

# Rekomendacje postępowania

w pozaszpitalnych zakażeniach  
układu oddechowego

Pod redakcją:

Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz

Dr hab. n. med. Piotra Albrechta

Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Radzikowskiego

---

2016

# Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego

Pod redakcją:

Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz

Dr hab. n. med. Piotra Albrechta

Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Radzikowskiego

**Copyright © 2016 by:**

Waleria Hryniewicz  
Piotr Albrecht  
Andrzej Radzikowski  
Elżbieta Hassmann-Poznańska  
Rafał Krenke  
Henryk Mazurek  
Bożena Skotnicka  
Elżbieta Stefaniuk  
Jan Kuś  
Jerzy Kozielski  
Adam Antczak  
Tadeusz Płusa  
Michał Pirożyński  
Jacek Imiela  
Łukasz Dembiński  
Witold Lukas  
Tadeusz M. Zielonka  
Józef Meszaros  
Antoni Krzeski  
Tomasz Ozorowski  
Ewa Niżankowska-Mogilnicka  
Paweł Grzesiowski

Warszawa 2016

**All rights reserved****Wszystkie prawa zastrzeżone****Opracowanie redakcyjne:**

Anna Olczak-Pieńkowska  
Natalia Retmańska

Projekt okładki, łamanie:

Magdalena Borek

**Uwaga!**

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.

Najbardziej aktualna wersja Rekomendacji znajduje się na stronie [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)

**Wydanie drugie**

ISBN 978-83-938000-5-6

**Wydawca:**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydanie sfinansowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków Ministerstwa Zdrowia

Wersja z dnia 31 marca 2017 r.

---

# Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego

---

## Autorzy

**Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz**  
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Dr hab. n. med. Piotr Albrecht**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska**  
Uniwersytet Medyczny, Białystok

**Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

**Dr hab. n. med. Henryk Mazurek**  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka-Zdrój

**Dr hab. n. med. Bożena Skotnicka**  
Uniwersytet Medyczny, Białystok

**Dr n. med. Elżbieta Stefaniuk**  
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Jan Kuś**  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski**  
Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

**Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**  
Uniwersytet Medyczny, Łódź

**Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Plusa**  
Oddział Wewnętrzny, Szpital EMC, Piaseczno

**Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński**  
CMKP, Warszawa

**Dr hab. n. med. Jacek Imiela**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa  
Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

**Lek. Łukasz Dembiński**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

**Dr hab. n. med. Witold Lukas**  
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

**Dr n. med. Tadeusz M. Zielonka**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<b>Dr n. med. Józef Meszaros</b> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
---

**Prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

**Dr n. med. Tomasz Ozorowski**  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

**Prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka**  
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków

**Dr n. med. Paweł Grzesiowski**  
Fundacja Instytut Profilaktyki Zakażeń, Warszawa  
Stowarzyszenie Higieny Lecznictwa

**Warszawa, 2016**

---

## Szanowni Czytelnicy

W dobie rosnącej odpowiedzialności moralnej, prawnej i finansowej lekarzy podejmowane przez nich decyzje diagnostyczne i terapeutyczne powinny być oparte na rzetelnie przeprowadzonych badaniach klinicznych i mikrobiologicznych zgodnych z regułami dobrej praktyki klinicznej (GCP). Dobór właściwej i skutecznej terapii w dobie coraz powszechniejszej oporności patogenów bakteryjnych na antybiotyki jest coraz trudniejszy. W celu ułatwienia lekarzom wyboru najkorzystniejszego sposobu leczenia na całym świecie grupy specjalistów opracowują standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (Evidence Based Medicine – EBM).

Intencją autorów i konsultantów Rekomendacji 2016 było stworzenie zbioru wskazówek ułatwiających lekarzowi podjęcie właściwych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w szeroko pojętych zakażeniach układu oddechowego.

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 2016 stanowią zbiór wskazówek jak dobrać optymalne leczenie kierując się najszerzej pojętym dobrem chorego i są niezbędną aktualizacją dokumentu opublikowanego w roku 2010.

Rekomendacje 2016 opracowane zostały przez niezależną grupę specjalistów, a wszelkie koszty związane z ich przygotowaniem sfinansowane zostały przez Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.

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 (ChPL), 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 liczby czy nasilenia działań niepożądanych.

W Rekomendacjach 2016 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.

Redaktorzy wydania Rekomendacji 2016

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

Adres do korespondencji:

Narodowy Instytut Leków

00-725 Warszawa, Chełmska 30-34

e-mail: waleria@cls.edu.pl

---

## Spis treści

1. Rekomendacje – Podsumowanie .....	7
2. Wprowadzenie .....	29
3. Zasady ogólne .....	30
4. Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych .....	45
5. Ostre zapalenie ucha środkowego .....	65
6. Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych .....	81
7. Ostre podgłośniowe zapalenie krtani .....	93
8. Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików u dzieci .....	99
9. Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) .....	121
10. Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci .....	141
11. Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych .....	161
12. Zastosowanie leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego .....	183
13. Profilaktyka zakażeń układu oddechowego (bakteryjnych i wirusowych) .....	211
14. Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń dróg oddechowych .....	225

---



## REKOMENDACJE - PODSUMOWANIE

Rozdział ten zawiera jedynie hasłowy zbiór zaleceń postępowania i diagnostycznego i terapeutycznego w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego z zaznaczeniem kategoryzacji tych zaleceń (rekomendacji). Szczegółowe dane, dotyczące badań na jakich oparto rekomendacje Czytelnik znajdzie w dalszych rozdziałach oznaczonych „Pods” 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 okres 24 godz. od zastosowania skutecznego antybiotyku [BII].

#### Rekomendacja 2

W celu różnicowania między bakteryjnym i wirusowym zapaleniem gardła i migdałków, 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 wysokie lub średnie ryzyko wg Walsh [AII]. Brak wykrycia antygenu *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzany wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII].  
Brak wykrycia antygenu *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinien zostać potwierdzony posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].



#### 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 godzin przez 10 dni [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 100 000-200 000 j.m./kg/dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin przez 10 dni [AI].

W przypadku złej współpracy chorego lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest jednorazowe podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej [AI]:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1,2 mln j.m. jednorazowo [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 600 000 j.m., jednorazowo [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.

W leczeniu skorygowanym można także zastosować cefaleksynę:

- u dorosłych 500 mg doustnie dwa razy na dobę, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 25-50 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin przez 10 dni, a u dzieci powyżej 40 kg 25-50mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (maks. 1000mg/dobę) przez 10 dni.

#### 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 towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [BII]. Oporność na erytromycynę oznacza zawsze oporność na klarytromycynę i azytromycynę.

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

- erytromycynę u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 0,2-0,4 g co 6-8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30-50 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach przez 10 dni;
- 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 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach 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 nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjenta: benzylpenicylina benzatynowa w jednym wstrzyknięciu domięśniowym u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1,2 mln j.m., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 600 000 j.m. [AII];
- 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

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

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

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

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

W łagodniejszych postaciach nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła 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.

## 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) oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian (zaczerwienienie, uwypuklenie) 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 kombinację ibuprofenu z paracetamolem [BII].

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

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

### Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane:

- u dzieci poniżej 6 miesiąca życia [BIII],
- u dzieci z wysoką gorączką ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), 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  $<2$  roku życia z jednostronnym zapaleniem ucha z umiarkowanymi 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 godzin 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 godzin;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin.

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

#### Rekomendacja 5

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

- aksetyl cefuroksymu 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].

#### 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 parenteralnie 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 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 ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), 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 jest zalecane jedynie w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [AII].

**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].

### 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 70-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BII];
  - w 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];
  - moksyflokscyny 1 raz 400 mg/dobę lub lewoflokscyny 1 raz 500 mg/dobę u dorosłych przez 5-10 dni [BII].

### Ostre podgłośniowe zapalenie krtani

#### 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 krupów jest:

- doustna lub domięśniowa jednorazowa podaż deksametazonu w dawce 0,15-0,6 mg/kg m.c. (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 m.c. (maks. 5 ml) [AIII].
- Nie ma żadnego uzasadnienia do antybiotykoterapii w podgłośniowym zapaleniu krtani [AIII].

**Ostre zapalenie oskrzeli u dzieci i dorosłych oraz oskrzelików u niemowląt****Rekomendacja 1**

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

Przy podejrzeniu ostrego zapalenia oskrzeli i niestwierdzeniu objawów, takich jak tachykardia (u dorosłych powyżej 100/min), *tachypnoe* (u dorosłych powyżej 24/min), temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$  i ogniskowe zmiany osłuchowe, dalsza diagnostyka nie jest konieczna [DII].

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

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

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

**Rekomendacja 2**

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

**Rekomendacja 3**

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

**Rekomendacja 4**

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

W ostrym zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych ambulatoryjnie, rutynowe wykonywania badań radiologicznych, biochemicznych i mikrobiologicznych nie jest uzasadnione [DI].

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

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

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

#### Rekomendacja 5

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

U małych dzieci z kaszlem produktywnym utrzymującym się powyżej 4 tyg. bez tendencji malejących rozpoznajemy przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli i wtedy uzasadnione może być podanie antybiotyku (amoksycylina z kwasem klawulanowym lub makrolid) przez 10 – 14 dni [BII].

#### Rekomendacja 6

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.

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

#### Rekomendacja 7

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.

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.



**Rekomendacja 8**

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

**Rekomendacja 9**

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

**Rekomendacja 10**

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

**Rekomendacja 11**

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela ( $\beta_2$  mimetyków lub cholinolityków) w ostrym zapaleniu oskrzeli [DII].  
Stosowanie tych leków można rozważyć u osób z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stwierdzone są świsty, jeśli korzyści z ich stosowania mogą być większe od ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [CIII].  
Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela w ostrym zapaleniu oskrzelików [DI].  
W indywidualnych przypadkach ostrego zapalenia oskrzelików można rozważyć próbne, doraźne zastosowanie epinefryny lub  $\beta_2$  mimetyków [CIII].

**Rekomendacja 12**

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

**Rekomendacja 13**

Aktualnie nebulizacja hipertonicznego 3% roztworu chlorku sodu nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania u dzieci leczonych ambulatoryjnie, choć część prac wskazuje, że można ją stosować u dzieci z epizodem *bronchiolitis* o umiarkowanie ciężkim przebiegu klinicznym [CII].  
Nebulizacja taka jest natomiast zalecana w szpitalnym leczeniu zapalenia oskrzelików [AI].

**Rekomendacja 14**

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

**Rekomendacja 15**

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

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

Pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu lub być kohortowany z innymi pacjentami zakażonymi tym wirusem [BII].

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

W szczególności konieczne jest odseparowanie dzieci z zakażeniami dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia oskrzelików [AII]. Osoby zajmujące się dzieckiem muszą zachować higienę rąk (mycie wodą z mydłem, ew. odkażanie preparatami na bazie alkoholu).

W pierwszym roku u dzieci zagrożonych ciężkim przebiegiem zakażenia RSV (niemowlęta z hemodynamicznie istotną chorobą serca lub przewlekłą chorobą płuc) należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem.

**Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)****Rekomendacja 1**

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania mikrobiologicznego płwociny u chorych z klinicznymi objawami infekcyjnego zaostrzenia POChP [DII]. Badanie bakteriologiczne płwociny należy wykonać u chorych, u których stwierdzano wcześniej zakażenie spowodowane bakteriami Gram-ujemnymi (w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*) i u tych, u których nie uzyskano spodziewanego efektu klinicznego po zastosowaniu antybiotyku pierwszej linii leczenia [CIII].

