B., Bojarska A., Wasiak K., Gołębiowska A., van der Linden M., Hryniewicz W.; Participants of a laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). Recent trends in epidemiology of invasive pneumococcal disease in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:779-87.
24. Zielnik-Jurkiewicz B., Bielicka A.: Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media treatment failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryng* 2015;79:2129-33.
25. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al.: Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. *JAMA* 1998;279:365-70.
26. 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
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., Kaplan E.: Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.
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. Szczyba K., Sadowy E., Izdebski R., Hryniewicz W.: A rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Poland during 1996-2002. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:828-31.
31. 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.
32. Nilsson P., Ripa T.: *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-9.
33. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:616-87.
34. Naimi T.S., LeDell KH, Como-Sabetti K. et al.: Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *JAMA* 2003;290:2976-84
35. Cuny C., Kock R., Witte W.: Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol* 2013;303:331-7.
36. Sur D.K.C., Plesa M.L.: Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections. *American Family Physician* 2022;106: 629-636.
37. Sykes EA, Wu V., Beyea MM i wsp.: Pharyngitis. Approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physicians* 2020,66:251-257.
38. Li L., Ma J., Yu Z. i wsp.: Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res*. 2023; 266: 127221.

4. OSTRE ZAPALENIE GARDŁA I MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH

4.1. Etiologia

Zakażenia wirusowe stanowią około 70-80% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych (OZGM) u dzieci powyżej 3 r. ż. i 85-95% u dorosłych [1, 2]. Najczęściej wywołują je rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirusy Epstein-Barr, *Coxsackie*, *Herpes simplex* oraz wirusy grypy i paragrypy.

Bakterie, odpowiedzialne za 10-30% zakażeń u dzieci i 5-15% u dorosłych, to w zdecydowanej większości przypadków *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące grupy A), natomiast paciorkowce grupy C i G stwierdzane są znacznie rzadziej, w 3-11% przypadków [3,4]. Niezwykle rzadko OZGM wywołują *Mycoplasma* i *Chlamydomphila pneumoniae* (<1% przypadków), *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (0,2%), *Fusobacterium necrophorum* i inne bakterie beztlenowe [4, 5, 6, 7, 8].

4.2. Epidemiologia

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego, w niektórych krajach osiągając liczbę 12 milionów porad ambulatoryjnych rocznie [9]. 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 z nosogardła osoby chorej [10, 11]. 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 [12].

Bakteryjne zapalenie gardła może występować u ok. 15% dzieci w wieku szkolnym i u ok. 4-10% dorosłych. Łączna zapadalność na zakażenia powodowane przez *S. pyogenes* wynosi 22,1 epizodów na 100 dzieci rocznie [13]. Występują one głównie między 5-15 r.ż., najczęściej zimą i wczesną wiosną. Występowanie zakażeń *S. pyogenes* może przybierać charakter epidemiczny (np. w dużych skupiskach ludzkich). Zakażenia te przenoszone są poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą lub są wynikiem uaktywnienia nosicielstwa [14]. Bezobjawowe nosicielstwo *S. pyogenes* stwierdza się u ok. 8% dzieci., u 2,8% dzieci poniżej 5 r. ż. i u 7,9% w wieku 5-19 lat. U dorosłych odsetek nosicielstwa wynosi 2,8% [15]. Okres inkubacji w OZGM wywołanym przez *S. pyogenes* 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 osób z kontaktu stwierdza się przejściowy stan nosicielstwa [16]. Najczęściej do zakażenia rodzinnego dochodzi za pośrednictwem dziecka, które uległo zakażeniu w przedszkolu lub szkole [17].

Rekomendacja 1

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

Rozpoznanie kliniczne i przebieg choroby

OZGM może przebiegać z bardzo różnym nasileniem objawów podmiotowych i przedmiotowych w zależności od wywołujących je patogenów. Od lekkiego drapania i bólu gardła, dyskomfortu przy przełykaniu, którym towarzyszy infekcja górnych dróg oddechowych (nieżyt nosa, kaszel, chrypka) przy zakażeniu rinowirusami, do silnych bólów gardła promieniujących do ucha, uniemożliwiających przełykanie, z wysoką gorączką, powiększonymi podżuchwowymi węzłami chłonnyymi, bólami brzucha przy infekcji *S. pyogenes* lub adenowirusami. Również objawy wzernikowe mogą

być różnorodne, od lekkiego zaczerwienienia błony śluzowej gardła i migdałków do znacznego obrzęku, zaczerwienienia tkanki limfatycznej gardła z obecnością nalotów włóknikowych na powierzchni migdałków. Czas trwania dolegliwości także zależy od czynnika infekcyjnego. Objawy zakażenia wirusowego zaczynają ustępować samoistnie po 3-4 dniach, u większości chorych zanikając w ciągu tygodnia. Objawy zakażenia przez *S. pyogenes* trwają zwykle 8-10 dni.

Pierwszym zadaniem, które stoi przed lekarzem w przypadkach OZGM jest określenie przypuszczalnej etiologii zakażenia.

Ropne powikłania zakażenia bakteryjnego pojawiają się u mniej niż 1% chorych. Są nimi najczęściej ropień okołomigdałkowy i ropne zapalenie węzłów chłonnych szyjnych [18]. Duża metaanaliza badań u dzieci i dorosłych wykazała, że zastosowanie antybiotyku w paciorkowcowym zapaleniu gardła redukuje częstość występowania ropnia okołomigdałkowego w perspektywie 2 miesięcy w stosunku do placebo (0,24% vs. 2,3%; RR 0,15, 95% CI 0,05-0,47) [19]. 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 przebycie gorączki reumatycznej [20, 21]. W krajach wysoko rozwiniętych gorączka reumatyczna jest rzadkim schorzeniem, a zapadalność ocenia się na 0,2-1,9/100 000 dzieci w wieku szkolnym [22, 23]. Wdrożenie leczenia antybiotykiem w ciągu 9 dni od pojawienia się objawów chroni przed gorączką reumatyczną [24].

4.3. 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, 25, 26]. Zmiany błony śluzowej gardła, takie jak zaczerwienienie lub obrzęk, występują z podobną częstością w obu etiologiach [27]. Celem klinicznej diagnostyki różnicowej jest przede wszystkim ocena prawdopodobieństwa zakażenia paciorkowcowego. W zależności od wyniku tej oceny podejmowana jest decyzja o ustaleniu rozpoznania zakażenia wirusowego i zaniechaniu dalszej diagnostyki, albo o wdrożeniu badań mikrobiologicznych, mogących potwierdzić lub wykluczyć zakażenie bakteryjne.

Na podstawie przeglądu 7 badań [2, 28, 29, , 30, 31, 32, 33] obejmujących ponad 4 000 chorych dzieci i dorosłych, u których dokonano analizy częstości występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych w zapaleniu gardła w zależności od jego etiologii oraz systematycznego przeglądu piśmiennictwa [34], można wyszczególnić objawy, które wskazują na zakażenie wirusowe lub bakteryjne (tab. I). Należy zaznaczyć, że żaden z podanych objawów, jak i ich występowanie w różnych kombinacjach nie pozwalają na pewne rozpoznanie zakażenia paciorkowcowego, ale mogą upoważniać lekarza do rozpoznania zakażenia wirusowego i odstąpienia od dalszej diagnostyki i stosowania antybiotyku [35].

Na podstawie wyników badań różnicujących etiologię wirusową i bakteryjną opracowano skale oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes*, z których skala Centora zmodyfikowana przez McIsaaca [24,31] oraz skala GORĄCZKA/BÓL wprowadzona w 2013 roku są obecnie stosowane w praktyce i rekomendowane w narodowych oraz międzynarodowych zaleceniach [33, 36]. Skala Centor/McIsaaca ma zastosowanie zarówno u dorosłych, jak i dzieci, natomiast skala GORĄCZKA/ BÓL została zweryfikowana jako skala oceny zakażenia paciorkowcami z grupy A, C, G [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, chrypka, biegunka Bóle mięśniowe Stan podgorączkowy lub gorączka	Wydzielina śluzowa w przewodach nosowych Obrzęk i zaczerwienienie błony śluzowej gardła Migdałki podniebienne bez nalotów włóknikowych (poza mononukleozą oraz infekcją adenowirusową) Zapalenie spojówek Pęcherzyki i owrzodzenia w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Nagły i ostry początek choroby Silny ból gardła i trudności w połykaniu Gorączka nudności, wymioty, ból brzucha Wiek 5-15 lat Kontakt w ciągu ostatnich 2 tygodni z osobą chorą na paciorkowcowe zapalenie gardła	Zaczerwienienie i obrzęk migdałków podniebiennych Naloty włóknikowe w kryptach migdałków Powiększone i bolesne węzły chłonne podżuchwowe Wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia Płoniczo podobna osutka skórna

Tabela II. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIsaac [24, 29].

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/McIsaaca [24, 29, 171].

Liczba punktów	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem <i>S. pyogenes</i>	Sugerowany sposób postępowanie
0	2-3%	Nie wymaga działań
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	Szybki test antygenowy i decyzja o antybiotyku po otrzymaniu wyniku Antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną w przypadku braku dostępu do testów antygenowych W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego uzasadnione jest odstawienie antybiotyku

Tabela IV. Skala punktowa GORĄCZKA/BÓL oceny ryzyka paciorkowcowego zapalenia gardła [31].

Parametr	Liczba punktów
Gorączka w ciągu ostatnich 24 godzin	1
Nalot włóknikowy na powierzchni migdałków	1
Szybkie zgłoszenie się do lekarza (w ciągu 3 dni)	1
Nasilone zaczerwienienie i obrzęk migdałków podniebiennych	1
Nie występowanie kaszlu i kataru	1

Tabela V. Prawdopodobieństwo etiologii paciorkowcowej w zależności od liczby punktów wg skali GORĄCZKA/BÓL.

Liczba punktów	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem streptokokami A, C, G
0	16% (niskie ryzyko)
1	
2	
3	43% (średnie ryzyko)
4	63% (wysokie ryzyko)
5	

Zalecana jest diagnostyka bakteriologiczna (szybki test) w przypadku średniego i wysokiego ryzyka zakażenia streptokokowego (powyżej 2 punktów). Antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną wskazana w przypadku 4-5 punktów. W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego antybiotyków może być odstawiony [36,39, 40].

Rekomendacja 2

W celu podjęcia decyzji o włączeniu antybiotyku w OZGM, zalecane jest stosowanie skali punktowej opartej na wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym [AII].

Ocena kliniczna umożliwia rozpoznanie zakażenia wirusowego gardła i migdałków [AII].

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

4.4. Diagnostyka mikrobiologiczna

Posiew wymazu z gardła pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków. Czułość prawidłowo wykonanego wymazu posianego na podłoże agarowe z krwią wynosi 90-95% [41,42]. Fałszywie ujemne wyniki zdarzają się rzadko i wynikają raczej z niewłaściwego pobrania materiału lub wcześniejszego zastosowania antybiotyku [43, 44]. 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% [45, 46, 47, 48, 49, 50], zarówno u dorosłych [51], jak i u dzieci [52,53]. Czułość testu zdecydowanie zmniejsza się, gdy maleje prawdopodobieństwo zakażenia w ocenie klinicznej. Dla grupy pacjentów z nie więcej niż 2 punktami wg McIsaca czułość testu wynosi około 73%, a dla pacjentów z 3-4 punktami aż 94% [53].

Rekomendacja 3

Zapalenie gardła i migdałków o etiologii paciorkowcowej rozpoznaje się na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [AII].

U chorych na ostre zapalenie gardła i migdałków 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/McIsaca, albo w skali GORĄCZKA/BÓL [AII].

Brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzany wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII].

Brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinien zostać potwierdzony posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].

W przypadku podejrzenia bakteryjnej etiologii innej niż *S. pyogenes* należy zlecić badanie posiewu wymazu z gardła w kierunku bakterii beztlenowych [DII]

4.5. Antybiotykoterapia

OZGM jest schorzeniem, w którym najczęściej nadużywana jest antybiotykoterapia. Mimo, że wskazania do zastosowania antybiotyków występują u mniej niż 15% dorosłych chorych na zapalenie gardła, to u ponad 60% jest on zalecany [54]. Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych obejmujące 948 lekarzy (pediatrzy i lekarze rodzinni) wykazało, że 42% z nich rozpoczyna leczenie przeciwdrobnoustrojowe przed poznaniem wyników badań diagnostycznych i kontynuuje je pomimo wyników negatywnych, a na dodatek 27% robi to często lub zawsze [55]. 5% ogólnego spożycia antybiotyków zużywana jest w leczeniu OZGM [56]. Częstą przyczyną nadużywania antybiotyku jest rezygnacja z przeprowadzenia właściwej procedury diagnostycznej, obawa przed potencjalnymi powikłaniami oraz źle pojmowane przez lekarza oczekiwania pacjenta [57].

Celem leczenia anginy paciorkowcowej jest eradykacja drobnoustroju [58], 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 o ok. 2/3 w stosunku do powikłań stwierdzanych bez leczenia [59, 60]; badania skuteczności przeprowadzono jedynie z penicyliną; ponadto częstość występowania gorączki reumatycznej w krajach rozwiniętych jest w badaniach z ostatnich lat bardzo niska [60];
- ostre kłębuszkowe zapalenie nerek - nie wykazano wpływu na częstość występowania tego powikłania [60, 61];
- powikłania ropne – wpływ na zmniejszenie częstości powstawania ropni okołomigdałkowych jest niewielki, a liczba leczonych, aby zapobiec jednemu przypadkowi tego powikłania (NNT) wynosi od 1000 do 4300 [60,64]: wykazano zmniejszenie częstości występowania ostrego zapalenia ucha przy stosowanej antybiotykoterapii (NNT 200. OR-0,21) [62, 63, 64];
- wykazano skrócenie okresu zakaźności, który wynosi do 24 godzin od podania pierwszej dawki antybiotyku, wobec około tygodnia od ustąpienia objawów przy braku terapii [65];
- 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 [58, 60, 66].

W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, przewagą antybiotyku nad placebo wykazano jedynie w zapaleniach gardła o potwierdzonej etiologii *S. pyogenes* [67]. Nie wykazano przewagi antybiotykoterapii u pacjentów nawet z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia paciorkowcowego w ocenie klinicznej wg skali Centor/McIssaca [68]. W badaniach porównujących amoksycylinę z placebo w leczeniu OZGM o etiologii *S. pyogenes* nie wykazano przewagi antybiotyku w ograniczaniu czasu trwania gorączki i intensywności bólu [69].

W obszernej metaanalizie porównującej skuteczność antybiotyków w porównaniu do placebo lub „nieinterwencji” w zapaleniu gardła uwzględniono 29 publikacji z czego tylko 8 zostało opublikowanych po 1996, a cztery po 2000 roku. Tylko siedem badań obejmowało wyłącznie pacjentów z potwierdzoną etiologią *S. pyogenes*. U tych ostatnich pacjentów antybiotyki były bardziej efektywne w ograniczaniu objawów [60].

Penicylina spełnia wszystkie najważniejsze kryteria skuteczności w paciorkowcowym zapaleniu gardła:

- 100% wrażliwość *S. pyogenes* [70, 71, 72, 73, 74];
- potwierdzona eradykacja drobnoustroju, do której dochodzi u 83–98% pacjentów [74, 75], a najczęstszą przyczyną niepowodzenia jest nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń związanych z koniecznością stosowania penicyliny przez 10 dni, mimo wcześniejszego ustąpienia objawów [76, 77], nosicielstwo *S. pyogenes*, które jest trudniejsze do eradykacji ze względu na wpływ tworzącego się biofilmu i internalizacji bakterii [78, 79] oraz nie w pełni udokumentowany wpływ beta-laktamaz produkowanych przez drobnoustroje bytujące w jamie ustnej [80, 81];
- zapobieganie powikłaniom [60, 62];
- skracanie czasu trwania objawów [60, 66];
- skracanie okresu zakaźności [65];

a ponadto charakteryzuje ją:

- wąski zakres działania przeciwbakteryjnego [82];
- korzystny profil bezpieczeństwa (mało działań niepożądanych) [82];
- niska cena.

Głównym problemem związanym z zastosowaniem penicyliny jest nieprzestrzeganie zleceń lekarskich przez chorego, w szczególności dzieci, wynikające z konieczności częstego podawania leku i długiego czasu leczenia [76, 77], choć przy obecnych zaleceniach podawania penicyliny doustnie w dwóch dawkach dobowych nie stanowi to już takiego problemu. Skrócenie czasu leczenia penicyliną doustną poniżej 10 dni prowadzi do zmniejszenia skuteczności eradykacji *S. pyogenes* [83, 84, 85, 86].

Chociaż pierwotnie zalecano dawkowanie penicyliny doustnej 3-4 razy na dobę, obecnie badania uzasadniają dawkowanie dwa razy na dobę [87, 88, 89]. Mimo wielu publikacji wskazujących na skuteczność innych antybiotyków, penicylina pozostaje nadal antybiotykiem z wyboru w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła, zarówno wg Światowej Organizacji Zdrowia, Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych, Komisji ds. Gorączki Reumatycznej, Zapalenia Wsierdza i Choroby Kawasaki Rady ds. Chorób Sercowo Naczyniowych American Heart Association u Dzieci i Młodzieży, Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych, jak i rekomendacji narodowych, poza rekomendacjami francuskimi i włoskimi [90, 91, 92, 93, 94].

Metaanaliza Cochrane z 2012 roku oceniła skuteczność krótkotrwałej: 2-6 dniowej kuracji różnymi antybiotykami (najwięcej badań oceniało azytromycynę) w porównaniu z 10 dniowym leczeniem penicyliną w potwierdzonym paciorkowcowym OZGM u dzieci w wieku 1-18 lat. Analizowano wyniki 20 badań obejmujących 13 102 chorych, jednakże ocenę parametrów klinicznych - gorączki i bólu gardła oparto na 1-2 publikacjach, w których były one właściwie raportowane. Krótkotrwała antybiotykoterapia wykazywała nieco lepsze wyniki kliniczne: lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich, krótszy okres występowania gorączki (średnia różnica - 0,30 dnia), bólu gardła (- 0,50 dnia), niższe ryzyko wczesnego klinicznego niepowodzenia leczenia, ale większą liczbę objawów niepożądanych. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie wczesnych bakteriologicznych niepowodzeń leczenia oraz późnych nawrotów klinicznych. Istotnym ograniczeniem było porównywanie wyników leczenia o różnym czasie trwania i antybiotykami z różnych grup, a wykazane różnice były małe [95]. W retrospektywnej analizie 242366 przypadków paciorkowcowego zapalenia gardła wykazano, że zastosowanie penicyliny wiązało się z mniejszą liczbą kolejnych wizyt z powodu następstw zapalnych lub innych przyczyn w ciągu następnych 90 dni. Leczenie amoksycyliną lub penicyliną wiązało się z mniejszą liczbą powikłań takich jak ropień okołomigdałkowy lub pozagardłowy [96].

Metaanaliza Cochrane z 2021 roku oceniała skuteczność antybiotyków z różnych grup stosowanych w OZGM pod kątem występowania m. in.: powikłań, nawrotów i skuteczności w eradykacji [97]. Wykazano brak istotnych klinicznie różnic w ustępowaniu objawów pomiędzy penicyliną, cefalosporynami i makrolidami; penicylina pozostaje w związku z tym wg autorów lekiem pierwszego wyboru.

Rekomendacja 4

W leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2-3 mln j.m./dobę podawaną w 2 dawkach podzielonych co 12 godz. przez 10 dni [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 000-100 000 j.m./kg/dobę, podawaną w 2 lub 3 dawkach podzielonych co 8 - 12 godz. przez 10 dni lub 50 mg/kg/dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych co 8 – 12 godz. [AI].

Tabela VII. Dawkowanie doustne zawiesiny fenoksymetylpenicyliny dla dzieci [na podstawie ChPL].

Masa Ciała	Dawkowanie (przybliżone)
Roztwór doustny 50 mg/ml (5 mL = 250 mg)	
<10 kg	2,5 mL 2 do 3 razy na dobę
10 - <20 kg	5 mL 2 do 3 razy na dobę
20 - <40 kg	10 mL 2 do 3 razy na dobę
Roztwór doustny 100 mg/ml (5 mL = 500 mg)	
10 - <20 kg	2,5 mL 2 do 3 razy na dobę
20 - <40 kg	5 mL 2 do 3 razy na dobę
Roztwór doustny 250 mg/ml	
<10 kg	0,5 mL 2 do 3 razy na dobę
10 - <20 kg	1 mL 2 do 3 razy na dobę
20 - <40 kg	2 mL 2 do 3 razy na dobę

1 mln. j.m. = 600 mg fenoksymetylpenicyliny

W opublikowanym w 2021 roku systematycznym przeglądzie publikacji porównujących skuteczność różnych antybiotyków w paciorkowcowym zapaleniu gardła u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 80 roku życia uwzględniono 19 badań (5839 randomizowanych uczestników). Sześć z nich porównywało penicylinę z cefalosporinami; sześć kolejnych penicylinę z makrolidami; jedno penicylinę z sulfonamidem; jedno klindamycynę z ampicyliną i jedno azytromycynę z amoksycyliną. Wszyscy uczestnicy mieli potwierdzone zakażenie *S. pyogenes*. Nie wykazano, aby któryś z tych antybiotyków był bardziej skuteczny niż penicylina w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła. Podkreślono jednak, że wszystkie analizowane badania były wykonane w krajach, w których ryzyko powikłań zakażeń paciorkowcowych jest niskie [97, 98].

Liczne badania randomizowane potwierdziły, że amoksycylina ma skuteczność porównywalną do penicyliny w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła [99, 100]. Jednakże w badaniu porównującym leczenie amoksycyliną z placebo przeprowadzonym wśród dzieci 3-15 letnich w Szwajcarii nie wykazano przewagi amoksycyliny w ograniczeniu gorączki, dolegliwości bólowych czy występowania powikłań [101]. W badaniu porównującym leczenie amoksycyliną, azytromycyną i cefaklorem nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych pod względem skuteczności klinicznej czy bakteriologicznej [102].

Stosowanie amoksycyliny w małych dawkach stanowi czynnik ryzyka selekcji szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicyliny [103]. Fakt ten ma szczególne znaczenie uwzględniając częste nosicielstwo pneumokoków u dzieci, przekraczające w niektórych przedziałach wiekowych 50% [104]. 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 pneumokoka o wyższych wartościach minimalnych stężeń hamujących (MIC) [105].

Badania dotyczące skuteczności cefalosporyn w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła prowadzono dla cefadroksylu [106, 107, 108, 109], cefuroksymu [110, 111], cefprozilu [112], ceftibutenu [113], cefdiniru [114], cefpodoxymu [115] i cefetametetu [116]. Wyniki badań nad cefalosporinami poddano metaanalizie w dwóch pracach [117, 118], 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 ślepa próbą z badaniami opisowymi, a także niewłaściwy dobór pacjentów) oraz niejednoznacznych wniosków [119, 120, 121]. 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 aksetylu cefuroksymu wykazano również wysoką skuteczność eradykacyjną

przy zastosowaniu skróconej, cztero-, pięciodniowej kuracji [111, 122, 123, 124]. 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 o zmniejszonej oporności na penicylinę (PNSP) [125, 126, 127, 128]. 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 [129]. Niekorzystny wpływ cefalosporyn na rozprzestrzenianie PNSP w szczególności dotyczył cefiksymu, jak również cefakloru, cefprozilu i aksetylu cefuroksymu [125]. Należy podkreślić, że wykazano, że jedynie podawanie penicyliny zapobiega gorączce reumatycznej.

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków 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 i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30 mg/kg.

Możliwe jest podawanie w dawce podzielonej co 12 godz.

Wykazano skuteczność w eradykacji *S. pyogenes* z nosogardła takich makrolidów, jak erytromycyna [130, 131], klarytromycyna [132, 133] i azytromycyna [134, 135]. Skuteczność azytromycyny jest zależna od zastosowanej dawki. Eradykacja osiągana jest po leczeniu 5- lub 3-dniowym przy zastosowaniu wyższych dawek dobowych (odpowiednio 12 mg/kg lub 20 mg/kg), tak aby całkowita dawka azytromycyny wynosiła 60 mg/kg na kurację, stosowanie mniejszych dawek znacząco zmniejsza odsetek eradykacji [136, 137, 138]. Jednakże nie potwierdzono, czy ta grupa antybiotyków zapobiega 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 [139]. Nagłe i bardzo wyraźne zwiększanie oporności na makrolidy, przekraczające 30% stwierdzano w regionach, w których często były stosowane i po zmniejszeniu zużycia tej grupy leków obserwowano ponowne zwiększenie wrażliwości [139, 140, 141, 142].

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 randomizacją, aby zalecać stosowanie w paciorkowcowym zapaleniu gardła innych makrolidów, takich jak roksytromycyna i spiramycyna.

Rekomendacja 6

W paciorkowcowym zapaleniu gardła i migdałków 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 lub migdałków powinno być poprzedzone wymazem z gardła z posiewem i antybiogramem w kierunku makrolidów [BII].

Oporność na erytromycynę oznacza zawsze oporność na klarytromycynę i azytromycynę.

Makrolidy w ostrym zapaleniu gardła lub migdałków należy stosować w następujący sposób:

- klarytromycynę u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 7,5 mg/kg co 12 godz. przez 10 dni;
- azytromycynę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg/dobę przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni; u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg pierwszego dnia 500 mg, a od drugiego do piątego po 250 mg.

4.6. Nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków

Nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków występuje u ok. 20-30% dzieci w okresie 3 miesięcy od pierwszego epizodu, częściej u chorych leczonych penicyliną [143].

Nawrotowe paciorkowcowe zapalenie migdałków podniebiennych nie ma ustalonej definicji, ale zwykle przyjmuje się za Paradise i wsp. że jest to 7 lub więcej udokumentowanych, odpowiednio leczonych epizodów infekcji gardła w poprzednim roku, LUB 5 lub więcej epizodów w każdym z dwu poprzednich lat, LUB 3 lub więcej takich epizodów w każdym z 3 poprzedzających lat [144].

Przyczyny nawrotu paciorkowcowego zapalenia gardła mogą być następujące [33]:

- nieskuteczne leczenie poprzedniego epizodu, mimo zastosowania antybiotykoterapii zgodnie z zaleceniami;
- zalecenie niewłaściwej lub zbyt krótkiej terapii;
- niestosowanie się do zaleceń lekarskich;
- ponowne zakażenie od osoby z kontaktu np. domowego, szkolnego.

Nieskuteczność penicyliny w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków może wynikać z obecności drobnoustrojów produkujących beta-laktamazy, takich jak *H. influenzae* lub *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* i *S. aureus* [145, 146, 147]. W nawrotowym zapaleniu gardła i migdałków wykazano również wytwarzanie beta-laktamaz przez florę beztlenową jamy ustnej [148]. 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 mikrobiotę bakteryjną gardła, która stanowi barierę ochronną przed zakażeniem *S. pyogenes* [149].

W nawracającym paciorkowcowym zapaleniu gardła stwierdzono większą niż penicyliny skuteczność, antybiotyków opornych na działanie beta-laktamazy i w szczególności działających na mikrobiotę beztlenową: amoksycyliny z klawulanianem oraz klindamycyny [150, 151, 152, 153]. Wyniki systematycznego przeglądu publikacji pod kątem wyłonienia antybiotyku o największej skuteczności w leczeniu chorych z nawracającym zapaleniem migdałków podniebiennych wskazują, że klindamycyna i amoksycylina z kwasem klawulanowym mają przewagę nad penicyliną w zapobieganiu kolejnym nawrotom u tych chorych [154].

Rekomendacja 7

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

- **nawrót spowodowany nieskutecznym leczeniem penicyliną u nosiciela *Streptococcus pyogenes*: cefadroksyl przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30 mg/kg [AII];**
- **nawrót bez zidentyfikowanej przyczyny: klindamycyna: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 300 mg co 8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 20-30 mg/kg/dobę w 3 dawkach przez 10 dni [BI].**

4.7. Tonsillektomia

Chirurgiczne usunięcie migdałków należy nadal do najczęściej wykonywanych zabiegów u dzieci, choć obecnie zabieg wykonywany jest w przeważającej części przypadków z powodu zmian przerostowych i związanych z tym zaburzeń oddychania w czasie snu. Skuteczność zabiegu wykonywanego z powodu nawracających zmian zapalnych jest kwestionowana, ponieważ ryzyko powikłań immunologicznych jest obecnie znacznie ograniczone. Tonsillektomia

jest uzasadniona w przypadkach znacznie nasilonych dolegliwości związanych z licznymi nawrotami, w przypadkach o mniejszym nasileniu nie wykazuje przewagi nad postępowaniem zachowawczym.

- Metaanaliza Cochrane z 2014 [155] roku obejmująca siedem badań; pięć dotyczących dzieci (987 uczestników) i dwa dorosłych (156 uczestników) wskazała na fakt, że czas obserwacji pooperacyjnej, na którym oparto informacje dotyczące skuteczności zabiegu, wynosił jedynie 1 rok u dzieci i 5-6 miesięcy u dorosłych. Adenotonsillektomia redukowała liczbę epizodów zapalenia gardła (0,6 epizodów mniej) i dni z bólem gardła (5 dni mniej) w porównaniu do grupy nieinterwencyjnej, ale efekt ten był bardzo umiarkowany. Był on większy u dzieci z cięższymi objawami (spełniającymi kryteria Paradise i wsp. [156], czyli 7 lub więcej udokumentowanych, odpowiednio leczonych epizodów infekcji gardła w poprzednim roku, LUB 5 lub więcej epizodów w każdym z dwu poprzednich lat, LUB 3 lub więcej takich epizodów w każdym z 3 poprzedzających lat). Brak istotnej poprawy wynika w dużej mierze z samostnej poprawy obserwowanej w grupach nieleczonych. Wśród dorosłych po tonsillektomii obserwowano 3.6 mniej zapaleń gardła i o 10 dni mniej z bólem gardła w ciągu 6 miesięcznej obserwacji w stosunku do grupy kontrolnej.
- Systematyczny przegląd obejmujący 7 badań przeprowadzonych u dzieci z ≥ 3 infekcji w poprzedzających 1-3 latach. Stwierdzono, że w grupie operowanej liczba infekcji, zdiagnozowanych epizodów o etiologii *S. pyogenes* i nieobecności w szkole obserwowanych w pierwszym roku po zabiegu była niższa, ale wartość przedstawionych dowodów uznano za umiarkowaną jedynie w stosunku do liczby infekcji, w pozostałych za niską [157].
- Randomizowane badanie przeprowadzone w grupie 453 dorosłych kwalifikowanych do tonsillektomii lub obserwacji z powodu nawracających zapaleń gardła spełniających kryteria Paradise i wsp. [156]. Uznano, że korzyści tonsillektomii - współczynnik częstości występowania wynoszący 0,53 dla bólu gardła w ciągu 24 miesięcy obserwacji w porównaniu do grupy obserwowanej są klinicznie istotne [158, 159].
- Systematyczny przegląd badań dotyczący jakości życia pacjentów po tonsillektomii wykonywanej z powodu nawracającego zapalenia migdałków wykazał poprawę jakości życia w wielu rozpatrywanych wymiarach w okresie 6-84 miesięcy po zabiegu [160]. Aktualne wytyczne zalecają rozważenie tonsillektomii jedynie w przypadkach spełniających ściśle kryteria rozpoznania nawracającego zapalenia migdałków [161, 162, 163].

Rekomendacja 8

Tonsillektomia może być rozważana jako forma leczenia u chorych z nawracającym zapaleniem migdałków podniebiennych spełniającym następujące kryteria:

7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat lub 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat przy stwierdzeniu podczas epizodów jednego z następujących objawów:

- 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 tych przypadkach korzyści z tonsillektomii prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi i kosztami związanymi z wykonaniem tego zabiegu.

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

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

4.8. Strategie racjonalizacji stosowania antybiotyków w zapaleniu gardła lub migdałków

Mimo że 85-90% zapaleń gardła i migdałków powodują wirusy, to ponad 70% pacjentów trafiających do lekarza z powodu tego zakażenia otrzymuje antybiotyk [164]. 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 lub migdałków to:

- obawa przed powikłaniami;
- ograniczone możliwości diagnostyczne;
- oczekiwania pacjenta lub jego rodziców;
- system opieki zdrowotnej prowadzący w leczeniu 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 paciorkowcowej 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 [164]; czas oczekiwania na wynik badania mikrobiologicznego wynosi 24-48 godz., jeżeli nie jest konieczne wykonanie antybiogramu, 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 [165], w szczególności rodziców chorego dziecka. Stwierdzono jednak, że lekarz nie zawsze prawidłowo interpretuje oczekiwania pacjenta [166] 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]. Nie potwierdzono również słuszności obaw lekarza, że nieprzepisanie antybiotyku spowoduje poszukiwanie przez pacjenta innego lekarza [167].

Piśmiennictwo

1. Flores A.R., Caserta M.T.: Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Beett's principles and practice of infectious diseases. 10th ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2025.
2. CDC: Clinical Guidance for Group A Streptococcal Pharyngitis. CDC Website. Reviewed November 18, 2025.
3. Lindbaek M., Hoiby E.A., Lermak G. et al. Clinical symptoms and sign in sore throat patients with large colony variant β -haemolytic streptococci groups C or G versus group A. B J Gen Pract 2005;55:615-9.
4. Gunnarsson R.K., Manchal N.: Group C beta hemolytic Streptococci as a potencial pathogen in patients presenting with a uncomplicated acute sore throat – a systematic literature review and meta-analysis. Scand J Prim Health Care. 2020;38:226-37.
5. Bisno A.L.: Acute pharyngitis. N Eng J Med. 2001;344:205-11.
6. 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.
7. Chen Y., Colodnet R., Chazan B., et al.: Pharyngotonsillitis due to Arcanobacterium haemolyticum in northern Israel. Israel Med Assoc J. 2005; 7:241-2.

8. Malmberg S., Petren S., Gunnarsson R., et al.: Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11:e042816.
9. Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., et al.: Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.
10. Esneau C., Duff A.C., Bartlett N.W.: Understanding rhinovirus circulation and impact on illness. *Viruses* 2022;14:141.
11. Monto A.: Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112:4S-12S.
12. 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;89:184-96.
13. Miller K.M., Carapetis J.R., Van Beneden C.A., et al.: The global burden of sore throat and group A *Streptococcus* pharyngitis. *EClinicalMedicine* 2022;48:101458.
14. Langlois D.M., Andreae M.: Group A streptococcal infections. *Pediatr Rev* 2011;32:423-9.
15. Olivier J., Wadu E.M., Pierse N., et al.: Group A streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. *PLOS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006335.
16. 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.
17. Wannemaker L.: Epidemiology of streptococcal infections. In: *Streptococcal infections*. McCarty M., ed. New York, Columbia University Press. 1954 pp. 157-75.
18. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2009;119:1541-51.
19. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B.: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000023
20. Siegel A., Johnson E., Stollerman G.: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-65.
21. 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.
22. Leiner S.: Surveillance for rheumatic fever. *N Engl J Med* 1996;334:273-4.
23. Olivier C.: Rheumatic fever - is it still a problem? *J Antimicrobiol Chemother* 2000;45:13-21.
24. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., et al.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1279-82.
25. Ebell M., Smith M., Barry H., et al.: The rational clinical examination: does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284:2912-8.
26. Centor R., Whitherspoon J., Dalton H., et al.: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46.
27. Gerber M.A.: Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:729-47.
28. Steinhoff M., Khalek M., Khallaf N., et al.: Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997;350:918-21.
29. Crawford G., Brancato F., Holmes K.: Streptococcal pharyngitis: diagnosis by Gram stain. *Ann Intern Med* 1979;90:293-7.
30. 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.
31. 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.
32. 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;150:1727-32.
33. Little P., Hobbs F.D.R., Moore M., et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomized controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* 2013;347:f5806.
34. Shaikh N.S., Swaminathan N., Hooper E.G.: Accuracy and precision of the sign and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr* 2012;160:487-93.

35. Bisno A.L, Gerber M.A, Gwaltney J.M. Jr et al.: Practice guidelines for diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
36. Pellegrino R., Timitilli E., Verga M., et al.: Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr* 2023; 182:5259-73.
37. McIsaac W. Goel V., To T., et al.: The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163:811-5.
38. Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D.: Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012; 172(11): 847-852.b
39. Kruger K., Topfner N., Berner R. et al.: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 19:188-94.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sore Throat (Acute): Antimicrobial prescribing: NICE Guideline [NG84]. Leeds:NICE;2018..URL: www.nice.org.uk/guidance/ng84
41. Stefaniuk E., Bosacka K., Wanke-Rytt M., Hryniewicz W. The use of rapid test QuikRead go® Strep A in bacterial pharyngotonsillitis diagnosing and therapeutic decisions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36:1733-1738.
42. Flores A.R., Caserta M.T.: Pharyngitis. In. Benett J.E., et al, eds: Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Saunders;2015:753-9.
43. 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;28:165-9.
44. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-82.
45. Hart A., Buck S., Morgan S., et al.: A comparison of the BioStar Strep A OIA rapid antigen assay, group A 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;29:139-45.
46. Gerber MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:571-80.
47. Cohen J.F., Bertille N., Cohen R., Chalumeau M.: Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7:CD010502, 2016.
48. Humair J., Revaz S., Bovier P., et al.: Management of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;166:640-4.
49. Gerber M.A., Shulman S.T.: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004,17,571- 80.
50. Lean W.L., Arnup S., Danchin M. et al.: Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014,134,771-81.
51. 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 Emer Med* 2001;38:848-52.
52. 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;115:280-5.
53. Tanz R.R., Gerber M.A., Kabat W.: Performance of rapid Antigen –detection test and throat culture in community pediatric offices: implication for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009,123, 437-44.
54. Carville KS, Meagher N, Abo YN, et al. Burden of antimicrobial prescribing in primary care attributable to sore throat: a retrospective cohort study of patient record data. *BMC Prim Care.* 2024;25:117.
55. Park S.Y., Gerber M.A, Tanz R.R. et al.: Clinicians management of children and adolescents with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2006,117:1871-8.
56. Miller KM, Barnett TC, Cadarette D, Bloom DE, Carapetis JR, Cannon JW. Antibiotic consumption for sore throat and the potential effect of a vaccine against group A Streptococcus: a systematic review and modelling study. *EBioMedicine.* 2023;98:104864.
57. Biała M, Babicki M, Malchrzak W, et al. Frequency of Group A Streptococcus Infection and Analysis of Antibiotic Use in Patients with Pharyngitis-A Retrospective, Multicenter Study. *Pathogens.* 2024;13(10):846. doi:10.3390/pathogens13100846

58. 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.
59. Denny F, Wannamaker L, Brink W, et al.: Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococci infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
60. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD000023.
61. 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;268:687-94.
62. Winter JR, Charlton J, Ashworth M, Bunce C, Gulliford MC. Peritonsillar Abscess and Antibiotic Prescribing for Respiratory Infection in Primary Care: A Population-Based Cohort Study and Decision-Analytic Model. *Ann Fam Med*. 2020;18(5):390-396. doi:10.1370/afm.2570
63. 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;49:34-8.
64. Petersen I, Johnson A.M., Islam A. et al.: Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective kohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007, 335:982-4
65. McGuire E, Li A, Collin SM, et al. Time to negative throat culture following initiation of antibiotics for pharyngeal group A Streptococcus: a systematic review and meta-analysis up to October 2021 to inform public health control measures. *Euro Surveill*. 2023;28(15):2200573. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.15.
66. Krober M., Bass J., Michels G.: Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double blinded evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
67. 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;46:589-93.
68. Zwart S., Rovers M., Melker R., et al.: Penicillin for acute sore throat in children: randomised double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-9.
69. Gualtieri R, Veroleto C, Mardegan C, et al. Amoxicillin vs. placebo to reduce symptoms in children with group A streptococcal pharyngitis: a randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183(11):4773-4782. doi:10.1007/s00431-024-05705-1].
70. Zafar A, Hasan R, Nizamuddin S, et al. Antibiotic susceptibility in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* in Pakistan: a review of results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-15. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:i103-i109.
71. Meletis G, Soulopoulos Ketikidis AL, Floropoulou N, et al. Antimicrobial resistance rates of *Streptococcus pyogenes* in a Greek tertiary care hospital: 6-year data and literature review. *New Microbiol*. 2023;46:37-42.
72. Biedenbach D., Stephen J., Jones R.: Antimicrobial susceptibility profile among beta-haemolytic *Streptococcus* spp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program-North America, 2001. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46: 291- 4.
73. Canton R., Loza E., Morosini M., et al.: Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* PROTEKT antimicrobial surveillance program during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50: 9-24.
74. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczyńska A.: Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
75. Adam D., Scholtz H., Helmerking M.: Short course antibiotic treatment of 4782 culture proven cases of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequele. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
76. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:851-857.
77. Pichichero M., Hoeger W., Marsocci S., et al.: Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:565-70.

78. Ogawa T, Terao Y, Okuni H, et al. Biofilm formation or internalization into epithelial cells enable *Streptococcus pyogenes* to evade antibiotic eradication in patients with pharyngitis. *Microb Pathog.* 2011;51:58-68
79. Gerber M., Tantz R., Kabat W., et al.: Potential mechanisms for failure to eradicate Group A Streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.
80. 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;12:33-9.
81. Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:439-442.
82. Kucers A., Crowe S., Grayson ML., et al.: The use of the antibiotics. Butterworth-Heinemann 1997.
83. Tell D, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Clinical course of pharyngotonsillitis with group A streptococcus treated with different penicillin V strategies, divided in groups of Centor Score 3 and 4: a prospective study in primary care. *BMC Infect Dis.* 2022;22:840.
84. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ.* 2019;367:l5337.
85. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. Long-Course Antibiotic Treatment for Acute Streptococcal Pharyngitis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:733.
86. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Matthaïou D.K., 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: 880-9.
87. Breese B., Bellows M., Fischel E., et al.: Prevention of rheumatic fever. *Circulation* 1953;7:316-9.
88. 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;14:92-8.
89. Gerber M., Spadaccini L., Wright L., et al.: Twice daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139:1145-8.
90. WHO guideline on the prevention and diagnosis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
91. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-1282.
92. NICE guideline. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. Published: 26 January 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng84.
93. Chiappini E, Simeone G, Bergamini M, et al. Treatment of acute pharyngitis in children: an Italian intersociety consensus (SIPPS-SIP-SITIP-FIMP-SIAIP-SIMRI-FIMMG). *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):235. doi:10.1186/s13052-024-01789-5
94. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, et al. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr.* 2023;182:5259-5273.
95. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD004872.
96. Bar-Yishay M, Yehoshua I, Bilitzky A, Press Y. Treatment outcomes of acute streptococcal tonsillitis according to antibiotic treatment. A retrospective analysis of 242,366 cases treated in the community. *Eur J Gen Pract.* 2022;28:142-149.
97. van Driel ML, De Sutter AIM, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD004406.
98. Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 11. Art. No.: CD004406.

99. 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.
100. 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;93:474-8.
101. Gualtieri R, Verolet C, Mardegan C, et al. Amoxicillin vs. placebo to reduce symptoms in children with group A streptococcal pharyngitis: a randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183:4773-4782.
102. Li P, Jiang G, Shen X. Evaluation of 3-day azithromycin or 5-day cefaclor in comparison with 10-day amoxicillin for treatment of tonsillitis in children. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97:939-944.
103. 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;279:365-70.
104. Bogaert D., Groot R., Hermans P.: *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
105. 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;47:129-40.
106. 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;8:82-6.
107. Gerber M., Randolph M., Chanatry J., et al.: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986;108:531-7.
108. 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;31:903-6.
109. 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;10:568-71.
110. 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;26:453-8.
111. 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;17:452-7.
112. 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;13:846-50.
113. 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:S102-7.
114. Nemeth M., Gooch W., Hedrick J., et al.: Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of pediatric streptococcal pharyngitis. *Clin Ther* 1999;21:1525-32.
115. 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;148:1053-60.
116. 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):33-7.
117. 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;10:275-81.
118. Casey J., Pichichero M.: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.
119. Shulman S., Gerber M., Tanz R., et al.: Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
120. Bisno A.: Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;38:1535-7.
121. Shulman S., Gerber M.: So what's wrong with penicillin for strep throat. *Pediatrics* 2004;113:1816-9.

122. 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.
123. 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.
124. 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;45:23-30.
125. 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;42:1973-9.
126. Goldsmith C., Moore J., Murphy P.: Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Northern Ireland. *BMJ* 1996;313:820.
127. Samore M., Lipsitch M, Alder C.: Mechanisms by which antibiotics promote dissemination of resistant pneumococci in human populations. *Am J Epidemiol* 2005;163:160-70.
128. Goldstein F.W.: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* selection by beta-lactam and non beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:141-4.
129. 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;40:152-6.
130. Ginsburg C., McCracken G., Crow S., et al.: Erythromycin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1984;138:536-9.
131. 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;19:661-6.
132. 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;12:134-41.
133. Stein G.: Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:949-53.
134. 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;21:304-8.
135. Jorgensen D.: Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: a double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1103-10.
136. 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;40:1005-9.
137. 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.
138. Cohen R.: Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S129-34.
139. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:431-447.
140. Chazan B., Raz R., Edelstein H., et al.: Susceptibility of Group A *Streptococcus* to Antimicrobial Agents in Northern Israel: A Surveillance Study. *Microb Drug Resist* 2015; 21: 551-5.
141. Smit P., Lindholm L., Lyytikäinen O., et al.: Epidemiology and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland, 2008-2013. *Eur J Clin Microbiol Dis* 2015; 34:2131-6.
142. 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.
143. Pichichero M.E., Green J.L., Francis A.B., et al.: Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:809-15

144. Paradise J.L., Bluestone C.D., Colborn D.K. et al.: Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
145. Alho O.P., Koivunen P., Penna T. et al.: Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:939-45.
146. Pichichero ME., Casey JR.: Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:851-7.
147. Brook I. Penicillin failure in the treatment of streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:232-235.
148. Brook I. Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21:286-296.
149. 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;72:6689-93.
150. 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;24:331-6.
151. 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;113:400-3.
152. Foote P.A. Jr, Brook J.: Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect on microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;7:856-9.
153. Orling A., Stjernquist-Desatnik A., Schalen C., Kanmme C.: Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994;26:535-41.
154. Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:1221-1230.
155. 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.
156. Paradise J., Bluestone C., Bachman R., et al.: Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
157. Morad A, Sathe NA, Francis DO, McPheeters ML, Chinnadurai S. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139:e20163490.
158. Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401:2051-2059.
159. Wilson JA, Fouweather T, Stocken DD, et al. Tonsillectomy compared with conservative management in patients over 16 years with recurrent sore throat: the NATTINA RCT and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2023;27:1-195.
160. Houborg HI, Klug TE. Quality of life after tonsillectomy in adult patients with recurrent acute tonsillitis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279:2753-2764.
161. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160:187-205.
162. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, et al. Treatment of recurrent acute tonsillitis-a systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg.* 2023;10:1221932.
163. Management of sore throat and indications for tonsillectomy: a national clinical guideline - Digital Collections - National Library of Medicine. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm.nlmuid-101609287-pdf> (dostęp 22.12.2025).
164. Catanzaro F., Stetson C., Morris A., et al.: The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
165. Bauchner H., Pelton S., Klein J.: Parents, physicians and antibiotics use. *Pediatrics* 1999;103:395-8.
166. Ware J.: Rational use of antibiotics for upper respiratory infections: an evidence based approach. *Clin Excell Nurse Pract* 2000;4:151-5.
167. Watson R., Dowell S., Jayaraman M., et al.: Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics* 1999;104:1251-7.

5. OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO

5.1. Definicje

OZUŚ – nagłe wystąpienie dolegliwości i objawów wynikających z procesu zapalnego ucha środkowego [1].

Nawracające OZUŚ – 3 lub więcej udokumentowanych, odrębnych zachorowań w ciągu poprzedzających 6 miesięcy lub 4 i więcej w ciągu 12 miesięcy z przynajmniej 1 w ostatnich 6 miesiącach [1].

5.2. Epidemiologia i etiopatogeneza

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) występuje u ok. 50-84% dzieci do 3 r. ż., ze szczytem zachorowań między 6 a 12 miesiącem życia [2, 3]. Po ukończeniu 7 lat częstość zachorowań wyraźnie spada [2, 3]. Obserwacje prospektywne prowadzone w pięciu krajach europejskich i obejmujące dzieci < 6 r. ż. wykazały częstość występowania OZUŚ od 0,19 do 0,33 incydentów przypadających na dziecko w ciągu roku [4]. Częstość wizyt lekarskich z powodu zapalenia ucha w Stanach Zjednoczonych wykazuje w ostatnich latach tendencję spadkową i wynosi 0,81 na dziecko rocznie [5].

Nawracające zapalenie ucha, czyli ≥ 3 zachorowań najczęściej występuje u dzieci do 2 r. ż. i dotyczy 10-19% dzieci w tym wieku [3, 6].

W zdecydowanej większości przypadków OZUŚ jest poprzedzane wirusowym nieżytem nosa, w związku z tym zapadalność charakteryzuje zmienność sezonowa, ze szczytem zachorowań w okresie zimowym [7-9]. Zakażenie wirusowe powodując zmiany zapalne w części nosowej gardła sprzyja wzrostowi kolonizacji bakteryjnej. Prowadzi również do obrzęku błony śluzowej trąbki słuchowej i wynikających stąd zaburzeń jej czynności, co ułatwia przedostawanie się drobnoustrojów z części nosowej gardła do ucha środkowego [10]. U dzieci < 3 r. ż. około 1/3 wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych powikłana jest ostrym zapaleniem ucha o różnym stopniu nasilenia najczęściej w 3-5 dniu od początku infekcji [8, 9]. Największe ryzyko OZUŚ w przebiegu infekcji występuje u dzieci od 6-12 m.ż. i zmniejsza się z wiekiem [7]. Zakażenia spowodowane przez wirusy RS, korona- i adeno- są związane z większym ryzykiem wystąpienia OZUŚ [8].

Wirusy oprócz tego, że torują drogę bakteriom odgrywają rolę kopatogenu w OZUŚ [11-14]. Aczkolwiek wyłącznie wirusowa infekcja potwierdzana jest w OZUŚ jedynie w kilku procentach przypadków, infekcje mieszane, wirusowo-bakteryjne stanowią w świetle badań wykorzystujących techniki molekularne około 2/3 przypadków [12]. Wpływ obecności wirusów w uchu środkowym na rozwój i przebieg OZUŚ nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. **Fakt, że spory odsetek OZUŚ ulega samowyleczeniu dowodzi dominującej roli wirusów jako patogenu w tego typu przypadkach** [11, 15].

Bakterie będące przyczyną OZUŚ pochodzą z części nosowej gardła, gdzie stanowią składnik mikrobioty bakteryjnej kolonizującej tę okolice, stąd też mamy tu do czynienia z zakażeniem wstępującym poprzez trąbkę słuchową [16, 17]. Kolonizacja bakteriami patogennymi ma istotne znaczenie w rozwoju OZUŚ, zwiększa ryzyko jego wystąpienia w przebiegu infekcji wirusowej [17], a kolonizacja <3 m.ż. zwiększa ryzyko nawracającego zapalenia ucha [18]. Wśród patogenów bakteryjnych wywołujących OZUŚ dominują *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* wywołujące około 30-50% zachorowań i *Moraxella catarrhalis* wykrywana w maksimum kilkunastu procentach przypadków [12, 19-21]. Choć OZUŚ wywołane przez *S. pneumoniae* zwykle wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym [22], *H. influenzae* z tendencją do nawrotów, przewlekania się i współistniejącym zapaleniem spojówek [23], a *M. catarrhalis* z występowaniem u niemowląt i łagodnym przebiegiem [24] to objawy kliniczne nie są na tyle charakterystyczne, aby pozwolić na wiarygodne przewidywanie etiologii zakażenia.

Powszechne szczepienia niemowląt szczepionkami skoniugowanymi przeciwko pneumokokom zmieniły proporcje patogenów bakteryjnych najczęściej izolowanych z ucha środkowego, a odsetek przypadków wywołanych przez serotypy objęte szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae* uległ zmniejszeniu [120, 121].

Dysfunkcje trąbki słuchowej odgrywają bardzo istotną rolę w zapaleniach ucha środkowego. Różnice anatomiczne i czynnościowe trąbki w wieku dziecięcym są odpowiedzialne za częste zapalenia ucha w tym wieku.

Czynniki ryzyka wystąpienia OZUŚ obejmują [3, 25-29]:

- wiek < 2 r. ż.,
- ekspozycję na choroby infekcyjne dróg oddechowych,
- uczęszczanie do żłobka lub przedszkola, starsze rodzeństwo,
- krótki okres karmienia piersią (poniżej 3 miesięcy),
- długotrwałe stosowanie smoczków,
- bierne palenie tytoniu,
- predyspozycje genetyczne,
- wady twarzoczaszki (rozszczyły podniebienia).

Przebieg naturalny

Analiza naturalnego przebiegu OZUŚ wykazała, że u około 2/3 chorych dolegliwości (ból i gorączka) ustępują samoistnie w ciągu 24 godz., a u około 80% w ciągu 2-7 dni [30, 31]. U dzieci poniżej 2 r. ż. skłonność do samoistnej poprawy jest mniejsza i dotyczy 28-53% chorych [32-36]. Jest ona również mniejsza, jeżeli doszło do perforacji błony bębenkowej lub przy obustronnym zapaleniu ucha [32].

Do perforacji błony bębenkowej dochodzi u ok. 2-10% dzieci [4, 32, 37]. Wysiłek w uchu środkowym (potwierdzany tympanometrycznie) u dzieci nieleczonych antybiotykiem utrzymuje się u około 40% po miesiącu i u 26% po 3 miesiącach [30, 31]. Tendencja do utrzymywania się wysięku po przebyciu OZUŚ jest większa u dzieci < 2 r. ż., jak również u tych z nawracającym zapaleniem ucha [38].

Rokowanie jest korzystne również w przypadkach nawracającego zapalenia ucha. W okresie 6 miesięcznej obserwacji 41% dzieci nie ma dalszych incydentów, a 83% ma ich mniej niż 3, a więc jedynie 17% nadal spełnia kryteria nawracającego zapalenia ucha [30, 31].

Powikłania OZUŚ, głównie zapalenie wyrostka sutkowatego zdarzają się bardzo rzadko, nawet w populacji nieleczonych antybiotykami [39].

5.3. Rozpoznanie kliniczne

Właściwe rozpoznanie pełni kluczową rolę w możliwości zaproponowania odpowiedniej terapii, jak również w ocenie jej wpływu na przebieg choroby. Definicje OZUŚ przyjęte przez Amerykańską Akademię Pediatrii i Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [40, 41] mimo, że często krytykowane za niedostatecznie precyzyjnie różnicujące OZUŚ z wysiękowym zapaleniem ucha, pozwoliły na uściślenie kryteriów rozpoznania. Zakładają one trzy elementy konieczne do rozpoznania:

1. nagłe wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych,
2. obecność płynu w jamie bębenkowej o czym świadczy jeden z następujących objawów: uwypuklenie błony bębenkowej, ograniczenie lub brak jej ruchomości w otoskopii pneumatycznej, wyciek z przewodu słuchowego przy perforacji błony bębenkowej lub widoczny poziom płynu,
3. objawy wskazujące na obecność stanu zapalnego w uchu środkowym: ból ucha, zaczerwienienie błony bębenkowej.

Ponieważ OZUŚ poprzedzone jest zwykle infekcją górnych dróg oddechowych to towarzyszą mu zazwyczaj nieżyt nosa, kaszel, brak apetytu, niepokój, gorączka. OZUŚ rozpoczyna się nagle, ostrym bólem ucha, najczęściej w godzinach nocnych. Ból jest silny, tętniący, uniemożliwiający sen. Ból ucha jest jedynym objawem klinicznym mającym wartość diagnostyczną w OZUŚ [42, 43], ale zgłaszany jest głównie przez dzieci starsze – przez 72% dzieci w wieku ≥ 2 r. ż. wobec 36% przez dzieci ≤ 2 r. ż. [37]. Niemowlęta mogą manifestować dolegliwości bólowe poprzez niepokój, płacz, niechęć do ssania, utratę apetytu, ale ze względu na brak swoistości objawy te nie pozwalają na ustalenie rozpoznania [43-46]. Pocieranie ucha często opisywane jako równoważnik bólu ucha u niemowląt i małych dzieci nie ma większej wartości diagnostycznej [44].

OZUŚ na ogół przebiega z upośledzeniem słuchu, ale dolegliwość ta spontanicznie zgłaszana jest przez chore dziecko rzadko. W około 50% przypadków, częściej u małych dzieci, objawom towarzyszy podwyższona temperatura ciała [43, 44]. Wysoka gorączka, wymioty, są czynnikami niekorzystnymi rokowniczo co do samoistnego wyleczenia i są względnym wskazaniem do antybiotykoterapii [32].

Podstawą ostatecznego rozpoznania jest zawsze obraz otoskopowy. Ocena otoskopowa ucha może nastęrczać szereg trudności technicznych wynikających z utrudnionej współpracy z małym dzieckiem, często zalegającą woskowiną, jak również z braku doświadczenia badającego. Ponadto obraz błony bębenkowej zmienia się w przebiegu OZUŚ odzwierciedlając dynamiczny rozwój zmian zapalnych w uchu środkowym. Wszystkie te elementy są przyczyną wysokiego odsetka przypadków, w których lekarze podstawowej opieki zdrowotnej nie mają pewności co do rozpoznania, jak również wysokiej nadrozpoznawalności OZUŚ sięgającej 30% [47-49].

W badaniu otoskopowym błona bębenkowa jest początkowo przekrwiona, pogrubiała, nieprzezierna, a z czasem wypuklona przez gromadzącą się wydzielinę ropną. W późniejszym okresie przekrwienie może być mniejsze, ale zwiększa się wypuklenie błony i widoczna jest przeświecająca żółtawa, wydzieliną ropną. Największy wskaźnik wiarygodności w rozpoznawaniu OZUŚ stwierdza się w przypadku obecności wypuklenia, utraty przezierności i upośledzenia ruchomości błony bębenkowej stwierdzanej w otoskopii pneumatycznej [41, 44, 50-52]. Stwierdzono wyraźną korelację pomiędzy wypukleniem błony bębenkowej a obecnością patogenów bakteryjnych w uchu środkowym [53-55]. Zaczerwienienie jest mniej swoistym objawem, zwykle pojawia się jednak najwcześniej i jest najłatwiejsze do zauważenia. Przy perforacji błony bębenkowej dochodzi do wycieku wydzieliny, początkowo ropno-krwistej, a następnie ropnej. W otoskopii objawia się to jako zalegająca w przewodzie słuchowym wydzieliną.

Samo badanie otoskopowe nie umożliwia oceny istotnego zaburzenia w OZUŚ, jakim jest ograniczenie ruchomości błony bębenkowej wynikające z zalegającej za nią wydzieliny. Badaniami, które pozwalają na potwierdzenie obecności wysięku w uchu środkowym jest otoskopia pneumatyczna zalecana w Stanach Zjednoczonych lub tympanometria bardziej popularna w krajach europejskich. Zastosowanie tych technik zmniejsza o około 30% liczbę błędnych rozpoznań OZUŚ [56-58].

Rekomendacja 1

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 ustalane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych (ból ucha, objawy kataralne) oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian (zaczerwienienie, wypuklenie błony bębenkowej, treść ropna za błoną) wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].

5.4. Leczenie

W leczeniu OZUŚ stosowane są leki objawowe, przede wszystkim środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a w niektórych przypadkach antybiotyki.

5.4.1. Leczenie objawowe

Leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Ból ucha jest objawem dominującym w pierwszych godzinach OZUŚ i zwykle ustępującym w ciągu 24-48 godzin. W tym okresie leczenie przeciwbólowe, tj. zastosowanie przede wszystkim paracetamolu lub ibuprofenu, a u dorosłych z obciążeniem naczyniowo-kardiologicznym naproksenu staje się bardzo ważną częścią postępowania leczniczego. Dopuszczalne jest także zastosowanie metamizolu.

W przypadku pierwszego epizodu OZUŚ lub w OZUŚ sporadycznym (rzadziej niż jeden raz na pół roku) o lekkim przebiegu z zaczerwienieniem błony bębenkowej i obecnością wysięku u dziecka powyżej 1. r. ż. zakłada się, że w pierwszych 24-48 godz.

jest to jeszcze zakażenie wirusowe lub odwracalne, samoustępujące zakażenie bakteryjne. Stanowi to uzasadnienie strategii „czujnej obserwacji” (ang. *watchful waiting*) stanu ogólnego, rozwoju dolegliwości bólowych oraz obrazu otoskopowego i jednoczesnego zastosowania jedynie leczenia przeciwbólowego i przeciwgorączkowego (paracetamol lub ibuprofen). Postępowanie takie zostało uznane w europejskich i amerykańskich wytycznych, a także w poprzednich polskich Rekomendacjach 2016 [40, 41].

Ze względu na dużą różnicę między dawką terapeutyczną a toksyczną i jednoczesną skuteczność przeciwbólową oraz przeciwgorączkową paracetamol w dawce 10-15 mg/kg podawany co 4-6 godzin do dawki dobowej 90 mg/kg, a u dzieci o masie powyżej 40 kg i u dorosłych 750-1000 mg na dawkę co 4-6 godz. nie przekraczając dawki 4 g na dobę uznany został za złoty standard bezpiecznej terapii (wg WHO - essential drug) i jako taki może być zawsze zastosowany w bólu ucha i gorączce niezależnie od wieku i stosowania innych leków. Paracetamol jest, dlatego lekiem powszechnie zalecanym w leczeniu bólu i gorączki w przebiegu OZUŚ, także u najmniejszych dzieci i u dorosłych i w przypadku przeciwwskazań do stosowania NLPZ [59-62].

Ze względu na to, że ból ucha wynika z nasilonego stanu zapalnego NLPZ (ibuprofen lub naproksen) czyli leki o obwodowym działaniu przeciwzapalnym i dodatkowo centralnym działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, jeśli tylko nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania, mogą być podawane już od początku jako leki pierwszorutowe [59-61].

Ibuprofen w dawkach OTC u dzieci 10 mg/kg co 4-6 godzin do 40 mg/kg na dobę, a u dzieci starszych i dorosłych o masie powyżej 40 kg 300-400 mg co 4-6 godzin do 1200-1600 mg na dobę uznany jest za najbezpieczniejszy z klasycznych NLPZ z punktu widzenia gastrotoksyczności i nefrotoksyczności. Chociaż pierwsza praca porównująca działanie przeciwbólowe paracetamolu i ibuprofenu w OZUŚ nie wykazała znamiennej różnicy w działaniu przeciwbólowym między obydwoimi lekami to metaanalizy z 2004 r. i ostatnia podsumowująca z 2010 r. obejmująca kilkadziesiąt prac porównujących oba leki wykazały, że ibuprofen w dawkach OTC jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym równie bezpiecznym jak paracetamol, jednak w wyżej wymienionych dawkach wyraźnie silniejszym od paracetamolu [62, 63]. Z tego względu ibuprofen jest lekiem szczególnie zalecanym u dzieci i młodzieży w pierwszych 24-72 godzinach nasilonego bólu ucha.

W sytuacjach, kiedy przeciwwskazane jest stosowanie NLPZ:

- w chorobie wrzodowej,
- ostrej bieguncie,
- w zakażeniu dróg moczowych,
- w OZUŚ towarzyszącym ospie wietrznej, lekiem z wyboru jest paracetamol, który chociaż nie wykazuje działania przeciwzapalnego jednak wyraźnie zmniejsza percepcję bólu. Wyżej wymienione przeciwwskazania do stosowania ibuprofenu mają charakter względny tzn. w bardzo nasilonym bólu czy bardzo wysokiej, trudnej do opanowania, gorączce można doraźnie zastosować silniejszy ibuprofen lub metamizol.

Postuluje się ostatnio, że w szczególnie nasilonym bólu doraźne i jednoczesne zastosowanie (nie naprzemienne) paracetamolu w dawce 12,5 mg/kg i ibuprofenu w dawce 10 mg/kg działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo silniej niż każdy lek z osobna jednak dane naukowe na takie postępowanie są ograniczone [122].

W łagodzeniu bólu ucha stosowane są również leki miejscowo działające w postaci kropli do uszu, zawierające leki znieczulające miejscowo takie jak lidokaina, benzokaina, prokaina i fenazon, zwłaszcza u dzieci w wieku 2 do 5 lat. Są dane wskazujące na ich skuteczność [123, 124]. Nie należy ich stosować w przypadku perforacji błony bębenkowej lub obecności drenów tympanostomijnych.

Stosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa oraz przeciwhistaminowych w OZUŚ zostało poddane metaanalizie opartej na 15 badaniach z randomizacją, obejmujących 2 695 pacjentów [68]. Nie wykazano wpływu na przyspieszenie ustępowania objawów lub zapobieganie powikłaniom, przy równoczesnym wyraźnym wzroście częstości występowania objawów niepożądanych [69]. Szczegółowe informacje dotyczące tej grupy leków zawarte są w rozdziale dotyczącym stosowania leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego.

Nie wykazano wpływu steroidów podawanych doustnie (prednizolon 2 mg/kg/dobę przez 5 dni) na szybkość ustępowania objawów, jak również na częstość nawrotów choroby [69].

Rekomendacja 2

Leczenie przeciwbólowe, ibuprofen lub paracetamol, powinno być zastosowane we wszystkich przypadkach ostrego zapalenia ucha przebiegającego z dolegliwościami bólowymi [AII].

Ibuprofen, jeśli tylko brak jest przeciwwskazań, powinien być zastosowany jako pierwszy [CI].

W szczególnie nasilonym bólu i bardzo wysokiej gorączce można zastosować metamizol [BII].

W szczególnie nasilonym bólu można do analgetyku dodać u dorosłych słaby opioid [AII].

Brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych, a także leków obkurczających naczynia, antyhistaminowych, jak również sterydów [DIII].

Są dane wskazujące na skuteczność miejscowo działających leków przeciwbólowych u dzieci, zwłaszcza między 2 a 5 r.ż. [CI]

5.4.2. Antybiotykoterapia

Celem antybiotykoterapii w OZUŚ jest przyspieszenie ustąpienia objawów, eradykacja bakterii z ucha środkowego i zapobieganie ropnym powikłaniom zakażenia [70, 71, 72].

Skuteczność antybiotyków w OZUŚ została oceniona w licznych badaniach z randomizacją i z użyciem placebo, jak również porównujących natychmiastową antybiotykoterapię z czujną obserwacją. Badania te stały się przedmiotem licznych metaanaliz [32, 73, 74, 75, 76, 77]:

- obejmująca 33 badania [73] z udziałem 5 400 dzieci wykazała nieznacznie korzystny wpływ antybiotykoterapii na wyniki pierwszej kontroli po 7-14 dniach terapii lub braku terapii (efekt korzystny w 13,7% przypadków),
- obejmująca 9 badań [74]: antybiotykoterapia nie wpływa na ustępowanie objawów po 24 godz., jednak po 4-7 dniach zwiększa odsetek wyleczonych o 9% (79% v 70%), choć nie wpływa na częstość występowania powikłań i szybkość ustępowania wysięku z ucha środkowego,
- obejmująca 6 badań [75]: antybiotykoterapia zmniejsza ryzyko utrzymywania się objawów w 3-7 dniu o 13% (RR-0,83, NNT (*number needed to treat*) - 8),
- obejmująca 11 badań [76]: antybiotykoterapia zwiększa prawdopodobieństwo ustąpienia lub istotnego zmniejszenia objawów (RR - 1,13), zmniejsza częstość utrzymywania się objawów 2-4 dni po rozpoczęciu leczenia (RR = 0,68), natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia biegunki (RR = 1,50). Ryzyko perforacji błony bębenkowej, konieczności hospitalizacji, utrzymywania się wysięku czy występowania nawrotów były podobne,
- obejmująca 11 badań [77]: antybiotykoterapia zmniejszała częstość utrzymywania się dolegliwości bólowych w 2-7 dobie od rozpoczęcia leczenia (RR - 0,70-0,79, NNTB (*number needed to treat for an additional beneficial outcome*) - 20), istotnie redukowała częstość perforacji błony bębenkowej (RR - 0,37, NNTB - 33) i wystąpienia zapalenia ucha przeciwnego (RR 0,49, NNTB - 11) nie miała jednak wpływu na utrzymywanie się wysięku po 4-6 tyg. i 3 mies., jak również częstości nawrotów, powodowała natomiast częstsze występowanie wymiotów, biegunki i pokrzywki (RR - 1,34, NNTH (*number needed to treat for an additional harmful outcome*) - 14). Autorzy zwracają uwagę, że aż u 82% dzieci obserwowano spontaniczne ustąpienie dolegliwości,
- obejmująca 7 badań [78]: porównujących wyniki leczenia ampicylina/amoksycyliną z placebo: antybiotykoterapia zwiększała odsetek powodzeń w leczeniu o 13% (73% v 60%, NNT - 9).