### Rekomendacja 2

U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się ocenę stanu klinicznego i wykonanie podstawowych badań pomocniczych, takich jak przezskórny pomiar wysycenia krwi tlenem (pulsoksymetria), które mogą być pomocne w ustaleniu wskazań do hospitalizacji [CIII].

U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP zaleca się wykonanie następujących badań: EKG, badanie gazometryczne krwi tętniczej, badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badań krwi, takich jak morfologia, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu [BII/BIII].

Diagnostyka zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i zatorowości płucnej jest zalecana u chorych, u których etiologia zaostrzenia POChP nie została ustalona, w wywiadzie stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową lub chorobę nowotworową, w obrazie klinicznym dominuje duszność i hipoksemia i/lub gdy stwierdzono zmniejszenie  $\text{PaCO}_2$  o więcej niż 5 mmHg [BIII].

### Rekomendacja 3

Wziewne leki rozszerzające oskrzela odgrywają podstawową rolę w leczeniu zaostrzeń POChP. Za leki pierwszego wyboru uważa się krótko działające leki antycholinergiczne i beta-2-adrenergiczne stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu [AII], co daje lepszy wynik kliniczny [BI].

Chociaż zastosowanie leków rozszerzających oskrzela w formie nebulizacji może być wygodniejsze dla chorych z nasiloną dusznością to jednak efekt bronchodilacyjny takiego leczenia nie różni się od tego jaki można uzyskać przy zastosowaniu inhalatorów MDI (bez lub z dodatkową komorą inhalacyjną) [BI].

Metyloksantyny podawane drogą dożylną są uważane za leki drugiego wyboru i powinny być stosowane tylko u wybranych chorych, u których nie uzyskano odpowiedniego efektu klinicznego po zastosowaniu wziewnych leków rozszerzających oskrzela [AI]. Takie zalecenie wynika z ograniczonego wpływu tych leków na czynność układu oddechowego oraz ze stosunkowo wysokiego ryzyka działań niepożądanych [AI].

### Rekomendacja 4

Systemowe leczenie glikokortykosteroidami powinno być stosowane u wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP, u których stwierdzono wskazania do leczenia w warunkach szpitalnych [AI]. Wyniki badań uzasadniają także zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów u chorych z umiarkowanym zaostrzeniem POChP leczonym w warunkach domowych [BI].

Chociaż optymalna dawka i czas trwania leczenia nie zostały jednoznacznie ustalone, to jednak wyniki dotychczasowych badań uzasadniają stosowanie dawki odpowiadającej 40 mg prednizonu/dobę przez okres 5 dni [BII].

### Rekomendacja 5

Podstawę decyzji o leczeniu antybiotykami u chorego z zaostrzeniem POChP powinny stanowić dane kliniczne [AI]. Antybiotykoterapię należy zastosować u chorych wykrztuszających ropną płwocinę, u których stwierdza się jednocześnie nasilenie duszności i zwiększenie objętości wykrztuszanej płwociny [AI] lub jeden z ww. objawów [BII]. Leczenie antybiotykami wymagają także wszyscy chorzy, u których stosowane jest wspomaganie wentylacji (nieinwazyjne lub inwazyjne) [AI].

W leczeniu ambulatoryjnym, lekami pierwszego wyboru powinny być antybiotyki beta-laktamowe wykazujące aktywność w stosunku do *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem. W przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu III należy zastosować cefuroksym, a przy nadwrażliwości typu I makrolid działający na *Haemophilus influenzae* (klarytromycynę lub azytromycynę) lub fluorochinolon działający na *Streptococcus pneumoniae* (lewofloksacynę lub moksyfloksacynę) [AIII]. Podobnie, w leczeniu szpitalnym antybiotykiem pierwszego wyboru powinna być amoksycylina z klawulanianem, cefuroksym, a w dalszej kolejności nowe fluorochinolony (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna).

U chorych ze zwiększonym ryzykiem zakażeń drobnoustrojami lekoopornymi, w tym w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*, zalecane jest wykonanie badań mikrobiologicznych płwociny i podanie antybiotyku aktywnego wobec tego drobnoustroju. W monoterapii należy zastosować: ceftazydym, penicylinę z inhibitorem działającą na *Pseudomonas aeruginosa* (piperacylina/tazobaktam) lub nowy fluorochinolon (np. lewofloksacynę). W leczeniu skojarzonym zaleca się podanie cyprofloksacyny i jednego z antybiotyków stosowanych u chorych bez czynników ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [AIII].

### Rekomendacja 6

Wszyscy chorzy, u których zaostrzenie POChP przebiega z obniżeniem  $\text{PaO}_2$  poniżej 60 mm Hg ( $\text{SaO}_2$  poniżej 90 mmHg) powinni być leczeni tlenem [AII]. Tlenoterapię należy zastosować jak najwcześniej, w miarę możliwości już na etapie transportu do szpitala. Leczenie powinno być stosowane ostrożnie, z wykorzystaniem urządzeń umożliwiających odpowiednie dawkowanie tlenu i monitorowane za pomocą gazometrii krwi, a w okresie przedszpitalnym na podstawie pulsoksymetrii [AI].

### Rekomendacja 7

Wspomaganie wentylacji należy stosować u wszystkich chorych z objawami zaostrzenia POChP przebiegającym z niewyrównaną kwasicią oddechową i lub ciężką hiperkapnią i hipoksemią (pH krwi poniżej 7,35, PaCO<sub>2</sub> powyżej 60 mmHg, PaO<sub>2</sub> poniżej 50 mmHg podczas leczenia tlenem) [AI]. U chorych bez przeciwwskazań do nieinwazyjnego wspomagania wentylacji należy w pierwszej kolejności zastosować tę formę leczenia [AI].

### Rekomendacja 8

Nie ma podstaw stosowania mechanicznych metod wspomagania oczyszczania dróg oddechowych z wydzieliny u chorych z objawami zaostrzenia POChP [DIII]. U chorych, którzy przebyli zaostrzenie POChP zaleca się wczesne wdrożenie rehabilitacji ruchowej [BI].

### Rekomendacja 9

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

## Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci

### Rekomendacja 1

Rozpoznanie pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci stawiane jest na podstawie objawów klinicznych. Badanie radiologiczne jest wskazane w przypadku podejrzenia powikłań. [DIII]  
Za objawy najbardziej czułe i swoiste dla zapalenia płuc u dzieci należy uznać *tachypnoe*, gorączkę powyżej 38°C oraz wciąganie międzyżebry, a osłuchowo obecność furczenia i trzeszczeń zwłaszcza jednostronnych [BIII]. Niestwierdzenie tych objawów znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo zapalenia płuc u dzieci [CIII].

### Rekomendacja 2

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

W ciężkim stanie klinicznym, przy braku poprawy po zastosowanym leczeniu, oraz przy podejrzeniu powikłań zaleca się wykonanie zdjęcia radiologicznego płuc w projekcji tylnoprzodnej [AIII].

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

### Rekomendacja 3

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

Ustępowanie objawów klinicznych, niestwierdzenie wysięku opłucnowego, niedodmy lub okrągłego cienia pozwala na zaniechanie kontrolnego badania radiologicznego [AIII].

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

### Rekomendacja 4

Wielkość leukocytozy oraz stężenie białek ostrej fazy we krwi obwodowej dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie pozwala jednoznacznie odróżnić zakażenia bakteryjnego od wirusowego [EII], ale niskie stężenia CRP lub PCT zmniejszają prawdopodobieństwo infekcji bakteryjnej.

### Rekomendacja 5

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

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

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

Stwierdzenie w przebiegu PZP u dzieci obecności płynu w jamie opłucnowej w ilości umożliwiającej nakłucie wymaga pobrania płynu na badanie mikrobiologiczne [BII].

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

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

### Rekomendacja 6

W łagodzeniu kaszlu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dzieci, największe znaczenie ma prawidłowa pielęgnacja, a przede wszystkim zapewnienie dopływu chłodnego i wilgotnego powietrza [CIII].  
U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych, gdyż nie udowodniono ich korzystnego działania [DI].

### Rekomendacja 7

- W leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci w wieku między 3 tygodniem a 3 miesiącem życia należy zastosować:
- cefuroksym: 75-100 mg/kg/dobę lub 100-150 mg/kg/dobę w cięższych zakażeniach, w dawkach podzielonych podawanych co 8 godz. dożylnie;
  - amoksycylinę z klawulanianem w dawkach podzielonych, podawanych co 6-8 godz., tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 100 mg/kg/dobę dożylnie;
  - w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach zalecane jest podanie cefotaksymu (50-180 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 godz.) lub ceftriaksonu (50-100 mg/kg/dobę podawanego w jednorazowej dawce dobowej), w skojarzeniu z kloksacyliną (100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin) dożylnie [AIII];
  - jeżeli obraz kliniczny przemawia za atypową postacią choroby lekiem I rzutu może być makrolid [BIII].

### Rekomendacja 8

U dzieci w wieku między 4 miesiącem a 5 rokiem życia chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu i bez wysokiej gorączki, a w szczególności u dziecka zaszczepionego skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, można rozważyć rezygnację z podawania antybiotyków [DII].

U dzieci między 4 miesiącem a 5 rokiem życia antybiotyk I rzutu powinien być skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* [AII]:

- w leczeniu ambulatoryjnym zalecana jest amoksycylina w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 3 dawkach co 8 godzin doustnie;
- w lżejszych przypadkach leczonych ambulatoryjnie czas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc może być skrócony do 5 dni [BII]; w postaciach cięższych zaleca się leczenie przez 7-10 dni [BIII].

### Rekomendacja 9

U dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- zaleca się stosowanie amoksycyliny lub ampicyliny [BII];
- w cięższych postaciach zakażenia zalecane jest kojarzenie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (amoksycylina/ampicylina, ceftriakson, cefotaksym) z makrolidem:
  - u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg amoksycylinę należy podawać doustnie w dawce 75-90 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych (tj. co 8 godzin), lub w warunkach szpitalnych ampicylinę dożylnie 1-2 g

w dawce co 6 godz.;

- u dzieci o masie poniżej 40 kg amoksycylinę stosuje się doustnie w dawce 75-90 mg/kg/dobę w trzech dawkach podzielonych (tj. co 8 godzin), a w cięższych przypadkach ampicylinę dożylnie w dawce 100-200 mg/kg/dobę, w czterech dawkach podzielonych (tj. co 6 godzin, nie więcej niż 4g/dobę);
  - ceftriakson u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 000-2 000 mg w jednej dawce dobowej (maksymalna dawka 4 000 mg/dobę), a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50-100 mg/kg w jednej dawce dobowej;
  - cefotaksym u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 500-1 000 mg co 8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50-180 mg/kg co 6-8 godz.;
- czas kuracji powinien wynosić 7-10 dni [BIII].

#### Rekomendacja 10

W przypadku niestwierdzenia poprawy po zastosowaniu antybiotyku I rzutu, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej, a w przypadku dalszych niejasności zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej [AII].

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

Leczenie skorygowane u dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- w przypadku nawrotu choroby lub stosowania w ciągu ostatniego miesiąca antybiotyku z jakiegokolwiek przyczyny zaleca się zastosowanie amoksycyliny z klawulanianem (preparat 7:1 lub 14:1), tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 90 mg/kg/dobę w 3 dawkach co 8 godzin [CIII];
  - w przypadku braku wyraźnej poprawy po zastosowaniu amoksycyliny/ampicyliny lub amoksycyliny z klawulanianem i podejrzeniu atypowej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc należy do stosowanego leczenia dodać:
    - klarytromycynę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godz. [BIII]
    - lub
    - azytromycynę w jednorazowej dawce dobowej 10 mg/kg/dobę (nie przekraczając 500 mg/dobę) i następnie przez 4 dni 5 mg/kg/dobę (nie przekraczając 250 mg/dobę) [BIII];
  - w przypadku nietolerancji lub alergii nienatychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować:
    - aksetyl cefuroksymu doustnie u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 20-30 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin nie przekraczając dawki 500 mg/dobę [AII];
    - cefuroksym dożylnie w dawce 75-100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 8 godz.,
- a po uzyskaniu wyraźnej poprawy kontynuować leczenie aksetylem cefuroksymu w dawce jak wyżej [AII];
- w ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci należy zastosować ceftriakson lub cefotaksym [CIII];
  - w przypadku alergii natychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować klarytromycynę [CIII].