Z przedstawionych wyżej metaanaliz wynika, że antybiotykoterapia zmniejsza ryzyko utrzymywania się objawów w 2-7 dobie i zwiększa odsetek dzieci wyleczonych w 4-7 dobie, ale różnica ta w porównaniu do placebo jest niewielka (9-13%). Ryzyko utrzymywania się wysięku w uchu środkowym, nawrotów czy konieczności hospitalizacji jest podobne. Wpływ antybiotykoterapii na wyniki leczenia nie jest więc bardzo istotny.

Potwierdza to także najnowszy przegląd systematyczny Cochrane z 2023 roku [122] z którego wnioski można streścić w następujący sposób:

- najprawdopodobniej brak efektu przeciwbólowego w pierwszych 24 godz.,
- antybiotyk ma najprawdopodobniej bardzo umiarkowany wpływ na ból w kolejnych dniach,
- ma skromny wpływ, jeśli chodzi o ewentualne wystąpienie perforacji, zapalenie drugiego ucha i nieprawidłowe wyniki tympanometrii po 2- 4 tyg.,
- nie wpływa istotnie na wyniki tympanometrii wykonywanej po 6, 8 tyg. a także 3 mies.,
- nie redukuje ryzyka późnych nawrotów,
- nie redukuje ryzyka poważnych powikłań,
- zwiększa ryzyko działań niepożądanych oraz ryzyko potencjalnej kolonizacji szczepami opornymi [125].

Podnoszonych jest jednak cały szereg zastrzeżeń co do możliwości uogólniania powyższych wyników na wszystkich chorych z OZUŚ. W połowie badań wykluczano dzieci, jeżeli „wymagały antybiotyku” lub z ciężkim przebiegiem choroby. W większości z tych prac nie podano odsetka chorych wykluczonych z tych powodów, a w pozostałych wynosił on od 10-56%. Ponadto w nielicznych badaniach odsetek dzieci < 2 r. ż. przekraczał 50%, co powoduje, że badane grupy nie odzwierciedlały rzeczywistej epidemiologii OZUŚ. Nieprecyzyjne kryteria diagnostyczne powodowały, że do grup badanych mogli być również włączani chorzy z wysiękowym zapaleniem ucha środkowego. Wynik leczenia był zwykle oceniany na podstawie ustąpienia objawów bólowych i gorączkowych, co może być mylące, ponieważ ustępują one również u 80% chorych, u których nie doszło do eradykacji bakterii z jamy bębnekowej [78]. Tylko w mniej niż ¼ badań oceniano wynik końcowy na podstawie oceny otoskopowej [72, 79, 80, 81]. Wyniki tych badań odnoszą się więc głównie do dzieci starszych ze stosunkowo łagodnym przebiegiem OZUŚ [82]. Ponadto, jeżeli antybiotykoterapia w OZUŚ oceniana jest wyłącznie na podstawie wystąpienia niepowodzenia leczenia, a nie ustąpienia objawów, jej efekt jest znacząco większy – RR – 0,4 [82].

Ponieważ w większość przypadków OZUŚ ma tendencję do samoistnego ustępowania istotna jest identyfikacja tych grup chorych, u których antybiotykoterapia może przynieść istotniejszą korzyść. Na podstawie analizy połączonych danych z 6 badań (824 chorych) Rovers i wsp. [32] stwierdzili, że efekt antybiotykoterapii był większy u chorych < 2 r. ż., z obustronnym OZUŚ (25%, NNT - 4) i z wyciekami z ucha (36%, NNT - 3). Sam wiek chorego nie wpływał na zmianę efektów antybiotykoterapii [32,72].

W ostatnich latach opublikowano wyniki badań, które stanowią cenne uzupełnienie danych dotyczących efektów antybiotykoterapii wśród dzieci w wieku od 6 do 23-35 miesięcy [33-35]. W obu badaniach rozpoznanie OZUŚ ustalano w oparciu o kryteria opracowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii i porównywano efekty leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym z placebo. W badaniach amerykańskich wpływ antybiotykoterapii na ustępowanie objawów nie był zbyt duży, ale wpływ na ustępowanie zmian otoskopowych był znacznie bardziej istotny. Brak poprawy lub pogorszenie w 4-5 dobie obserwowano u 4% chorych leczonych antybiotykiem i 23% otrzymujących placebo. Utrzymywanie się objawów ostrego stanu zapalnego w badaniu otoskopowym w 10-12 dobie stwierdzano u 16% chorych otrzymujących antybiotykoterapię i 51% z grupy placebo (NNT – 2,9) [34, 35]. W badaniach fińskich niepowodzenie leczenia (nasilenie objawów, brak ustępowania dolegliwości w 3 dobie, brak poprawy w badaniu otoskopowym w 8 dobie, perforacja błony bębnekowej) obserwowano u 18,6% chorych leczonych antybiotykiem i 44,9% otrzymujących placebo (NNT – 3,8) [33]. W grupie dzieci < 2 r. ż. efekt antybiotykoterapii był podobny bez względu na ciężkość przebiegu OZUŚ, jak i na to czy zmiany były obu czy jednostronne (NNT - 3-4) [34].

Brak wyraźnego wpływu antybiotykoterapii na ustępowanie dolegliwości w OZUŚ oraz tendencja do samoistnej poprawy w zdecydowanej większości przypadków były przyczyną przeprowadzenia badań dotyczących postępowania w OZUŚ wg zasady obserwacji i stosowania antybiotykoterapii wyłącznie w przypadkach braku samoistnej poprawy (ang. *watchful waiting*). W przynajmniej 3 badaniach z randomizacją wykazano: podobny stopień zadowolenia rodziców z zastosowanego postępowania, zmniejszenie częstości stosowania antybiotykoterapii o 60-70%, brak wzrostu częstości powikłań, przedłużenie się czasu utrzymywania dolegliwości o około 1 dzień [83, 84, 85]. Gorączka i ból ucha były głównymi przyczynami dla których podawano antybiotyk, gorączka i uwypuklona błona bębnekowa w chwili rozpoznania były czynnikami rokowniczymi istotnie związanymi z koniecznością zastosowania antybiotyku [86, 87, 88, 89]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach dotyczących wyłącznie dzieci w wieku 6-35 miesięcy [90]. Odroczenie antybiotykoterapii może odbywać się poprzez wypisanie recepty i zalecenie jej wykorzystania w razie utrzymywania się dolegliwości po 2-3 dniach lub poprzez wyznaczenie w tym czasie

kolejnej wizyty związanej z decyzją o dalszym sposobie postępowania. Porównanie obu tych metod wykazało, że w grupie, w której decyzja o ewentualnej antybiotykoterapii była podejmowana przez lekarza podczas kolejnej wizyty antybiotyki stosowane były rzadziej – 47% v 19%, a zadowolenie rodziców z uzyskanej porady podobne [91].

Należy podkreślić, że badania oceniające nieinterwencję lub z użyciem placebo w OZUŚ są z reguły wykonywane u dzieci > 6 m.ż., a chorzy z wadami twarzoczaszki, zespołem Downa, nawracającym zapaleniem ucha, zaburzeniami odporności i towarzyszącymi schorzeniami bakteryjnymi są z tego typu badań wykluczani. Brak więc danych co do skuteczności antybiotykoterapii w tych grupach chorych.

Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane:

- u dzieci poniżej 6 miesiąca życia [BIII],
- u dzieci z wysoką gorączką (>39°C), znacznie nasilonymi dolegliwościami bólowymi i wymiotami [BI],
- u dzieci poniżej 2 roku życia z obustronnym zapaleniem ucha środkowego [BI],
- u chorych z wyciekami z ucha [BI],
- u dzieci z wadami twarzoczaszki, zespołem Downa, zaburzeniami odporności i nawracającymi zapaleniami ucha [BIII].

U dzieci <2 r.ż. z jednostronnym zapaleniem ucha z umiarkowanie nasilonymi objawami należy wspólnie z rodzicami podjąć decyzję o wstrzymaniu się z interwencją lub natychmiastowym wdrożeniu antybiotykoterapii [BI].

W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest wstrzymanie się z podaniem antybiotyku przez 48-72 godz. i jednoczesne zastosowanie leczenia przeciwpalnego i przeciwbólowego i ewentualne jego zlecenie w razie braku poprawy [BI].

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 [89]. 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 [92, 93]. Amoksycylina jest nie tylko najszerszej 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 ≤0,12 mg/ml), w 70% pneumokoki o obniżonej wrażliwości (MIC ≤1,0 mg/ml), a u ok. 80% chorych pałeczki hemofilne betalaktamazo - ujemne [93].

Skuteczność amoksycyliny wobec pneumokoków zależy od dawkowania. Wykazano, że lek ten w dawce 75-90 mg/kg/dobę eradykował 92% pneumokoków, wśród których 75% wyizolowanych bakterii stanowiły pneumokoki o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę [94]. 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 [95].

W Polsce wśród izolatów *Streptococcus pneumoniae* badanych w latach 2019-2023 w ramach Projektu Respi-Net, średnio 91% izolatów było wrażliwych na penicylinę, ampicylinę i amoksycylinę przy zastosowaniu wysokich dawek tych antybiotyków [91], czyli 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 1 500-2 000 mg co 12 godz., tak aby uzyskać aktywność w stosunku do pneumokoków o MIC ≤4 mg/ml.

Optymalny czas antybiotykoterapii w OZUŚ jest nadal przedmiotem dyskusji. W metaanalizie wykazano porównywalną skuteczność pięcio- i dziesięciodniowej antybiotykoterapii [96]. Wykazano przewagę terapii 10-dniowej u dzieci poniżej

2 r. ż. [97]. Stwierdzono, że w wyniku leczenia OZUŚ u dzieci wysokimi dawkami amoksycyliny (90 mg/kg/dobę) przez 5 dni, pozostaje znamienne mniejszy odsetek pneumokoków opornych na penicylinę (24%) niż w wyniku stosowania małych dawek (40 mg/kg/dobę) przez 10 dni (32%) [98].

Rekomendacja 4

Amoksycylina jest antybiotykiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego [AII].

Amoksycylina powinna być podawana:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1500-2000 mg co 12 godz.;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godz.

Czas leczenia niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego można skrócić do 5 dni u dorosłych i dzieci > 2 r.ż., natomiast u dzieci < 2 r.ż. powinien wynosić 10 dni [BII].

5.4.3. Leczenie skorygowane

1. Alergia na beta-laktamy
2. Niepowodzenie leczenia I rzutu
3. 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 eradykuje patogeny w OZUŚ niż cefaklor i nie gorzej niż amoksycylina [99, 100, 101]. Ceftriakson zastosowany w cięższych przypadkach OZUŚ w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni, okazał się także lekiem o wysokiej skuteczności [102, 103].

W przypadku reakcji uczuleniowej typu natychmiastowego, podawanie antybiotyku beta-laktamowego należy niezwłocznie przerwać i zastosować makrolid. Jedynym skutecznym makrolidem w leczeniu OZUŚ jest klarytromycyna, natomiast inne makrolidy: erytromycyna, roksytromycyna i spiromycyna nie działają na *H. 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 [104, 105, 106, 107].

Skuteczność azytromycyny w OZUŚ była badana u dzieci w trzech schematach dawkowania: 5- i 3-dniowym [108, 109, 110] oraz w dużej dawce jednorazowej [111, 112]. W pracach z podwójną paracentezą skuteczność azytromycyny 10 mg/kg/dobę przez 3 dni w stosunku do pneumokoków i pałeczek hemofilnych była niewystarczająca i faktycznie nie różniła się od wyników uzyskiwanych po placebo [113, 114]. Pomimo dobrych wyników po zastosowaniu jednorazowej mega dawki azytromycyny [119], dawkowanie takie nie jest wymieniane w charakterystyce produktu i nie ma takiej rejestracji w Polsce. **Dla tych powodów azytromycyna w ogóle nie powinna być stosowana w OZUŚ.**

Rekomendacja 5

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

- aksetyl cefuroksymu u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2 x 500 mg przez 5 dni, u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 30 mg/kg/dobę podawanej doustnie w dwóch dawkach podzielonych przez 5 dni, a u dzieci poniżej 2 roku życia przez 10 dni nie przekraczając dawki 500 mg/dobę [BI]; a w cięższych przypadkach:
- ceftriakson u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 x 1-2 g dożylnie lub domięśniowo, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni podawany dożylnie lub domięśniowo [AII].

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

- klarytromycyny przez 10 dni: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 15-20 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych [BII].

Azytromycyna nie powinna być stosowana w leczeniu OZUŚ [EI].

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego po 48-72 godz. 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 okoliczności 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. catarrhalis* 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 wielu badaniach klinicznych w których lek ten stosowano jako punkt odniesienia w ocenie skuteczności różnych antybiotyków [116, 117, 118]. 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 [116, 117]. Równocześnie tak dobrany stosunek amoksycyliny z klawulanianem powoduje zmniejszenie częstości występowania objawów niepożądanych [117, 118]. W uporczywych przypadkach nawracającego lub przebiegającego z objawami septycznymi OZUŚ lekiem z wyboru jest ceftriakson.

Rekomendacja 6

W przypadku braku reakcji 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 u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynosiła 2 x 1500-2000 mg, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 70-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych [BIII];
- ceftriaksonu podawanego dożylnie u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 x 1-2 g, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50 mg/kg/dobę jeden raz na dobę przez minimum 3 dni [AII].

Piśmiennictwo

1. Paul C.R., Frohna J.G. Acute otitis media. *Pediatr Rev.* 2025; 46; 139-47.
 2. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154: S1-S41.
 3. Kaur R., Morris M., Pichichero M.E., et al.: Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatrics.* 140: e2017018, 2017.
 4. Liese J.G., Silfverdal S.A., Giaquinto C. et al.: Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect.* 2014;142: 1778-88.
 5. Marom T., Tan A., Wilkinson G.S. et al. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr* 2014;168: 68-75.
 6. Alho O-P.: How common is recurrent acute otitis media? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 29: 8-10.
 7. Revai K., Dobbs L.A., Nair S. et al.: Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119: e1408-1412.
 8. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al.: Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008;46: 815-823.
 9. National Institute for Health and Care Excellence. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG91. London: NICE; 2018. Updated 2022 Mar 11. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91> (dostęp 25.12.2025).
 10. Nokso-Koivisto J., Marom T., Chonmaitree T.: Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr* 2015;27: 110- 5.
 11. Chonmaitree T., Ruohola A., Hendley J.O.: Presence of viral nucleic acids in the middle ear: acute otitis media pathogen or bystander? *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 325-330.
 12. Ruohola A., Meurman O., Nikkari S. et al.: Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis* 2006;43: 1417-22.
 13. Patel J.A., Nguyen D.T., Revai K. et al.: Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. *Vaccine* 2007;25: 1683-1689.
 14. Pitkäranta 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: 291-295.
 15. Stol K., Diavatopoulos D.A., Graamans K. et al. Inflammation in the middle ear of children with recurrent or chronic otitis media is associated with bacterial load. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 1128-1134.
 16. Kaur R., Czup K., Casey J.R. et al.: Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 640.
 17. Revai K., Mamidi D., Chonmaitree T.: Association of nasopharyngeal bacterial colonization during upper respiratory tract infection and the development of acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2008;46: e34-37.
 18. Faden H., Duffy L., Wasielewski R. et al.: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis* 1997;175: 1440-5.
 19. Tamir S.O., Roth Y., Dalal I. et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34: 195-199.
 20. Kaur R., Adlowitz D.G., Casey J.R. et al.: Simultaneous assay for four bacterial species including *Alloiococcus otitidis* using multiplex-PCR in children with culture negative acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 741-745.
 21. Kilpi T., Herva E., Kajjalainen T. et al.: Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 654-62.
 22. Ovnat Tamir S., Roth Y., Goldfarb A. et al.: Severity of Pneumococcal vs. Non-Pneumococcal Acute Otitis Media in Children. *Clin Otolaryngol* 2015; doi: 10.1111/coa.12384.
 23. Barkai G., Leibovitz E., Givon-Lavi N. et al. Potential contribution by nontypable *Haemophilus influenzae* in protracted and recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(6):466-471.
 24. Broides A., Dagan R., Greenberg D. et al. Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 2009;49: 1641-1647.
-

25. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M.: A metaanalysis review of risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis J* 1996; 22:1079-83.
26. Niemela M., Pihakari O., Pokka T., et al.: Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of paranteral conseling. *Pediatrics* 2000; 106:483-8.
27. Sabirov A., Casey J.R., Murphy T.F. et al. Breast-feeding is associated with a reduced frequency of acute otitis media and high serum antibody levels against NTHi and outer membrane protein vaccine antigen candidate P6. *Pediatr Res* 2009;66 :565-70.
28. Daly K.A., Hoffman H.J., Kvaerner K.J. et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:231-40.
29. de Hoog M.L., Venekamp R.P., van der Ent C.K. et al. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. *BMC Med* 2014; 12:107.
30. Rosenfeld R.M., Kay D.: Natural history of untreated otitis media. w *Evidence based otitis media* red. Rosenfeld RM, Bluestone CD 2003, BC Decker Inc Hamilton. London.
31. Rosenfeld R.M., Kay D.: Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113:1645-57.
32. 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.
33. Tähtinen P.A., Laine M.K., Huovinen P. et al.: A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364: 116-26.
34. Hoberman A., Ruohola A., Shaikh N. et al. Acute otitis media in children younger than 2 years. *JAMA Pediatr* 2013;167: 1171-2.
35. Hoberman A., Paradise J.L., Rockette H.E. et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364: 105-15.
36. Damoiseaux R.A., van Balen F.A., Hoes A.W. 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;320:350-4.
37. 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.
38. Koopman L., Hoes A.W., Glasziou P.P. et al. Antibiotic therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media: a meta-analysis of individual patient data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134: 128-32.
39. Rovers M.M.: The burden of otitis media. *Vaccine* 2008;26 Suppl 7: G2-4.
40. American Academy of Family Physicians – Antibiotics for Otitis Media in Children. Choosing wisely. Released September 24, 2013. Updated July 18, 2018. Dostęp 03.05.2025.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. February 2003.
42. Rothman R., Ownes T., Simel D.: Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003; 290:1633-40.
43. Carlson L.H., Carlson R.D.: *Diagnosis w Evidence based otitis media* red. Rosenfeld R.M., Bluestone C.D. 2003, BC Decker Inc Hamilton. London.
44. Laine M.K., Tähtinen P.A., Ruuskanen O. et al.: Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics* 2010;125: e1154-61.
45. Shaikh N., Kearney D.H., Colborn D.K. et al.: How do parents of preverbal children with acute otitis media determine how much ear pain their child is having? *J Pain* 2010;11: 1291-1294.
46. Shaikh N., Hoberman A., Paradise J.L. et al.: Development and preliminary evaluation of a parent-reported outcome instrument for clinical trials in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:5-8.
47. Rosenfeld R.M.: Diagnostic certainty for acute otitis media. *Int j Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;64:89-95.
48. Legros J.M., Hitoto H., Garnier F. et al.: Clinical qualitative evaluation of the diagnosis of acute otitis media in general practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72: 23-30.
49. Pichichero M.E., Poole M.D.: Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155: 1137-42.

50. Pelton S.I.: Otoloscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:540-3.
51. Karma P., Penttila M., Siplia M., et al.: Otoloscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17:37-49.
52. Shaikh N., Hoberman A., Kaleida P.H. et al.: Otoloscopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 822-6.
53. McCormick D.P., Lim-Melia E., Saeed K. et al.: Otitis media: can clinical findings predict bacterial or viral etiology? *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 256-8.
54. Schwartz R.H., Stool S.E., Rodriguez W.J. et al.: Acute otitis media: toward a more precise definition. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20: 549-54.
55. Kontiokari T., Koivunen P., Niemela M., et al.: Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:676-9.
56. Blomgren K., Pitkaranta A.: Is it possible to diagnose acute otitis media accurately in primary health care? *Fam Pract* 2003; 20:524-7.
57. Blomgren K., Pitkaranta A.: Current challenges in diagnosis of acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:295-299.
58. 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.
59. Shann F.: Paracetamol; when, why, and how much? *J Pediatr Child Health* 1993; 29:84-5.
60. Rumack B.H., Mattew H.: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871-73.
61. Penna A., Buchanan N.: Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:143-9.
62. 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.
63. Pierce C.A., Voss B.: Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and adults: A metaanalysis and Qualitative Review. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010;44: 489-506.
64. Wong T., Stang A.S., Gaushorn H. et al.: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children *Cochrane Library* 2013. issue 10.
65. Merry A.F., Gibs R.D., Edwards J. et al.: Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: randomized controlled trial *British Journal of anaesthesia* 2010;104:80-88.
66. Mehlish D.R., Aspley S., Daniels S.E., et al.: Comparison of analgesia efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative Dental pain in adolescents and adults: A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, single dose, two-center modified FACTORIAL Study. *Clin Therapeutics* 2010; 32:882-895.
67. Foxlee R., Johansson A., Wejfkalk J. et al.: Topical analgesia for acute otitis media. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3; No: CD005667.
68. Coleman C, Moore M.: Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001727.
69. 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.
70. Howie V.M.: Eradication of bacterial pathogens from middle ear infection. *Clin Infect Dis J* 1992;14:209-10.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Vouloumanou E.K., Karageoropoulos D.E., Kazantzi M.S. et al.: Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:16-24.

76. Venekamp R.P., Sanders S., Glasziou P.P. et al.: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000219.
77. Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J. et al.: Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* 2010;304: 2161-9.
78. Asher E., Dagan R., Greenberg D. et al.: Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:296-301.
79. Pichichero M., E., Casey J., R.: Comparison of study designs acute otitis media trials. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72:737-750.
80. Pichichero M., E., Casey J., R.: Diagnostic inaccuracy and subject exclusions render placebo and observational studies of acute otitis media inconclusive. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:958-962.
81. Wald E.R.: Acute otitis media: more trouble with the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:103-104.
82. Gisselsson-Solen M.: The importance of being specific -a meta-analysis evaluating the effect of antibiotics in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78: 1221-7.
83. 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.
84. Spiro D., Tay K., Arnold D. et al.: Wait and see prescription for the treatment of acute otitis media. *JAMA* 2006; 296:1235-41.
85. Little P., Gould C., Williamson I. et al.: Pragmatic randomized controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001; 322:336-42.
86. Marchetti F., Ronfani L., Nibali S.C. et al.: Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 679-84.
87. 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.
88. Spiro D.M., Arnold D.H.: The concept and practice of wait-and-see approach to acute otitis media. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:72-78.
89. Tähtinen P.A., Laine M.K., Ruuskanen O. et al.: Delayed versus immediate antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31 1227-32.
90. Chao J.H., Kunkov S., Reyes L.B. et al.: Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. *Pediatrics* 2008; 121:e1352-56.
91. Wieloośrodkowe badanie wrażliwości na leki patogenów bakteryjnych wywołujących zakażenia dróg oddechowych w środowisku pozaszpitalnym w Polsce, RespiNet, 2019 – 2023. www.koroun.nil.gov.pl Dostęp 28.11.2025.
92. 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.
93. 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.
94. Arguedas A., Empanaza 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.
95. Kozyrskyj 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.
96. 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.
97. 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.
98. Dagan R., Abramson O., Leibovitz R. et al.: Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with inter-mediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:980-5.
99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. Bradley J.S.: Oral vs intramuscular antibiotic therapy for acute otitis media: Which is the best? *Pediatr Infect Dis J* 1992; 18:1147-51.
103. 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:S122-7.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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:S20-3.
109. 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.
110. Arguedas A., Loaiza C., Soley C.: Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:108-14.
111. 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.
112. Dagan R., Johnson C., Mc Linn S., Abughali N. et al.: Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin - clavunate vs. azitromycin in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19:95 – 104.
113. 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.
114. 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.
115. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D, J. et al.: Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavunate potassium in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infec Dis J* 1997; 16:463-70.
116. 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/clavunate (Augmentin ®) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Peditr Infect Dis Journ* 1998; 17:963-8.
117. Dagan R., Hoberman A., Johson C. et al.: Bacteriologic and Clinical Efficacy of high dose amoxicillin /clavulanate in children with acute otitis media. *PIDJ* 2001; 20:829-37.
118. 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.
119. 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; 47:3179-8.
120. Wald E.R., DeMuriet GP.: Antibiotics recommendations for acute otitis media and acute bacterial sinusitis: conundrum no more. *Pediatr Infect Dis.* 2018;37: 1255-1257.
121. Kaur R., Fuji N., Pichichero M.E.: Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41: 37-44.

122. de Sévaux J.L.H., Damoiseaux R.M., van de Polet A.C., et al.: Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 8: CD011534, 2023.
 123. Schilder A.G., Marom T., Bhuttaet M.F., et al.: Panel 7: otitis media: treatment and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156: S88-105.
 124. Wood D.N., Nakas N., Gregory C.W., et al.: Clinical trials assessing ototopical agents in the treatment of pain associated with acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76: 1229-1235.
 125. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., Rovers M.M., et al.: Antibiotic for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 11: CD000219, 2023.
-

6. OSTRE ZAPALENIE BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH

6.1. Definicje

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (*rhinosinusitis*, OZNZ) to stan zapalny obejmujący jamy nosa oraz zatoki przynosowe, o nagłym początku i trwający nie dłużej niż 12 tygodni [1, 2, 74]. Nazwa *rhinosinusitis* precyzyjniej określa lokalizację zmian niż dawny termin *sinusitis*, ponieważ zmieniona zapalnie błona śluzowa jamy nosa i zatok przynosowych stanowi morfologiczną oraz czynnościową całość. Określenie to rozważano od początku lat 90 jako zwięzłe i bardziej odpowiadające rzeczywistości rozprzestrzenieniu zmian, ale wprowadzone zostało dopiero w 1999 roku w USA przez Agencję Opieki Zdrowotnej i Polityki Badań Naukowych [3-5]. W języku polskim określenie odpowiadające *rhinosinusitis* to „zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych” [2]. W polskim nazewnictwie medycznym, jednakże ugruntowany jest termin zapalenie zatok przynosowych, który należy traktować za równoważny z *rhinosinusitis* [2, 6]. Na potrzeby podstawowej opieki zdrowotnej i badań epidemiologicznych OZNZ u osób dorosłych definiowane jest jako nagłe wystąpienie co najmniej dwu objawów, przy czym co najmniej jednym z nich jest upośledzenie drożności nosa lub surowiczowo-śluzowy, śluzowo-ropny, ropny wyciek z nosa. Inne objawy to \pm ból/rozpieranie w okolicy twarzy i \pm upośledzenie węchu. U dzieci do rozpoznania OZNZ konieczne jest wystąpienie przynajmniej dwu z następujących objawów: upośledzenie drożności nosa, ropna wydzielina z nosa i kaszel (w ciągu dnia lub nocy) [1].

Biorąc pod uwagę naturalny rozwój OZNZ wytyczne europejskie z 2020 r. dzielą je na:

- przeziębienie (ang. *common cold*) lub ostre wirusowe zapalenie nosa i zatok przynosowych (ang. *acute viral rhinosinusitis*, AVRS), w którym objawy ustępują samoistnie i trwają nie dłużej niż 10 dni,
- ostre powirusowe zapalenie nosa i zatok przynosowych (ang. *acute post-viral rhinosinusitis*), w którym objawy utrzymują się dłużej niż 10 dni, lub nasilają po 5 dniach trwania [73],
- ostre bakteryjne zapalenie zatok OBZNN (ang. *acute bacterial rhinosinusitis*, ABRS) to obecność przynajmniej trzech z następujących objawów: ropny wyciek z nosa (głównie jednostronny) lub ropna wydzielina w przewodach nosowych, silny ból miejscowy (z przewagą jednej strony), gorączka ($>39^{\circ}\text{C}$), podwyższone OB/CRP, nasilenie się objawów po początkowym łagodniejszym okresie choroby [73].

Należy zaznaczyć, że na każdym etapie rozwoju OZNZ może dojść do rozwoju bakteryjnego OZNZ.

W każdym przypadku dolegliwości trwają krócej niż 12 tygodni [1, 2].

Należy jednak pamiętać, że w praktyce klinicznej ściśle odgraniczenie tych postaci OZNZ jest trudne m.in. ze względu na nakładanie się zarówno mechanizmów patofizjologicznych, jak i objawów klinicznych, ale ma zapobiegać pochopnemu rozpoznawaniu bakteryjnego OZNZ i niepotrzebnej antybiotykoterapii [1].

6.2. Etiologia

OZNZ zapoczątkowywane jest przez zakażenie wirusowe, w szczególności przez: rino- i koronawirusy, wirusy RS, grypy i paragrypy oraz adenowirusy. Zakażenie bakteryjne jest następstwem wirusowego i rozwija się jedynie w 0,5-2% przypadków [7]. Bakteryjne OZNZ jest powodowane w większości przypadków przez *S. pneumoniae* (26-35%) i *H. influenzae* (21-40%) [8-10]. Pozostałe drobnoustroje są odpowiedzialne za mniej niż 20% zakażeń bakteryjnych i należą do nich *M. catarrhalis*, *S. aureus* oraz *S. pyogenes* [8-10]. Rola *S. aureus* jako patogenu w OZNZ jest przedmiotem dyskusji, ponieważ jest on częstym składnikiem mikrobioty stwierdzanej w przewodach nosowych w warunkach zdrowia [10]. W ostatnich latach w etiologii nawracającego OZNZ podnosi się znaczenie gronkowca złocistego, na ogół metycylinowrażliwego. Etiologia zakażenia jest bardziej zróżnicowana, gdy proces chorobowy przechodzi w przewlekły lub u osób z innymi schorzeniami układu oddechowego np. mukowiscydozą. W takich sytuacjach rośnie znaczenie *S. aureus* i mikrobioty beztlenowej [1]. Patogeny beztlenowe nie odgrywają istotnej roli w OZNZ poza stosunkowo rzadkimi sytuacjami, gdy zakażenie jest zębopochodne.

Obecność mikrobioty beztlenowej klinicznie jest sygnalizowane subiektywnym odczuciem złego zapachu w nosie oraz obiektywnym wrażeniem *foetor ex nasi*. Charakterystyka głównych drobnoustrojów bakteryjnych powodujących OZNZ oraz mechanizmy oporności na antybiotyki zostały omówione w części „Zasady ogólne”.

6.3. Patofizjologia

Wirusowe OZNZ odpowiada pierwszej tzw. naczyniowej fazie zapalenia polegającej na przekrwieniu i obrzęku a następnie obfitym wysięku. Klinicznie objawia się to obrzękiem śluzówki nosa i małżowin nosowych co powoduje obturację nosa a następnie obfity wyciek surowiczy powodujący suchy kaszel tzw. towarzyszący zakażeniom górnych dróg oddechowych dawniej określany jako spływowy (ang. *postnasal drip*) uważany w EPOS 2020 za integralną składową obrazu klinicznego OZNZ. Faza ta klinicznie jest określana jako przekrwienno-obrzękowo-wysiękowa. Wirusowe OZNZ trwa nie dłużej jak 5-10 dni. Powirusowe OZNZ odpowiada drugiej tzw. komórkowej fazie OZNZ, która klinicznie objawia się mniej lub bardziej nasilonym gęstym wyciekami śluzowym i śluzowo-ropnym i przewlekającym się kaszlem. Klinicznie jest określana jako faza „gęsta”, jednak obecność śluzowo-ropnego wycieku nie jest objawem dokonanego zakażenia bakteryjnego. Dopiero nasilenie produkcji ropnej wydzieliny, bólu, szczególnie jednostronnego, ponowne pojawienie się gorączki świadczy o dokonanym zakażeniu bakteryjnym, co odpowiada trzeciej fazie zapalenia tzw. destrukcyjnej [11, 12].

OZNZ jest chorobą o złożonej patofizjologii, w której głównymi zaburzeniami są obrzęk zapalny błony śluzowej nosa i zatok, zwężenie ujść zatok oraz zmniejszenie aktywności układu śluzowo-rzęskowego [13]. Pierwotną przyczyną choroby jest zakażenie wirusowe podczas którego dochodzi do uszkodzenia nabłonka rzęskowego, uwolnienia cytokin prozapalnych i obrzęku błony śluzowej [2]. Wirusy grypy i adenowirusy uszkodzają komórki urzęsione błony śluzowej, podczas gdy rinowirusy i koronawirusy wywołują jego przejściową dysfunkcję. 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 [14]. Cytokiny i mediatory reakcji zapalnej zwiększając przepuszczalność naczyń, wywołują obrzęk błony śluzowej, zwiększenie produkcji wydzieliny i zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego. Jest to przyczyną upośledzenia drożności ujść zatok i zastoju wydzieliny. U części chorych zmiany stopniowo samoistnie ustępują, u innych utrzymują się dłużej na skutek nadmiernej odpowiedzi zapalnej (powirusowe OZNZ). U niektórych dochodzi do nadkażenia bakteryjnego (bakteryjne OZNZ). Wg EPOS 2020 odsetek OZNZ, które ewoluują w kierunku zakażenia bakteryjnego nie przekracza 2%.

Czynnikami sprzyjającymi rozwojowi i nawrotom zapaleń zatok są:

- wady anatomiczne przegrody i bocznej ściany nosa,
- alergiczny nieżyt nosa,
- choroby przebiegające z upośledzeniem transportu śluzowo-rzęskowego (mukowiscydoza, dyskinezy rzęsek),
- zaburzenia odporności,
- przerost migdałka gardłowego u dzieci [1, 6].

6.4. Diagnostyka kliniczna

Celem diagnostyki klinicznej jest rozpoznanie OZNZ i różnicowanie między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym. W dawnych opracowaniach oceniano czułość i swoistość objawów OZNZ. Opracowania te nie rozróżniały wówczas wirusowego (powirusowego) i bakteryjnego OZNZ stąd obecnie mają raczej znaczenie historyczne. Do najbardziej czułych i równocześnie najmniej swoistych objawów OZNZ należą: wydzielina w nosie i wynikły z tego kaszel, a najbardziej swoistym i najmniej czułym objawem OZNZ jest ból zębów szczęki (tab. I) [1]. Należy zaznaczyć, że dane zawarte w tej tabeli należy interpretować zgodnie ze współczesnymi kryteriami EPOS 2020. Według tych kryteriów OZNZ rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych takich jak: uczucie zatkania nosa, napięcia w rzucie zatok przynosowych, wyciek śluzowy, śluzowo-ropny lub ropny, suchy kaszel. Do 10 dni rozpoznajemy wirusowe OZNZ. Przedłużające się objawy określa się jako powirusowe OZNZ.

Tabela I. Czulość i swoistość objawów w rozpoznawaniu ostrego zapalenia jam nosowych i zatok u pacjentów z wydzieliną w nosie [13].