#### Rekomendacja 11

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



## Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych

### Rekomendacja 1

Objawy kliniczne ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych przy niestwierdzeniu tachykardii powyżej 100/min., *tachypnoe* powyżej 24/min., temperatury powyżej 38°C i ogniskowych zmian osłuchowych nad polami płucnymi, pozwalają na ustalenie rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli bez konieczności wykonywania badania radiologicznego klatki piersiowej i zastosowania antybiotyku [AII].

Rekomendacja nie dotyczy osób powyżej 75 roku życia, ze względu na odmienny przebieg kliniczny i słabiej wyrażone objawy.

Zapalenie płuc nie może być rozpoznawane jedynie na podstawie badania klinicznego, gdyż objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są wystarczająco swoiste [EII].

### Rekomendacja 2

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

Wskazaniem do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu ostrego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc jest wystąpienie objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz stwierdzenie co najmniej jednego z następujących zaburzeń: tachykardii powyżej 100/min., *tachypnoe* powyżej 24/min., temperatury ciała powyżej 38°C lub ogniskowych zmian osłuchowych nad polami płucnymi [BII].

Rozpoznawanie zapalenia płuc i wdrażanie leczenia antybiotykiem bez potwierdzenia rozpoznania w obrazie radiologicznym niepotrzebnie naraża pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków i przyczynia się do narastania lekooporności bakterii [BI].

### Rekomendacja 3

Wskazania do hospitalizacji chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc należy ustalać na podstawie punktowej oceny ryzyka zgonu, a w sytuacjach wątpliwych wspierając się indywidualną oceną pacjenta [BI]. Osoby starsze, u których istnieje podejrzenie zapalenia płuc, ale z ubogą symptomatologią, są szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia ciężkich zapaleń płuc [25].

### Rekomendacja 4

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

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

Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdza się czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym lub gdy etiologia zakażenia może być inna niż najczęściej spotykana [BII].

### Rekomendacja 5

U dorosłych chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu, ale wymagających hospitalizacji z innych przyczyn rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna nie jest konieczna [EII].

U chorych hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, odkrztuszających ropną wydzielinę, przed rozpoczęciem antybiotykoterapii wskazane jest wykonanie posiewów płwociny [AII]. U chorych tych można również wykonać posiew krwi obwodowej [CIII].

W przypadku zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, w szczególności gdy w wywiadzie stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest wykonanie oznaczenia antygeny *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* w moczu [BII].

### Rekomendacja 6

W pierwszym rzucie pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych zalecane jest zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec *Streptococcus pneumoniae*, przede wszystkim amoksycyliny 3 x 1 g doustnie lub 4 x 1 g ampicyliny dożylnie [AI].

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

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

W pozaszpitalnym zapaleniu płuc o umiarkowanym przebiegu, szczególnie u chorych wymagających pozajelitowego podawania leków, można zastosować w pierwszym rzucie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 3 x 1,2 g dożylnie lub doustnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w formule SR w dawce 2000/125 mg co 12 godzin [CIII].

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

Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [AII].

### Rekomendacja 7

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

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

### Rekomendacja 8

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

- tomografia komputerowa klatki piersiowej [CIII];
- bronchoskopia w celu uzyskania materiału do identyfikacji infekcyjnych lub nieinfekcyjnych przyczyn choroby, w szczególności jeżeli płwocina nie była diagnostyczna [BIII];
- inne badania mikrobiologiczne: posiew krwi lub płwociny, oznaczenie antygenów *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumoniae* w moczu [BIII].

### Rekomendacja 9

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

### Rekomendacja 10

W przypadku reakcji uczuleniowych typu późnego na penicylinę w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc można zastosować ceftriakson lub cefotkasyf, antybiotyki skuteczne wobec

*Streptococcus pneumoniae* w dawkach:

- cefotkasyf w dawce 1-2 g trzy razy na dobę co 8 godzin;
- ceftriakson w dawce 1-2 g raz na dobę w zależności od ciężkości zakażenia.

W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych można zastosować:

- makrolidy:
  - klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę doustnie co 12 godzin;
  - azytromycyna w pierwszej dobie w jednorazowej dawce 500 mg raz na dobę doustnie lub dożylnie i następnie doustnie przez kolejne 4 dni w jednorazowej dawce 250 mg;
- w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z moksyflokscyną lub lewofloksacyną;
  - w monoterapii moksyflokscynę doustnie w jednorazowej dawce 400 mg/dobę lub lewofloksacynę 750 mg/dobę przez 7 do 10 dni.

W przypadkach niepoddających się leczeniu beta-laktamami i makrolidami, zaleca się stosowanie glikopeptydów lub linezolidu z moksyflokscyną lub lewofloksacyną.

**Zastosowanie leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego****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.

**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].**

**Rekomendacja 4**

**Stosowanie metod fizycznego oziębiania 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 i obwodowo [EII].

W kaszlu towarzyszącym zakażeniom górnych dróg oddechowych lekami o udokumentowanej aktywności są bromek ipratropium, antyhistaminiki I generacji i pseudoefedryna [AII].

### Rekomendacja 6

W łagodzeniu kaszlu w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dorosłych lekami o udokumentowanym działaniu przeciwkaszlowym jest bromek ipratropium i dekstrometorfan oraz kodeina w dawkach stosowanych przeciwbólowo [BII].

W łagodzeniu kaszlu w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci i dorosłych lekiem o udokumentowanym i bezpiecznym działaniu przeciwkaszlowym jest obwodowo działająca lewodropropizyna [AI].

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

### Rekomendacja 7

W ostrych zakażeniach dolnych dróg oddechowych w okresie kaszlu produktywnego zaleca się krótkotrwałe stosowanie erdosteiny [BI].

Stosowanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych zaleca się w profilaktyce zaostrzeń POChP [BII].

W zaostrzeniach POChP i w okresach między zaostrzeniami zaleca się stosowanie karbocysteiny [BII] i erdosteiny [AI].

W PZP w okresie ostrego suchego kaszlu można krótkotrwałe zastosować lewodropropizynę, a w okresie kaszlu produktywnego erdosteinę [CIII].

W ostrym zapaleniu oskrzelików zaleca się stosowanie 3% NaCl w nebulizacji [AI].

W ostrym i przewlekłym zapaleniu oskrzeli w okresie kaszlu produktywnego można zastosować ekstrakt z liści bluszczu pospolitego *Hedera helix* [BII].

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

### Rekomendacja 8

Leki obkurczające naczynia w kombinacji z antyhistaminikami mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu przeciwkaszlowym w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych [BII].

### Rekomendacja 9

Leki antyhistaminowe w połączeniu z pseudoefedryną mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu przeciwkaszlowym w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych [BIII].

## WPROWADZENIE

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

Raport Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2014 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 opracowane zostało przez zespół specjalistów i koordynowane było w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)). Stanowi ono aktualizację rekomendacji wydanych w roku 2010, zgodnych z ogólnie przyjętymi zasadami tworzenia wytycznych opierającymi się na projekcie AGREE (ang. *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) [2].

W porównaniu z poprzednim, aktualne wydanie nie ogranicza się do zagadnień związanych z antybiotykoterapią, ale zostało wzbogacone o analizę i rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakażeniach układu oddechowego. Ponadto, dołączono odrębny rozdział na temat szczepień ochronnych oraz diagnostyki mikrobiologicznej pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego. 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. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, WHO 2014.
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. et al.: Evidence-based management in practice: opening up the decision process, decision-maker and context. *British Journal of Management* 2016; 27: 161-78.

### 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].

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.

### 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 zakażającego, 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 opor-

ności 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.

### 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 2016” jest oparcie ich nie tylko na systematycznym przeglądzie wyników badań zgodnych z EBM, ale fakt, iż wynikają również z polskich danych epidemiologicznych pochodzących przede wszystkim z badań wieloośrodko-

wych prowadzonych przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN ([www.koroun.edu.pl](http://www.koroun.edu.pl)) oraz Krajowy Ośrodek ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów ([www.korid.edu.pl](http://www.korid.edu.pl)).

To uzasadnia pewne różnice między „Rekomendacjami 2016” a powszechnie publikowanymi tłumaczeniami zaleceń pochodzących z innych krajów. Intencją autorów było wskazanie tendencji we współczesnej antybiotykoterapii na podstawie bieżącej oceny sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na świecie.

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

Kategoryzacja rekomendacji wg ich siły i jakości dowodów wspierających została oparta na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ang. *Infectious Diseases Society of America*) [15] i 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
	B
	C
	D
	E
Jakość dowodów	I
	II
	III

### 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 krwiiopochodne zapalenie płuc lub powikłanie w przebiegu zespołu

zaburzeń odporności, wady serca oraz refluku żołądkowo-przełykowego. Dzieci młodsze, w wieku do 5 lat, są grupą szczególnie narażoną na zakażenia układu oddechowego ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego, a także środowiskowe czynniki ryzyka (ośrodki opieki dziennej - żłobek, przedszkole) oraz coraz powszechniej występujące alergię. 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, tchawicy i oskrzeli, 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 i tchawicy, 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.

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. 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. Ważną rolę w pozaszpitalnych zakażeniach, zwłaszcza dolnych dróg oddechowych odgrywają tzw. bakterie atypowe (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Do hodowli wymagają one szczególnych warunków, a jej wynik uzyskuje się po kilku tygodniach. Wyjątkiem jest tu *Legionella* sp., której hodowlę może prowadzić szerokoprofilowe laboratorium. W diagnostyce zakażeń bakteriami atypowymi coraz szersze zastosowanie znajdują metody molekularne (np. PCR). Serodiagnostyka, która jest szeroko stosowana w tego typu zakażeniach ma przede wszystkim znaczenie epidemiologiczne. W zakażeniach szpitalnych układu oddechowego dominują pałeczki Gram-ujemne (*Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp.) oraz *S. aureus*. Bardzo rzadko zakażenia układu oddechowego wywoływane są przez grzyby lub pasożyty. Dotyczą one głównie osób z chorobami powodującymi upośledzenie mechanizmów obronnych. Szczegóły dotyczące diagnostyki mikrobiologicznej zawiera rozdział 14 niniejszych Rekomendacji.