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

Na podstawie badań porównujących obraz kliniczny z wynikami badań, takich jak tomografia komputerowa i aspiracja materiału z zatok oszacowano, że objawami najsilniej wskazującymi na raczej bakteryjne OZNZ są: jednostronny ból twarzy, ból zębów szczęki, jednostronna tkliwość zatoki szczękowej oraz śluzowo-ropny wyciek z nosa [15]. Żaden z wymienionych objawów nie jest wystarczająco czuły, aby stanowić podstawę rozpoznania OZNZ [15]. Rozpoznanie opiera się raczej na stwierdzeniu zespołu objawów, z których najważniejszy jest ropny, nasilający się wyciek z nosa (przez nozdrza przednie lub po tylnej ścianie gardła), któremu towarzyszy niedrożność nosa i ból lub uczucie rozpierania w obrębie twarzy [16-18]. Rodzaj wydzieliny z nosa, w szczególności jej ropny charakter nie stanowi kryterium różnicującego między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym [16, 17].

EPOS 2020 [1] za objawy istotne w rozpoznawaniu OZNZ uznaje upośledzenie drożności nosa i wyciek ropny, ± ból/rozpieranie w okolicy twarzy, upośledzenie węchu i u dzieci kaszel. Jeżeli objawy te utrzymują się krócej niż 10 dni i stopniowo ustępują mamy do czynienia z wirusowym OZNZ. Natomiast objawy utrzymujące się dłużej niż 10 dni lub nasilające po 5 dniach trwania są podstawą rozpoznania powirusowego OZNZ.

Bakteryjne OZNZ wg EPOS rozpoznaje się na podstawie obecności przynajmniej trzech z następujących objawów: ropny wyciek z nosa (głównie jednostronny) lub ropna wydzielina w przewodach nosowych, silny ból miejscowy (z przewagą jednej strony), gorączka (>39°C), podwyższone OB/CRP, nasilenie się objawów po początkowym łagodniejszym okresie choroby [1, 2].

Wytyczne IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) jak również AAP (*American Academy of Pediatrics*) zalecają rozpoznanie bakteryjnego OZNZ w przypadkach:

- gdy objawy utrzymują się ≥10 dni bez poprawy,
- gdy przez przynajmniej 3-4 dni od początku choroby utrzymują się ciężkie objawy (gorączka ≥39°C, ropny wyciek z nosa i ból twarzy),
- przy nawrocie lub nasileniu się objawów w postaci gorączki, bólu głowy, wydzieliny z nosa [19-20].

Wywiad stwierdzający obecność podanych w definicjach objawów powinien być uzupełniony przez badanie podmiotowe – rynoskopię przednią i badanie gardła [1, 2]. W rynoskopii przedniej powinno się potwierdzić występowanie obrzęku i przekrwienia błony śluzowej, ocenić charakter wydzieliny oraz występowanie ewentualnych zmian anatomicznych w obrębie nosa [2]. W badaniu gardła obserwuje się czasem spływanie wydzieliny ropnej po jej tylnej ścianie. Endoskopia nosa z użyciem optyk nie jest zalecana jako badanie rutynowe [2].

Wystąpienie wymienionych poniżej objawów wskazuje na rozwijające się powikłanie zatokopochodne i jest wskazaniem do pilnej konsultacji specjalistycznej:

- obrzęk powiek,
- wytrzeszcz,
- zaburzenia ruchomości gałki ocznej,
- podwójne widzenie,
- upośledzenie ostrości wzroku,
- śliny ból i obrzęk okolicy czołowej,
- objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
- ogniskowe objawy neurologiczne [1].

Rekomendacja 1

Rozpoznanie OZNZ ustala się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [AII].

Bakteryjne OZNZ należy rozpoznać przy obecności przynajmniej trzech z następujących objawów:

- ropny wyciek z nosa (głównie jednostronny) lub ropna wydzielina w przewodach nosowych,
- silny ból miejscowy (z przewagą jednej strony),
- gorączka (>39°C), podwyższone OB/CRP,
- nasilenie się objawów po początkowym łagodniejszym okresie choroby [BII].

6.5. Badania pomocnicze

1. Badania mikrobiologiczne

Punkcja zatok, z pobraniem materiału do badania mikrobiologicznego, pozwala na identyfikację etiologii zakażenia w 34-65% przypadków bakteryjnego OZNZ [21]. Ze względu na inwazyjny charakter, punkcja zatok wykonywana jest głównie dla celów naukowych lub w nietypowych przypadkach. Materiał do badania bakteriologicznego można również pobrać spod małżowiny nosowej środkowej pod kontrolą endoskopu. Zgodność wyniku bakteriologicznego tak pobranego materiału z wynikiem posiewu materiału z punkcji zatok oceniono na 65-85% [22, 23]. Ze względu na inwazyjność i trudności w pobraniu wiarygodnego materiału do badań mikrobiologicznych diagnostyka ta nie jest zalecana w codziennej praktyce klinicznej. Należy ją rozważyć przy atypowym przebiegu choroby, wystąpieniu powikłań oraz u chorych z niedoborami odporności [1, 2, 10, 23].

2. Badania obrazowe

Czułość oceny radiologicznej (konwencjonalnej) zatok w rozpoznawaniu OZNZ wynosi 76% [24]. Jednakże głównym problemem jest niewielka swoistość w różnicowaniu zmian o etiologii bakteryjnej z infekcją wirusową i alergicznym nieżytem nosa [1]. Uwidocznione w badaniu radiologicznym zgrubienie śluzówki może występować również w przeziębieniu [24]. Wykazano, że u dzieci chorych na OZNZ z objawami trwającymi powyżej 10 dni, badanie radiologiczne zatok niewiele wnosi do weryfikacji rozpoznania ustalanego na podstawie objawów klinicznych [26].

Tomografia komputerowa cechuje się większą czułością niż klasyczne zdjęcie radiologiczne, ale prowadzi do zdecydowanej nadrozpoznawalności choroby. Badanie wykonane podczas zwykłego przeziębienia uwidacznia podobne zmiany jak w OZNZ, co ogranicza jego zastosowanie jako metody identyfikowania zakażeń bakteryjnych [26]. Nieprawidłowy obraz tomografii komputerowej zatok przynosowych stwierdza się także u 18-67% dzieci bez objawów zakażenia układu oddechowego [27,28].

Tomografia komputerowa jest zalecana w diagnostyce powikłań zatokopochodnych oraz w OZNZ u chorych z zaburzeniami odporności [29].

Rekomendacja 2

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

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

6.6. Leczenie

6.6.1. Leczenie objawowe

W wirusowym OZNZ zalecane jest leczenie objawowe tj. przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (ibuprofen lub paracetamol), płukanie nosa roztworami soli, leki obkurczające błonę śluzową nosa (nie dłużej niż 7 dni), preparaty donosowe z bromkiem ipraproprium, leki pochodzenia roślinnego o działaniu sekretolitycznym [1, 2]. Niebagatelne znaczenie ma staranna pielęgnacja; dostęp do świeżego, chłodnego powietrza co sprzyja obkurczeniu rozszerzonych naczyń i zmniejszeniu obrzęku. W tej fazie OZNZ leczenie objawowe to umiejętne stosowanie leków analgetycznych i przeciwgorączkowych a także przeciwzapalnych. Jeśli nie występują specjalne przeciwwskazania lekiem pierwszego wyboru w wirusowym OZNZ są NLPZ, najczęściej ibuprofen, a u osób dorosłych z obciążeniem kardiologicznym i naczyniowym (choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, zatorowość płucna, przebyty udar) naproksen. Natomiast zawsze w przypadku przeciwwskazań do stosowania NLPZ lub jakichkolwiek wątpliwości można zawsze zastosować paracetamol. Szczegóły dotyczące leczenia przeciwzapalnego, przeciwbólowego i przeciwgorączkowego omówione zostały w rozdziale 8 „Zastosowanie leków objawowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych”. Szczególnego omówienia wymaga stosowanie w OZNZ leków obkurczających, przede wszystkim pseudoefedryny, w kombinacji z analgetykami lub z antyhistaminikami. Pseudoefedryna pobudza dość wybiórczo receptory alfa-1 w naczyniach co powoduje udrożnienie nosa, a jej działanie pobudzające na OUN jest słabsze niż efedryny.

Ostatni systematyczny przegląd oceniający te leki wykazał, że kombinacje *decongestant* (najczęściej pseudoefedryna) /antyhistaminik u 66% leczonych w porównaniu z 41% leczonych placebo wykazywały korzystne działanie antyobturacyjne, zmniejszające wyciek z nosa, kichanie, kaszel. Z kolei zestaw antyhistaminik/analgetyk (najczęściej ibuprofen) powoduje zmniejszenie nasilenia powyższych objawów, a także bólu, u 70% leczonych versus 43% leczonych placebo. Kombinacja analgetyk (najczęściej ibuprofen / *decongestant* (najczęściej pseudoefedryna) versus placebo wykazywał korzystny efekt w 73% v. 52%. Leki oceniano po kilku dniach stosowania, ale w pierwszych 6 dniach wirusowego OZNZ [30].

W OZNZ niezależnie od różnej oceny skuteczności antyhistaminików i pseudoefedryny podkreśla się, że nie powinny być stosowane dłużej niż 3-5 dni i to głównie przed snem, aby złagodzić napady suchego nocnego kaszlu, który szczególnie w OZNZ u dzieci stanowi ważny i niepokojący rodziców objaw. Dłuższe ich stosowanie poprzez działanie antycholinergiczne wysusza śluzówki i pogłębia zgęstnienie wydzieliny a także ujawniają się inne niepożądane działania pseudoefedryny i antyhistaminików.

Antyhistaminiki w kombinacji z pseudoefedryną jako leki łagodzące napady suchego „sptywowego” kaszlu w przebiegu wirusowego OZNZ są rekomendowane wg zaleceń American Chest Physician Society z 2006 r. z dużą siłą zaleceń (kategoria A) [31]. W ostatnich latach ukazało się wiele opracowań ostrzegających a nawet wprost zakazujących stosowania tych leków u dzieci poniżej 6 r.ż. Tym bardziej, że w zalecanych u dzieci dawkach nie wykazano wyraźnie ich korzystnego działania [32,33].

W powirusowym OZNZ jak we wszystkich przedłużających się zakażeniach dróg oddechowych dochodzi do zgęstnienia wydzieliny śluzowej. Zaleganie gęstego śluzu jest podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za przewlekanie się procesu zapalnego, a także za „nadkażenie” bakteryjne. Dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie odpowiedniego drenażu jam nosowych i zatok przynosowych przez odpowiednie nawodnienie i nawilgocenie wdychanego powietrza. Stosowane

przez wielu praktyków, szczególnie we Francji i we Włoszech, leki mukokinetyczne i mukolityczne nie zostały jednak jeszcze sprawdzone w wiarygodnych badaniach.

Jeszcze częściej stosowane są leki sekretolityczne pochodzenia roślinnego. EPOS 2020 cytuje 8 prac z randomizacją i grupą kontrolną w których sprawdzano różne produkty roślinne. Różnorodność tych produktów nie pozwala na wiarygodną metaanalizę, jednak badania wskazują, cytując za EPOS 2020 [1], że niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016, krople z pelargonii afrykańskiej (*Pelargonium sidoides*) i Myrtol (oraz inne olejki eteryczne) mają korzystny wpływ na objawy ostrego powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, nie powodując przy tym istotnych działań niepożądanych.

Z punktu widzenia farmakodynamiki a nawet działania klinicznego przebadano znaną i często stosowaną w postaci kropli lub tabletek mieszaninę ziół (BNO 1016) (dostępną w Polsce): korzenia goryczki (*Radix gentianae*), kwiatu pierwiosnka z kielichem (*Primulae flos cum calycibus*), ziela szczawiu (*Rumicisherba*), kwiatu bzu czarnego (*Sambucci flos*), ziela werbeny (*Verbenae herba*). W badaniach *in vitro* na modelach tkankowych i *in vivo* u mysz ustalono, że mieszanina ta stanowi kombinację bioflawonoidów, które silnie stymulują białko transportowe CFTR odpowiedzialne za transepidermalny transport chloru i co za tym idzie wody. Uwodnienie śluzu zapobiega nadmiernemu jego zgęstnieniu i zastojowi w jamach nosa i zatokach obocznych i wynikiem z tego unieruchomieniu aparatu rzęskowego i przez to upośledzonemu oczyszczaniu dróg oddechowych.

Na modelu zwierzęcym wykazano przeciwbakteryjne (przeciw pneumokokowe) działanie tej mieszaniny oraz niezależne od tego działanie przeciwzapalne i wzmacniające efekty antybiotyk- i steroidoterapii.

Pokuszono się nawet na badanie kliniczne. U 160 pacjentów dorosłych z bakteryjnym zapaleniem zatok zastosowano antybiotyk i sterydy. Wykazano, że dodanie do antybiotyku i steroidów wyżej wymienionej mieszaniny ziół przyspieszyło zniaczenie poprawę kliniczną i radiologiczną [34].

W leczeniu objawowym OZNZ zastosowanie glikokortykoidów (GKS) należy do najważniejszych, a jednocześnie najbardziej kontrowersyjnych metod leczenia. W EPOS 2020 zaleca się włączanie GKS we wszystkich fazach OZNZ. Największe znaczenie mają one w powirusowym OZNZ. Zalecane jest wówczas dodatkowe włączenie glikokortykosteroidów (GKS) donosowych na okres 7-14 dni [1]. Postępowanie to dotyczy również dzieci >12 r.ż. [1].

Stosowanie GKS donosowo teoretycznie może wpływać na ograniczenie procesu zapalnego, zmniejszać obrzęk błony śluzowej nosa i ułatwiać drenaż wydzieliny. Skuteczność kliniczna GKS w OZNZ była oceniana w kilku metaanalizach [35, 36, 37, 38] i na tej podstawie zostały włączone do zaleceń EPOS 2020.

Rekomendacja 3

W fazie wirusowego OZNZ można stosować NLPZ, paracetamol, a także przeciwkaszlowo antyhistaminiki w kombinacji z pseudoefedryną [CII].

W fazie powirusowego OZNZ można stosować sekretolityczne leki ziołowe [BII].

W fazie powirusowego OZNZ zaleca się krótkotrwałą glikokortykosteroidoterapię donosową [AI].

W bakteryjnym OZNZ glikokortykosteroidy donosowe zaleca się jako uzupełnienie antybiotykoterapii ogólnej [AI].

6.6.2. Antybiotykoterapia

Celem antybiotykoterapii w bakteryjnym OZNZ jest eradykacja bakterii z jam nosa i zatok, przyspieszenie ustępowania objawów oraz zapobieganie powikłaniom, takim jak przejście procesu w stan przewlekły lub zajęcie sąsiednich struktur.

- Antybiotykoterapia nie jest zalecana u dzieci w pierwszych 10 dniach niepowikłanego ostrego zapalenia zatok [70] oraz wg EPOS 2020.
- Podobnie jest u dorosłych u których antybiotykoterapia także nie jest zalecana w pierwszych 10 dniach niepowikłanego ostrego zapalenia zatok [70] oraz wg EPOS 2020.
- Antybiotykoterapię można rozpocząć w chwili rozpoznania u chorych którzy nie gwarantują dalszej fachowej obserwacji oraz u tych u których nie zastosowano antybiotyku początkowo, ale wykazują pogorszenie lub nie wykazują poprawy w ciągu 7 dni (u dorosłych) i 10 dni (dzieci) oraz u chorych z powikłanym przebiegiem ostrego zapalenia zatok [70] oraz wg EPOS 2020.

Stanowisko to jest u dzieci m.in. wynikiem badania z randomizacją przeprowadzonego przez Garbutta i wsp. [44], porównującego antybiotyk z placebo u dzieci, u których czas objawów przekraczał 10 dni, przy wyłączeniu chorych z objawami ciężkiego zakażenia które nie wykazało przewagi antybiotyku (amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem) nad placebo choć trzeba też zwrócić uwagę na badanie Walda i wsp. [45], w którym ponad połowa dzieci miała ciężkie objawy OZNZ i które wykazało, że prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia było istotnie niższe przy zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym versus placebo (14% v. 68%).

Rekomendacja 4

Stosowanie antybiotyku może być zalecane jedynie w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przy braku poprawy klinicznej oraz w przypadku zapalenia powikłanego [AII].

Antybiotyk stosowany w OZNZ powinien być skuteczny wobec *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Uwzględniając profil lekooporności tych drobnoustrojów w Polsce (patrz: „Zasady ogólne”) lekiem z wyboru jest amoksycylina. 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, 45, 46, 47, 73, 74].

Wątpliwości budzi kwestia dawkowania amoksycyliny przy zależnej od dawki skuteczności wobec pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Brak jest aktualnie badań porównujących skuteczność leczenia OZNZ 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 [48, 49]. Natomiast w grupie dzieci w wieku między 2 m. ż. a 5 r. ż. chorych na zapalenie płuc inne niż ciężkie, w jednym badaniu nie stwierdzono różnic w skuteczności amoksycyliny w dawce 45 mg/kg/dobę w porównaniu z 90 mg/kg/dobę [50]. Wykazano jednak istotny statystycznie wzrost ryzyka nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę, jeśli dawka amoksycyliny była mniejsza [51].

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 [52, 53].

Czas stosowania antybiotyków w OZNZ nie został poddany badaniom porównawczym, ale w większości badań wynosił średnio 10 dni.

Rekomendacja 5

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

Zaleca się stosownie amoksycyliny przez 10 dni w wysokich dawkach:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1500-2000 mg co 12 godz.;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BIII].

6.6.3. Antybiotykoterapia skorygowana

Brak poprawy po 48 godzinach antybiotykoterapii pierwszego wyboru jest wskazaniem do konsultacji specjalistycznej i ewentualnej korekty leczenia podstawowego.

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 OZNZ nie było przedmiotem badań klinicznych umożliwiających wybór właściwego sposobu działania, któremu można przyporządkować kategorię zaleceń. Drobnoustroje odporne na amoksycylinę, które mogą powodować OZNZ 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 OZNZ. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować tak, aby dawka amoksycyliny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynosiła 1 500-2 000 mg co 12 godz. przez 10 dni, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni.

Nawrót OZNZ jest definiowany jako wystąpienie kolejnego epizodu zakażenia po okresie co najmniej 10 dni bez objawów. Nawrotowe OZNZ jest określane jako co najmniej trzy epizody ostrego zakażenia w ciągu roku występujące po okresach wolnych od objawów [3, 4, 57].

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 dzieci o masie ciała powyżej 40 kg i u dorosłych 2 x 500 mg/dobę. Skuteczność takiego leczenia udowodniono w odniesieniu do leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego [58, 59, 60, 61]. 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 [62, 63].

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. Nie wykazano w bezpośrednich badaniach skuteczności klarytromycyny i azytromycyny w leczeniu OZNZ, natomiast kierując się wynikami uzyskanymi w ocenie klinicznej w ostrym zapaleniu ucha środkowego u dzieci można zastosować klarytromycynę [64, 65, 66]. Biorąc pod uwagę wyniki badań dotyczących leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci z zastosowaniem z podwójnej aspiracji (przed i po leczeniu) która wykazała bardzo słabą eradykację pneumokoka i pałeczki hemofilnej po zastosowaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg przez trzy dni **zdecydowanie nie powinno się stosować azytromycyny w leczeniu OZNZ u dzieci** [67, 68]. Zachęcające są natomiast wyniki leczenia OZNZ u dorosłych z zastosowaniem mikrosferycznej azytromycyny w megadawce (jednorazowo 2 g) [69,70].

Rekomendacja 6

W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia jam nosowych i zatok przynosowych należy stosować:

- amoksycylinę z klawulanianem, w szczególności, gdy uprzednie leczenie amoksycyliną było nieskuteczne, tak aby dawka amoksycyliny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynosiła 1500-2000 mg co 12 godz. przez 10 dni, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BIII];
- w przypadku reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny:
 - cefuroksym aksetylu: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2 x 500 mg/dobę, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 30 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni nie przekraczając w pojedynczej dawce 500 mg [BI];
- w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe zalecane jest stosowanie:
 - klarytromycyny u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [BII];
 - moksyflokscyny 1 raz 400 mg/dobę lub lewoflokscyny 1 raz 500mg/dobę u dorosłych przez 5-10 dni [BII]

Piśmiennictwo

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology Journal*. 2020; 58:1-464.
2. Rapięjko P. How to treat acute sinusitis?. *Alergoprofil*, 2023; 19: 3-6.
3. Kennedy D.: „Sinusitis” or „Rhinosinusitis”? Say he experts: That is good question. *Symposia Monitor Daroien, Conn., Health Communication* 1993.
4. Lanza D., Kennedy D.: Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117: S1-7.
5. AHCPR. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Rockville, MD Agency for Health Care Policy and Research 1999.
6. Krzeski A., Gromek I.: Zapalenie zatok przynosowych. *Via Medica*, Gdańsk 2008.
7. Gwaltney J.: Acute community acquired sinusitis. *Clin Infect Dis J* 1996; 23:1209-23.
8. Brook I.: Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8:90-100.
9. Payne S.C., Benninger M.S.: *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: A meta-analysis. *CID* 2007; 45:3121-7.
10. Wald E.R.: *Staphylococcus aureus*: Is it pathogen of acute bacterial sinusitis in children and adults? *CID* 2012; 54:826-31.
11. Paczwa P. Humoralne i nerwowe mechanizmy zapalenia w obrębie dróg oddechowych. *Probl Laryngol w Codziennej Praktyce Lek* 1998; 10:2-7.
12. Radzikowski A, Albrecht P. Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych - podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania. *Ped Pol* 1998;73:1-8.
13. Wald E. Sinusitis. In: Principles and practice of pediatric infectious diseases. Long S., Pickering C., Prober G. eds. Churchill Livingstone, New York 2003 pp. 200-205.
14. Rudack C., Hauser U., Wagenmann M., et al.: Cytokine patterns in various form of sinusitis. *Laryngorhinootologie* 1998; 77:34-7.
15. 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.
16. Hansen J., Schmidt H., Roseburg J., et al.: Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995; 311:233-6.
17. 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.

18. Fireman P.: Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on the history and physical examination. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:433-6.
19. Williams J., Simel D.: Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. *JAMA* 1993; 270:1242-6.
20. Wald E. R.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132: e262-280.
21. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA Clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *CID* 2012; 54:1041-5.
22. Engels E., Terrin N., Barza M., et al.: Metaanalysis of diagnostic test for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:852-62.
23. Savolainen S., Ylikoski J., Jousimies-Somer H.: Predictive value of nasal bacterial culture for etiological agents in maxillary sinusitis. *Rhinology* 1987;25:49-55.
24. 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.
25. Wald E.R. Sinusitis. *Pediatr Ann* 1998; 27:811-18.
26. Glasier C., Mallory G., Steele R.: Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants. *J Pediatr* 1989; 114:45-50.
27. 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.
28. Gwaltney J., Philips C., Miller R., et al.: Computed tomography study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330:25-30.
29. Glasier C., Ascher D., Williams K.: Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 1986; 7:861-4.
30. 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.
31. Setzen G., Ferguson B.J., Han J.K. et al.: Clinical consensus statement: Appropriate use of computed tomography for paranasal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147:808-816.
32. De Sutter AL., vanDriel ML, Kumar AA, Lessar, O Skrt A Oral antihistamine-decongestant- analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Syst Rev* 2012 Feb15;2: CD004976.DOI10.1002-14651858.cd004976.PUB3 oi:10.1002/14651858
33. Bolster DC.: Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):238-249.
34. De Bruyne P.: Are antihistamines effective in children? A dreeviewe of the evidence. *Arch Dis child* DOI:10 1136/22 jUNE 2016.
35. Runkle K.: Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *PediatrChild Health*: 2016; 21(3): 143-4.
36. Neubauer N., Marz R.W.: Placebo-controlled randomized double blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1994; 3:177-18
37. Zalmanovici A., Yaphe J.: Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005149.
38. Hayward G., Heneghan C., Perera R. et al.: Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2012; 10:241-9.
39. Williamson I., Rumsby K., Benghe S.: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2487-96.
40. Passali D., Spinosi M., Crisanti A., Bellussi L.: Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med* 2016 May 2; 11: 18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3
41. 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.
42. Ahovuo-Saloranta A., Rautakorpi U.M., Borisenko O.V. et al.: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Iss. 2 Art. No.: CD000243

43. 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.
44. Gwaltney J.M., Wiesinger B.A., Patrie J.T.: Acute community-acquired bacterial sinusitis: The value of antimicrobial treatment and the natural history. *CDI* 2004; 38:227-33.
45. DeMuri G.P., Wald E.R.: Acute sinusitis: clinical manifestations and treatment approaches. *Pediatric Ann* 2010; 39:34-40.
46. 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.
47. Wald E.R., Nash D., Eickhoff J.: Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009; 124:9-15
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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 J* 2007; 92:291-97.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *Ear Nose Throat J* 1997;76(Suppl. 12):1-22.
60. Dagan R., Abramson O., Leibovitz R. et al.: Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with inter-mediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:980-5.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
 67. 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.
 68. McCarty J., Phillips A., Wiisanen R.: Comparative safety and efficacy of Clarithromycin and amoxicillin/clavunate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12: S122-7.
 69. Dagan R., Johnson C., Mc Linn S., Abughali N. i wsp.: Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin - clavunate vs. azitromycin in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 95 – 104.
 70. Hoberman A., Dagan R., Leibowityz E. et al.: Large Dosage Amoxicillin /clavunate, compared with Azithromycin for the treatment of bacterial Acute Otitis Media in children. *PIDJ* 2005; 24:525-32.
 71. Murray J.L., Emparanza P., Lesinskas A. 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' otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133: 194-200.
 72. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., et al.: International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11: 213-739.
 73. Payne SC, McKenna M, Buckley J et al. Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis Update. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;173:S1-S56.
-

7. OSTRE PODGŁOŚNIOWE ZAPALENIE KRTANI

Krup – ostre podgłośniowe zapalenie krtani to ostra infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych. Zapalenie prowadzi do obrzęku błony śluzowej wyściełającej gardło, krtani i tchawicę, co w efekcie zaburza przepływ powietrza i objawia się stridorem, kaszlem i chrypką. W większości przypadków jest to choroba samoograniczająca się, jednak nasilona duszność u małych dzieci może być stanem zagrażającym życiu i wymagać szybkiego leczenia.

7.1. Epidemiologia

Okolo 15% dzieci zgłaszających się do lekarzy z powodu infekcji dróg oddechowych ma objawy krupu, a roczna zapadalność szacowana jest na 2–6 przypadków na 100 dzieci [1,2]. Według danych epidemiologicznych podgłośniowe zapalenie krtani występuje głównie między 6. m. ż. a 6. r. ż., ze szczytem zachorowań okolo 2. r. ż. [3]. Zdarzają się jednak pojedyncze przypadki zarówno u dzieci młodszych (3. m. ż.), jak i starszych, a nawet nastoletnich. Sezon chorobowy przypada na miesiące jesienno-zimowe, a wśród pacjentów dominuje płeć męska (3:2) [4]. Nie nabywa się trwałej odporności po przebyciu zakażenia wirusami paragrypy, stąd możliwe są ponowne zachorowania nawet na ten sam typ wirusa.

7.2. Etiologia

W etiologii dominują wirusy paragrypy (głównie typu 1, rzadziej typu 2 i 3), odpowiedzialne za blisko 75% przypadków. Jednak praktycznie każdy wirus atakujący drogi oddechowe może doprowadzić do wystąpienia objawów podgłośniowego zapalenia krtani a m.in. adenowirusy, rinowirusy, enterowirusy, jak i RSV wirusy grypy, SARS-CoV-2 [18] oraz ludzki metapneumowirus [19]. Nie można również zapominać o odrze, która razem z wirusem grypy A odpowiada za ciężki przebieg choroby [5].

7.3. Czynniki ryzyka

Najbardziej znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju podgłośniowego zapalenia krtani jest dodatni wywiad rodzinny (występowanie krupu w dzieciństwie u rodzeństwa i rodziców). Dotychczasowe badania nie potwierdziły powiązania częstości i ciężkości przebiegu choroby z: długością karmienia piersią, narażeniem na dym tytoniowy, współwystępowaniem alergii wziewnej, astmy, atopii ani posiadaniem zwierząt domowych [1].

7.4. Obraz kliniczny i rozpoznawanie

Do postawienia rozpoznania wystarcza zwykle typowy obraz kliniczny [6]. W początkowej fazie choroby (12–72 godz.) dominują objawy infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych: podwyższona temperatura ciała, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (obecność surowiczej lub surowiczo-śluzowej w przewodach nosowych). Następnie dochodzi do zapalnego obrzęku błony śluzowej gardła, krtani, tchawicy, a nawet oskrzeli. Drożność dróg oddechowych zostaje znacznie upośledzona, co skutkuje wystąpieniem charakterystycznych objawów turbulentnego przepływu powietrza. Pojawia się chryпка, stridor wdechowy, „szczekający” („foczy”) kaszel, świszczący oddech i duszność, która przejawia się przyspieszeniem oddechu, widocznym poruszaniem skrzydełkami nosa i wciąganiem międzyżebry. Objawy nasilają się w nocy oraz podczas płaczu i niepokoju dziecka.

W praktycznej ocenie stanu chorego można się kierować uproszczonym podziałem na krup łagodny, umiarkowany i ciężki (tab. I). Trzeba podkreślić, że ciężki przebieg podgłośniowego zapalenia krtani to niespełna 1% przypadków.

Tabela I. Uproszczona skala Westleya oceny nasilenia objawów krupów.

	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Zachowanie	normalne	niepokój	znaczny niepokój lub letarg
Stridor	w czasie płaczu lub niepokoju	stały	stały
Częstość oddechów	norma	↑	↑↑ lub ↓
Zaciąganie międzyżebry	+/-	+	++
O₂	-	-	wymaga tlenoterapii

7.5. Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: ostre zapalenie nagłośni (w dobie masowych szczepień przeciwko Hib zjawisko niebywale rzadkie), uraz termiczny, chemiczny, ciało obce, obrzęk naczynioruchowy, obecność ropnia okołomigdałkowego lub pozagardłowego, rzadkie zakażenie bakteryjne tchawicy i oskrzeli (*laryngotracheobronchitis maligna*), nowotwory lub malformacje naczyniowe, porażenie strun głosowych i polipy krtani.

Charakterystyczne cechy zapalenia nagłośni to: dowolny wiek występowania, nagły a nie stopniowy początek, wysoka gorączka, rzadko kaszel, częsta dysfagia i ślinienie się, przyjmowanie przez chorego pozycji trójnoga i często septyczny wygląd.

7.6. Badania pomocnicze

W zdecydowanej większości przypadków wykonywanie jakichkolwiek badań nie ma żadnego uzasadnienia. Należy pamiętać, że niepokój i płacz wywołany pobieraniem krwi może znacznie nasilić objawy choroby. U pacjentów z nietypowym przebiegiem zapalenia, z brakiem odpowiedzi na leczenie, częstymi nawrotami lub młodszymi niż 4. m. ż. można rozważyć ocenę radiologiczną i/lub laryngoskopową krtani.

Choć zaburzona drożność krtani związana jest z hipowentylacją pęcherzyków płucnych, co powoduje zwiększenie tętniczego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, to nie wpływa ona na wysycenie krwi tlenem (wyłączając jedynie ciężki przebieg choroby). Dlatego pomiary saturacji krwi obwodowej, które znajdują szerokie zastosowanie np. w przypadku zapaleń płuc, nie są zbyt przydatne w kontroli stanu chorego z podgłośniowym zapaleniem krtani. Użycie pulsoksymetru może jednak pomóc we wstępnej ocenie pacjenta w razie wątpliwości diagnostycznych lub ograniczonego doświadczenia lekarza.

7.7. Leczenie

Podstawę leczenia podgłośniowego zapalenia krtani stanowią glikokortykosteroidy systemowe oraz wziewne, których skuteczność wielokrotnie potwierdzano w badaniach klinicznych z randomizacją i metaanalizach [7, 8, 9]. Ich działanie przeciwzapalne i obkurczające drobne obwodowe naczynia krwionośne redukuje obrzęk dróg oddechowych i zmniejsza ryzyko nawrotu obturacji.

Pacjentowi z objawami krupów zalecane jest podanie deksametazonu w jednorazowej dawce 0,15 – 0,6 mg/kg m. c. Część autorów światowych rekomendacji zaleca: dawkę 0,15 mg/kg m. c. – w przypadku łagodnego; dawkę 0,3 mg/kg m. c. – średniego; dawkę 0,6 mg/kg m. c. – ciężkiego przebiegu krupów. Nie określono maksymalnej bezpiecznej dawki deksametazonu, jednak wydaje się, że nie powinna ona przekraczać 8 mg [10].

Nie ma przewagi żadnej z dróg aplikacji leku: podanie doustne i domięśniowe jest równie skuteczne, a początek działania steroidu jest zauważalny po 30 min. od podania. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby z towarzyszącą nasiloną dusznością i trudnościami w połykaniu, szczególnie u dzieci młodszych, rozsądny jest wybór drogi domięśniowej. Podyktowane

jest to wyłącznie pewnością przyjęcia dawki leku, a nie różnicą w skuteczności czy tempie działania. Natomiast droga doustna preferowana jest w pozostałych przypadkach, również z uwagi na łatwość podania (np. w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej) i niski koszt. Alternatywą dla doustnego deksametazonu jest prednizon/prednizolon podany doustnie w dawce 1 mg/kg m. c. jednak jego skuteczność wydaje się mniejsza. Badania kliniczne nie wykazały potrzeby stosowania wielokrotnie powtarzanych dawek steroidów. Jeśli pacjent wydaje się tego wymagać, należy rozważyć inną przyczynę obserwowanych objawów.

W Polsce dostępny jest jedynie preparat deksametazonu p.o. w tabletkach po 0,5 mg lub 1 mg, nie ma natomiast w sprzedaży preparatu w zawieszynie. Wymusza to podanie jednorazowo kilku tabletek, co nie jest akceptowane przez część dzieci. Natomiast prednizon p.o., pomimo dostępności w dogodnych gramaturach (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) jest wyjątkowo gorzki w smaku i w związku z tym zdecydowanie trudniejszy w podawaniu.

Stosowanie glikokortykosteroidów w nebulizacji – badania dotyczą głównie budezonidu [9, 11, 12]. W leczeniu krupów umiarkowanego i ciężkiego budezonid podawany wziewnie wykazał porównywalną skuteczność jak glikokortykosteroid podawany systemowo. Droga wziewna znajduje zastosowanie głównie u dzieci, które wymiotują lub z różnych względów, w tym gorzkiego smaku np. odmawiają doustnego przyjęcia leku. Wziewny sposób podania jest także mniej stresujący dla dzieci, które często boją się zastrzyków. Budezonid należy podawać w nebulizacji w dawce 2 mg (w polskich warunkach 2 mg budezonidu = 4 ml preparatu do nebulizacji zawierającego 500 µg/ml budezonidu (2 pojemniczki).