Niektóre patogenne drobnoustroje, takie jak *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* mogą również wchodzić w skład flory kolonizującej jamę nosowo-gardłową u zdrowych osób. Około 40-60% dzieci w wieku do 2 lat jest nosicielami *S. pneumoniae*; do 7 r. ż. odsetek ten spada poniżej 20%. Około 40% dzieci poniżej 7 r. ż. może być

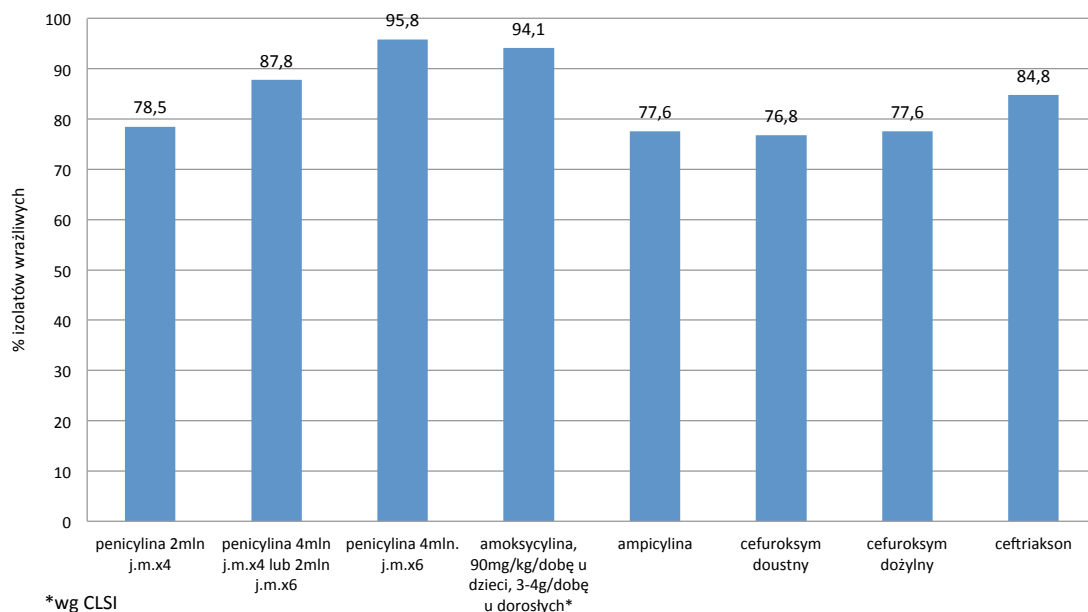
nosicielami *M. catarrhalis*, a blisko 30% *H. influenzae* [18-21]. Bezobjawowe nosicielstwo nawet potencjalnie patogennych drobnoustrojów jest szczególnie częste u dzieci poniżej 4-6 r. ż. z powodu ich łatwości rozprzestrzeniania w środowisku (żłobki, przedszkola, szkoły). Tego typu nosicielstwo nie wymaga leczenia antybiotykami.

### Lekooporność najważniejszych patogenów układu oddechowego w Polsce

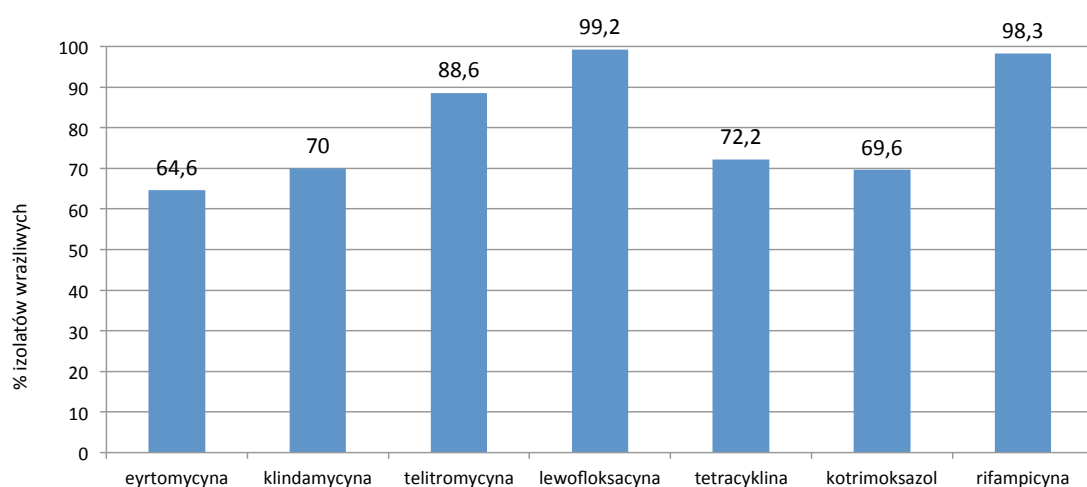
Źródła informacji o oporności drobnoustrojów w Polsce są z roku na rok coraz bogatsze. Powołany przez Ministra Zdrowia w 1997 r. roku Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Bakterii (KORDL), Krajowy Ośrodek ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN (KOROUN), prowadzący Projekt Alexander i jego 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) i moczowego (1999 r., 2001 r. i 2015 r.). Prowadzone są także wieloośrodkowe badania wrażliwości na antybiotyki najważniejszych patogenów szpitalnych, takich jak *S. aureus*, pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Wyniki tych badań są regularnie publikowane w fachowej prasie krajowej i zagranicznej [22-30]. Oporność na leki przeciwbakteryjne jest uwarunkowana różnymi mechanizmami i ulega stałym zmianom, między innymi w następstwie powszechnego stosowania antybiotyków. Zmiany w bakteryjnych czynnikach etiologicznych wywoływane są 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. Oporność na penicylinę oznacza oporność lub zmniejszenie wrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe. W ostatniej dekadzie obserwuje się na całym świecie szybkie narastanie oporności na penicylinę, której zazwyczaj towarzyszy oporność na inne antybiotyki/chemioterapeutyki, a zwłaszcza na tetracykliny, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), makrolidy i chloramfenikol oraz, co jest szczególnie niepokojące, na cefalosporyny III generacji. Skala zjawiska jest zróżnicowana geograficznie i waha się od kilku procent w Skandynawii, Holandii i Niemczech do kilkudziesięciu w Hiszpanii, Rumunii i na Węgrzech (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>). Dzięki danym uzyskiwanym przez KOROUN ([www.koroun.edu.pl](http://www.koroun.edu.pl)) i szereg innych ośrodków, mamy w Polsce bieżące dane na temat wrażliwości *S. pneumoniae* na antybiotyki i to zarówno izolowanych z zakażeń inwazyjnych, jak i z zakażeń dolnych dróg oddechowych [22-25]. Widzimy także w Polsce narastającą oporność na antybiotyki (Ryc. 1, Ryc. 2). Dotyczy to szczególnie makrolidów, linkozamidów, kotrimoksazolu i tetracyklin. Ze względu na oporność przekraczającą 30% 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) przy dopuszczalnych dawkach tych leków. Natomiast okazało się, że w przypadku braku wrażliwości na penicylinę i amoksycylinę można ją przełamać wyższymi dawkami tych leków, nie tylko uzyskując sukces terapeutyczny ale zachowując także bezpieczeństwo ich stosowania. Potwierdzone to zostało także w KOROUN wynikami oznaczania lekowrażliwości *in vitro*. W przypadku oznaczania wrażliwości na małe dawki penicyliny (iv. 2 mln j.m 4x/dobę) lub amoksycyliny (40 mg/kg/dobę u dzieci, lub 500 mg 3x/dobę u dorosłych) procent wrażliwych szczepów wynosi odpowiednio 70% i 72%, natomiast gdy dawkę penicyliny zwiększymy do 4 mln j.m 6x/dobę, a amoksycyliny do 90 mg/kg/dobę u dzieci i 3-4 g/dobę u dorosłych to procent wrażliwych szczepów pneumokoków wzrasta do ponad 90 % izolatów (Ryc. 1). Wykazano, że podawanie niskich dawek beta-laktamów sprzyja powstawaniu i szerzeniu się pneumokoków o obniżonej wrażliwości na te leki [31]. Ze względu na znaczenie dawki amoksycyliny dla skuteczności leczenia zakażeń o etiologii *S. pneumoniae*, Rekomendacje 2016 zalecają podawanie wysokich dawek tego antybiotyku.



Ryc. 1. Odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe w Polsce, 2015 (n=237) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych



Ryc. 2. Odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych na wybrane leki nie- $\beta$ -laktamowe w Polsce, 2015 (n=237) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych

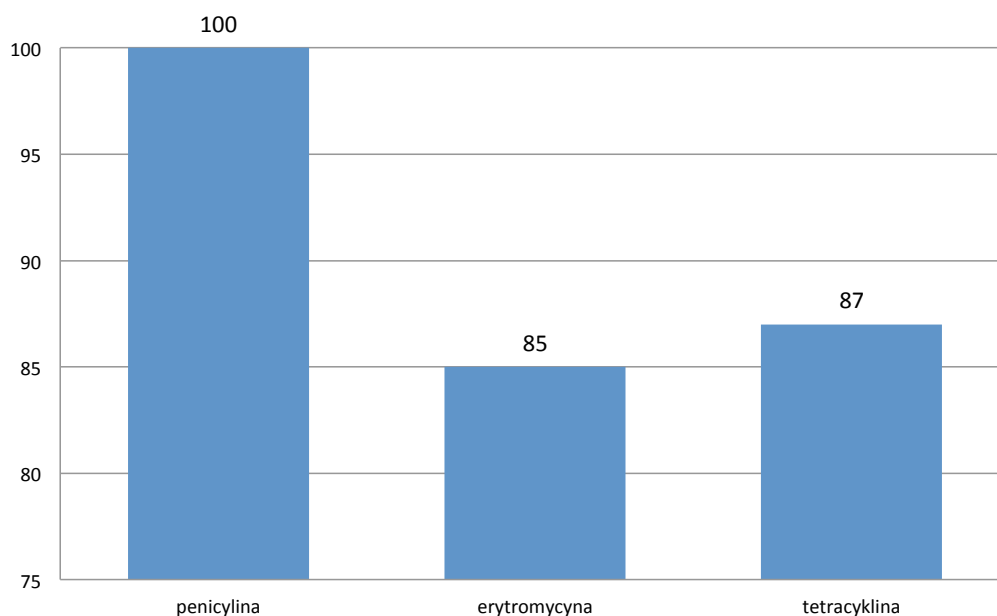
### *Streptococcus pyogenes*

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 [23, 33, 34].

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<sub>B</sub> [35-36]. 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 [35]. W 2015 r. w Polsce około 15% szczepów *S. pyogenes* wykazywało oporność na makrolidy i taki sam 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, 2015 (n=142) izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych

### *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 nędogłówni wywoływane przez Hib. Głównym mechanizmem oporności jest wytwarzanie beta-laktamaz hydrolizujących naturalne penicyliny, amino- i ureidopenicyliny. W Polsce odsetek tych szczepów wśród pozaszpitalnych izolatów z dróg oddechowych jest ciągle niewielki i w latach 2009-2014 wynosił poniżej 10%. Pałeczki *H. influenzae* są powszechnie wrażliwe na penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz oraz cefalosporyny II i III generacji. Wszystkie izolowane w Polsce szczepy *H. influenzae* były wrażliwe na fluorochinolony [23, [www.koroun.edu.pl](http://www.koroun.edu.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 izobaty *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.) wyklucza ten lek z terapii empirycznej [www.koroun.edu.pl].

*H. influenzae* jest w wysokim procencie wrażliwy na tetracykliny [www.korid.edu.pl].

### *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 ostrych pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego, ale odgrywają rolę w zakażeniach ucha środkowego i zatok, a także w zakażeniach mieszanych oraz przewlekłych, jak również jako następstwo zakażeń wirusowych, szczególnie pogrypowych (zapalenie płuc). Wyizolowanie *S. aureus* z posiewów z gardła (stwierdzone u 10-40% populacji) świadczy o nosicielstwie, a nie o zakażeniu [37-38]. 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), 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 meticylinę jest często określany skrótem MSSA (ang. *Methicillin Susceptible Staphylococcus Aureus*) w odróżnieniu od izolatów opornych na meticylinę tzw. MRSA (ang. *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*). Wśród szczepów MRSA wyróżniamy obecnie trzy subpopulacje. Są to HA-MRSA (Hospital- Associated MRSA), CA-MRSA (Community- Associated MRSA) oraz LA-MRSA [39-41]. Szczepy MRSA są z definicji odporne na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, z wyjątkiem ostatnio wprowadzonej ceftaroliny. Co do pozostałych antybiotyków istnieją różnice między populacjami. Zarówno HA-MRSA jak i LA-MRSA są zazwyczaj odporne na tetracyklinę, 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. W Polsce opisano także występowanie szczepów CA-MRSA [27].