Drugim kluczowym lekiem w terapii podgłośniowego zapalenia krtani jest adrenalina (epinefryna) w nebulizacji [13, 14], którą w przebiegu ciężkiego stanu należy podać równocześnie lub nawet przed steroidem. Adrenalina zaczyna działać do maksimum 30 min. od podania (z reguły działa już po 10 min.), a jej efekt utrzymuje się do 2 godzin, toteż stanowi swoisty pomost do czasu osiągnięcia maksymalnego działania przez glikokortykosteroidy.

Dawka adrenaliny racemicznej 2,25% wynosi 0,05 ml/kg m. c. (maks. 0,5 ml) i powinna być podana w rozcieńczeniu z 0,9% roztworem chlorku sodu.

Natomiast dostępna w większości europejskich krajów (i znacznie tańsza) adrenalina 1:1000 (L-epinefryna, 0,1%) powinna być dawkowana: 0,5 ml/kg m. c. (maks. 5 ml). Jeżeli nie obserwuje się poprawy lub następuje nawrót, nebulizację można powtarzać. Potrzeba wykonania > 2 nebulizacji z adrenaliny jest wskazaniem do hospitalizacji. Adrenalina jest stosunkowo bezpiecznym lekiem o krótkim czasie półtrwania. Do najważniejszych działań niepożądanych zalicza się chwilowe przyspieszenie czynności serca i zblednięcie. Jedynym przeciwwskazaniem są wady serca z upośledzonym odpływem komorowym (np. tetralogia Fallota).

Odpowiednia podaż płynów jest integralną częścią terapii, a zdecydowana większość chorych nie wymaga nawadniania innego niż doustne.

Jeżeli objawom towarzyszy podwyższona temperatura ciała, należy zastosować leki przeciwgorączkowe: ibuprofen lub paracetamol w dawkach odpowiednich do masy ciała.

Bierna tlenoterapia jest zalecana wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią krupów i saturacją O₂ < 90–92%.

Stosowanie inhalacji wilgotnym powietrzem (lub solą fizjologiczną w nebulizacji) nie znajduje oparcia w badaniach klinicznych i metaanalizach [15, 16, 17].

Należy zwrócić uwagę, że zalecanie domowej inhalacji parą z gotującej się wody niesie ze sobą ryzyko oparzeń skóry i dróg oddechowych. W leczeniu krupów nie mają zastosowania leki uspokajające, wykrztuśne, odtykające ani przeciwkaszlowe [16, 17].

Zupełnie nieuzasadnione, z uwagi na etiologię zapalenia, jest stosowanie antybiotykoterapii! Podsumowaniem terapii krupów jest tabela II.

Tabela II. Leczenie krupu.

Glikokortykosteroidy systemowe	
Deksametazon p.o. lub i.m.	0,15 – 0,6 mg /kg m. c. maksymalnie 8 mg
Prednizon/prednizolon p.o.	1 mg/kg m. c.
Adrenalina w nebulizacji	
L-epinefryna 0,1%	0,5 ml/kg m. c. (maks. 5 ml)
Nawodnienie (głównie per os) Leczenie przeciwgorączkowe (ibuprofen, paracetamol)	

W tabeli III przedstawiono algorytm postępowania w podgłośniowym zapaleniu krtani w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Tabela III. Schemat postępowania w podgłośniowym zapaleniu krtani [20].

Ocena nasilenia objawów		
Przebieg łagodny	Przebieg umiarkowany	Przebieg ciężki
Deksametazon p.o. lub i.m. Budezonid w nebulizacji	Deksametazon p.o. lub i.m. +/- adrenalina w nebulizacji	Deksametazon p.o. lub i.m. + adrenalina w nebulizacji
Kontrola ambulatoryjna	Poprawa → kontrola ambulatoryjna Brak poprawy → hospitalizacja	Hospitalizacja

7.8. Wskazania do hospitalizacji

Po zastosowaniu początkowego leczenia dziecko wymaga obserwacji i ponownej oceny stanu klinicznego po upływie 30 min. (ewentualnie do 2 godzin). Jeżeli zastosowano adrenalinę w nebulizacji, dziecko powinno być obserwowane do 4 godzin. W przypadku poprawy chory powinien być leczony w domu pod kontrolą lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Rodzice muszą zostać uprzedzeni o możliwości nawrotu objawów i o potrzebie, w tych okolicznościach, ponownej konsultacji lekarskiej. Głównym wykładnikiem potrzeby ponownej oceny powinno być dla rodziców wystąpienie stridoru wdechowego w spoczynku.

Wskazania do przyjęcia dziecka z ostrym podgłośniowym zapaleniem krtani do szpitala obejmują [20]:

- ciężki przebieg choroby (ocena wg zmodyfikowanej skali Westlera), natężony stridor w spoczynku,
- zaburzenia świadomości,
- wiek < 6. m. ż.,
- brak poprawy po leczeniu,
- ponowne nasilenie się objawów < 24 godzin.
- symptomy wskazujące na inną przyczynę obserwowanych objawów lub choroby współistniejącej,
- względy społeczne, nasilony niepokój rodziców.

Rekomendacje

Podgłośniowe zapalenie krtani rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i badania pomocnicze nie są z reguły konieczne [AI].

Udokumentowanym naukowo sposobem postępowania w większości przypadków krupu jest:

- doustna lub domięśniowa jednorazowa podaż deksametazonu w dawce 0,15 – 0,6 mg/kg (maks. 8 mg) [AI],
- alternatywą jest jednorazowa dawka 2 mg budezonidu w nebulizacji [AI],
- w cięższych przypadkach można też podać (lub w celu uzyskania szybszego efektu niż po glikokortykoidach jeszcze przed ich podażą) adrenalinę 0,1% w dawce 0,5 ml/kg (maks. 5 ml) [AIII].

Nie ma żadnego uzasadnienia do antybiotykoterapii w podgłośniowym zapaleniu krtani [AIII].

Piśmiennictwo

1. Pruikkonen H, Dunder T, Renko M, Pokka T, Uhari M. Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23: 153-9.
2. Knutson D, Aring A. Viral Croup. *Am Fam Physician.* 2004;69: 535-540.
3. Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral croup: diagnosis and a treatment algo- rithm. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:421-9.
4. Hanna J., Brauer PR., Morse., et al.: Epidemiological analysis of ceoup in the emergency department using two national datasets. *Int J Otorhinolaryngol* 2019; 126:109641.
5. Zoorob R, Sidani M, Murray J. Croup: An Overview. *Am Fam Physician.* 2011;83:1067-1073.
6. Children and Infants - Acute Management of Croup. *Clinical Practice Guidelines NSW Department of Health.* 2010.
7. Fifoot AA1, Ting JY. Comparison between single-dose oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: a randomized, double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas.* 2007; 19: 51-8.
8. Amir L, Hubermann H, Halevi A, Mor M, Mimouni M, Waisman Y. Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22: 541-4.
9. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, et al.: Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD001955.
10. Rittichier KK, Ledwith CA. Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing. *Pediatrics* 2000; 106:1344–1348.
11. Cetinkaya F1, Tüfekçi BS, Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 453-6.
12. Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 421-9.
13. Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, et al.: Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (2)2011 CD006619.
14. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *American Journal of Diseases of Children.* 1978; 132:484–487.
15. Komentarz prof. dr hab. n. med. Andrzeja Milanowskiego do: Bjornson C, Johnson D. Croup. *Lancet*, 2008; 371: 329–339. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2009/4.
16. Johnson D. Croup. *BMJ Clin Evid.* 2009 Mar 10;2009. pii: 0321.
17. Bjornson C, Johnson D. Croup. *Lancet*, 2008; 371: 329–339.
18. Scriber C., Patel K.I., Tunik M.: Pediatric croup due to omicron infection is more severe than Non-COVID croup. *Pediatr Emerg Care* 2023; 39:651-653.
19. Mishra B., Mohapatra D., Tripathy M., et al.: A Re-emerging Respiratory Virus: Human Metapneumovirus (hMPV). *Cureus.* 2025; 17: e78354.
20. Jackowska T, Krenke K, Rozwadowski M. Principles of management of subglottic laryngitis in children. *Przegl Pediatr* 2024; 53: 65-72.

8. ZASTOSOWANIE LEKÓW OBJAWOWYCH W ZAKAŻENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO

Dostępne bez recepty leki łagodzące objawy zakażenia dróg oddechowych (ZDO) takie jak ostry ból, gorączkę, kaszel należą do najczęściej stosowanych, mimo że skuteczność wielu z nich nie została potwierdzona w dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych. Większość z tych badań obejmowała małe grupy chorych, rzadko prowadzone były z randomizacją i kontrolowane 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 i doświadczenia lekarzy. Nie bez znaczenia są własne doświadczenia lekarzy jako chorujących oraz relacje chorych lub wyniki po prostu skutecznie prowadzonych kampanii promocyjnych [1, 2, 3].

Pomimo wielu zastrzeżeń, są to leki potrzebne, gdyż ZDO w większości przypadków mają etiologię wirusową i wymagają jedynie złagodzenia objawów stanu zapalnego tj. bólu, gorączki, suchego kaszlu, a także obturacji nosa czy oskrzeli wynikającej z obrzęku błony śluzowej, nadmiernego wydzielania i zalegania gęstej wydzieliny w drogach oddechowych [4, 5, 6, 7, 8].

8.1. 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” lub „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 (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha* – TNF α), interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6) wpływają bezpośrednio na termostat podwzgórzowy powodując gorączkę [9, 10]. Należy zaznaczyć, że zakażenie wirusowe powodując nawet nasilony stan zapalny może przebiegać bez gorączki, ze stanem podgorączkowym lub z wysoką gorączką. 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 kaszel tzw. „sptywowy” w zapaleniu zatok i szczekający w podgłośniowym zapaleniu krtani, duszność wdechową i świszczący kaszel i oddech w zapaleniu oskrzeli i oskrzelików. Obrzęk błony śluzowej oskrzeli i oskrzelików powoduje duszność wydechową i charakterystyczny świst wydechowy tzw. „wheezing” (ang.) [15].

Po okresie obrzęku następuje hipersekrecja objawiająca się obfitym wysiękiem w jamie nosa. Jest ona wynikiem pobudzenia receptorów włókien czuciowych biegnących drogą nerwu błędnego i uwolnienia acetylocholino. Następstwem ściekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła jest suchy, męczący kaszel określany w dawnym nazewnictwie jako „*postnasal drip*” (ang.), a obecnie jako kaszel związany z ZDO [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 właściwościach śluzu. Płynny, surowiczy śluz warstwy żelowej, w której poruszają się rzęski, ulega wyraźnemu zgęstnieniu do postaci żelowej. Zgęstnienie wydzieliny i zwiększenie jej lepkości wynika ze zmiany składu śluzu; nadmiernej produkcji fukomucyn kosztem sialomucyn. Sprzyja to tworzeniu się kompleksów białkowo-mukopolisacharydowych oraz tworzenia się mostków siarczkowych między skłębionymi łańcuchami mukopolisacharydów. Gęsta wydzielina śluzowa powstała w wyniku domieszki złuszczonej nabłonków 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 nosogardło, takich jak: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, a niekiedy także *S. 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.

8.2. Leki stosowane w zwalczaniu gorączki i bólu związanych z zakażeniem układu oddechowego

1. Przebieg gorączki związanej z wirusowym ZDO:
 - 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 [23];
 - wysokość prawidłowej temperatury ciała jest przede wszystkim zależna od miejsca jej pomiaru (tab. 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, 31].

Rekomendacja 1

Zalecane metody pomiaru temperatury 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.

Podczas gdy 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 pochopnie 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 związana szeregiem dolegliwości takich jak: z bólem mięśni i głowy, mdłościami, uczuciem zimna, a nawet dreszczami i jest powodem niepokoju chorego, a jeszcze bardziej rodziców czy opiekunów chorego dziecka. Perswazje, że gorączka to naturalna i korzystna reakcja obronna wydolnego odpornościowo organizmu nie są na ogół przekonujące, tym bardziej, że towarzyszy jej szereg dolegliwości wymienionych wyżej. Z tego powodu chorzy i rodzice chorych dzieci zaniepokojeni oczekują radykalnego leczenia, czyli w powszechnym rozumieniu antybiotykoterapii.

Zakażenia dróg oddechowych 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 selekcyjnie m.in. *Clostridioides difficile* i naraża na inne działania niepożądane antybiotyków. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) i ostre zapalenie jam nosowych i zatok przynosowych (OZNZ) 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 OZNZ [40, 41, 42, 43, 116].

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w farmakologii obniżania gorączki. W miejsce aspiryny obciążonej licznymi działaniami niepożądanymi i w ograniczonym zakresie stosowanej w wieku dziecięcym oraz aminofenazonu (piramidonu), leku o silnym działaniu przeciwgorączkowym, ale o niewątpliwej toksyczności, podstawowymi lekami przeciwgorączkowymi są paracetamol i ibuprofen [44, 45, 46]. Przy nieskuteczności tych leków można sięgnąć po metamizol, zwłaszcza, że jest już dostępna forma przeznaczona dla dzieci.

Uwaga! U osób dorosłych z obciążeniem kardiologiczno-naczyniowym (nadciśnienie, choroba niedokrwienności serca, stan po udarze) wymagających przedłużonego leczenia przeciwgorączkowego i przeciwbólowego należy zastosować paracetamol lub pochodną kwasu propionowego o dłuższym okresie półtrwania - naproksen. Ponieważ gastrotoksyczność naproksenu jest większa niż ibuprofenu, zaleca się jednocześnie zastosowanie z nim omeprazolu lub innego inhibitora pompy protonowej [47, 48].

8.2.1. Paracetamol

Farmakodynamika

Paracetamol (acetaminofen) jest typowym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym działającym na OUN i obwodowo, zarówno po podaniu doustnym/dożylnym. W wątrobie część ulega deacetylacji do p-aminofenolu dając związek nazywany: AM404, którego aktywność głównie dotyczy OUN, ale także obwodowego układu nerwowego [48, 49].

AM404:

- w OUN: działanie przeciwgorączkowe i aktywacja zstępujących dróg serotonergicznymi odpowiedzialne za wzmocnienie hamowania przewodzenia bólu w rdzeniu,
- oddziałuje obwodowo i centralnie na:
 - modulacja receptorów kanabinoidowych poprzez receptor CB1,
 - modulacja (spadek przewodności) kanałów sodowych typu:TRPV1 i TRPA1,
 - modulacja kanałów wapniowych (spadek przewodności) dla kanałów typu Cav2.2,
- powoduje spadek uwalniania neuroprzekaźników bólowych (glutaminian, substancja P).

AM404 działa peryferyjnie poprzez bezpośrednie hamowanie kanałów sodowych w nocyceptorach, dając spadek generowania i przewodzenia potencjałów czynnościowych co przekłada się na zmniejszone wejście sygnału bólowego do rdzenia.

Farmakokinetyka

Biodostępność paracetamolu podanego doustnie jest bardzo wysoka (ok. 80%), a w postaci musującej jeszcze lepsza (> 90%). Gorsze jest wchłanianie leku z odbyticy (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 [50, 51, 52, 53].

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 [54, 55, 56].

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 750-1 000 mg jednorazowo i do 4-5 g na dobę. Dawki te zapewniają terapeutyczne stężenie leku we krwi wynoszące 10-20 mg/l. Paracetamol wymaga regularnego podawania, co 4 godz. Wynika to z jego farmakokinetyki i farmakodynamiki w centralnym układzie nerwowym [57, 58, 59].

Wykazano, że początkowa nasycająca dawka paracetamolu 30 mg/kg pozwala 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].

8.2.2. Ibuprofen

Farmakodynamika

Ibuprofen (pochodna kwasu propionowego) jest typowym przedstawicielem grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ich działanie wynika z blokowania indukcyjnej cyklooksyzgenazy 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, podobne jak paracetamol, ale działa na inną komponentę cyklooksyzgenazy podwzgórzowej i wzgórzowej niż paracetamol. Dodatkowe działanie przeciwzapalne ibuprofenu wiąże się z hamowaniem syntetazy NO (NOS-2) i leukotrienu B4 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 w dużej dawce lub w specjalnych okolicznościach nie jest pozbawiony działań niepożądanych, głównie gastrotoksycznych i neurotoksycznych. W dużej dawce jego działanie przeciwzakrzepowe wynika z blokowania COX1 w płytkach jest słabsze niż prozakrzepowe wynikiem z blokowania COX2 w śródbłonkach i redukcji tworzenia prostacykliny. Podobnie jak wszystkie NLPZ ibuprofen blokuje ochronną dla śluzówki żołądka cyklooksyzgenazę 1 (COX-1), z siłą trzy razy słabszą niż ASA, a jednocześnie blokuje prozapalną COX-2 blisko trzy razy silniej niż ASA [13, 61, 62, 63].

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 [64].

W 2007 r. pojawił się w aptekach ibuprofen w postaci czopków. Jedno z nielicznych dostępnych badań dotyczących farmakokinetyki ibuprofenu po podaży doodbytniczej wykazało, że biodostępność ibuprofenu w tej formie jest u dzieci i dorosłych wystarczająca, uzyskiwane we krwi stężenia są stężeniami terapeutycznymi a farmakokinetyka u dorosłych, niemowląt i dzieci różni się nieznacznie, choć u dorosłych wchłanianie jest w stosunku do dzieci nieco opóźnione, a z kolei u dzieci $t(1/2)$ było nieco wydłużone [65].

Bezpieczeństwo

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo ibuprofenu u dzieci o masie do 35 kg w dawkach od 10 mg/kg do 40 mg/kg na dobę, a u dzieci o masie powyżej 40 kg i u dorosłych w dawce 400 mg podawanych co 6 godz., czyli do 1 600 mg/dobę. Lek zastosowany w tych dawkach okazał się tak samo bezpieczny jak

paracetamol w dawce 7,5 mg/kg do 15 mg/kg na dobę, a u dzieci o masie powyżej 40 kg i u dorosłych w dawce 750–1 000 mg podawanych co 4 godz. nie przekraczając 4 000 mg/dobę [66, 67].

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 [68, 69, 70].

Natomiast jego potencjalna nefrotoksyczność wynika z działania na nerkową konstytutywną 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 bieguncie, a także w zakażeniu układu moczowego.

U osób z obciążeniem naczyniowo-kardiologicznym ibuprofen w dużej dawce może mieć działanie prozakrzepowe, a w przypadku nefropatii sprzyjać wzrostowi ciśnienia. W takich przypadkach lepiej zastosować naproksen [46, 47].

8.2.3. Skuteczność ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu bólu i gorączki i innych objawów związanych z zakażeniem układu oddechowego

Skuteczność przeciwbólowa

Przeciwbólne działanie paracetamolu w przedstawionych wyżej dawkach w porównaniu z placebo i z ibuprofenem w dawkach OTC badano w modelu opracowanym w Kanadzie przez Schachtela wykazując jego skuteczność w bólu ucha, gardła, zębów, głowy i bólach pooperacyjnych [71, 72, 73, 74]. U dzieci dwie pierwsze znaczące dotyczyły bólu gardła i bólu ucha [75,76,77]. Stosowanie wyższych dawek nie zwiększało efektu przeciwbólowego.

Z pierwszych prac wynikał nieco lepszy efekt przeciwbólowy ibuprofenu. Przeciwbólne pooperacyjne działanie paracetamolu w dawce 10-15 mg/kg u dzieci i 1 000 mg u dorosłych doczekało się potwierdzenia w przeglądzie systematycznym opartym na 38 pracach obejmujących 2 581 pacjentów leczonych paracetamolem w porównaniu z 1 643, które otrzymywały placebo [78].

Skuteczność przeciwgorączkowa

Skuteczność leków przeciwgorączkowych ibuprofenu i paracetamolu w porównaniu z placebo lub w porównaniu między nimi w zmniejszaniu gorączki oraz łagodzeniu objawów towarzyszących gorączce określono:

- wpływem leków na czas trwania gorączki [79],
- wpływem leków przeciwgorączkowych na doraźne ustępowanie gorączki [79],
- ocenę maksymalnego efektu [79].

Badania te podsumowane w systematycznym przeglądzie nie dały jednoznacznej oceny paracetamolu jako leku przeciwgorączkowego co wynikało ze zbyt małych dawek paracetamolu, niesystematycznego podawania leku i skąpej liczby wiarygodnych badań [80].

Następnie ukazały się liczne prace porównujące skuteczność przeciwbólową i przeciwgorączkową paracetamolu i ibuprofenu.

Prace te podsumowano w kolejnych metaanalizach i przeglądach systematycznych:

- metaanaliza z 2004 r. 16 badań z randomizacją porównująca ibuprofen w dawce 4-10mg/kg i paracetamol w dawce 7-15 mg/kg: ibuprofen skuteczniej zmniejszał gorączkę w 2, 4 i 6 godzinie od podania; podobnie skuteczniej działał przeciwbólowo [81],

- porównanie ibuprofenu z paracetamolem w metaanalizie u dzieci z 2004 r.: wykazano niewielką przewagę ibuprofenu w 6 godzinie od podania i brak różnic po wielokrotnym podaniu [82],
- trzecia metaanaliza i ocena jakościowa (kwalifikacyjna) z 2010 r. podsumowała 54 prace dotyczące skuteczności przeciwbólowej i wybrała do oceny 35 prac oceniającej efekt przeciwgorączkowy i 66 porównujących bezpieczeństwo ibuprofenu w stosunku do paracetamolu. Obie oceny kwalifikacyjna i metaanaliza standaryzowana średnia różnica dla efektu przeciwbólowego (ang. „mean difference”) u dorosłych 0,69 (95%CI 0,57 do 0,81), a u dzieci 0,28 (95%CI 0,10 do 0,46) i dla gorączki u dzieci 0,26 (95%CI 0,10-0,41), a także w ocenie kwalifikacyjnej wpływu na gorączkę u dorosłych jednoznacznie wykazały przewagę ibuprofenu w bólu i gorączce u dzieci i u dorosłych [83],
- systematyczny przegląd i metaanaliza z 2009 r. dotycząca tylko bezpieczeństwa i tolerancji oparta na wyselekcjonowanych 24 pracach z randomizacją i grupą kontrolną. RR ibuprofenu versus placebo 1,39 (95%CI 0,92 do 2,10), RR paracetamolu versus placebo 1,57 (95%CI 0,74 -3,33) co wskazuje na brak różnicy obu leków v. placebo. 2937 działań niepożądanych wystąpiło u 21 305 pacjentów przyjmujących ibuprofen i 1466 działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących paracetamol RR 1,03 (95%CI 0,98 -1,10). Nieco więcej działań niepożądanych po ibuprofenu nie stanowiło znamiennej różnicy 0,82 (95%CI 0,60-1,22) [84].

W innym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa nie wykazano korzystnego wpływu leków przeciwgorączkowych na zapobieganie napadom drgawek gorączkowych [85].

8.2.4. Terapia skojarzona paracetamolem i ibuprofenem

Ze względu na to, że w praktyce klinicznej zdarzają się sytuacje wymagające silniejszego działania przeciwgorączkowego i przeciwbólowego konieczne jest wzmocnienie tego działania przez zastosowanie terapii skojarzonej, czyli jednoczasowego lub naprzemiennego zastosowania paracetamolu z ibuprofenem lub zastosowanie leków z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej. Z punktu widzenia farmakologii wiele przemawia za synergizmem - podobna farmakokinetyka; wymagająca podawania obu leków co 4-6 godzin, różny metabolizm i wynika z tego toksykologia, tzw. separacja anatomiczna i farmakodynamiczna; paracetamol lek wyłącznie o działaniu ośrodkowym, blokujący komponentę peroksydazową cyklooksygenazy i ibuprofen blokujący komponentę cyklooksygenazową metabolizmu kwasu arachidonowego, działający obwodowo i ośrodkowo z przewagą działania obwodowego. Spełnia to farmakologiczne kryteria synergizmu.

Zważywszy na silniejsze działanie ibuprofenu niż paracetamolu naprzemienne stosowanie leku silniejszego i słabszego nawet w przypadku synergizmu powinno osłabić, a nie wzmocnić działanie przeciwbólowe lub przeciwgorączkowe. W jednym z takich badań zastosowano małe dawki ibuprofenu (5 mg/kg) stąd dodanie paracetamolu 15 mg/kg, podobnie jak zastosowanie leków z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej wzmocniło przeciwgorączkowe działanie ibuprofenu [86]. W drugim badaniu nie było faktyczne leczenia naprzemiennego, ale podano jedną dawkę ibuprofenu, a po 4 godzinach paracetamol lub placebo co raczej jest leczeniem kombinowanym rozciągniętym w czasie, a nie leczeniem naprzemiennym [87].

Ukazały się natomiast prace, w których zastosowano jednoczasowo u dzieci paracetamol w dawce 12-15 mg/kg i ibuprofenu w dawce 10 mg/kg co 6 godzin versus sam paracetamol 12-15 mg/kg v. sam ibuprofen 10 mg/kg co 6 godzin, a u nastolatków i dorosłych o masie powyżej 40 kg paracetamol 750-100 mg i ibuprofenu 300-400 mg co 6 godzin [88, 89, 90, 91]. W niektórych z tych prac dodanie paracetamolu do ibuprofenu nie wzmocniało znacząco działania ibuprofenu, a w innych terapia łączona okazała się skuteczniejsza przeciwgorączkowo niż paracetamol i ibuprofen stosowane osobno. Prace te podsumowano w dwóch systematycznych przeglądach i metaanalizach. Z systematycznego przeglądu z 2011 r. wynika, że dodanie paracetamolu do ibuprofenu w dawce OTC nie wzmocnia działania przeciwgorączkowego [92]. W przeglądzie systematycznym uzupełnionym o nowe prace z 2013 r. wynika, że jednoczesne podanie obu leków lepiej i trwalej obniża gorączkę niż leki te stosowane osobno [93].

Nie badano efektu przeciwbólowego terapii skojarzonej u dzieci. Natomiast dwie prace dotyczące efektu przeciwbólowego po zabiegach stomatologicznych u nastolatków i dorosłych wykazały zdecydowaną przewagę efektu przeciwbólowego ibuprofenu w dawce 300 mg i 400 mg + paracetamol 1 000 mg w stosunku do samego ibuprofenu 300 mg i 400 mg i samego paracetamolu 1 000 mg [94, 95].

Na podstawie prac przeprowadzonych u dzieci i dorosłych dokonano retrospektywnej oceny bezpieczeństwa równoczesnego stosowania ibuprofenu i paracetamolu u dzieci w wyżej wymienionej metaanalizie [92], jak i u ponad 9 milionów pacjentów po 18 r. ż. [96]. Z badań tych wynika, że doraźne krótkotrwałe jednoczesne stosowanie obu leków nie jest obciążone większą toksycznością niż stosowanie tych leków z osobna - co potwierdziło założenia farmakologiczne łączenia obu leków.

Dawkowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych u dzieci i dorosłych o masie powyżej 40-50 kg:

- ibuprofen i paracetamol powinny być podawane w stałych odstępach czasowych, a nie doraźnie po stwierdzeniu gorączki;
- nie powinny być podawane bez wyraźnego uzasadnienia dłużej niż 3 dni;
- dawkowanie paracetamolu u dzieci, dorosłych i dzieci > 12 r. ż., których masa ciała jest większa niż 40 kg:
 - doustnie: 750-1 000 mg co 4-6 godz., nie przekraczając dawki dobowej 4 g,
 - doodbytniczo: 1 500 mg co 4-6 godz.
- dawkowanie ibuprofenu u dorosłych i dzieci, których masa ciała jest większa niż 40 kg: 200-400 mg co 4-6 godz.

Tabela III. Dawkowanie paracetamolu i ibuprofenu u dzieci o masie poniżej 40 kg.

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 stosowano pierwszą dawkę nasycającą 30 mg/kg [59]
Doodbytniczo	15 mg/kg	Wykazano, że zwiększanie dawki doodbytniczej do 30 mg/kg nie zwiększa działania przeciwgorączkowego [53] Podawanie doodbytnicze powinno być rezerwowane do wyjątkowych sytuacji, gdyż wykazano zmienne stężenia we krwi po podaniu tej samej dawki oraz zróżnicowaną biodostępność między poszczególnymi preparatami i opóźnione działanie w stosunku do formy doustnej [51]
Ibuprofen		
Doustnie i doodbytniczo	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 $\geq 40^{\circ}\text{C}$

Uwaga: u osób dorosłych z obciążeniem chorobami układu krążenia i naczyń jako lek przeciwgorączkowy, przeciwbólowy i przeciwzapalny zalecany jest naproksen w dawce 500 mg co 12 godzin pod osłoną omeprazolu lub innego inhibitora pompy protonowej.

Zamiast stosowania połączeń paracetamolu z ibuprofenem m.in. z uwagi na trudności techniczne w ich łącznym podawaniu mogące prowadzić do niewłaściwego dawkowania poszczególnych leków i działań niepożądanych można niekiedy sięgnąć po metamizol, nie tylko najsilniej z nich wszystkich działający przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, ale i spazmolitycznie.

8.2.5. Metamizol (Metamizol sodowy)

Metamizol ma działanie przeciwbólowe (i przeciwgorączkowe), podobne do aspiryny, a także równoważne innym nieopiodowym lekom przeciwbólowym, jednak w stosunku do NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych), jak aspiryny, ma znacznie słabsze właściwości przeciwzapalne [197]. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego nadal pozostaje niejasny. Metamizol jest prolekiem metabolizowanym w organizmie do aktywnych pochodnych MAA i 4-AA. Główną aktywność przypisuje się 4-N-metylo-amino-antypirynie (MAA) dalej metabolizowanej do 4-aminoantypiryny (4-AA) na drodze nieenzymatycznej hydrolizy. MAA wykrywana jest w osoczu już po kilkunastu minutach od podania metamizolu i osiąga maksymalne stężenie w ciągu 1–2 godzin.

Inne mechanizmy działania metamizolu obejmują:

- hamowanie endogennego układu endokannabinoidowego przez receptor CB1 oraz kanałów sodowych - to jest jedna z najważniejszych „nowszych” koncepcji mechanizmu działania metamizolu,
- działanie na receptory kannabinoidowe CB1 i hamowanie uwalniania neuroprzekaźników bólowych (glutaminian, substancja P) w OUN,
- zwiększanie produkcji NO w OUN i/lub rdzeniu, co aktywują szlaku NO–cGMP i prowadzi do zmniejszonej pobudliwości oraz przewodzenia bólu,
- efekt rozkurczowy poprzez hamowanie napływu Ca^{2+} przez kanały wapniowe typu L, np. mięśniówki dróg żółciowych, moczowych, przewodu pokarmowego.

W niespełna 60% wiąże się z białkami osocza i stosunkowo łatwo przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. Biodostępność podanego domięśniowo metamizolu wynosi 87% i jest tylko nieznacznie mniejsza (85%) po podaniu doustnym, natomiast spada do 54% w przypadku drogi doodbytniczej. Ostatnio odkryto dwa nowe metabolity, które prawdopodobnie wiążą się z receptorami dla kanabinoidów i wywierają podobny efekt przeciwbólowy do paracetamolu [198]. Jeśli chodzi o właściwości spazmolityczne, to wiążą się one z wpływem na zależne od ATP kanały potasowe oraz receptory kanabinoidowe [197, 198]. Po intensywnej biotransformacji przez cytochrom P450 3A4 w wątrobie metamizol jest wydalany z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Z tego powodu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek należy unikać wielokrotnego stosowania dużych dawek metamizolu [199, 200, 201]. Metamizol w swoim działaniu przeciwbólowym wykazuje synergizm z NLPZ, paracetamolem i opioidami stąd dość częste łączenie go z tymi lekami.

Skuteczność:

- **ból ostry**; bardzo dobre efekty osiągnięto w leczeniu ostrego bólu metamizolem w połączeniu z NLPZ, w tym ketoprofenem [202] lub z opioidowymi lekami przeciwbólowymi [203, 204];
- **ból pooperacyjny**; skuteczność terapii została potwierdzona w badaniach przeprowadzonych na ludziach [205, 206];
- **napięciowy ból głowy**; Bigal i in. w 2002 r. [207] wykazali, że metamizol podawany dożylnie był skuteczny w doraźnym leczeniu epizodycznego napięciowego bólu głowy;
- **bóle trzewne**; Taylor i in. w 1998 r. [208] wykazali skuteczność metamizolu jako leku zwalczającego bóle trzewne;
- **bóle nowotworowe**; wykazano także skuteczność metamizolu w leczeniu bólu nowotworowego [205, 209];
- **bolesne stany skurczowe**; dzięki silnemu działaniu przeciwbólowemu i rozkurczowemu, metamizol jest często podawany w leczeniu stanów spastycznych, w tym kolek dotykających m.in. przewód pokarmowy, drogi żółciowe lub moczowe [205, 209, 210]. Wg Arellano i wsp. [210] właściwości przeciwbólowe i spazmolityczne metamizolu czynią go lekiem z wyboru w terapii bólów kolkowych.

Badania u dzieci

Wspomnieć należy o trzech badaniach [211-213]. Przeprowadzone one zostały z dużą starannością metodologiczną: z randomizacją i kontrolą placebo, metodą podwójnie ślepej próby. Objęły one w sumie 300 dzieci, których średnia wieku wynosiła odpowiednio 8, 4 i 9 lat. Oceniano w nich właściwości analgetyczne metamizolu po operacjach jamy brzusznej oraz tonsillektomii z lub bez adenotomii. Wykazano, że lek w podaży dożylniej jest lepszy niż placebo i co najmniej tak samo

skuteczny jak paracetamol. W innym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u dzieci po operacjach ortopedycznych, metamizol okazał się nawet bardziej efektywny niż paracetamol [214]. Wykazano ponadto, że skojarzenie go ze znieczuleniem podpajęczynówkowym pozwala zredukować pooperacyjne użycie opioidów do zaledwie jednej dawki [215]. Warto także zwrócić uwagę na jeszcze jedno badanie u dzieci obejmującym niebagatelną populację, gdyż przeprowadzono je z udziałem 1177 dzieci [216]. Choć koncentrowało się ono na ocenie bezpieczeństwa metamizolu, jego skuteczność w zwalczaniu bólu pooperacyjnego stwierdzono u 98,2% badanych dzieci.

Dawkowanie

Dawkowanie metamizolu w zależności od masy ciała zestawiono w tabeli IV (wg 217).