Szczepy MRSA wykazują powszechnie wrażliwość na glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina) oraz wprowadzone ostatnio do leczenia linezolid, tedizolid, daptomycynę, tigecyklinę i dalbawancynę. Pojawiły się szczepy, o pełnej oporności na wankomycynę (VRSA – ang. *Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus*) początkowo w USA, a następnie w innych krajach. Są to ciągle sytuacje rzadkie.

### Pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*

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

Wytwarzanie przez tę grupę bakterii nowych beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym, tzw. ESBL (ang. *Extended Spectrum Beta-Lactamases*) stanowi poważne zagrożenie dla możliwości leczenia wywoływanych przez nie zakażeń [28, 30, 42, 43]. Szczepy takie są odporne na cefalosporyny I-III generacji, a także na stosunkowo niedawno wprowadzoną cefalosporynę IV generacji (cefepim). Bakterie te są też odporne na penicyliny, także z inhibitorami i aztreonam. Szczepy wytwarzające ESBL mogą być wrażliwe jedynie na karbapenemy, tigecyklinę i niekiedy na fluorochinolony. Ważną grupą beta-laktamaz są enzymy określane jako AmpC, wytwarzane przede wszystkim przez szpitalne szczepy *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* i *Citrobacter freundii*, a także *P. aeruginosa*. Szczepy te są odporne na cefalosporyny I, II i III generacji, wszystkie penicyliny (w tym z inhibitorami beta-laktamaz), aztreonam, a także na liczne antybiotyki z innych grup (wielolekooporność). Enzymy te nie hydrolizują karbapenemów i cefalosporyn IV generacji. Coraz częściej, także w Polsce izoluje się szczepy zwłaszcza *K. pneumoniae* odporne na karbapenemy [44, 45]. Poza narastającą opornością na antybiotyki beta-laktamowe obserwuje się też wzrost liczby szczepów opornych na inne antybiotyki, zwłaszcza aminoglikozydy oraz fluorochinolony (szczepy wielolekooporne – tzw. alarmowe).

### Gram-ujemne pałeczki niefermentujące

Odgrywają one niewielką rolę w zakażeniach pozaszpitalnych, aczkolwiek izolowano je od chorych z zaawansowanym POChP, a także od pacjentów z mukowiscydozą. Z grupy tej najważniejsze miejsce w zakażeniach u ludzi zajmują *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Udział tych bakterii, a także *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* w zakażeniach szpitalnych ciągle wzrasta, zwłaszcza w oddziałach intensywnej opieki medycznej, przede wszystkim z powodu posiadania przez te drobnoustroje wielu naturalnych i nabytych mechanizmów oporności na leki i łatwości utrzymywania się w warunkach środowiska szpitalnego. W dalszym ciągu najwięcej tego typu zakażeń wywołuje pałeczka ropy błękitnej. W przeprowadzonych w Polsce w 1995 r. badaniach wieloośrodkowych stanowiła trzeci co do częstości czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych, a dane uzyskane w ostatnich latach wskazują na rosnący odsetek szczepów wielolekoopornych [29, 46, 47]. Z antybiotyków beta-laktamowych największą aktywność *in vitro* wykazywały karbapenemy, a następnie piperacylina z tazobaktamem, ceftazydym, cefepim i piperacylina. Zaobserwowano wysoki odsetek szczepów opornych na aminoglikozydy. Niepokojący jest także znaczny procent występowania oporności na ciprofloksacynę i coraz częstsze izolowanie w Polsce szczepów opornych na karbapenemy (tzw. szczepy alarmowe) [38, 39].

### 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 badań pomocniczych. W zakażeniach dolnego odcinka układu oddechowego o rozpoznaniu decyduje wywiad, badanie osłuchowe pól płucnych, badanie radiologiczne klatki piersiowej, które jest niezbędne w różnicowaniu między zapaleniem oskrzeli a zapaleniem płuc. Kluczowe odchylenia potrzebne do postawienia rozpoznania przedstawia tabela II.



## 2. Wdrożenie diagnostyki różnicowej zakażenia wirusowego i bakteryjnego

W zdecydowanej większości przypadków zakażenia górnych dróg oddechowych, ostre zapalenia oskrzeli oraz zapalenia płuc od 4 miesiąca życia do 4 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. Ocena wskazań do hospitalizacji

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

## 4. Identyfikacja czynnika etiologicznego zakażenia

W zapaleniu gardła wykonanie wymazu z gardła na posiew lub zastosowanie szybkiego testu na antygen *S. pyogenes* jest jedynym zalecanym sposobem potwierdzenia etiologii bakteryjnej. W innych zakażeniach dróg oddechowych identyfikacja laboratoryjna czynnika etiologicznego najczęściej jest wykonywana tylko w szczególnych przypadkach. Wskazania do wykonania badań mikrobiologicznych w poszczególnych zakażeniach układu oddechowego przedstawia tabela IV.

## 5. 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 układu oddechowego

Zakażenie	Objawy w wywiadzie i odchylenia w badaniu przedmiotowym	Badania dodatkowe potrzebne do postawienia rozpoznania
Ostre zapalenie gardła	ból gardła zaczerwienienie błony śluzowej gardła	nie są potrzebne
Ostre zapalenie ucha środkowego	ból ucha objawy nieżytowe nosogardła obraz otoskopowy	nie są potrzebne
Ostre zapalenie jam nosowych i zatok przynosowych	ból, ucisk i obrzęk twarzy zatkanie nosa wyciek lub zaleganie ropy w nosie upośledzenie węchu gorączka	rutynowo nie są potrzebne (w niektórych przypadkach tomografia komputerowa zatok)
Ostre zapalenie oskrzeli	kaszel objawy kataralne zaczerwienienie gardła gorączka zmiany osłuchowe nad polami płucnymi	rutynowo nie są potrzebne zdjęcie RTG klatki piersiowej przy podejrzeniu zapalenia płuc

Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	nasilenie duszności i kaszlu, zwiększenie ilości odkrztuszanej wydzieliny u osoby spełniającej kryteria przewlekłego zapalenia oskrzeli (produktywny kaszel utrzymujący się co najmniej 3 miesiące w ciągu ostatnich 2 lat) ze zmianami obturacyjnymi w badaniu spirometrycznym,	nie są potrzebne
Zapalenie płuc	kaszel gorączka zmiany osłuchowe nad polami płucnymi	niezbędne badanie radiologiczne klatki piersiowej

Tabela III. Diagnostyka różnicowa zakażeń wirusowych i bakteryjnych

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

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 stwierdzany jest wyciek z ucha
Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików	Nie jest zalecane jako badanie rutynowe; w niektórych sytuacjach zaleca się wykonanie szybkich testów w kierunku RSV (np. przyjmowane do szpitala dzieci < 2 r. ż.)
Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	Badanie bakteriologiczne płwociny jest zalecane, gdy pacjent wymaga hospitalizacji i stwierdzane są wskazania do antybiotykoterapii
Zapalenie płuc	Nie jest zalecane rutynowo, a jedynie, gdy stan pacjenta jest bardzo ciężki lub etiologia może odbiegać od typowej (posiew krwi, płwociny, serologia)

## Piśmiennictwo

- Dowell S., Marcy M., Phillips W.: Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101(Suppl. 1):S163-5.
- Rosenstein N., Phillips W., Gerber M., et al.: The common cold: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101(Suppl. 1):S181-4.
- Dowell S., Marcy M., Phillips W.: Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101(Suppl. 1):S165-71.
- Schwartz B., Marcy S., Phillips W.: Pharyngitis: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101(Suppl. 1):S171-4.
- 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(6):1146-54.
- 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.
- Dagan R., Klugmman 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.
- 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 Suppl 1:1-28.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.; 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.
- 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 2014; 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 2015; 225-34.
14. Gross P., Barrett T., Dellinger E., et al.: Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:121.
15. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. In: Clinical practice guidelines: directions of a new program. Field M., Lohr K. ed. Washington, DC: National Academy Press 1990.
16. Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004;328:1-8.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waśko I., Fiett J., Hryniewicz W. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(4):377-83.
24. Skoczyńska A., Kuch A., Sadowy E, Waśko I., Markowska M., Ronkiewicz P., Matynia B., Bojarska A., Wasiak K., Gołbiewska 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.
25. 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.
26. Baraniak A., Izdebski R., Fiett J. et al: NDM-producing Enterobacteriaceae in Poland 2012-14: interregional outbreaks of *Klebsiella pneumoniae* ST11 and sporadic cases. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:85-91.
27. Łuczak-Kadłubowska A., Sulikowska A., Empel J., et al.: Countrywide molecular survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Poland. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2930-7.
28. Empel J., Baraniak A., Literacka E., et al.: Molecular survey of  $\beta$ -lactamases conferring resistance to newer  $\beta$ -lactams in Enterobacteriaceae isolates from Polish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52: 2449-54.
29. Gniadkowski M., Skoczyńska A., Fiett J., et al.: Wrażliwość na leki szczepów *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych z zakażeń szpitalnych. *Pol Merk Lek* 1998; 5:346-50.
30. Patzer J.A., Dzierżanowska D., Turner P.J.: Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997-2007). *J Antimicrob Chemother* 2008;62:369-75.
31. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al.: Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. *JAMA* 1998;279:365-70.
32. 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.

- 
33. 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.
  34. Markowitz M., Gerber M., Kaplan E.: Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.
  35. 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.
  36. Szczypa 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.
  37. 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.
  38. Nilsson P., Ripa T.: *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-9.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. Nordmann P., Naas T., Poirel L.: Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae *Emerg Infect Dis*, 2011; 17 : 1791-8.
  43. Sękowska A., Gospodarek E., Kusza K.: The prevalence of infection and colonisation with *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in ICU patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46:280-3.
  44. Albiger B., Glasner C., Struelens M.J. et al.: Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015 European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. *Euro Surveill*. 2015 20;1560-7917.
  45. Baraniak A., Izdebski R., Fiett J. et al.: NDM-producing Enterobacteriaceae in Poland 2012-14: inter-regional outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 and sporadic cases. *J Antimicrob Ag* 2016;71:85-91.
  46. Pobiega M., Maciąg J., Chmielarczyk A. et al.: Molecular characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with urinary tract infections in Southern Poland. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 83:295-7.
  47. Chmielarczyk A., Pilarczyk-Żurek M., Kamińska W. et al.: Molecular epidemiology and drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitals in Southern Poland: ICY as risk factor for XDR strains. *Microb Drug Resist* 2016;Jan 8 (epub ahead of print)
-

## OSTRE ZAPALENIE GARDŁA I MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH

### Etiologia

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

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

### Epidemiologia

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego, w niektórych krajach osiągając ok. 200 konsultacji rocznie na 1000 osób [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 (zanieczyszczającą również ręce) [11, 12]. 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 [13].

Bakteryjne zapalenie gardła może występować u ok. 15% dzieci w wieku szkolnym i u ok. 4-10% dorosłych [10]. Zakażenia powodowane przez *S. pyogenes* występują głównie u dzieci między 5-15 rokiem życia, 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. 5-21% dzieci w wieku 3-15 r. ż., u 2-7% dzieci poniżej 3 r. ż. oraz u 2-4% nastolatków i młodych dorosłych [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

Rozpoznanie OZGM ustala się na podstawie skarg podawanych przez chorego, takich jak ból, podrażnienie lub drapanie w gardle oraz zmian stwierdzanych w badaniu wziernikowym. Inne objawy towarzyszące to katar, kaszel, chrypka, gorączka, wymioty, bóle brzucha. Objawy zakażenia wirusowego zaczynają ustępować samoistnie po 3-4 dniach i u większości chorych znikają w ciągu tygodnia. Objawy zakażenia spowodowanego przez *S. pyogenes* zwykle trwają 8-10 dni.