Tabela IV. Dawkowanie metamizolu (mg/kg).

Masa ciała (kg)	Droga podania	Dawka
< 10 (od 3 m.ż.)	Dożylna	8-15 mg/kg *
	Doustna	8-15 mg/kg *
10-50	Dożylna	10-15 mg/kg
	Doustna	10-15 mg/kg
> 50	Dożylna	1,0 g
	Doustna	1,0 g
	Ciągła infuzja dożylna	2,5 mg/kg /godz.

* Rekomendowana dawka 10 mg/kg

Bezpieczeństwo i przeciwwskazania

W porównaniu z innymi analgetykami nieopioidowymi metamizol wydaje się lekiem stosunkowo bezpiecznym [207, 218]. Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem metamizolu są: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka [205]. Jeśli chodzi o działanie na przewód pokarmowy metamizol wydaje się zdecydowanie bezpieczniejszy niż NLPZ i nie indukuje np. choroby wrzodowej. Innymi rzadszymi działaniami niepożądanymi są bóle i zawroty głowy, zaburzenia czynności nerek i różnego typu odczyny skórne (pokrzywka, rumień, wysypki) [219]. Ich mechanizm jest najprawdopodobniej IgE-zależny [220].

Szczególnie kontrowersyjnym a zarazem niebezpiecznym działaniem niepożądanym metamizolu, takim który spowodował w niektórych krajach wycofanie leku z rynku a w innych skłonił do wydawania go tylko na receptę, jest agranulocytoza. Są dane wskazujące, że zwłaszcza przy przedłużonym podawaniu metamizol może prowadzić do leukopenii, agranulocytozy a nawet niedokrwistości aplastycznej [221 -223].

Niektóre dane wskazują, że indukowaną metamizolem agranulocytozę można uznać za istotny problem. Hedenmalm i Spigset [221] oszacowali, że w Szwecji agranulocytoza występuje z częstością 1 na 1439 zaleceń (wypisanych recept). Nowsze analizy, w tym nasza polska przeprowadzona przez Basaka i wsp. [223] wykazały, że obawy związane a agranulocytozą są, jak się wydaje nadmierne. Badanie to przeprowadzone w Polsce w okresie 2006-2007 wskazuje, że indukowana metamizolem agranulocytoza wystąpiła z częstością 0,7 przypadków na milion dorosłych [223]. Maj i Lis w pracy opublikowanej w 2002 roku [224] wykazali z kolei, że liczba osobodni narażenia na doustny metamizol sodowy w Polsce w latach 1997–2001 wyniosła 141 941 459 co dało przybliżony szacunek częstości występowania agranulocytozy związanej z metamizolem sodowym wynoszący 0,2 przypadków na milion osobodni użytkowania. Stosunkowo niski wskaźnik występowania agranulocytozy wykazał także Ibanez i wsp. [225], który oszacował częstość występowania agranulocytozy na 0,56 przypadki na milion mieszkańców Hiszpanii.

Mechanizm agranulocytozy powszechnie wiąże się z procesami immunologicznymi [222], najprawdopodobniej z powstawaniem cytotoksycznych limfocytów skierowanych przeciw związanym z metamizolem granulocytom szpikowym [226].

8.2.6. Stosowanie leków z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej

Bardzo silne bóle towarzyszące zapaleniu ucha środkowego opanowywać możemy stosując leki z tzw. drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej stosowanej w bólach nowotworowych, a więc paracetamol lub NLPZ (ibuprofen lub naproksen) w połączeniu z:

- tzw. słabym opioidem: u dzieci tramadol 1-2 mg/kg masy ciała na dawkę co 6 godz.; dawka maksymalna 10 mg/kg/dobę, podskórnie, dożylnie lub doustnie, a u dorosłych 50 mg w dawkach powtarzanych, tak aby nie przekroczyć maksymalnej dawki 600 mg/dobę,
- kodeiną: u dzieci doustnie 0,5-1 mg/kg masy ciała na dawkę co 4 godz. Dawka maksymalna 3-6 mg/kg/dobę, a u dorosłych 30-60 mg na dawkę; maksymalna dawka 300 mg/dobę [97,98].

Należy zaznaczyć, że w leczeniu bólów przewlekłych rezygnuje się z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej, a w razie potrzeby wchodzi się od razu na trzeci szczebel.

Rekomendacja 2

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

Ibuprofen jako lek przeciwzapalny i silniejszy powinien być zastosowany jako pierwszy [CIII].

W bardzo nasilonym bólu możemy zastosować kombinację ibuprofenu z paracetamolem lub dodać lek z drugiego szczebla drabiny przeciwbólowej [CII].

Rekomendacja 3

Zaleca się stosowanie ibuprofenu lub/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 i paracetamolu w formie doustnej lub doodbytniczej [CII].

Gdy wysokiej gorączce towarzyszą inne silne objawy zapalenia (ból, obrzęk, przekrwienie, wysięk), w pierwszym rzucie zaleca się stosowanie ibuprofenu [BII].

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

Zamiast łączenia ibuprofenu z paracetamolem można sięgnąć po metamizol.

8.3. Ochładzanie zewnętrzne

Leczenie z zastosowaniem fizycznych metod schładzających organizm była przedmiotem szeregu badań.

- metaanaliza 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 [99].
- metaanaliza 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 z nich wykazano częściej występujące objawy niepożądane przy schładzaniu ciała niż podczas leczenia paracetamolem [100].

Objawy niepożądane towarzyszące ochładzaniu wysoko gorączkującego dziecka - obejmujące uczucie zimna, dreszcze, bóle mięśni wynikają z „dziury” między nastawieniem wrażliwości komórek ośrodka termoregulacji a temperaturą krwi. Natomiast dołączenie ochładzania w momencie ustępowania gorączki ułatwia odbiór nadmiaru nagromadzonego ciepła.

Rekomendacja 4

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

8.4. Leki przeciwkaszlowe (leki hamujące suchy nieproduktywny kaszel)

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 [101].

W zależności od rodzaju kaszlu wyróżniamy:

- kaszel suchy (nieproduktywny),
- kaszel gęsty „prześciowy” wynikły z zalegania trudnej do odkrztuszenia wydzieliny,
- kaszel produktywny z odkrztuszaniem wydzieliny.

Suchy, ostry kaszel jest najczęściej spowodowany ściekaniem wodnistej wydzieliny do gardła, krtani, a także zapalnym pobudzeniem receptorów w tchawicy i w drzewie oskrzelowym, co odpowiada pierwszej fazie zapalenia. W przypadku podgłośniowego zapalenia krtani suchy kaszel ma charakterystyczny szczekający charakter i często towarzyszy mu duszność wdechowa 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 i oskrzeli niż procesu zapalnego w miąższu płuc, w którym nie występują receptory kaszlowe [16, 102].

Choć kaszel jest ważnym mechanizmem obronnym i według zasad klasycznej pulmonologii nie należy go tłumić, to lekarz praktyk leczący ZDO spotyka się często z suchym, 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, stosuje się leki hamujące odruch kaszlowy. Należy jednak zaznaczyć, że leki hamujące odruch kaszlowy powinny być stosowane jak najkrócej, przede wszystkim w I fazie zakażenia dróg oddechowych jako lek łagodzący suchy, bolesny kaszel przede wszystkim w godzinach wieczornych i nocnych, aby zapewnić spokojny sen.

Pod pojęciem leków przeciwkaszlowych rozumie się leki hamujące suchy nieproduktywny kaszel.

Wśród leków o działaniu ośrodkowym wyróżniamy leki nieopiodowe i opiodowe (tab. IV). Wśród leków nieopiodowych szczególne miejsce zajmują tzw. pochodne kwasów organicznych o nienarkotycznym działaniu ośrodkowym (np. pochodne kwasu butamirowego). Stosowane są także 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 lewodropropizyna, estry kwasu butyloaminobenzoowego i pochodne oksadiazolu (np. oksolamina). Do leków o działaniu przeciwkaszlowym należą także leki przeciwhistaminowe starej generacji, takie jak prometazyna, klemastyna czy hydroksyzyna. Ich aktywność przeciwkaszlowa wynika z działania uspokajającego i parasympatykolytycznego polegającego na zmniejszeniu wydzielania gruczołów surowiczo-śluzowych.

Tabela V. Leki hamujące odruch kaszlowy.

Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym	
Opioidowe	Nieopiodowe
o słabych właściwościach narkotycznych i uzależniających, np. kodeina	estry kwasów organicznych: kwas fenyllooctowy - np. pentoksyweryna, kwas butamirowy - np. cytrynian butamiratu
niewywołujące uzależnienia, np. dekstrometorfan (jak przez wiele lat sądzono), noskapina, folkodyna	pochodne fenotiazyny np. dimetoksanat, pipazenat
Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym	
Estry kwasu butyloaminobenzoowego	
Pochodne oksadiazolu, np. oksolamina	
Pochodne dropropizyny, np. lewy izomer lewodropropizyny	

Leki przeciwkaszlowe działające ośrodkowo to kodeina i dekstrometorfan; nie wykazano ich skuteczności ani u dorosłych, ani u dzieci (w dawce zalecanej tzn. 1 mg/kg) [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109] więc nie powinny być stosowane.

W systematycznym przeglądzie Cochrane Library z 2015 [227] wykazano brak danych na skuteczność oraz wskazano na istotne ryzyko działań niepożądanych antyhistaminików zwłaszcza w populacji dziecięcej, dlatego nie powinny być stosowane.

Bezpiecznym i dobrze sprawdzonym lekiem przeciwkaszlowym działającym w kaszlu suchym występującym zarówno w zakażeniach górnych, jak i dolnych dróg oddechowych, jest obwodowo działająca lewodropropizyna. Przemawia za tym m.in. metaanaliza badań przeprowadzonych u dzieci jak i u dorosłych, opracowana przez Zanas i wsp. [129, 228] oraz tylko u dzieci przez De Blasio i wsp. [127].

8.4.1. Lewodropropizyna

Lewodropropizyna wywiera swoje działanie przeciwkaszlowe poprzez działanie hamujące na poziomie nerwów czuciowych dróg oddechowych i wykazano, że może hamować *in vitro* uwalnianie neuropeptydów z włókien C [229].

Właściwości farmakokinetyczne

Lewodropropizyna dobrze wchłania się po doustnym podaniu i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Biodostępność wynosi powyżej 75%. Substancja wiąże się z białkami osocza w bardzo niewielkim stopniu (11-14%). Czas półtrwania wynosi około 1 do 2 godzin. Lek wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów (lewodropropizyna skoniugowana oraz wolna i skoniugowana p-hydroksylewodropropizyna).

Nie stwierdza się istotnych zmian profilu farmakokinetyki leku u dzieci, pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

Działania niepożądane

Bardzo rzadko (<1/10 000) występują zmiany skórne (takie jak pokrzywka, rumień czy osutka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy zaburzenia układu nerwowego (pod postacią zawrotów głowy, zaburzeń równowagi, drżeń, parestezji).

8.4.2. Miód w łagodzeniu kaszlu

Miód dawkowany w postaci od ½ do 2 łyżeczek do herbaty przed snem (rozpuszczonych w dowolnym picciu) jest bezpiecznym, skutecznym i tanim środkiem łagodzącym kaszel i inne objawy zakażenia górnych dróg oddechowych u dzieci. Wskazuje na to m.in. przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony przez Abelguasima i wsp. w 2021 r. [230]. Wyniki i wnioski z tego badania przedstawiają się następująco: badacze zidentyfikowali 1345 unikalnych rekordów i uwzględnili 14 badań. Ogólne ryzyko błędu było umiarkowane. W porównaniu ze zwykłą opieką, miód poprawił łączny wynik objawów (trzy badania, średnia różnica -3,96, 95% CI -5,42 do -2,51, I²=0%), częstotliwość kaszlu (osiem badań, standaryzowana średnia różnica (SMD) -0,36, 95% CI -0,50 do -0,21, I²=0%) i nasilenie kaszlu (pięć badań, SMD -0,44, 95% CI -0,64 do -0,25, I²=20%). Badacze połączyli dwa badania porównujące miód z placebo w celu złagodzenia łączonych objawów (SMD -0,63, 95% CI -1,44 do 0,18, I²=91%). Wnioski: miód był lepszy od standardowej opieki w uzyskiwaniu poprawy objawów infekcji górnych dróg oddechowych. Miód stanowi szeroko dostępną i tanią alternatywę dla antybiotyków. Miód mógłby pomóc w spowolnieniu rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, choć konieczne są jednak dalsze, wysokiej jakości badania kontrolowane placebo.

Rekomendacja 5

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

W kaszlu towarzyszącym zakażeniom górnych dróg oddechowych lekiem o udokumentowanej aktywności jest lewodropropizyna oraz miód .

Leki OTC na tzw. przeziębienie zawierające antyhistaminiki, pseudoefedrynę, dekstrometorfan itp. nie powinny być stosowane u dzieci ew. <6 r.ż. [AII].

8.5. Nebulizacja

W 2013 r. Zespół Ekspertów pod kierunkiem Profesorów Emeryka i Pirożyńskiego opublikowała Polski Konsensus Nebulizacyjny w którym zdefiniował i scharakteryzował sprzęt nebulizacyjny, ustalił ogólne i szczegółowe wskazania i przeciwwskazania oraz sposoby optymalizacji leczenia nebulizacyjnego [173].

Wg definicji wyżej wymienionych ekspertów nebulizacja to metoda rozpraszania roztworów lub zawiesin i podawania ich za pomocą nebulizatorów w leczeniu inhalacyjnym chorób układu oddechowego.

Nebulizatory to aparaty generujące aerozol w wyniku mechanicznego rozproszenia ciekłego leku.

Wyróżniono w tym opracowaniu szereg rodzajów nebulizatorów: **pneumatyczne** o pracy ciągłej i różnych objętościach: małej (SVN) i dużej (LVN), pulsacyjne i dozymetryczne najczęściej stosowane u dzieci i dorosłych także w warunkach domowych rozpylające leki siłą sprężonego powietrza, odmianą ich są nebulizatory pneumatyczne **siateczkowe** tworzące aerozol wskutek wymuszonych drgań niskiej częstotliwości i wyciskających roztwór przez kalibrowane otwory siatki oraz **klasyczne i zminiaturyzowane nebulizatory ultradźwiękowe** w których aerozol wytwarzają fale akustyczne generowane przez głowicę ultradźwiękową [173].

Nebulizacja ma na celu uwodnienie wydzieliny w drogach oddechowych co ma ułatwiać ewakuację wydzieliny w fazie „gęstej” z górnych i dolnych dróg oddechowych oraz dostarczenie leków bezpośrednio do dolnych dróg oddechowych u chorych (w tym dzieci) nie mogących skorzystać z inhalatorów proszkowych.

Nebulizacja znajduje zastosowanie w leczeniu:

- ostrego zapalenia zatok przynosowych (OZNZ) w fazie wirusowej i powirusowej,
- podgłośniowego zapalenia krtani i tchawicy,
- zapalenia oskrzeli i oskrzelików (OZO).
- W nebulizacji podawane są leki działające miejscowo w drogach oddechowych:
- sympatykomimetyki krótko działające (SABA – ang. *Short-acting beta-agonists*),
- długo działające parasympatykolytyki (LAMA – ang. *Long acting muscarinic antagonist*)
- glikokortykosteroidy (GKS) oraz,
- 0,9% NaCl i 2-4,5% NaCl.

8.6. Roztwory NaCl i soli występujących w wodzie morskiej

Roztwory chlorku sodu lub roztwory różnych soli występujących w wodzie morskiej są używane w medycynie od dawien dawna, a jeden z pierwszych naukowych opisów zastosowania roztworów soli w chorobach dróg oddechowych powstał przed blisko 120 laty [231]. Wyróżnia się wodny roztwór soli, zawierający roztwór chlorku sodu 0,9% (tzw. sól fizjologiczna), oraz hipertoniczne roztwory soli (HRS). HRS są stosowane w różnych stężeniach: 1,0–10,0%, najczęściej w zakresie 2,0–4,5% [232, 235]. HRS mają szerokie zastosowanie w ostrych i przewlekłych chorobach zapalno–infekcyjnych górnych i dolnych dróg oddechowych, występują w różnych postaciach itp. jako:

- roztwór do irygacji jam nosa (ampułki, butelki, różne urządzenia pomocnicze),
- roztwór donosowy z dozownika ciśnieniowego,
- roztwór donosowy aplikowany z butelki z atomizerem,
- roztwór do nebulizacji (ampułki).

Te ostatnie ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne nadają się do nebulizatorów pneumatycznych, ultradźwiękowych klasycznych oraz siateczkowych [172].

Najczęściej stosowane inhalacje z 0,9% NaCl zapewniają nawilżenie wydzieliny śluzowej, a z kolei te o stężeniu 2-4,5% mają dodatkowo działanie przeciwobrzękowe z powodu hipertonii. Stosowane są w schorzeniach górnych i dolnych dróg oddechowych tzn. w przeziębieniu, alergicznym nieżycie nosa, zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok, mukowiscidoza, rozstrzenia oskrzeli, zapalenie oskrzelików u dzieci.

Alergiczny nieżyt nosa

Podsumowując dotychczasowe publikacje, należy wskazać, iż potrzebne są dalsze badania, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, także z udziałem grupy dziecięcej, do zweryfikowania skuteczności i bezpieczeństwa HRS w leczeniu przeziębień. Dostępny przegląd piśmiennictwa nie dał jednoznacznej odpowiedzi [233].

Rhinosinusitis

Preparaty 0,9% NaCl oraz HRS od wielu lat znajdują zastosowanie w terapii ostrego, jak i przewlekłego nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Na ich zastosowanie wskazują eksperci w dokumencie EPOS 2020 [116]. Siłę rekomendacji oceniono na I A (rekomendacja najsilniejsza, oparta na wysoce wiarygodnych badaniach klinicznych). Podobne zalecenia znalazły się w wydanym 2 lata później dokumencie International Consensus (ICON) on Chronic Rhinosinusitis [234].

8.7. Leki obkurczające naczynia błony śluzowej (alfasympatykomimetyki)

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) powodują chwilowe udrożnienie górnych dróg oddechowych, ale z reguły wywołują wtórne rozszerzenie naczyń (tzw. efekt z odbicia);
- 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 obrzęk błony śluzowej i obturację górnych dróg oddechowych.

Jakość badań jak i ich liczba nie skłaniają do zalecania tych leków w przeziębieniu lub OZZP. Nie są one rekomendowane przez żadne z towarzystw, jak i przez EPOS 2020 [116], choć wielu z nas osobiście odczuło ogromną ulgę po ich zastosowaniu.

8.8. Leki przeciwhistaminowe

W ostrych infekcjach dróg oddechowych leki przeciwhistaminowe bez względu na generację nie powinny być zalecane, choć znajdują swoje niewątpliwe miejsce w alergicznym nieżycie nosa.

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; 23:58-64.
6. Johnston S.L., Holgate S.T.: Epidemiology of viral respiratory tract infections. In: *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.: Retrospektywna ocena sytuacji epidemiologicznej ostrych zakażeń układu oddechowego u dzieci w pierwszych dwóch latach życia. *Ped 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. *Itp. 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. *Itp. Prakt* 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; 129:72S-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 Suppl* 1987; 153:130-135.
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. Ziólkowski J., Ziólkowska 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 Int. 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;130:1-45.
42. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and 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. 2003
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. Trelle S., Reinbach S., Wandel S., et al.: Cardiovascular safety of nonsteroidal antyinflamatory drugs; a network meta-analysis. 2011; 342:c7086.
47. Mc Gettigan P.: Cardiovascular risk with non-steroidal noninflammatory drugs: systemic review of population based controlled observational studies. *PLOS Medicine* 2011;8 e 1 001 0988
48. Maatuf Y., Kushnir Y., Nemirovski A., et al. The analgesic paracetamol metabolite AM404 acts peripherally to directly inhibit sodium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025; 122:e2413811122.

49. Graham G., Davies M., Day R., et al.: The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013; 21: 201-32.
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., Mattew H.: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-876
53. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Acetaminophen Toxicity in Children *Pediatrics* 2001;108:1020-1024.
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. Vane J.R., Botting R.M.: Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998;47:S78-87.
59. Garavito R.M.: The cyclooxygenase-2 structure: new drugs for an old target? *Nat Struct Biol*. 1996;3:897-901.
60. Simmons D.: Biologia molekularna cyklooksygenaz. *Medycyna po Dyplomie* 1997;5:12-19.
61. 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.
62. Davies N.: Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen: The First 30 Years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
63. Kyllönen M., Olkkola K.T., Seppälä T., Ryhänen P.: Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:566-73.
64. Lesko S.M., Mitchell A.A.: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomised trial. *JAMA* 1995;273:929-933.
65. Lesko S.M., Mitchell A.A.: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two-year-old. *Pediatrics* 1999;104:951-952.
66. García Rodríguez L.A., Jick H.: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-772.
67. Langman M.J., Weil J., Wainwright P., et al.: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
68. 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.
69. Schachtel B.P., Thoden W.R.: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:593-601.
70. 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.
71. Pfaffenrath V., Scherzer S.: Analgesics and NSAIDS in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalgia* 1995; 15:14-20.
72. Hämäläinen M.L., Hoppu K., Valkeila E., Santavuori P.: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment in children: double blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48:103-107.
73. Schachtel B.P., Thoden WR.: Sore throat in the evaluation of mild analgesia. *Clin Pharmacol Ther* 1998;44:704-711.
74. Bertin L., Pons G., d'Athis P., et al.: Randomized, 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.
75. 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.
76. Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H.: Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004602.

77. 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.
78. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003676.
79. 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 Itp.* 2004;158;521-6.
80. Goldman R.: Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother* 2004;38:146-50.
81. Pierce C.A., Voss B.: Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: metaanalysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:486-506.
82. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleinen J.: Systematic review and metaanalysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in pediatric pain and fever. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25:2207-2222.
83. Woollard M., Pitt K.: Antipyretic therapy for febrile convulsions: Does the treatment fit ? A review. *Health Edu J* 2003;62:23-8.
84. Sarrell M., Wielunsky E., Cohen H.: Antipyretic treatment in young children with fever *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:197-202.
85. 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.
86. Erlewyn-Lajeunesse M., Coppens K., Hunt L., et al.: Randomized controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-6.
87. Hay A., Costelloe C., Redmond N., et al.: Paracetamol plus ibuprofen for treatment of fever in children: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302.
88. Lal A., Gomber S., Talukdar B.: Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol *Indian J Pediatr.* 2000;67:865-70.
89. Paul I.M., Sturgis S.A., Chegwu Y., et al.: Efficacy of Standard Doses of Ibuprofen alone, alternating and combined with acetaminophen for the Treatment of Febrile Children. *Clin Therapeutics* 2010;32:2433-2439.
90. Pursell E.: Systematic Review of Studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011;96:1175-1179.
91. Wong T., Stang A.S., Gaushorn H., et al.: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Library* 2013.issue 10.
92. Merry A.F, Gibs R.D., Edwards J., et al.: Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104:80-88.
93. Mehlish D.R., Aspley S., Daniels S.E., et al.: Comparison of analgesia efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative Dental pain in adolescents and adults: A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, single dose, two-center modified factorial study. *Clin Therapeutics* 2010; 32:882-995.
94. De Vries F., Setakis E., Van Staa T.P.: Concomitant use of ibuprofen and paracetamol a risk of major safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:429.
95. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva 2012.
96. Jarosz J., Hilgier M.: Leczenie bólów nowotworowych. Wydawnictwo Czelej: Lublin, 1997.
97. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: Physical methods for treating fever in children. *The Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004264.
98. Lenhardt R., Negishi C., Sessler D.I., et al.: The effect of physical treatment in induced fever in humans. *Am J Itp.* 1999;106:550-555.
99. Chang A.B., Landau L.I., Van Asperren P.P., et al.: Cough in children: definition and clinical evaluation. *Itp. J Aust* 2006;184:398-403.
100. Silverstone T.: Coughs and colds: advising on what to take. *Itp. Care Mother Child* 1997;7:13-6.

101. 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.
102. Freestone C., Eccles R.: Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1045-49.
103. 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.
104. 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.
105. 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; 69:95-9.
106. Taylor J.A., Novack A.H., Almquist J.R., Rogers J.E.: Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122:799-802.
107. 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.
108. CDC. Infants Deaths Associated with cough and cold medicines. *MMWR* 2007; 56:1.
109. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 3, 2007.
110. Bryner J., Wang U., Hui J., et al.: Dextromethorphan abuse in adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Itp.* 2006;160;1217-22.
111. 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 Itp.* 1992; 86:425-9.
112. 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.
113. Muether P.S., Gwaltney J.N. jr.: Variant effect of first – and second-generation antihistamines as a clue to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. *Clin Invest Dis* 2001; 33:1483-1488.
114. Irvin R.S., Baunann M.H., Bolser D.C., et al.: Diagnosis and management of cough Executive Summary: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2006;129;1S-23S.
115. Bolser D.C.: Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2006; 129:238-49.
116. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., et itp.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology Journal.* 2020; 58:1-464.
117. 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.
118. 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.
119. Sevelius H., Colmore J.: Objective assessment of antitussive agents with chronic cough. *J New Drug* 1966; 6:216-33.
120. Sevelius H., McCoy J., Colmore J.: Dose response to codeine in patients with chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:449-55.
121. Allegra L., Bossi R.: Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung* 1988; 38:1163-6.
122. Catena E., Daffonchio L.: Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10;89-96.
123. Luporini G., Barni S., Marchi E., Daffonchio L.: Efficacy and safety of levodropropizine and ichcyjnegoe on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Res J* 1998; 12;:97-101.
124. Fiocchi., Arancio R., Murgo P., Banderali G.: Levodropropizine effectiveness on nocturnal cough in asthmatic children. *B Eur Res j* 1991; 4:594.
125. Banderali G., Riva E., Fiocchi A., et al.: Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Int Itp. Res* 1995; 23:175-83.
126. Kim D.S., Sohn M.H.M.D., Jang G.C.: Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treat* 2002; 22:9.

127. De Blasio F., Dicpinigatis P.V., De Danieli G., et al.: Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25:337-442.
128. De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M., et al.: Cough management: a practical approach. *Cough* 2011; 7:7.
129. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., et al.: Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Itp.* 2015; 10:19.
130. Shams H., Daffonchio L., Scheild P.: Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibers in the cat. *British Journal of Pharmacology* 1996; 117:853-858.
131. Cao Q.R., Piao Z.N., Choi J.S.: Design in vitro release characterization and pharmacokinetics of novel controlled release pellets containing levodropropizine. *Pharm Dev Technol* 2014; 19:296-3.
132. Miceli Sopo S., Greco M., Monaco S., Varrasi G., Di Lorenzo G., Simeone G.; Milk Honey Study (M&HS) Group Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomized study and literature review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43:449-55.
133. 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; 51:37-41.
134. 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; 37:241-51.
135. 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.
136. 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; 67:662-71.
137. 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.
138. Gillissen A., Nowak D.: Characterisation on N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Itp.* 1998; 92:609-23.
139. Melillo., Cocco G.: Ambroxol decreases bronchial hyperactivity. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:316-20.
140. Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T., et al.: Modulating effect of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae. *Microb Patholog* 2001; 30:121-27.
141. Principi N., Zavattini G., Daniotti S.: Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6:369-72.
142. Gene R., Poderoso J.J., Coazza C., et al.: Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittelforschung* 1987; 37:967-8.
143. Peralta J., Poderoso J., Corazza C., et al.: Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung* 1987; 37:969-71.
144. Frascini F., Scaglione F., Scarpazza G.: Effects of mucolytics on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases. *Curr Ther Res* 1988; 43:734-42.
145. 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; 43:107-13.
146. Zheng J-P., Kang J., Huang S., et al.: Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371:2013-8.
147. Duijvestijn Y.C., Gerritsen J., Brand P.L.: Acetylcysteine in children with lung disorders prescribed by one third of family physicians: no support in the literature. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996; 141:38-41.
148. Duijvestijn Y.C., Brand P.L.: Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatrica* 1999; 88:38-41.
149. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P.: Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2000; 22:209-21.
150. Poole P., Blanc P.N.: Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease; *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; Issue 3 Art No CD1287.
151. Millea A.J.: N-acetylcysteine: Multiple Clinical application. *Am Fam Physician* 2009; 80:265-69.

152. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M.: Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung* 1990; 168:285-93.
153. Tellings J.C.: Erdosteine: ichcyj secretolytic drug with ichcyjneg activity: a controlled clinical study versus ambroksol. *Medical Praxis* 1991; 12:183.
154. Olivieri D., Del Donno M., Casalini A., et al.: Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58:91-4.
155. Miewdfffyake K., Kaise T., Hosoe H., et al.: The effect of erdosteine on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res* 1999; 48:205-09.
156. Dal Sasso M., Culici M., Bianchi T., Fonti E., Braga P.C.: Inhibitory effects of metabolite I of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxyntirite chemiluminescens by human neutrophils. *Pharmacology* 2004; 71:120-127.
157. Braga P., Dal Sasso M., Zuccotti T.: Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzeneimittelforschung*. 2000; 50:739-46.
158. 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; 47:208-14.
159. Moretti M., Marchioni C.F.: An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res* 2007; 55:249-254.
160. Bechara J.K., Vergara T., Higuera G.Z., Alvarado J.T.: Amoksylicyna/erdosteina w leczeniu zapalenia oskrzeli. *Pediatryczne badanie kontrolowane. Tłumaczenie. Revista mexicana de puericultura y pediatria* 6 (34) 1999.
161. 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; 38:402-7.
162. 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.
163. Fioretti M., Bandera M.: Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Itp. Praxis* 1991; 12:219-27.
164. Ghiringhelli G., Mancini C. Cross-over clinical study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase controlled double-blind study vs placebo. *Arch Medicina Interna* 1995; 47:113-9.
165. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P., Garuti G., Guffanti E., Roversi P., De Guglielmo M., Potena A; EQUALIFE Study Group.: The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004; 30:143-52.
166. Zanasi A., Menarini A.: Erdosteine versus N-Acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies: A double-blind clinical trial. *Itp. Praxis* 1991; 12:207-217.
167. 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 amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Therapy* 1995; 33:612-18.
168. Dechant K.L., Noble S.: Erdosteine. *Drugs*. 1996; 52:875-81.
169. Mohanty KC, Thiapanna G, Sing V, Mancini C et al.: Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Cin Res* 2001; 45:16-22.
170. Moretti M., Aserto R.: The effect of adding in erdosteine on the routine bronchodilatator therapy in moderate and severe COPD patients. *Eur Respirot* 2006; 28:765S.
171. Chang C.C., Cheng A.C., Chang A.B.: Over-the-counter medications to reduce cough is an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Ciochrane Collaboration* 2012 issue 2.
172. Emeryk A, Pirożynski M. Nebulizacja: czym, jak, dla kogo, kiedy? *Medycyna Praktyczna Polski Konsensus Nebulizacyjny Wydanie specjalne* 1/2013.
173. Sarrell M.E., Tal G., Witzling M., et al.: Nebulized 3% Hypertonic Saline Solution Treatmentin Ambulatory Children with Viral Bronchiolitis Decreases Symptoms. *Chest* 2002; 122:2015-20.
174. Ipek I.O., Yalcin E.U., Sezer R.G, Boyazkut A.: The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol – hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:633-7.

175. Jacobs J.D., Foster M., Wan J., Pershad J.: 7% hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014;133: e8-13.
176. Florin T.A., Shaw K.N., Kittic M., Yakscoe S., Zorc J.: Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168:664-70.
177. Wu S., Baker C., Lang M.E., Schrager S.M., et al: Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168:663-7.
178. Flores–Gonzales J.C., Dominguez-Coronel M.T., Matamala-Morillo M.A., et al.: Does nebulized epinephrine improve the efficacy of hypertonic saline solution in the treatment of hospitalized moderate acute bronchiolitis? A double blind, randomized clinical trial. *Minerva Pediatr* 2014 Sep 29.
179. Florin T.A., Byczkowski T.R., Ruddy R.M., et al.: Utilization of nebulized 3% saline in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2015;166:1168-1174.
180. Faber T.E., Kamps A.W., Sjoerdsma M.H., et al.: Computerized Assessment of Wheezing in children with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis before and after Hypertonic Saline nebulization. *Resp Care* 2015; 60:1252-6.
181. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Klassen T.P., Wainwright C.: Nebulized Hypertonic Saline for acute bronchiolitis: A systematic Review. *Pediatrics* 2015;136:687-701.
182. Robinson R., Cummings W.B., Deffenbaugh E.R.: Effectiveness of guaifenesin as an expectorant: a cooperative double-blind study. *Curr Ther Res* 1977; 22:284-96.
183. Kuhn J., Hendley J., Adams K., et al.: Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds: objective and subjective assessment. *Chest* 1982; 82:713-18.
184. Vogel G., Marek M.L.: Zur Pharmakologie einiger Saponine. *Arzneimittel-Forschung* 1962;12: 815-825.
185. Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T. et al.: A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 31:92-8.
186. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M.: Ivy versus ambroxol in chronic bronchitis. *Zeitschrift Fur Allgemeinmedizin (Journal of General Medicine)* 1993; 69:61-6.
187. Bolbot Y., Prokhorov E., Mokia S., Yurtseva A.: Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs of Ukraine* 2004; 11:1-4.
188. Cwientzek U., Ottillinger B., Arenberger P.: Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomized study vs. another ivy leaves extract. *Phytomedicine* 2011; 18:1105–1109.
189. Kraft K.: Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. *Zetschrift fur Phytotherapie* 2004; 25:179–181.
190. Taverner D., Latte J.: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.:CD001953.
191. 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.
192. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use. 21 CFR Part 341 2006.
193. 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.
194. Schroeder K., Fahey T.: Should we advise Barents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 86:170-5.
195. Schroeder K., Fahey T.: Systematic review of randomized controlled trials of over-the-counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ* 2002; 324:1-6.
196. De Sutter A., Lemiengre M., Campbell H.: Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art.No.:CD001267.
197. Smith J., Müller R. Role of TRPV1 and TRPA1 channels in dipyrrone-induced analgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2016;359: 45–58.
198. de Leeuw T.G., Dirckx M., Gonzalez Candel A., et itp.: The use of dipyrrone (metamizol) as an analgesic in children: what is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27:1193–1201. (Erratum in: *Paediatr Anaesth.* 2018; 28:309).