Ropne powikłania zakażenia bakteryjnego pojawiają się u mniej niż 1% chorych. Są nimi najczęściej ropień okołomigdałkowy i ropne zapalenie węzłów chłonnych szyjnych [18]. 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 [19, 20]. W krajach wysoko rozwiniętych gorączka reumatyczna jest rzadkim schorzeniem, a zapadalność ocenia się na 0,2-1,9/100 000 dzieci w wieku szkolnym [21, 22].

### 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, 23, 24]. Zmiany błony śluzowej gardła, takie jak zaczerwienienie lub obrzęk, występują z podobną częstością w obu etiologiach [25]. 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, 26, 27, 28, 29, 30, 31] 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 [32], 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 [33].

Na podstawie wyników badań różnicujących etiologię wirusową i bakteryjną opracowano trzy skale oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes*: wg Breese [34], skalę Centora zmodyfikowaną przez McIsaaca [24, 29] oraz skalę wg Walsh [31]. Ponieważ skala wg Breese nie pozwala wykluczyć zakażenia paciorkowcowego w grupie osób z niskim ryzykiem i opiera się na liczbie leukocytów we krwi, stąd tylko dwie ostatnie stosowane są w praktyce. Skala Centor/McIsaaca ma zastosowanie zarówno u dorosłych, jak i dzieci, natomiast skala Walsh została zweryfikowana jedynie u dorosłych [tab. II, III, IV].

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

Etiologia	Dane z wywiadu	Odchylenie w badaniu przedmiotowym
Wirusy	Kaszel Katar 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>	<p>Nagły i ostry początek choroby</p> <p>Silny ból gardła i trudności w połykaniu</p> <p>Gorączka,</p> <p>Nudności, wymioty, ból brzucha</p> <p>Wiek 5-15 lat</p> <p>Kontakt w ciągu ostatnich 2 tygodni z osobą chorą na paciorkowcowe zapalenie gardła</p>	<p>Zaczerwienienie i obrzęk migdałków podniebiennych</p> <p>Naloty włóknikowe w kryptach migdałków</p> <p>Powiększone i bolesne węzły chłonne podżuchwowe</p> <p>Wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia</p> <p>Płoniczo podobna osutka skórna</p>
-------------------------------	--	---

Tabela II. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIsaaca [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]

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%	<p>Antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną</p> <p>W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego uzasadnione jest odstawienie antybiotyku</p>



Tabela IV. Skala ryzyka ostrego paciorkowcowego zapalenia gardła wg Walsh [31]

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

### Rekomendacja 2

**W celu różnicowania między bakteryjnym i wirusowym zapaleniem gardła i migdałków, 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].**

### Diagnostyka mikrobiologiczna

Posiew wymazu z gardła pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków. Czulość prawidłowo wykonanego wymazu posianego na podłoże agarowe z krwią wynosi 90-95% [36]. Fałszywie ujemne wyniki zdarzają się rzadko i wynikają raczej z niewłaściwego pobrania materiału lub wcześniejszego zastosowania antybiotyku [37, 38]. Sposób pobierania wymazu z gardła opisano w suplemencie. Odczytywanie wyniku dokonuje się po 18-24 godz. inkubacji, a jeśli wynik jest ujemny, to ponownie po 48 godz. Ze względu na pełną wrażliwość *S. pyogenes* na penicylinę, nie jest konieczne rutynowe wykonywanie antybiogramów. Antybiogram powinien być wykonany, gdy w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na cefalosporyny lub reakcję nadwrażliwości typu I na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy. Aby zmniejszyć niepotrzebne koszty badania, lekarz zlecający wymaz z gardła powinien zaznaczyć, że badanie należy wykonać jedynie w kierunku *S. pyogenes*.

Szybkie testy wykrywające antygen *S. pyogenes* opierają się na metodzie immunoenzymatycznej lub tzw. immunooptrycznej i charakteryzują się swoistością przekraczającą 95% oraz czułością w zakresie 70-90% [39, 40, 41, 42, 43, 44], zarówno u dorosłych [45], jak i u dzieci [46, 47]. Czulość testu zdecydowanie mniejsza się, gdy maleje prawdopodobieństwo zakażenia w ocenie klinicznej. Dla grupy pacjentów z nie więcej niż 2 punktami wg McIsaca czulość testu wynosi około 73%, a dla pacjentów z 3-4 punktami aż 94% [47].

### 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/McIsaac, albo wysokie lub średnie ryzyko wg Walsh [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].**

#### 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 ponad 75% z nich jest on zalecany [48]. 42% lekarzy leczących dzieci w USA włącza antybiotykoterapię w ostrym zapaleniu gardła i migdałków podniebiennych przed otrzymaniem wyniku badania bakteriologicznego i kontynuuje ją pomimo wyniku ujemnego, z czego 27% robi to często lub zawsze [49]. Częstą przyczyną nadużywania antybiotyku jest rezygnacja z przeprowadzenia właściwej procedury diagnostycznej, obawa przed potencjalnymi powikłaniami oraz źle pojmowane przez lekarza oczekiwania pacjenta [50, 51].

Celem leczenia anginy paciorkowcowej jest eradykacja drobnoustroju [52], 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 [53, 54]; badania skuteczności przeprowadzono jedynie przy stosowaniu penicyliny;
- ostre kłębuszkowe zapalenie nerek - nie wykazano wpływu na częstość występowania tego powikłania [54, 55];
- powikłania ropne szerzące się przez ciągłość - nie wykazano wpływu na zmniejszenie częstości powstawania ropni migdałkowych, liczba leczonych aby zapobiec jednemu przypadkowi tego powikłania (NNT) wynosi 4 300 [56, 57, 58]; wykazano zmniejszenie o 2/3 w stosunku do powikłań stwierdzonych bez antybiotyku częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego i do 1/2 ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [54];
- wykazano skrócenie okresu zakaźności, który wynosi do 24 godzin od podania pierwszej dawki antybiotyku, wobec około tygodnia od ustąpienia objawów przy braku terapii [59, 60];
- 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 [52, 54, 59].

W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, przewagą antybiotyku nad placebo wykazano jedynie w zapaleniach gardła o potwierdzonej etiologii *S. pyogenes*. Nie wykazano przewagi antybiotykoterapii u pacjentów nawet z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia paciorkowcowego w ocenie klinicznej wg skali Centor/McIsaac [61, 62]. W obszernej metaanalizie dotyczącej skuteczności antybiotyków w zapaleniu gardła zawarto tylko 27 publikacji, gdyż wiele badań należało odrzucić z przyczyn metodologicznych, najczęściej związanych z brakiem randomizacji, podwójnie ślepej próby lub nieprawidłowych kryteriów włączenia do badania [54]. Z poddanych analizie prac 19 na 27 dotyczyło penicylin i tylko pojedyncze innych antybiotyków.

Penicylina spełnia wszystkie najważniejsze kryteria skuteczności w paciorkowcowym zapaleniu gardła:

- 100% wrażliwość *S. pyogenes* [63, 64, 65, 66, 67];
  - potwierdzona eradykacja drobnoustroju, do której dochodzi u 70–98% pacjentów [68, 69], a najczęstszą przyczyną niepowodzenia jest nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń związanych z koniecznością stosowania penicyliny przez 10 dni, mimo wcześniejszego ustąpienia objawów [70, 71], nosicielstwo *S. pyogenes*, które jest trudniejsze do eradykacji [72, 73] oraz nie w pełni udokumentowany wpływ beta-laktamaz produkowanych przez drobnoustroje bytujące w jamie ustnej [74, 75];
  - zapobieganie powikłaniom [56, 57];
  - skracanie czasu trwania objawów [56, 57];
  - skracanie okresu zakaźności [56, 59];
- a ponadto charakteryzuje ją:
- wąski zakres działania przeciwbakteryjnego [76];
  - korzystny profil bezpieczeństwa (mało działań niepożądanych) [76];
  - 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 [70, 71], 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* [77, 78, 79, 80]. W porównaniu z pierwszymi rekomendacjami American Heart Association z 1953 roku [81], zalecającymi dawki doustnej penicyliny 3-4 razy na dobę, pojawiły się wyniki badań, które mogą uzasadniać dawki dwa razy na dobę [82, 83]. 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 narodowych rekomendacji kanadyjskich oraz europejskich, poza francuskimi [84, 85, 86, 87, 88].

Metaanaliza Cochrane z 2009 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. 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 ubocznych. 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 [89].

#### 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 godzin przez 10 dni [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 100 000-200 000 j.m./kg/dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin przez 10 dni [AI].

**W przypadku złej współpracy chorego lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest jednorazowe podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej [AI]:**

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1,2 mln j.m. jednorazowo [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 600 000 j.m., jednorazowo [AI].

Badania dotyczące innych antybiotyków w ostrym paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków obejmowały amoksycylinę, cefalosporyny (głównie cefadroksyl) oraz makrolidy. Skuteczność amoksycyliny w porównaniu z penicyliną była oceniana przynajmniej w 7 badaniach klinicznych [90, 91, 92, 93, 94, 95, 96]. W dwóch z nich przy podawaniu amoksycyliny raz na dobę przez 10 dni [93, 96] oraz w dwóch badaniach przy dawkowaniu dwa razy na dobę przez 6 dni [94, 96], uzyskano porównywalną skuteczność eradykacji *S. pyogenes* jak w 10-dniowej kuracji penicyliną. Stosowanie amoksycyliny w małych dawkach stanowi czynnik ryzyka selekcji szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicyliny [97]. Fakt ten ma szczególne znaczenie uwzględniając częste nosicielstwo pneumokoków u dzieci, przekraczające w niektórych przedziałach wiekowych 50% [98]. 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) [99].

Badania dotyczące skuteczności cefalosporyn w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła prowadzono dla cefadroksylu [100, 101, 102, 103], cefuroksymu [104, 105], cefprozilu [106], ceftibutenu [107], cefdiniru [108], cefpodoxymu [109] i cefetametu [110]. Wyniki badań nad cefalosporynami poddano metaanalizie w dwóch pracach [111, 112], w których wykazano ich przewagę nad penicylinami zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i zdolności eradykacyjnej. Jednak sposób przeprowadzenia i wyniki tych metaanaliz należy przyjmować z ostrożnością, przede wszystkim z powodu wyraźnych błędów metodologicznych (wymieszanie badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą z badaniami opisowymi, a także niewłaściwy dobór pacjentów) oraz niejednoznacznych wniosków [113, 114, 115]. 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 [105, 116, 117, 118]. 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) [119, 120, 121, 122]. 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 [123]. Niekorzystny wpływ cefalosporyn na rozprzestrzenianie PNSP w szczególności dotyczył cefiksymu, jak również cefakloru, cefprozilu i aksetylu cefuroksymu [119].

### 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.**

**W leczeniu skorygowanym można także zastosować cefaleksynę:**

- u dorosłych 500 mg doustnie dwa razy na dobę, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 25-50 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin przez 10 dni, a u dzieci powyżej 40 kg 25-50mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (maks. 1000mg/dobę) przez 10 dni.**

Wykazano skuteczność w eradykacji *S. pyogenes* z nosogardła takich makrolidów, jak erytromycyna [124, 125], klarytromycyna [126, 127] i azytromycyna [128, 129]. Skuteczność azytromycyny jest zależna od zastosowanej dawki. Eradykacja osiągnięta 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 [130, 131, 132]. 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 [133]. 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 [133, 134, 135]. W Polsce, wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, w 2005 roku ok. 15% szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych z zapaleniem gardła lub migdałków podniebiennych, było opornych na makrolidy [58, 67]. Około 90% tych szczepów wykazywało oporność typu MLS<sub>B</sub>, tzn. jednoczesną oporność na wszystkie grupy makrolidów i azalidy, a także linkozamidy i streptograminy. Ze względu na nieprzewidywalną wrażliwość *S. pyogenes* na makrolidy, ich skuteczność w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła powinna być określana na podstawie antybiogramu. Nie wykonano wystarczającej liczby badań z randomizacją, aby zalecać stosowanie w paciorkowcowym zapaleniu gardła innych makrolidów, takich jak roksytromycyna i spiramycyna.

### Rekomendacja 6

**W paciorkowcowym zapaleniu gardła 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 towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [BII]. Oporność na erytromycynę oznacza zawsze oporność na klarytromycynę i azytromycynę.**

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

- erytromycynę u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 0,2-0,4 g co 6-8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 30-50 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach przez 10 dni;**
- 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 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach 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.**

### 1. 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 [136]. Za nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków uznaje się 3-6 potwierdzonych zakażeń w ciągu roku, w zależności od ilości epizodów przypadających na rok bieżący lub poprzedni u dzieci oraz powyżej 3 zachorowań w przeciągu 6 miesięcy i powyżej 4 w przeciągu roku u dorosłych [137, 138].

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 *parainfluenzae*, *M. catarrhalis* i *S. aureus* [139, 140, 141]. W nawrotowym zapaleniu gardła i migdałków wykazano również wytwarzanie beta-laktamaz przez florę beztlenową jamy ustnej [142, 143]. W nawracającym paciorkowcowym zapaleniu gardła stwierdzono większą skuteczność niż penicyliny, antybiotyków opornych na działanie beta-laktamaz i w szczególności działających na florę beztlenową: amoksycyliny z klawulanianem oraz klindamycyny [143, 144, 145, 146].

Inne przyczyny nieskuteczności penicyliny to zdolność niektórych drobnoustrojów (głównie *M. catarrhalis*), kolonizujących gardło, do nasilania adherencji *S. pyogenes* do komórek nabłonka oraz niekorzystny wpływ penicyliny na naturalną florę bakteryjną gardła, która stanowi barierę ochronną przed zakażeniem *S. pyogenes* [147, 148].

## Rekomendacja 7

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

- **nawrót spowodowany nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjenta: benzylpenicylina benzatynowa w jednym wstrzyknięciu domięśniowym u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1,2 mln j.m., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 600 000 j.m.[AII];**
- **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].**

### Tonsillektomia

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

- metaanaliza Cochrane z 1999 roku: oceniła skuteczność tonsillektomii w nawracającym lub przewlekłym zapaleniu migdałków. Wyciągnięto następujące wnioski: 1) brak badań z randomizacją u dorosłych, 2) u dzieci wykonano dwa badania z randomizacją, jednakże ze względu na brak jasnych kryteriów włączenia chorych do badania lub brak wystarczających informacji (jedno badanie przedstawione jedynie w formie doniesienia zjazdowego) niemożliwa jest ocena skuteczności tonsillektomii w tym schorzeniu [149]. Metaanaliza opierała się głównie na pracy Paradise i wsp. z 1984 roku [150], w której arbitralnie przyjęto następujące wskazania do wykonania tonsillektomii:
  - 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku,
  - 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat,
  - 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 latoraz co najmniej jeden z następujących kryteriów:
  - wzrost ciepłoty ciała  $>38^{\circ}\text{C}$ ,
  - powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne,
  - nalot włóknikowy w kryptach migdałków podniebiennych,
  - potwierdzenie zakażenia *S. pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym,
  - zastosowana antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego.
- kohortowe badanie retrospektywne u 290 dzieci z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła wykazało, że u dzieci bez tonsillektomii nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła następował 3 razy częściej i szybciej [151];
- w badaniu z randomizacją obejmującym 328 dzieci z nawracającym zapaleniem gardła i migdałków o mniejszej częstości ( $\geq 3$  epizody w roku) i intensywności objawów, nie wykazano na tyle istotnej przewagi tonsillektomii, aby przeważała ona nad ryzykiem związanym z wykonaniem tego zabiegu (powikłania, głównie krwotoczne, wystąpiły u 7,9% pacjentów) i kosztami [152]; badaniu poddano również dzieci z zapaleniem gardła i migdałków o innych przyczynach niż zakażenie *S. pyogenes*;
- w badaniu z randomizacją u 70 dorosłych z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła w ciągu 6 miesięcy lub 4 w ciągu roku, wykazano nawrót choroby u 8 na 34 leczonych zachowawczo vs 1 na 36, u których wykonano tonsillektomię; ze względu na małą liczbę pacjentów oraz jedynie półroczny okres obserwacji po tonsillektomii wyniki badań wymagają potwierdzenia [153];
- trzy badania obserwacyjne sugerowały korzystny wpływ tonsillektomii na ogólny rozwój dziecka z nawrotowym zapaleniem migdałków, w szczególności u pacjentów ze znacznym przerostem migdałków [154, 155, 156].

## Rekomendacja 8

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

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

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

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



**W łagodniejszych postaciach nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła 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.**

### 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 [157]. 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 [158]; 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 [159], w szczególności rodziców chorego dziecka. Stwierdzono jednak, że lekarz nie zawsze prawidłowo interpretuje oczekiwania pacjenta [160] 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 [161]. Nie potwierdzono również słuszności obaw lekarza, że nie przepisanie antybiotyku spowoduje poszukiwanie przez pacjenta innego lekarza [161].

### Piśmiennictwo

1. Poses R., Cebul R., Collins M., Fager S.: The accuracy of experienced physician in probability estimates for patients with the sore throats: implications of decision making. JAMA 1985;254:925-9.
2. Komaroff A., Pass T., Aronson M., et al.: The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. J Gen Intern Med 1986;1:1-7.
3. Lindbaek M., Hoiby E.A., Lermak G. et al. Clinical symptoms and sign in sore throat patients with large colony variant  $\beta$ -haemolytic streptococci groups C or G versus group A. B J Gen Pract 2005;55:615-9.



4. Bisno A.L.: Acute pharyngitis. *N Eng J Med*. 2001;344:205-11.
5. 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.
6. Meier F., Centor R., Graham L., et al.: Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C Streptococci. *Arch Intern Med* 1990;150:825-9.
7. Martin M., Karpathios T., Drakonaki S., et al.: Arcanobacterium hemolyticum in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatr* 1992;121:735-7.
8. Mackenzie A., Fuite L., Chan F., et al.: Incidence of Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum during a 2 year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995;21:177-81.
9. Armstrong G., Pinner R.: Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996. *Arch Intern Med* 1999;104:911-7.
10. Carapetis J., Steer A., Mulholland E., et al.: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
11. Gwaltney J., Hendley J.: Rhinovirus transmission: one if by air, two if by hand. *Am J Epidemiol* 1978;107:357-61.
12. Monto A.: Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl. 6A):4S-12S.
13. 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.
14. Gunnarsson R., Holm S., Soderstrom M.: The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults: implications for clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:149-55.
15. Rammelkamp Ch., Mortimer E., Wolinsky E.: Transmission of streptococcal and staphylococcal infections. *Ann Intern Med* 1964;60:753-758.
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. Wannmaker 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. Siegel A., Johnson E., Stollerman G.: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-65.
20. Rammelkamp C., Denny F., Wannmaker 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.
21. Leiner S.: Surveillance for rheumatic fever. *N Engl J Med* 1996;334:273-4.
22. Olivier C.: Rheumatic fever - is it still a problem? *J Antimicrobiol Chemother* 2000;45:13-21.
23. Ebell M., Smith M., Barry H., et al.: The rational clinical examination: does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284:2912-8.
24. 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.
25. Schwartz R., Gerber M.: Pharyngeal findings of group A Streptococcal pharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:927-8.
26. 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.
27. Crawford G., Brancato F., Holmest K.: Streptococcal pharyngitis: diagnosis by Gram stain. *Ann Intern Med* 1979;90:293-7.
28. 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.

- 
29. 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.
  30. 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.
  31. Walsh B., Bookheim W., Johnson R., et al.: Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975;135:1493-7.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Breese B.: A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977;101:514-7.
  35. McIssac W., Goel V., To T., et al.: The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163:811-5.
  36. Geber M.: Comparison of throat cultures and rapid strep test for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820-4.
  37. 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.
  38. 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(10):1279-82.
  39. Hart A., Buck S., Morgan S., et al.: A comparison of the BioStar Strep A OIA rapid antigen assay, group A S=selective Strep Agar (ssA), and Todd-Hewitt broth cultures for the detection of group A Streptococcus in an outpatient family practice setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:139-45.
  40. Gerber MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:571-80.
  41. Schwartz R.: Evaluation of rapid streptococcal detection tests. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:1099-100.
  42. Humair J., Revaz S., Bovier P., et al.: Management of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;166:640-4.
  43. Gerber M.A., Shulman S.T.: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-80.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. Gonzales R., Steiner J., Sande M.: Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278:901-4.
  49. 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.
  50. Butler C., Rollnick S., Pill R., et al.: Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners and patients perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
  51. Mangione-Smith R., McGlynn E., Elliott M., et al.: The relationship between perceived parenteral expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 1999;103:711-8.
-

- 
52. 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.
  53. Denny F., Wannamaker L., Brink W., et al.: Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococci infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
  54. Del Mar C., Glasziou P., Spinks A.: Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, Issue 2 CD000023.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
  55. 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.
  56. Little P., Williamson I.: Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996;13:317-21.
  57. 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.
  58. Petersen I., Johnson A.M., Islam A. et al.: Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007, 335:982-4
  59. Randolph M., Gerber M., DeMeo K., Wright L.: Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:750-75.
  60. Krober M., Bass J., Michels G.: Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double blinded evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
  61. Zwart S., Rovers M., Melker R., et al.: Penicillin for acute sore throat in children: randomised double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-9.
  62. 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.
  63. 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.
  64. Coonan K., Kaplan E.: In vitro susceptibility of recent North America group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:630-5.
  65. 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.
  66. Canton R., Loza E., Morosini M., et al.: Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl. 1):9-24.
  67. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczylńska A.: Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
  68. Markowitz M., Gerber M., Kaplan E.: Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.
  69. Adam D., Scholtz H., Helmerking M.: Short course antibiotic treatment of 4782 culture proven cases of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
  70. Bergman A., Werner R.: Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334-8.
  71. Pichichero M., Hoeger W., Marsocci S., et al.: Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:565-70.
  72. Kaplan E., Gastanaduy A., Huwe B.: The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;98:326-35.
  73. 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.
-

- 
74. 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.
  75. Roos K., Grahn E., Holm S.: Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failure of acute streptococcal tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1986;18:313-9.
  76. Kucers A., Crowe S., Grayson ML., et al.: The use of the antibiotics. Butterworth-Heinemann 1997.
  77. Schwartz R., Wientzen J., Pedreira E., et al.: Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs. ten days. *JAMA* 1981;246:1790-5.
  78. Stromberg A., Schwan A., Cars O.: Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37-46.
  79. Zwart S., Sachs A., Gijs H., et al.: Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.
  80. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Matthaiou 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 Aug;83(8):880-9.
  81. Breese B., Bellows M., Fischel E., et al.: Prevention of rheumatic fever. *Circulation* 1953;7:316-9.
  82. 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.
  83. 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.
  84. Report of WHO Expert Consultation: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva 2004.
  85. Bisno A., Gerber M., Gwaltney J., et al.: IDSA Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
  86. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translation Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-51.
  87. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al.: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. I):1-12.
  88. Matthys J., De Meyere M., van Driel M.L. et al.: Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5:436-43
  89. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al.: Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009,(I):CD004872
  90. Stillerman M., Isenberg H., Facklam R.: Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):S169-77.
  91. Breese B., Disney F., Talpey W., et al.: Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):S178-80.
  92. Shvartzman P., Tabenkin H., Rosentzwaig A., et al.: Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BJM* 1993;306:1170-2.
  93. Feder H., Gerber M., Randolph M., et al.: Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47-51.
  94. 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. *Scand J Infect Dis* 1996;28:497-501.
-