199. Jasiocka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci* 2014, 17: 207–214.
200. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metamizole Kalceks. Online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36852/characteristic> (dostęp: 23.05.2025)
201. Dembiński Ł, Albrecht K, Dziekiewicz M. Metamizol w leczeniu gorączki i bólu u dzieci. *Terapia* 2023;2:32-37.
202. Oberhofer D., Skok J., Nesek-Adam V.: Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005;29: 446-449.
203. López-Munoz FJ, Godinez-Chaparro B., Huerta-Cruz J.C., et al.: The antinociceptive efficacy of morphine, ichcyjne, or their combination in an experimental rat model with different levels of inflammatory pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;91: 196-201.
204. Baumgartner C.M., Koenighaus H., Ebner J.K., et al.: Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. *Am J Vet Res* 2009;70:1407-1415.
205. Edwards J.E., Meseguer F., Faura C.C., et itp.: Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3: CD003227.
206. Chaparro L.E., Lezcano W., Alvarez H.D., Joaqui W.: Analgesic effectiveness of dipyrone (ichcyjne) for postoperative pain after herniorrhaphy: a randomized, double-blind, dose-response study. *Pain Pract* 2012;12: 142-147.
207. Bigal M.E., Bordini C.A., Speciali J.G.: Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Itp. Biol Res* 2002; 35:1139-1145.
208. Taylor J., Mellstrom B., Fernaud I., Naranjo J.R.: Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1998;351: 39-47.
209. Hinz B., Cheremina O., Bachmakov J., et al.: Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007; 21: 2343-2351.
210. Arellano F., Sacristan J.A.: Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38: 617-619.
211. Caliskan E., Sener M., Kocum A., et al.: The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyrone for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 2013, 13: 34.
212. Kocum A.I., Sener M., Caliskan E., et al.: Intravenous paracetamol and dipyrone for postoperative analgesia after day-case tonsillectomy in children: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013,79: 89–94.
213. Sener M., Kocum A., Caliskan E., et al.: Administration of paracetamol versus dipyrone by intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain relief in children after tonsillectomy. *Braz J Anesthesiol* 2015; 65:476–482.
214. Smiljanic M., Simic D.: The comparison of analgesic effects of aceta-minophen and metamizole on pediatric orthopaedic surgical patients. *Eur J Itp. Res* 2010; 15: 3
215. Lupu M.N., Miulescu M., Dobre M., et itp.: Metamizole for Postoperative Pain in Pediatric Patients Undergoing Subarachnoid Anesthesia *Am J Ther* 2020; 27: e338–e345.
216. Fieler M., Eich C., Becke K., et itp.: Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015, 32: 839–843.
217. Guidelines on the management of chronic pain in children 22 December 2020 Guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017870>, (dostęp 28.11.2025).
218. Imagawa V.H., Fantoni D.T., Tatarunas A.C., et itp.: The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011;38:385-393.
219. Żukowski M., Kotfis K.: Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment. *Anestezjol Intens Ter* 2009;41:170-175.
220. Gómez E., Blanca-Lopez N., Torres M.J., et itp. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1217-1224.
221. Hedenmalm K., Spigset O.: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-274.
222. Garcia-Martinez J.M., Fresno Vara J.A., et al.: Effect of ichcyjne on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol* 2003;65:209-217.

-
223. Basak G.W., Drozd-Sokołowska J., Jędrzejczak W.: Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int It. Res* 2010;38:1374-1380.
 224. Maj S., Lis Y.: The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int It. Res* 2002;30:488-495.
 225. Ibanez L., Vidal X., Ballarín E., Laporte J.R.: Agranulocytosis associated with dipyrrone (ichcyjne). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-829.
 226. Nikolova I., Tencheva J., Voinikov J., et itp.: A review profile of a well-known 'forgotten' drug. Part I: Pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnol & Biotechnol Eq* 2012; 26:3329—3337.
 227. De Sutter A.I, et itp.: Antihistamines for common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD009345.
 228. Zanasi A., Luigi Lanata L., Fontana G., et al.: Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med.* 2015 May 31; 10:19.
 229. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C.: Peripheral site of action of levodropropizine in experimental-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol.* 1992; 5:143–7.
 230. Abuelgasim H., Albury C., Joseph Lee J.: Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based It.* 2021; 26:57-64.
 231. Wingrave W.: The nature of discharges and douches. *Lancet.* 1902; 159: 1373-5.
 232. Kassel J.C., King D., Spurling G.K. et itp. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3: CD006821.
 233. King D., Mitchell B., Williams Ch.P., et itp. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4: CD006821.
 234. Bachert C., Pawankar R., Zhang L., et itp. ICON: ichcy rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014; 7: 25.
 235. Payne SC, McKenna M, Buckley J et al. Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis Update. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;173:S1-S56.
-

9. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

9.1. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych i *Haemophilus influenzae* typu b

Profilaktyka tych zakażeń została szczegółowo opisana w rekomendacjach: Albrecht P, Hryniewicz W, Kuch A, Skoczyńska A, Zajkowska J. (red.) „Rekomendacje postępowania w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego – leczenie, profilaktyka, nadzór nad zakażeniami”. Narodowy Instytut Leków, NPZ, Warszawa 2024. ISBN: 978-83-949636-9-9 www.antybiotyki.edu.pl; dostęp 28.11.2025)

9.2. Zakażenie pałeczką krztuśca

Wieloletnie programy szczepień z wykorzystaniem szczepionek pełnokomórkowych i acelularnych doprowadziły do istotnej redukcji umieralności oraz liczby hospitalizacji z powodu krztuśca w wielu krajach świata, w tym w Europie. Mimo tych znaczących osiągnięć, sytuacja epidemiologiczna pozostaje daleka od zadowalającej i nie zbliża się do eradykacji zakażenia ani do radykalnego ograniczenia ryzyka zachorowania wśród najmłodszych niemowląt – populacji najbardziej narażonej na ciężki przebieg choroby i jej powikłania, w tym zgon. O niedoskonałej kontroli krztuśca świadczy również regularne występowanie ognisk epidemicznych w wysoko rozwiniętych krajach, takich jak Stany Zjednoczone czy państwa europejskie.

Choć skuteczność szczepionek pełnokomórkowych (DTPw) i bezkomórkowych (DTPa) w zapobieganiu zachorowaniom na krztusiec w ciągu dwóch lat po zakończeniu szczepienia podstawowego jest wysoka i porównywalna, to aktualna sytuacja epidemiologiczna w wielu krajach wskazuje na szybsze wygasanie odporności poszczepiennej po podaniu DTPa, niż zakładano wcześniej. Zjawisko to obserwuje się również po dawkach przypominających stosowanych u młodzieży (poza Polską), która w dzieciństwie była szczepiona schematem opartym wyłącznie na szczepionkach bezkomórkowych.

Biorąc pod uwagę wyjątkowo wysoką zakaźność krztuśca oraz stopniowe zanikanie ochrony już kilka lat po szczepieniu (a także suboptymalną odporność u osób zaszczepionych niekompletnie), dochodzi do paradoksalnej sytuacji: większość nowych zachorowań występuje obecnie wśród osób szczepionych. Przebieg choroby jest u nich co prawda zwykle łagodniejszy, jednak nadal mogą stanowić istotne źródło zakażenia dla nieuodpornionych niemowląt.

Również w Polsce obserwuje się rosnącą liczbę zachorowań na krztusiec, w tym wśród najmłodszych dzieci, niezależnie od ograniczeń związanych z diagnostyką i raportowaniem przypadków. Według oficjalnych raportów Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH, w 2012 roku w Polsce zarejestrowano 4684 zachorowania na krztusiec, najwyższą od 40 lat (<http://szczepienia.pzh.gov.pl/>)

Estymacje WHO wskazują, że w 2008 roku na świecie odnotowano około 16 milionów przypadków krztuśca oraz około 195 000 zgonów z nim związanych, z czego aż 95% dotyczyło krajów rozwijających się. Warto zwrócić uwagę, że już w 2004 roku zapadalność na krztusiec w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych wyniosła 8,9/100 000 mieszkańców, a w grupie dzieci poniżej 2. roku życia blisko 150/100 000. Choroba spowodowała wówczas 25 827 zachorowań, co było najwyższą liczbą od 1959 roku.

Wprowadzenie w 2006 roku w USA obowiązkowego szczepienia przypominającego DTPa w wieku 11–12 lat budziło duże oczekiwania. Jednak mimo ponad 70% wyszczepialności, spadek zapadalności zaobserwowano głównie wśród młodych dorosłych, bez wyraźnego efektu populacyjnego, który objąłby również najmłodsze i najstarsze grupy wiekowe.

Należy podkreślić, że ani przechorowanie krztuśca, ani szczepienia nie zapewniają odporności na całe życie.

Wydaje się, że masowe szczepienia rozpoczynane w niemowlęctwie, a następnie kontynuowane poprzez dawki przypominające u młodzieży i dorosłych, stanowią kluczowy element strategii kontroli krztuśca. Szczególne znaczenie w ochronie najmłodszych ma szczepienie kobiet w ciąży oraz osób z najbliższego otoczenia noworodka i niemowlęcia – nastolatków i dorosłych, którzy będą mieli z dzieckiem regularny kontakt.

9.2.1. Szczepionki stosowane w zapobieganiu krztuścowi.

Szczepionka pełnokomórkowa

W Polsce nadal powszechnie stosuje się szczepionkę pełnokomórkową, zawierającą bardzo dużą liczbę antygenów (około 3000), z których większość nie jest niezbędna do wywołania skutecznej odpowiedzi odpornościowej. Jej jedyną przewagą jest nieco silniejsza i dłużej utrzymująca się odpowiedź odpornościowa w porównaniu ze szczepionkami bezkomórkowymi. Odbywa się to jednak kosztem istotnie wyższej częstości oraz większego nasilenia odczynów poszczeniennych.

Szczepionka skojarzona acelularna DTaP

Zarejestrowanych jest wiele bezkomórkowych szczepionek skojarzonych przeznaczonych dla dzieci poniżej 7. roku życia. Charakteryzują się one znacznie mniejszą częstością działań niepożądanych i zawierają inaktywowaną toksynę krztuścową (PT) oraz dwa lub więcej dodatkowych komponentów, takich jak hemaglutynina włókienkowa (FHA), pertaktyna (PRN) czy antygeny fimbrii 2 i 3 (FIM 2 i 3). Skuteczność tych szczepionek w zapobieganiu ciężkiemu krztuścowi (kaszel napadowy trwający powyżej 21 dni) wynosi około 85%.

Do uzyskania pełnej ochrony konieczne jest podanie czterech dawek w ciągu pierwszych dwóch lat życia, zwykle w 2., 4. i 6. miesiącu życia oraz dawki przypominającej między 15. a 18. miesiącem. Piąta dawka jest zalecana w wieku 4–6 lat, chyba że czwartą podano po ukończeniu 4. roku życia – wówczas dodatkowa dawka nie jest wymagana. Zdecydowanie niewskazane jest stosowanie preparatów różnych producentów (poza wyjątkowymi sytuacjami), ze względu na różnice w liczbie i charakterystyce antygenów krztuścowych.

Działania niepożądane – zarówno miejscowe, jak i ogólne, a także cięższe reakcje, takie jak bardzo wysoka gorączka, płacz trwający ponad trzy godziny, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne czy drgawki – występują zdecydowanie rzadziej niż po szczepionce pełnokomórkowej. Nasilenie reakcji miejscowych rośnie wraz z kolejnymi dawkami DTaP, lecz nie osiąga poziomu obserwowanego po preparatach pełnokomórkowych. Obrzęk, a niekiedy także zaczerwienienie, ból i gorączka, obserwuje się u 2–3% dzieci po czwartej lub piątej dawce, z różnym nasileniem zależnym od konkretnego produktu.

Szczepionka skojarzona acelularna Tdap

Na świecie zarejestrowane są dwie szczepionki zawierające toksoid tężcowy ze zredukowaną dawką toksoidu błoniczego i zredukowaną dawką antygenów krztuścowych. Można je stosować po 4. r. ż., ale zasadniczo przeznaczone są do szczepienia dzieci i młodzieży między 11. a 18. r. ż. Obecnie rekomendowane są wszystkim nastolatkom i dorosłym, w tym także po 65. r. ż., którzy nie otrzymali Tdap bez względu na czas jaki upłynął od ostatniej dawki Td.

Szczepić należy także ciężarne, aby zapewnić noworodkom bierną odporność przekazaną przez łożysko do czasu efektywnego szczepienia DTaP. Optymalnym terminem jest okres od 26 do 37 tygodnia ciąży.

Bardzo ważne jest sprawdzenie szczepienia i ewentualne zaszczepienie przyszłych kontaktów (rodzeństwo, dziadkowie, ojciec, opiekunki itp.). Rutynowe rewakycynacje Tdap starszych nastolatków i dorosłych wydają się kosztowo nieefektywne (małe ryzyko choroby w tym wieku, mierna odpowiedź odpornościowa i szybki spadek stężenia przeciwciał). U dzieci w wieku 7-10 lat, które otrzymały niekompletne szczepienie przeciwkrztuścowe, wskazana jest jedna dawka Tdap.

Izolacja

Pacjent z podejrzeniem krztuśca powinien być poddany izolacji. Cały personel medyczny wchodzący do pomieszczenia musi stosować maski ochronne. U wszystkich pacjentów zgłaszających się do oddziałów intensywnej terapii, poradni oraz innych jednostek klinicznych należy wdrożyć skrining w kierunku kaszlu, aby możliwe było natychmiastowe zastosowanie izolacji, utrzymywanej do 5. dnia skutecznej terapii makrolidowej.

Piśmiennictwo

1. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011; 60:1424-6.
 2. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2012; 61:468-70.
 3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics*. 2006; 117:965-78.
 4. Berbers G., A., M., de Greef S., C., Mooi F., R., Improving pertussis vaccination. *Hum Vaccin*. 2009; 5:497-503.
 5. Broder K., R., Cortese M., M., Iskander J., K., et al.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55:1-34.
 6. Castagnini L., A., Munoz F., M.: Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study. *J Pediatr*. 2010; 156:498-500.
 7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62:131-5.
 8. Donegan K., King B., Bryan P., Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349: g4219.
 9. Glanz J., M., McClure D., L., Magid D., J., et al.: Parental refusal of pertussis vaccination is associated with an increased risk of pertussis infection in children. *Pediatrics*. 2009; 123:1446-51.
 10. Hambidge S., J., Newcomer S., R., Narwaney K., J., et al.: Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*. 2014;133: e1492-e1499.
 11. Healy C., M., Renck M., A., Baker C., J., Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:539-44.
 12. Liu B., C., McIntyre P., Kaldor J., M., et al.: Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:1450-6.
 13. Munoz F., M., Bond N., H., Maccato M., et al.: Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants—a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311:1760-8.
 14. Shapiro E., D., Acellular vaccines and resurgence of pertussis. *JAMA*. 2012; 308:2149-50.
 15. Shapiro E., D., Preventing pertussis. *BMJ*. 2014;349: g4518.
 16. Witt M., A., Arias L., Katz P., H., et al.: Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1248-54.
 17. Witt M., A., Katz P., H., Witt D., J.: Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1730-5.
 18. Souder E., E., Long S., S., Pertussis (*Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*) w Nelson Textbook of Pediatrics. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, Robert M. Kliegman, Joseph St. Geme III, wyd. 22, 2024. str. 1761-1765.
-

9.3. Zakażenia wirusem grypy

Grypa sezonowa

Szacunkowo ok. 20 000 dzieci poniżej 5. r. ż. jest rocznie hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych z powodu grypy sezonowej w związku powikłaniami, najczęstszymi w wieku niemowlęcym. Zakażenia są szczególnie niebezpieczne dla dzieci ze specyficznymi chorobami przewlekłymi dotyczącymi układu krążenia, oddechowego, nerwowego i nerwowo-mięśniowego. Dzieci poniżej 2. m. ż. i z chorobami przewlekłymi są najbardziej narażone na ciężkie powikłania grypy w postaci wirusowego lub/i bakteryjnego zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i śmierci. Niestety przypadki ciężkiego przebiegu grypy i śmierci zdarzają się także u dzieci i dorosłych bez żadnych dodatkowych obciążeń.

Szereg opublikowanych ostatnio prac wskazuje na wyraźny związek zakażeń grypowych z pneumokokowym zapaleniem płuc, zwłaszcza u dorosłych. Nadkażenie bakteryjne spowodowane przez *S. pneumoniae* jest bardzo częstą przyczyną śmiertelnego zejścia infekcji grypowej, jak to miało miejsce m.in. w 1918 r. podczas pandemii tzw. hiszpanki (zakażeniu uległo 25-50% populacji, a śmiertelność wyniosła prawie 2%, czyli znacznie więcej niż w czasie epidemii grypy sezonowej, a także w okresie współczesnych epidemii np. A(H1N1). Zakażenie wirusem grypy typu A prowadzi do zmian w odpowiedzi odpornościowej torujących drogę nadkażeniu *S. pneumoniae*. Analizy przeprowadzone u dzieci wskazują na niezwykle korzystny efekt zdrowotny (i ekonomiczny) samego szczepienia przeciw pneumokokowego PCV, zarówno w przebiegu grypy sezonowej, jak i pandemicznej. Stąd ze wszech miar uzasadnione wydaje się łączenie profilaktyki przeciw obu tym patogenom, zwłaszcza u seniorów. We współczesnych badaniach klinicznych analizuje się dlatego efekty odpornościowe podczas równoczesowego stosowania szczepionki przeciw grypowej z przeciw pneumokokową.

Każdego roku w czasie epidemii krąży w populacji 3-4 typów lub subtypów wirusa grypy w tym H3N2, H1N1 i wirusów B. Zwykle jeden subtyp dominuje w danym sezonie jednak bardzo trudno jest przewidzieć, który konkretnie będzie dominującym, dlatego rokrocznie szczepionki zawierają 3-4 antygenów, które najprawdopodobniej w danym sezonie będą najczęstsze.

9.3.1. Szczepionki w profilaktyce grypy sezonowej

W profilaktyce grypy sezonowej stosuje się dwie główne kategorie szczepionek: inaktywowane – typu split (z rozszczepionym wirionem) oraz podjednostkowe (zawierające hemaglutyninę i neuraminidazę) – a także szczepionki żywe atenuowane, zwykle podawane donosowo dzieciom od 2. do 18. roku życia, a w USA również młodemu dorosłemu. W sezonie 2025/2026 osobom powyżej 65. roku życia rekomendowano stosowanie szczepionki wysokodawkowej (Efluelda Tetra®), zawierającej zwiększoną ilość antygenów, co – jak wykazano – wzmacnia odpowiedź odpornościową u seniorów, u których reaktywność układu odpornościowego na szczepienia jest osłabiona.

Szczepionki żywe atenuowane (LAIV) wywołują u dzieci silną odpowiedź odpornościową w błonie śluzowej nosa i górnych dróg oddechowych, lepiej imitując naturalny przebieg zakażenia. Indukują zarówno odpowiedź humoralną (przeciwciała IgG i IgA), jak i komórkową. Szczepionki te nie powinny być stosowane:

- u osób z obniżoną odpornością – ryzyko powikłań,
- u kobiet w ciąży,

Mogą powodować łagodne objawy grypopodobne (np. katar, gorączka, ból gardła).

Atenuowane szczepionki podaje się w dawkach i sposobem uzależnionym od wieku co ilustruje tabela VI.

Tabela VI. Dawkowanie szczepionek inaktywowanych w zależności od wieku.

Grupa wieku	Dawka	Liczba dawek
6-35 miesięcy	0,25 ml	1 lub 2 (jedna, gdy w poprzednim sezonie były podawane dwie dawki)
3-8 lat	0,5 ml	1 lub 2 (jedna, gdy w poprzednim sezonie były podawane dwie dawki)
≥ 9 lat	0,5 ml	1

Wskazania do szczepień grypowych

Dzieci, młodzież i dorośli z dużym ryzykiem powikłań pogrypowych:

- poddawani przelętej terapii aspiryną, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a,
- chorzy na przewlekłe choroby układu oddechowego (w tym astmą), z chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem nadciśnienia), nerek, wątroby, układu nerwowego, krwiotwórczymi i metabolicznymi,
- osoby ciężarne i planujące zajść w ciążę,
- osoby leczone immunosupresyjnie,
- pensjonariusze domów opieki i innych zakładów opieki długoterminowej
- pracownicy służby zdrowia (nieszczepienie się, dość powszechne w Polsce, jest postępowaniem wysoce nieetycznym),
- opiekunowie dzieci, ale i dorosłych,
- współlokatorzy osób z podwyższonym ryzykiem ciężkiego przebiegu grypy i powikłań.

Przeciwwskazania

Poza ogólnymi, to alergia na białka mleka krowiego, ale nie dla wszystkich preparatów. Te zawierające białko w stężeniu poniżej 0,12 µg/ml uznaje się za bezpieczne (Vaxigrip®, Influvac®). Dodatkowo uczulenie na neomycynę, zespół Guillain-Barre w wywiadzie, ciężkie reakcje alergiczne na poprzednie dawki.

Skuteczność szczepień przeciwgrypowych

Skuteczność jest zmienna i zależy od szeregu czynników: grupy szczepionej, stopnia dopasowania szczepionki do wirusów krążących w danym sezonie. U dorosłych waha się od 50-95%, a u dzieci w badaniach zwykle nie przekracza 30%.

Działania niepożądane

- Najczęstsze to objawy miejscowe (ból, obrzęk, zaczerwienienie),
- Bóle głowy, mięśni, stawów, podwyższona ciepłota ciała,
- 1/1 mln dawek zespół Guillain-Barre.

Szczepienia przeciwgrypowe a immunosupresja

Obserwuje się u chorych na immunosupresji oraz chemioterapii nieco gorszą odpowiedź odpornościową, zwłaszcza wobec antygenów wirusa B, ale jest ona, jeśli chodzi o miano przeciwciał, wystarczająca.

Leki o wykazanej skuteczności w leczeniu grypy to adamantany (amantadyna, rimantadyna) i inhibitory neuraminidazy (zanamiwir – niedostępny w Polsce 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. Skuteczność amantadyny została wykazana w większej liczbie badań niż rimantadyny, oba leki charakteryzowały się istotnymi żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi, amantadyna powodowała częściej objawy niepożądane ze strony ośrodkowego 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. W niektórych krajach wskutek szybkiego wzrostu oporności stosowanie tej grupy leków jest uwarunkowane wcześniejszym uzyskaniem lokalnych danych dotyczących lekowrażliwości wirusa. 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.

Oseltamiwir pozostaje jednym z kluczowych narzędzi terapeutycznych stosowanych w leczeniu oraz – w wybranych sytuacjach – profilaktyce grypy sezonowej. Najnowsze badania wskazują, że lek ten jest skuteczny przede wszystkim wtedy, gdy zostanie wdrożony we wczesnej fazie choroby, najlepiej w ciągu 48 godzin od pojawienia się objawów. W takich warunkach oseltamiwir skraca czas trwania choroby, zmniejsza nasilenie objawów oraz – co szczególnie istotne w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka – może ograniczać częstość powikłań, hospitalizacji oraz długość pobytu w szpitalu. Dane pediatryczne potwierdzają dodatkowo korzyści w postaci redukcji ryzyka powikłań takich jak ostre zapalenie ucha środkowego.

W zakresie profilaktyki poekspozycyjnej oseltamiwir wykazuje wysoką skuteczność w ograniczaniu transmisji w środowisku domowym i instytucjonalnym, szczególnie w grupach narażonych na ciężki przebieg grypy. Profil bezpieczeństwa leku pozostaje korzystny, a najnowsze analizy nie potwierdzają zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń neuropsychiatrycznych, o które wcześniej zgłaszano obawy.

Jednocześnie należy podkreślić, że skuteczność oseltamiwiru w populacji ogólnej jest umiarkowana i nie zawsze przekłada się na redukcję hospitalizacji czy śmiertelności, co powinno być brane pod uwagę przy formułowaniu zaleceń populacyjnych. W świetle aktualnych dowodów naukowych oseltamiwir rekomenduje się przede wszystkim do wczesnego leczenia grypy u pacjentów z grup ryzyka oraz do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej w ogniskach zakażeń obejmujących osoby szczególnie narażone. Podstawowym narzędziem prewencji grypy pozostają jednak szczepienia, natomiast oseltamiwir pełni funkcję uzupełniającą, istotną zwłaszcza w sytuacjach zagrożenia ciężkim przebiegiem choroby.

Rekomendacja1

Profilaktyczne podawanie oseltamiwiru jest zalecane u osób dorosłych 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].

Oseltamiwir stosuje się profilaktycznie przez 10 dni w dawkach:

- u osób dorosłych i dzieci o wadze powyżej 40 kg: 1 x 75 mg/dobę.

Osetelamiwir nie jest zarejestrowany u dzieci <1 roku życia do stosowania profilaktycznego.

Rekomendacja 2

Leczenie zakażenia wirusem grypy oseltamiwirem należy zastosować u:

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

Oseltamiwir stosuje się terapeutycznie przez 5 dni:

- u osób dorosłych i dzieci ważących powyżej 40 kg: 2 x 75 mg na dobę,
- u dzieci 1–12 lat, w zależności od masy ciała:

10–15 kg mc. – 30 mg 2 x/d,

>15–23 kg mc. – 45 mg 2 x/d,

>23–40 kg mc. – 60 mg 2 x/d,

urodzone o czasie niemowlęta w wieku 0–12 mies. 3 mg/kg mc. 2 x/d.

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

UWAGA: profilaktyczne podawanie inhibitorów neuraminidazy nie powinno zastępować szczepień przeciwko grypie.

Piśmiennictwo

1. Klugman K., P., Chien Y., W., Madhi S., A.: Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. *Vaccine* 2009; 27:C9-C14.
2. Markel H.: Why pandemic influenza is so frightening: a look back at 1918 in the hope of inspiring informed concern for the present and future. *Medscape Public Health & Prevention* 2006, 4(2).
3. Viasus D., Paño-Pardo J., R., Pachón J., et al.: Novel Influenza A(H1N1) Study Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:328-36.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1071-4.
5. Romanowska M., Banaszkiwicz A., Nowak I., Radzikowski A., Brydak L., B., Immunization against influenza during the 2005/2006 epidemic season and the humoral response in children with diagnosed inflammatory bowel disease (IBD). *Med Sci Monit.* 2010;16:CR433-9.
6. Munoz FM, Chapter 305: Influenza w *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set*, Robert M. Kliegman, Joseph St. Geme III, Elsevier, ed. 22, 2024 pages. 2020-2026.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe influenza among children and young adults with neurologic and neurodevelopmental conditions—Ohio, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 60:1729-36.
8. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2025–26 Influenza Season *MMWR Recomm Rep.* 2025;74 :500–507.
9. Sur M, Lopez MJ, Patel P, et al. Oseltamivir. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/>
10. Madhi S., A., Cutland C., L., Kuwanda L., et al.: Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014; 371:918-30.
11. Poehling K., A., Edwards K., M., Griffin M., R., et al.: The burden of influenza in young children, 2004–2009. *Pediatrics.* 2013; 131:207-16.
12. Barbieri E., PharmD; Porcu G., et al. Epidemiology and Burden of Influenza in Children 0–14 Years Over Ten Consecutive Seasons in Italy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 4:p e440-e446.
13. Salmon D., A., Proschan M., Forshee R., et al.: Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013; 381:1461-8.

14. Steinhoff M., C., MacDonald N., Pfeifer D., et al.: Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies. *Lancet*. 2014; 383:1611-12.
15. Reinhart K, Huang S, Kniss K, Reed C, Budd A. Influenza-Associated Pediatric Deaths — United States, 2024–25 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74:565–569.
16. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60:1-24.
17. Hay AJ, Hayden FG: Oseltamivir resistance during treatment of H7N9 infection. *Lancet*. 2013; 381:2230-2.
18. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 348: g2545 2014 24811411.
19. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD002744.
20. Gayo Y., et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2024;404:753-763.
21. Hanula R., et al. Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization. *JAMA Intern Med*. 2024;184:18-27.
22. Byun Y-H., et al. Effectiveness of Antiviral Treatment with Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for Seasonal Influenza in Children. *Children (Basel)*. 2024;12:26.
23. Lee K., et al. Improving Access to Influenza Testing and Treatment: Is It Worth It? *J Infect Dis*. 2025; 232: S327-S332.
24. Malosh R., E. et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1492-1500.
25. Jeong H.S., et al. A systematic review and meta-analysis: oseltamivir and neuropsychiatric events in influenza. *J Manag Care Spec Pharm*. 2025;31:1051-1061.

9.4. Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez RSV u dorosłych i dzieci

Wirus RSV jest jedną z głównych przyczyn ostrych zakażeń dróg oddechowych (OZDO) zarówno u dzieci, jak i dorosłych [1, 2]. Według badania Global Burden of Disease (GBD) z 2016 r. szacuje się, że RSV odpowiada za 24,8 miliona przypadków OZDO oraz 76 600 zgonów rocznie [3]. Do pierwszego roku życia około 60%–70% dzieci zostaje zakażonych RSV, a 2%–3% tych infekcji prowadzi do hospitalizacji, co czyni RSV jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u dzieci poniżej 5. r.ż., szczególnie w krajach o niskim i średnim dochodzie [4, 5]. Chociaż częstość zakażeń RSV u dorosłych jest ogólnie niższa niż u małych dzieci [6], wirus ten jest coraz częściej uznawany za istotną przyczynę chorób układu oddechowego u dorosłych. Wysokie wskaźniki hospitalizacji i śmiertelności związane z RSV odnotowano u osób starszych oraz dorosłych z grupy wysokiego ryzyka [2, 7].

Szczegółowe dane z lat 2000 do 2020 z 15 krajów zebrane i opublikowane w 2021 r. wykazały (bez Polski), że mediana (zakres międzykwartylowy) zgłoszeń wynosiła 1641 (552–2415) przypadków RSV na sezon. Większość (55%) przypadków RSV wystąpiła u dzieci poniżej 1. r.ż., a 8% przypadków odnotowano u osób w wieku ≥ 65 lat. Przypadki wymagające hospitalizacji dotyczyły młodszych pacjentów niż te które mogły być leczone w warunkach ambulatoryjnych. Nie stwierdzono różnic wiekowych między podtypami RSV ani wyraźnego wzorca dominujących podtypów [5].

Dostępne szczepionki przeciw RSV

W Stanach Zjednoczonych zarejestrowane są trzy szczepionki przeciwko RSV: RSVPreF3 OA z adiuwantem (Arevvy) – GSK, RSVpreF (Abrysvo) – Pfizer oraz mRNA, (mResvia) – Moderna. Pierwsze dwie, zarejestrowane w Polsce to preparaty podjednostkowe, rekombinowane, należące do kategorii „nieżywych”.

- Szczepionka Arevvy zarejestrowana jest dla dorosłych w wieku ≥ 60 lat oraz w wieku 50–59 lat z grup ryzyka zakażenia RSV,
- szczepionka Abrysvo jest zarejestrowana dla dorosłych w wieku ≥ 60 lat oraz kobiet w 24.–36. tygodniu ciąży (w celu biernej ochrony niemowląt w pierwszych 6 m.ż.) [6]. Aktualnie obowiązuje jednorazowe podanie szczepionki, gdyż czas utrzymywania się odporności nie jest jeszcze określony.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi po szczepieniach przeciwko RSV były: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, bóle mięśniowe, bóle głowy i bóle stawów. Ponadto w przedrejestracyjnych RCT obu szczepionek w grupie szczepionych obserwowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych o charakterze zapalnym ze strony układu nerwowego (m.in. zespół Guillaina-Barrégo). Nie świadczy to o związku przyczynowo-skutkowym ze szczepieniem, ale wymaga dalszej obserwacji i weryfikacji charakteru tego związku.

Profilaktyka RSV u dorosłych

- Grupami ryzyka u dorosłych wg. CDC są [6]:
 - Przewlekłe schorzenia płuc
 - Przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego
 - Schyłkowa niewydolność nerek lub zależność od dializ
 - Cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi lub wymagająca insuliny albo inhibitora SGLT2
 - Umiarkowana lub ciężka niewydolność układu odpornościowego
 - Przewlekłe lub postępujące choroby neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe
 - Przewlekłe schorzenia wątroby
 - Przewlekłe schorzenia hematologiczne
 - Ciężka otyłość (BMI ≥ 40 kg/m²)
 - Pobyty w zakładzie opieki zbiorowej
 - Inne stany i czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na RSV

Od 1 kwietnia 2025 roku w Polsce wprowadzono refundację szczepionki Abrysvo przeciwko wirusowi RSV dla określonych grup pacjentów. Szczepionka jest dostępna bezpłatnie dla:

- osób powyżej 65 roku życia, które są bardziej narażone na ciężki przebieg choroby wywołanej wirusem RSV.
- osoby powyżej 60 roku życia mogą uzyskać szczepionkę z 50% refundacją.

Profilaktyka zakażenia RSV u noworodków i niemowląt poprzez szczepienie ciężarnych

Matczyną szczepionką przeciw RSV (Abrysvo firmy Pfizer) należy podawać w 32–36 tyg. ciąży. Przeciwciała matczyne chronią dziecko przed RSV przez około 6 miesięcy po urodzeniu.

Od 1 kwietnia 2025 r. w Polsce wprowadzono refundację szczepionki Abrysvo przeciwko wirusowi RSV dla określonych grup pacjentów. Szczepionka jest dostępna bezpłatnie dla:

- kobiet w ciąży – szczepienie wykonane między 32 a 36 tygodniem ciąży, co ma na celu ochronę niemowląt przed zakażeniem RSV.

Immunoprofilaktyka RSV u noworodków

Od 2008 roku, a więc od 17 lat, w Polsce realizowany jest Program Profilaktyki Ciężkich Zakażeń RSV u noworodków urodzonych przedwcześnie. Jego podstawą jest immunizacja humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG – paliwizumabem (Synagis, AstraZeneca). Preparat ten wiąże się z glikoproteiną F (fusion) wirusa RSV, blokując jego wnikanie do nabłonka dróg oddechowych. Dzięki silnemu działaniu neutralizującemu oraz hamowaniu fuzji komórkowej zabezpiecza przed zakażeniem zarówno szczepami RSV typu A, jak i B.

Paliwizumab podawany jest w iniekcji domięśniowej raz w miesiącu w okresie zwiększonego ryzyka zakażeń RSV, który w warunkach klimatycznych Polski przypada na czas od listopada do kwietnia (zależnie od położenia geograficznego). Celem profilaktyki jest ochrona dzieci urodzonych ≤ 35 . tygodnia ciąży, które na początku sezonu zakażeń nie ukończyły 6 miesięcy życia, a także dzieci < 2 . roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg podawane domięśniowo raz na 28–30 dni przez cały sezon zwiększonego ryzyka zakażeń; odstęp pomiędzy dawkami nie powinien przekraczać 35 dni, aby utrzymać odpowiednie stężenie ochronne przeciwciała.

Ostatnie rozszerzenie programu objęło dodatkowo dzieci urodzone przed 35. tygodniem ciąży z masą urodzeniową < 1500 g, a także niemowlęta w pierwszym roku życia z rozpoznaną w badaniach przesiewowych mukowiscydozą lub rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA).

Nową strategię prewencji ciężkich zakażeń RSV stanowi jednodawkowa immunizacja przeciwciałem monoklonalnym nirsevimab (Beyfortus). W ostatnim kwartale 2022 roku preparat został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej decyzją Europejskiej Agencji Leków w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV u noworodków i niemowląt w pierwszym sezonie zakażeń RSV.

Nirsevimab jest rekombinowanym, neutralizującym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k o długim czasie działania, skierowanym przeciwko konformacji przedfuzyjnej białka F, które zmodyfikowano, aby wydłużyć okres półtrwania w surowicy. Zatwierdzenie oparto na wynikach badań: fazy 3 MELODY, fazy 2/3 MEDLEY i fazy 2b, w których wykazano ochronne działanie pojedynczej dawki przeciwciała w okresie 150 dni od podaży [7, 8, 9, 10, 11].

Badanie HARMONY opublikowane w 2023 roku [12] wykazało, że: w okresie od 11 września 2022 roku do 28 lutego 2023 roku do badania zakwalifikowano 8058 niemowląt. Niemal wszystkie niemowlęta przydzielone do grupy nirsevimabu (99,6%) otrzymały dawkę leku. W czasie sezonu zakażeń RSV z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych (ZDDO) o etiologii RSV hospitalizacji wymagało 11 niemowląt z grupy nirsevimabu (0,3%; 1/1000 osobomiesięcy) oraz 60 niemowląt z grupy kontrolnej (1,5%; 6/1000 osobomiesięcy). W ciągu około 3 miesięcy obserwacji, w grupie niemowląt, które otrzymały dawkę nirsevimabu, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono:

- 83,5% (95% CI: 67,8–92) mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu ZDDO o etiologii RSV (przyjęcie do szpitala na podstawie decyzji lekarza prowadzącego z powodu objawów wskazujących na ZDDO, m.in. fuczenia, świsty, rzężenia w badaniu osłuchowym klatki piersiowej, hipoksemia, częstotliwość oddechów > 60 /min u niemowląt w wieku < 2 mies., > 50 /min u niemowląt w wieku 2–6 mies., > 40 /min u niemowląt w wieku > 6 mies. + dodatni wynik testu w kierunku zakażenia RSV przeprowadzonego zgodnie z rutynową praktyką w danym kraju);
- 75,7% (95% CI: 32,8–92,9) mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu ZDDO o etiologii RSV o bardzo ciężkim przebiegu (definicja jw. + SpO₂ $< 90\%$, konieczność zastosowania tlenoterapii).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną interwencją stwierdzono u 2,1% niemowląt, które otrzymały dawkę nirsevimabu, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Wprowadzenie tej profilaktyki znacznie uprościłoby procedurę i zwiększyło jej efektywność. W Stanach Zjednoczonych jest to zalecany przez CDC sposób profilaktyki zakażeń RSV u niemowląt przedwcześnie urodzonych niezależnie od równie skutecznej ale w przypadku wcześniaków nie zawsze możliwej profilaktyki poprzez szczepienie ciężarnych. W Polsce metoda ta nie jest jeszcze dostępna.

Piśmiennictwo

1. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545–55.
2. Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1749–59.
3. Troeger C., Blacker B., Khalil I.A., et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:1191–210.

-
4. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande A.J., Rivero-Calle I., et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis* 2018; 217:1356–64.
 5. Staadegaard L, Saverio Caini S., Wangchuk S., et al. The Global Epidemiology of RSV in Community and Hospitalized Care: Findings From 15 Countries. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8: ofab159.
 6. <https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/index.html>
 7. Hammitt LL, MD et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late -Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386: 837-846.
 8. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979313>.
 9. Domachowske J, MD et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022; 386.
 10. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus (RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488> (MEDLEY).
 11. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants. (MEDI8897 Ph2b). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02878330>.
 12. Drysdale S.B, Cathie K., Flamein F., et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *The New England Journal of Medicine*, 2023;389:2425–2435.
-

10. DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA ZAKAŻEŃ DRÓG ODDECHOWYCH

10.1. Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych

Zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zakażenia narządu słuchu, błon śluzowych jam nosowych, gardła powyżej nagłośni oraz zatok. Czynnikiem etiologicznym tych zakażeń są wirusy i bakterie, przy czym wirusy stanowią przyczynę większości zakażeń błon śluzowych jam nosowych i gardła. Do ustalania etiologii bakteryjnej zakażeń górnych dróg oddechowych wykorzystuje się głównie metody hodowlane i serologiczne (jako szybkie testy diagnostyczne), w szczególnych przypadkach – mikroskopowe, w przypadku zakażeń wirusowych - metody biologii molekularnej oraz coraz powszechniejsze tzw. serologiczne testy antygenowe [1]. Wprowadzono także szereg testów molekularnych opartych na reakcji PCR do diagnozowania zakażenia gardła wywołanego przez paciorkowca grupy A. Pozwalają one na ustalenie etiologii nawet w 15 minut i należą do grupy testów POCT (ang. *Point-of-Care Testing*). Podstawą ustalenia prawidłowej diagnozy oraz wdrożenia odpowiedniej terapii jest przede wszystkim ocena objawów zakażenia, poparta odpowiednimi testami laboratoryjnymi wykrywającymi czynnik etiologiczny zakażenia.

Kluczowe zasady laboratoryjnej diagnostyki zakażeń górnych dróg oddechowych [2]:

- materiały kliniczne do badań mikrobiologicznych należy pobierać przed włączeniem leczenia przeciwdrobnoustrojowego;
- w zapaleniu ucha środkowego (łac. otitis media) i zatok (łac. rhinosinusitis) materiałami rekomendowanymi do diagnostyki mikrobiologicznej są aspiraty;
- większość przypadków otitis media i rhinosinusitis może być diagnozowana klinicznie i leczona bez konieczności wykonywania posiewu materiału z miejsca zakażenia;
- w zapaleniu gardła (łac. pharyngitis) pobierać należy wymaz z gardła i migdałków, bez dotykania policzków, dziąseł i zębów;
- *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae* nie stanowią czynników etiologicznych pharyngitis i nie należy poszukiwać ich w hodowli z wymazu z gardła i migdałków;
- materiał pobierany z nosogardła nie jest przydatny do ustalania etiologii otitis media i sinusitis.

10.2. Ostre zapalenie ucha środkowego (łac. otitis media)

Otitis media stanowi jedną z najczęstszych przyczyn konsultacji medycznych u pacjentów pediatrycznych [3, 4]. Ostre zapalenie ucha środkowego (łac. *acute otitis media*) (OZUŚ) jest kliniczną postacią zapalenia ucha środkowego, w 50-70% o etiologii bakteryjnej, wymagającej wdrożenia terapii antybiotykowej (tabela I).

Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi OZUŚ są *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *Moraxella catarrhalis*, rzadziej *S. aureus*, *S. pyogenes*. OZUŚ może także wywoływać *Alloiococcus otitidis*, lecz ustalenie prawdziwego znaczenia tego drobnoustroju wymaga dodatkowych badań [5, 6]. Szereg wirusów oddechowych może być odpowiedzialnych także za ostre zapalenie ucha środkowego, ale badania mikrobiologiczne nie są w tym przypadku pomocne w podjęciu decyzji terapeutycznej [7]. Bakteryjne *otitis media* jest zazwyczaj następstwem wirusowego zapalenia ucha środkowego [8].

Materiały do diagnostyki mikrobiologicznej OZUŚ (tabela I):

- aspirat wysięku z ucha środkowego drogą tympanocentezy;
- wydzielina z ucha pacjentów po samoistnej perforacji błony bębenkowej lub z drenażem jam bębenkowych.

Materiały z ucha należy pobierać bezpośrednio po oczyszczeniu kanału słuchowego. Materiał z ucha powinien pobierać lekarz.

Posiew materiałów z gardła, nosogardzieli, z przedsionków nosa oraz wydzielina z jamy nosowej nie mają żadnej wartości w ustalaniu etiologii ostrego zapalenia ucha środkowego.

Tabela I. Diagnostyka mikrobiologiczna ostrego zapalenia ucha środkowego (Baron E.J. i wsp. 2013).

Czynnik etiologiczny	Procedury diagnostyczne	Rekomendowany materiał kliniczny	Zabezpieczenie materiału i warunki transportu
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Alloiococcus otitidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Preparat mikroskopowy – metod Grama Posiew w kierunku bakterii tlenowych	Wydzielina pobrana drogą typanocentezy Drenaż lub wymaz mini-wymazówką wydzieliny z kanału ucha środkowego u pacjentów z drenażem jam bębenkowych lub wyciekami z ucha	Jałowy pojemnik - TP; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu Wymaz - jałowa próbówka transportowa ^a – TP; 2 h

TP – temperatura pokojowa; h - godzina

^a podłoże transportowe uniemożliwia wykonanie bezpośredniego preparatu mikroskopowego

10.3. Ostre zapalenie zatok (łac. *rhinosinusitis*)

Etiologia *sinusitis* zależy od czasu trwania objawów oraz od typu zakażenia: pozaszpitalne lub nabyte w szpitalu (tabela II). Najczęstszą przyczyną bakteryjnego ostrego zapalenia zatok szczękowych są *S. pneumoniae*, szczepy bezotoczkowe *H. influenzae* i *M. catarrhalis* [9, 10]. W podostrym, przewlekłym lub szpitalnym zapaleniu zatok częściej izolowane są

S. aureus, pałeczki Gram-ujemne, *Streptococcus* spp. oraz pałeczki beztlenowe. Zakażenia grzybicze zatok dotyczą najczęściej przewlekłego *sinusitis* u pacjentów z immunosupresją lub z niekontrolowaną cukrzycą [11, 12].

Diagnostyka mikrobiologiczna mająca na celu ustalenie etiologii *rhinosinusitis* dotyczy głównie pacjentów z powikłanym lub przewlekłym zapaleniem zatok.

Materiały kliniczne do diagnostyki mikrobiologicznej zapalenia zatok i jam nosowych (tabela II):

- Rekomendowanym materiałem klinicznym jest aspirat z zatok pobrany drogą punkcji;
- Wymazy nie są zalecane do pobierania materiału z zatok. Endoskopowo pobierane wymazy z zatok pozwalają wprowadzić ustalić etiologię bakteryjną, ale rzadko umożliwiają wykrycie i identyfikację etiologii grzybiczej [13, 14, 15];
- Wymazy endoskopowe w zapaleniu zatok szczękowych (*sinusitis maxillaris*) mogą być pobierane wyłącznie u pacjentów dorosłych; hodowla wymazów z drenażu zatok szczękowych u dzieci nie jest zalecana ze względu na możliwość kolonizacji flora bytującą w górnych drogach oddechowych;
- Procedury chirurgiczne są niezbędne do pozyskania materiałów z zatok sitowych i czołowych;
- Do ustalenia etiologii grzybiczej zapalenia zatok należy pobierać aspiraty z zatok [15].

Materiały z nosogardzieli oraz wydzielina z jam nosowych nie mają żadnej wartości w ustalaniu etiologii zapalenia zatok. Wymaz ze zmian chorobowych błony śluzowej nosa służy wyłącznie ustalaniu etiologii tych zmian.

Wymazy z przedsionków nozdrzy wykonuje się w kierunku ustalenia nosicielstwa gronkowców metycyloopornych (MRSA, ang. *methicillin resistant S. aureus*).

Tabela II. Diagnostyka mikrobiologiczna w zapaleniu jam nosowych i zatok (Baron E.J. i wsp. 2013).

Czynnik etiologiczny	Procedury diagnostyczne	Rekomendowany materiał kliniczny	Zabezpieczenie materiału i warunki transportu
Ostre zapalenie zatok szczękowych			
Bakteryjne			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ^a <i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	Preparat mikroskopowy – metoda Grama Posiew tlenowy w kier. bakterii	Aspirat pozyskany drogą punkcji Wymaz endoskopowy	Aspirat z zatok (aspirator próżniowy) Jałowy pojemnik - temp. pok.; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu Wymaz - jałowa próbówka transportowa ^b – TP; 2 h
Powikłane zapalenie zatok			
Bakteryjne			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Mieszana flora tlenowo-beztlenowa jamy ustnej	Preparat mikroskopowy – metoda Grama Posiew tlenowy i beztlenowy w kier. bakterii	Aspirat pozyskany drogą punkcji Wydzielina lub aspirat pozyskany chirurgicznie	Aspirat z zatok (aspirator próżniowy) Jałowy pojemnik z zapewnieniem warunków beztlenowych ^c - TP; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu Jałowy pojemnik z zapewnieniem warunków beztlenowych ^c - TP; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu

^{TP} – temperatura pokojowa; h - godzina

^a *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* rzadko są przyczyną ostrego zapalenia zatok szczękowych [14]

^b podłoże transportowe uniemożliwia wykonanie bezpośredniego preparatu mikroskopowego

^c Transport w warunkach beztlenowych zabezpiecza bakterie tlenowe i beztlenowe

10.4. Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (łac. *tonsillopharyngitis*)

Etiologia *tonsillopharyngitis* jest różnorodna, głównie wirusowa rzadziej bakteryjna [16] (tabela III). Precyzyjne ustalenie etiologii zakażenia wymaga oceny zarówno wieku pacjenta, kalendarzowej pory roku, towarzyszących objawów, obecności lub braku choroby układowej, a także oceny wyników testów laboratoryjnych, kluczowych do podejmowania właściwej decyzji terapeutycznej [17].

Tabela III. Diagnostyka mikrobiologiczna w zapaleniu gardła (Baron E.J. i wsp. 2013).

Czynnik etiologiczny	Procedury diagnostyczne	Rekomendowany materiał kliniczny	Zabezpieczenie materiału i warunki transportu
Bakteryjny			
<i>Streptococcus pyogenes</i> (paciorkowiec beta-hemolizujący grupa A)	Szybki test diagnostyczny wykrywający antygen <i>S. pyogenes</i> (w przypadku ujemnego wyniku potwierdzenie drugim testem)	Podwójny wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h ^a
	Test NAAT ^b – amplifikacja kwasów nukleinowych bezpośrednio w materiale	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
	Sondy genetyczne ^b	Wymaz z gardła	
Paciorkowce β-hemolizujące grupa C i G	Posiew wymazu z gardła i test serologiczny w kierunku paciorkowców grupy C i G	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i> ^c	Posiew wymazu z gardła w kierunku <i>A. haemolyticus</i>	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^c	Posiew wymazu z gardła w kierunku <i>N. gonorrhoeae</i>	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^c	Preparat mikroskopowy z hodowli – barwienie błękitem metylenowym	Błony rzekome	Jałowy pojemnik; TP, przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Inkubacja w war. beztlenowych; podłoża wybiórcze	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa. Podłoże transportowe zapewniające warunki beztlenowe; TP; 2h
Wirusowy			
Rinowirusy (hRV) Koronawirusy (hCoV) Adenowirusy (hAdV) Metapneumowirusy (hMPV) Wirusy grypy A i B (IV-A, -B) Wirus paragrypy 1, 2, 3 i 4 (PIV-1, -2, -3, -4) Enterowirusy (hEV) Bokawirus (hBoV) Wirus RS typu A i B (RSV-A, -B) Epstein-Barr wirus (EBV)	Wykrywanie antygenów wirusowych, w tym testy immunofluorescencyjne (IF), immunoenzymatyczne np. test ELISA i immunochromatograficzne Metody oparte na uzyskaniu hodowli wirusa (z wykorzystaniem zarodków ptasich lub hodowli tkankowych) ^d Metody biologii molekularnej (reakcje PCR, Real-Time PCR) ^e	Popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), aspiraty nosowo-gardłowe, wymazy z nosa i gardła Surowica krwi	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h (inna niż do badań bakteriologicznych) Jeśli transport materiału do laboratorium nie będzie możliwy w ciągu 24h - próbki należy zamrozić w temp. poniżej -70°C (nie w -20°C). Probówka na skrzep; TP; 2h

^a TP – temperatura pokojowa; h – godzina^b Test NAAT w kierunku *S. pyogenes* jest bardziej czuły niż szybki test diagnostyczny wykrywający antygen *S. pyogenes*. Wynik negatywny testu NAAT nie wymaga potwierdzenia drugim testem. Podłoże transportowe odpowiednie dla NAAT. Sondy genetyczne wykonywane są z hodowli na bulionie wzbogaconym, co wydłuża czas oczekiwania na wynik.

- ^c *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Corynebacterium diphtheriae* są przyczyną pharyngitis w wyjątkowych sytuacjach epidemiologicznych. Laboratorium mikrobiologiczne rutynowo nie prowadzi diagnostyki wymazów z gardła w kierunku tych drobnoustrojów
- ^d Do hodowli wirusów wywołujących zakażenia układu oddechowego najczęściej wykorzystuje się zarodki kurze (wirus grypy), pierwotne linie komórkowe wyprowadzone z nerki rezusa (RhMK), a także wiele różnych ciągłych, ustalonych linii komórkowych, takich jak A549 (linia komórkowa wyprowadzona z ludzkich komórek nowotworowych raka płuc), HEp-2 (z ludzkich komórek raka krtani), MRC5 (z tkanki płucnej 14-tygodniowego ludzkiego płodu), MDCK (z tkanki nabłonkowej pobranej z nerki psa) czy Vero (z tkanki nabłonkowej pobranej z nerki afrykańskiego koczodana zielonego). Identyfikacja wirusa odbywa się na podstawie charakterystycznych zmian patologicznych w komórce (efekt cytotatyczny) oraz z zastosowaniem metod hemoadsorpcji, immunofluorescencji lub biologii molekularnej.
- ^e W porównaniu z wieloma innymi metodami wykorzystywanymi w wirusologicznej diagnostyce zakażeń układu oddechowego, PCR jest techniką znacznie szybszą i mniej pracochłonną, a uzyskiwane wyniki są jednoznaczne i łatwe do interpretacji. Największą zaletą tej metody jest bardzo duża czułość, swoistość a także uniwersalność, polegająca na możliwości badania różnych rodzajów materiałów pobranych od pacjenta.

Najczęstszą przyczyną ostrego bakteryjnego zapalenia gardła, jest *S. pyogenes* (paciorkowiec β -hemolizujący grupa A, GAS), natomiast paciorkowce grupy C i G stwierdzane są znacznie rzadziej [17]. Paciorkowiec grupy A odpowiedzialny za 5-15% przypadków ostrego zapalenia gardła u dorosłych i 20-30% u dzieci [18, 19]. *Pharyngitis* spowodowany przez *S. pyogenes* najczęściej występuje u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnym szkolnym. Natomiast niezwykle rzadko diagnozuje się go u dzieci poniżej 3 r. ż. i dorosłych powyżej 45 r. ż.

W postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić wynik badania mikrobiologicznego (wymaz z gardła i/lub test wykrywający antygen GAS) [17].

Dokładne rozpoznanie paciorkowcowego zapalenia gardła, a następnie wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii, jest ważne w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej, dla profilaktyki powikłań ropnych, takich jak: ropień okołomigdałkowy, zapalenie węzłów chłonnych szyjnych, zapalenie wyrostka sutkowego oraz zakażeń inwazyjnych.

Paciorkowce β -hemolizacyjne grupa C i G – ich udział w zapaleniu gardła jest wciąż kontrowersyjny, jakkolwiek, wielu badaczy uważa, że drobnoustroje te odgrywają dużą rolę w *acute pharyngitis*, a decyzję terapeutyczną uzależniają od ich wykrycia bądź braku obecności w wymazie z gardła lub migdałków podniebiennych. Odnotowano rzadkie przypadki *glomerulonephritis* czy też ropni przyzębia jako następstwo zakażenia paciorkowcami grupy C i G [20].

Ustalenie etiologii *pharyngitis* możliwe jest poprzez:

- posiew materiału klinicznego. Materiałem do badania jest wymaz z gardła i/lub migdałków podniebiennych (tabela III);
- zastosowanie szybkiego testu diagnostycznego wykrywającego antygen *S. pyogenes*;
- zastosowanie metod biologii molekularnej [16].

Dla każdej z tych metod, dokładność i znaczenie kliniczne zależy od właściwego pobrania materiału klinicznego do badania.

10.5. Wymaz z gardła

Głównym celem wymazu z gardła jest różnicowanie pomiędzy zakażeniem wirusowym i bakteryjnym gardła głównie (*S. pyogenes*):

- posiew wymazu z gardła umożliwia także identyfikację innych drobnoustrojów, które mogą być przyczyną zapalenia gardła i migdałków. W szczególnych sytuacjach wymaz z gardła zalecany jest jako diagnostyka zakażenia o innej etiologii: *Arcanobacterium haemolyticum*, błonicy, anginy Plaut-Vincenta (tylko preparat mikroskopowy barwiony metodą Grama);
- posiew wymazu z gardła jest niezbędny, gdy istnieje konieczność wykonania antybiogramu, a w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe;
- czułość > 90%, swoistość > 95%;

- czułość testu zależy od sposobu pobrania, przekazania do laboratorium (czas, temperatura) oraz postępowania diagnostycznego w laboratorium mikrobiologicznym.

Sposób wykonania wymazu z gardła:

- pacjent powinien być na czczo, bez mycia zębów, powinien wypluć jamę ustną przegotowaną wodą;
- przytrzymać szpatułką język w celu uwidocznienia miejsca pobrania materiału;
- zdecydowanym, uciskającym, kolistym ruchem pobrać jałową wymazówką materiał z powierzchni migdałków i łuków podniebiennych;
- w przypadku suchych błon śluzowych wacik można zwilżyć jałowym roztworem 0,9% NaCl;
- jedną wymazówką należy pobierać materiał ze zmienionych zapalnie miejsc na migdałkach podniebiennych oraz wydzielinę;
- Uwaga! Nie należy dotykać języka lub języczka podniebiennego i nie zanieczyścić wymazówki śliną;
- Wymazówkę z pobranym materiałem umieścić w jałowej probówce lub w podłożu transportowym, jeśli czas przekazania do laboratorium jest ≥ 2 godz.;
- Materiał należy dostarczyć do laboratorium w jak najkrótszym czasie, nie należy przekroczyć 72 godz. od momentu pobrania (walidacja podłoża transportowego);
- Wymazówki należy transportować w temperaturze pokojowej (temperatura otoczenia 8-20°C), nie należy umieszczać w lodówce, ani zamrażać.

Badanie mikrobiologiczne:

- diagnostykę mikrobiologiczną należy przeprowadzić zgodnie z opracowanymi w laboratorium procedurami;
- wymazówką, którą pobierano materiał nanieść go na górną część podłoża agarowego z dodatkiem krwi baraniej (Columbia agar + 5% krwi baraniej). Wymazówkę należy obracać ruchem rotacyjnym celem dokładnego przeniesienia materiału na podłoże;
- naniesiony materiał należy posiać redukcyjnie na całej powierzchni podłoża za pomocą jałowej ezy, kilkakrotnie wkluwając ją w podłoże;
- posianą i odpowiednio oznakowaną płytkę z podłożem należy umieścić denkiem do góry w cieplarni w atmosferze 5-10% CO₂ w temp. 35-37°C na okres 18-24 godz.;
- po 18-24 godz. dokonać oceny wzrostu na podłożu. Należy poszukiwać kolonii otoczonych strefą β -hemolizy (szczególnie widoczna w miejscach wklucia materiału w podłoże);
- w sytuacji braku jakiegokolwiek wzrostu kolonii bakteryjnych na podłożu, należy powtórzyć inkubację w warunkach jak wyżej.

Interpretacja wyniku posiewu wymazu z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes* [21]:

- czułość hodowli właściwie pobranego materiału do badania mikrobiologicznego wynosi około 90%;
- brak wzrostu paciorkowca w hodowli nie wyklucza jednak całkowicie anginy paciorkowcowej;
- na wiarygodność wyniku posiewu wpływa wiele czynników, takich jak: czas i sposób pobrania wymazu, transport materiału, a także warunki hodowli.

Wynik fałszywie ujemny:

- nieprawidłowy sposób pobrania wymazu (zbyt powierzchowny wymaz lub kontakt próbki ze śliną może wpłynąć na zmniejszenie liczby kolonii paciorkowca uzyskiwanych w hodowli);
- pobieranie wymazu bezpośrednio po posiłku (zanieczyszczenie próbki florą bakteryjną pochodzącą ze spożytego posiłku);

- pobieranie wymazu po rozpoczęciu antybiotykoterapii (antybiotyki hamuje wzrost potencjalnego patogenu);
- nieprawidłowe warunki hodowli i zbyt krótki czas inkubacji (ponowna ocena posianych materiałów po upływie 48 godzin zwiększa czułość badania mikrobiologicznego).

Wynik fałszywie dodatni:

- nosicielstwo *S. pyogenes*, który może, tak jak inne potencjalne patogeny, kolonizować drogi oddechowe, nie wywołując objawów zakażenia;
- bezobjawowe nosicielstwo - najczęściej występuje u osób przebywających w większych skupiskach ludzi (żłobki, przedszkola, domy opieki itp.).

Wynik badania bakteriologicznego wymazu z gardła należy zawsze interpretować w kontekście występujących objawów klinicznych i danych epidemiologicznych, wskazujących na paciorkowcową etiologię ostrego zapalenia gardła i migdałków.

10.6. Szybkie testy diagnostyczne wykrywające antygen *Streptococcus pyogenes*

W ciągu ostatniej dekady, szybkie testy, w szczególności, wykrywające antygen *S. pyogenes*, były szeroko stosowane do oceny pacjentów z zapaleniem gardła. Testy te są technicznie niewymagające, wiarygodne i często wykonywane przez lekarza I-go kontaktu (POCT – ang. *point-of-care-test*). Szybkie testy służące do bezpośredniego wykrywania antygeny paciorkowców grupy A w wymazach z gardła polegają na ekstrakcji antygeny ze ściany komórkowej bakterii, a następnie jego oznaczeniu w reakcji immunologicznej (reakcja immunoenzymatyczna lub immunochromatograficzna).

- Czułość dostępnych na rynku testów jest wysoka (80-97%). Doskonała swoistość testów (85-95%), często przekraczająca 95%, pozwala na podjęcie decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii bez wykonywania dodatkowych badań [22, 23]. (Patrz rozdział nt. Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych).
- Towarzystwa naukowe są zgodne, że niewykrycie antygeny *S. pyogenes* u dzieci, powinno zostać potwierdzone posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [16, 24], lub testem molekularnym. Jednakże, mimo, że postępowanie takie nie jest zalecane w przypadku ujemnego wyniku testu poszukującego antygeny *S. pyogenes* w wymazie z gardła i/lub migdałków podniebiennych u pacjentów dorosłych, nowe zalecenia amerykańskie (IDSA) sugerują, że w celu uzyskania maksymalnej czułości w ustalaniu paciorkowcowego tonsillopharyngitis, ujemny wynik testu powinien także zostać potwierdzony posiewem materiału na podłoża mikrobiologiczne [25].
- Badania przeprowadzone przez trzy niezależne ośrodki wykazały, że zastosowanie testu w kierunku antygeny GAS znacząco redukuje zużycie antybiotyków, nawet o 25% [21, 26].
- W przypadku dodatniego testu możliwe jest szybkie rozpoczęcie antybiotykoterapii, co zmniejsza zakaźność, czas trwania objawów, ryzyko wystąpienia gorączki reumatycznej oraz powikłań, takich jak ropnie migdałków.

Zdecydowanie rzadszą przyczynę *tonsillopharyngitis* stanowi *Arcanobacterium haemolyticum*. Występuje najczęściej u nastolatków i młodych dorosłych, a objawy często bywają bardzo sugestywne, przybierające u niektórych pacjentów postać wysypki szkarlatynowej. *Neisseria gonorrhoeae* oraz *Corynebacterium diphtheriae* w bardzo specyficznych sytuacjach epidemiologicznych, także mogą wywoływać *tonsillopharyngitis*.

Wirusy oddechowe stanowią najczęstszą przyczynę *tonsillopharyngitis* zarówno wśród pacjentów dorosłych, jak i u dzieci, jednakże nie ma konieczności ustalania dokładnej etiologii tych zakażeń z powodu niepodejmowania w tym przypadku celowanej terapii. Za *tonsillopharyngitis* może być również odpowiedzialny wirus Epstein-Barr (EBV).

Najnowsze badania wykazały u niektórych pacjentów związek pomiędzy zakażeniem *Fusobacterium necrophorum* a *tonsillopharyngitis*. W tym przypadku infekcja gardła może poprzedzać syndrom Lemierre'a. *F. necrophorum* jest drobnoustrojem beztlenowym, wymaga dodatkowych podłoży mikrobiologicznych, procedur umożliwiających izolację i identyfikację beztlenowców, których laboratoria nie stosują podczas diagnostyki materiałów z gardła [27,28, 30].

10.7. Diagnostyka grypy

Diagnostyka mikrobiologiczna zakażenia wirusem grypy polega na:

- wykazaniu obecności antygeny wirusa grypy w komórkach nabłonka górnych dróg oddechowych (test immunofluorescencji),
- izolacji wirusa grypy na zarodkach kurzych i/lub hodowli tkankowej MDCK,
- wykryciu materiału genetycznego RNA wirusa grypy (metody biologii molekularnej RT-PCR, Real-time RT-PCR).

Materiał należy pobrać od pacjentów, będących w ostrym okresie choroby, tj. najpóźniej do 5 dni od chwili wystąpienia objawów chorobowych, a w przypadku pacjentów z niedoborami odpornościowymi do 7 dni od chwili wystąpienia objawów chorobowych, najlepiej na czczo lub nie mniej niż 2 godziny po ostatnim posiłku.

Materiał kliniczny do badania w kierunku wirusów grypy:

Od pacjenta należy pobrać 3 wymazy:

- z gardła,
- po jednym z prawego i lewego nozdrza.

Wymazówki z pobranym materiałem umieścić w probówce transportowej (bez dotykania wacikiem jej ścianek); w przypadku testu immunofluorescencji, metod biologii molekularnej RT-PCR, Real-time RT-PCR w probówce transportowej zawierającej 2 ml soli fizjologicznej; w przypadku izolacji wirusa, metod biologii molekularnej, RT-PCR, Real-Time RT-PCR – w probówce transportowej zawierającej 2 ml podłoża do transportu wirusów.

Szybkie testy diagnostyczne pozwalają na stwierdzenie, w materiale pobranym od pacjenta, w ciągu 15-30 minut obecności wirusa grypy (typu A lub typu B) [29].

Piśmiennictwo

1. Miller JM et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by IDSA and ASM. Clin Infect Dis. 2024.
2. Baron EJ, JM Miller, MP Weinstein, SS Richter, PH Gilligan, RB Thomson Jr et al. Upper respiratory bacterial and fungal tract infection. In: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendation by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013: 24-28.
3. Klein J. Otitis externa, otitis media, and mastoiditis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 10th ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2025.
4. Schilder AGM et al. Otitis media. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16063.
5. Holder RC, DJ Kirse, AK Evans, AS Whigham, TR Peters, KA Poehling, WE Swords, SD Reid. Otopathogens detected in middle ear fluid obtained during tympanostomy tube insertion: contrasting purulent and non-purulent effusions. PLoS One. 2015; 10: e0128606.
6. Vijayasekaran S, Coates H, Thornton RB, Wiertsema SP, Kirkham LA, Jamieson SE, et al. New findings in the pathogenesis of otitis media. The Laryngoscope. 2012;122 Suppl 4:S61–2.
7. Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, Trujillo R, Marom T, Loeffelholz MJ, Miller AL, McCormick DP, Patel JA, Pyles RB. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. Clin Infect Dis. 2015 Jan 1;60:1-9.
8. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. Curr Opin Pediatr. 2015;27:110-5.
9. Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. Lancet Infect Dis. 2014; 14:1281-92.

10. Schumacher SK, Marchant CD, Loughlin AM, Bouchet V, Stevenson A, Pelton SI. Prevalence and genetic diversity of non-typeable haemophilus influenzae in the respiratory tract of infants and primary caregivers. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 3:145-9.
11. Gwaltney JM, Sinusitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases.* 10th ed. Vol.1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2025.
12. Thomas J, Munson E, Christianson JC. Unexpected *Blastomyces dermatitidis* etiology of fungal sinusitis and erosive palatal infection in a diabetic patient. *J Clin Microbiol.* 2014; 52:3130-3.
13. CDC. Adult Outpatient Treatment Recommendations – Acute Rhinosinusitis. 2025; https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/clinical-care/adult-outpatient.html?utm_source=chatgpt.com (dostęp 10.12.2025).
14. Sande MA, Gwaltney JM. Acute community-acquired bacterial sinusitis: continuing challenges and current management. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 Suppl 3: S151-8.
15. Orlandi RR. Biopsy and specimen collection in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004; 193: 24-26.
16. Bourbeau PP. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 3467-72.
17. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996; 97:949–54.
18. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–18.
19. Hoste ME, Borek AJ, Santillo M, Roberts N, et al. Point-of-care tests to manage acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and qualitative synthesis of healthcare professional and patient views. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80 :29-46.
20. Dzierżanowska D, Semczuk K, Pawińska A, Bis-Oleniacz T. Zasady pobierania wymazu z gardła w celu posiewu i bezpośredniego testu na obecność antygenu *Streptococcus pyogenes* w przypadku podejrzenia anginy paciorkowcowej. W: *ABC zabiegów w pediatrii: podręcznik dla studentów medycyny, pielęgniarek i lekarzy.* red. J.J. Pietrzyk, H. Szajewska, J. Mrukowicz. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2010: 167-74
21. Clerc O., Greub G., Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect.* 2010 ;16:1054-61.
22. Stürenburg E., Junker R., Point-of-Care Testing in Microbiology. The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106: 48–54.
23. Bisno AL., Gerber MA., Gwaltney JM. Jr et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35:113–25.
24. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012; 55):e86-102. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2014; 58:1496.
25. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, Guarino A et al. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr.* 2023;182:5259-5273.
26. Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe.* 2006; 12: 165-72.
27. Marina M, Ivanova K. Lemierre's syndrome after an oropharyngeal infection: two cases with isolation of anaerobes and review of the literature. *Problems of Infectious and Parasitic Diseases.* 2010; 38 :19.
28. Steininger C, Redlberger M, Graninger W, Kundi M, Popow-Kraupp T. Near-patient assays for diagnosis of influenza virus infection in adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 267-73.
29. Michalik, M.; Krawczyk, B. Chronic Rhinosinusitis—Microbiological, Etiology, Potential Genetic Markers, and Diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 3201.



ISBN: 978-83-949636-9-9.