- 
95. Cohen R., Levy C., Doit C., et al.: Six day amoxicillin vs ten days penicillin V therapy for Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:678-82.
  96. 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.
  97. 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.
  98. Bogaert D., Groot R., Hermans P.: *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Gerber M., Randolph M., Chanatry J., et al.: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986;108:531-7.
  102. 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.
  103. Holm S., Roos K., Stromberg A.: A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(Suppl. 10):S68-71.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. Pichichero M., Mclinn S., Gooch W., et al.: Ceftibuten vs. penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Members of the Ceftibuten Pharyngitis International Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(Suppl. 7):S102-7.
  108. 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.
  109. 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.
  110. 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.
  111. 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.
  112. Casey J., Pichichero M.: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.
  113. Shulman S., Gerber M., Tanz R., et al.: Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
  114. Bisno A.: Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;38:1535-7.
  115. Shulman S., Gerber M.: So what's wrong with penicillin for strep throat. *Pediatrics* 2004;113:1816-9.
  116. 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.
-

- 
117. 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.
  118. Adam D., Scholz H., Helmerking M.: Comparison of short course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(Suppl.):23-30.
  119. 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.
  120. Goldsmith C., Moore J., Murphy P.: Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Northern Ireland. *BMJ* 1996;313:820.
  121. 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.
  122. Goldstein F.W.: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* selection by beta-lactam and non beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:141-4.
  123. 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.
  124. Ginsburg C., McCracken G., Crow S., et al.: Erythromycin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1984;138:536-9.
  125. 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.
  126. Still J., Hubbard W., Poole J., et al.: Comparison of clarithromycin and penicillin suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl. 3):134-41.
  127. 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.
  128. 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.
  129. 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 Dec;15(12):1103-10.
  130. 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.
  131. 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.
  132. Cohen R.: Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 2):S129-34.
  133. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K., et al.: Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8): CD004872. doi: 10.1002/14651858.CD004872.pub3.
  134. 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 Oct; 21(5): 551-5.
  135. 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 Oct; 34(10) 2131-6.
  136. 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.
  137. Pichichero M.E., Green J.L., Francis A.B., et al.: Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:809-15.
-



138. 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.
139. 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.
140. Pichichero ME., Casey JR.: Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Dec;137(6):851-7.
141. Brook I.: The role of  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984;6:601-7.
142. Brook I.: Role of  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococci. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:491-5.
143. Brook I., Yocum P., Friedman E.M.: Aerobic and anaerobic bacteria in tonsils of children with recurrent tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:261-3.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Lagergren L.: Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis - a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis* 1996;28:459-62.
150. Burton M., Towler B., Glasziou P.: Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.
151. 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.
152. Orvidas K., Sauver J., Weaver A.: Recurrent group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Laryngoscope* 2006;116:1946-50.
153. Paradise J., Bluestone Ch., Colborn K., et al.: Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
154. Alho O., Koivunen P., Penna T., et al.: Tonsillectomy versus watchful whiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomized, controlled trial. *BMJ* 2007;334:939-45.
155. Camilleri A.E., MacKenzie K., Gatehouse S.: The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol* 1995;20:153-7.
156. Ahlqvist-Rastad J., Hultcrantz E., Melander H., Svanholm H.: Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992;24:55-61.
157. Williams E.F. III, Woo P., Miller R., Kellman R.M.: The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509-16.
158. Linder J., Randall S.: Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA* 2001;286:1181-6.

- 
159. 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.
  160. Bauchner H., Pelton S., Klein J.: Parents, physicians and antibiotics use. *Pediatrics* 1999;103:395-8.
  161. Ware J.: Rational use of antibiotics for upper respiratory infections: an evidence based approach. *Clin Excell Nurse Pract* 2000;4:151-5.
  162. 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.
  163. Berkovitch M., Bulkowstein M., Zhovtis D., et al.: Colonization rate of bacteria in the throat of health infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:19-24.
  164. Nilsson P., Ripa T.: Staphylococcus aureus throat colonization is more frequent than in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-9.
  165. Martin J.M., Green M., Barbadora K.A. et al.: Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004;114:1212-1219, ESCMID 2012.
  166. Ramirez-Ronda C., Fuxench-Lopez Z., Nevrez M.: Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med* 1981;141:1599-1603.
  167. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., et al.: Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:517-23.
  168. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: Characteristics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2004;42:3942-9.
  169. Waites K.B.: Laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. S.E. Sharp, ASM Press, Washington D.C. 2006.
-





## OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO

### 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].

### 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  $\geq 3$  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 miesiąca życia i zmniejsza się z wiekiem [7]. Zakażenia spowodowane przez wirusy RS, corona- 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 flory bakteryjnej kolonizującej tę okolicę, 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 miesiąca życia 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 kilkunastu procentach przypadków [12, 19-21]. Chociaż 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.

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 (rozszczy 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 przebytych 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].

### 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  $\geq 2$  r. ż. wobec 36% przez dzieci  $\leq 2$  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 nastręczać szereg trudności technicznych wynikających z utrudnionej współpracy z małym dzieckiem, często zalegającym woszczkiem, 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 tzw. *red ear*, pogrubiała, nieprzezierna, przekrwiona, a z czasem uwypuklona przez gromadzącą się wydzielinę ropną. W późniejszym okresie przekrwienie może być mniejsze, ale zwiększa się uwypuklenie błony i widoczna jest przeświecająca żółtawa, wydzielina ropna. Największy wskaźnik wiarygodności w rozpoznawaniu OZUŚ stwierdza się w przypadku obecności uwypuklenia, utraty przezierności i upośledzenia ruchomości błony bębenkowej [41, 44, 50-52]. Stwierdzono wyraźną korelację pomiędzy uwypukleniem 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. Lekkie zaczerwienienie błony bębenkowej może występować u niemowląt na skutek płaczu i powinno być różnicowane z zapaleniem ucha. Przy perforacji błony bębenkowej dochodzi do wycieku wydzieliny, początkowo ropno-krwistej, a następnie ropnej. W otoskopii objawia się to jako zalegająca w przewodzie słuchowym, niekiedy tętniąca, wydzielina.

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) oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian (zaczerwienienie, uwypuklenie) wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].**

### Leczenie

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

## 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.

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 zakażenie bakteryjne. Stanowi to uzasadnienie strategii „czujnej obserwacji” (ang. *watchful waiting*) stanu ogólnego, kształtowania się dolegliwości bólowych, 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 2010 [40, 41].

Ze względu na dużą różnicę między dawką terapeutyczną a toksyczną i jednoczesną skuteczność przeciwbólową oraz przeciwgorączkową paracetamol w dawce 12-15 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, powinny być podawane już od początku jako leki pierwszorzutowe [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 obydwoma 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.

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 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, maksymalnie 300 mg/dobę [54, 55].

Postuluje się ostatnio, że w szczególnie nasilonym bólu doraźne i jednoczesowe 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. Stanowić to może alternatywę do zastosowania leków II szczebla drabiny przeciwbólowej, czyli opioidów [64, 65, 66].

W łagodzeniu bólu ucha stosowane są również leki miejscowo działające w postaci kropli do uszu, zawierające środki anestetyczne lub wyciągi z ziół, jednakże dane odnośnie ich skuteczności są niewystarczające aby takie postępowanie zalecać [67].

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 kombinację ibuprofenu z paracetamolem [BII].**  
**W szczególnie nasilonym bólu można do analgetyku dodać słaby opioid [AII].**  
**Brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych, a także leków obkurczających naczynia i antyhistaminowych, jak również sterydów [DIII].**

## 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., ale po 4-7 dniach zwiększa odsetek wyleczonych o 9% (79% v 70%), nie wpływa również 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 ampicyliną/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.

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 bębenkowej [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 bębenkowej) 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 bębenkowa 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 miesięcy życia, 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 roku życia 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 godzin 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 ( $MIC \leq 0,12$  mg/ml), w 70% pneumokoki o obniżonej wrażliwości ( $MIC \leq 1,0$  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 80-90 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 konieczność stosowania coraz większych dawek amoksycyliny wynika z gwałtownego wzrostu częstości występowania pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (z 15% do 30%) i to przede wszystkim szczepów z wysokim MIC dla tego antybiotyku [92]. Wymusza to stosowanie dawek amoksycyliny wynoszących u dzieci do 12 r. ż. 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godz., a u dzieci starszych i u dorosłych 1 500-2 000 mg co 12 godz., tak aby uzyskać aktywność w stosunku do pneumokoków o  $MIC \leq 4$  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 znamiennie 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 godzin;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin.

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

#### 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. Skuteczne makrolidy w leczeniu OZUŚ to klarytromycyna oraz być może azytromycyna w jednej mega dawce, 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 10mg/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, przyczyną 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-laktamzy, 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 ubocznych [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 parenteralnie 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 3 dni [AII].

### Piśmiennictwo

1. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al.: The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131(3):e964-99.
2. Teele D., Klein J., Rosner B.: Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in great area Boston: a prospective kohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
3. Casselbrant M.L., Mandel E.M.: Epidemiology w Evidence based otitis media red. Rosenfeld RM, Bluestone CD 2003, BC Decker Inc Hamilton. London.
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 Aug;142(8):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(1):68-75.
6. Alho O-P.: How common is recurrent acute otitis media? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;Suppl.529:8-10.
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(6):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(6): 815-823.
9. Kalu S.U., Ataya R.S., McCormick D.P. et al.: Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(2):95-99.
10. Nokso-Koivisto J., Marom T., Chonmaitree T.: Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr* 2015;27(1):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(4):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(11):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(9):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(2 Pt 1):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(11):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(4): 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(6):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(2): 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(8):741-745.
21. Kilpi T., Herva E., Kaijalainen 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(7):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(11):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(5):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(3):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(10):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(2):116-26.
34. Hoberman A., Ruohola A., Shaikh N. et al. Acute otitis media in children younger than 2 years. *JAMA Pediatr* 2013;167(12):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(2):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(7231):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(2):128-32.
39. Rovers M.M.: The burden of otitis media. *Vaccine* 2008;26 Suppl 7:G2-4.
40. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113(5):1451-65.
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(5):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(12):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(1):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(1):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(10):1137-42.
50. Pelton S.I.: Otoscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:540-3.
51. Karma P., Penttilä M., Siplia M., et al.: Otoscopic 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.: Otoscopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10):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(3):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(9):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., Matthew 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., Gibbs 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(Suppl. 2):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., Klugmman 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(19):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(8):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(7):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(12):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. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waśko I. et al.: Resistance pattern of selected respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:377-8.
  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., Emparanza P., Schwartz R.H. et al.: A randomised multicenter double blind double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153-61.
  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(Suppl. 3):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 clavulante 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(Suppl. 9):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*. *Pediatr 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;47:3179-86.





## OSTRE ZAPALENIE BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH

### 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]. 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 zwężenie 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 surowiczo-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 dzielą je na:

- przeziębienie lub ostre wirusowe zapalenie nosa i zatok przynosowych, w którym objawy ustępują samoistnie i trwają nie dłużej niż 10 dni,
- ostre powirusowe zapalenie nosa i zatok przynosowych, w którym objawy utrzymują się dłużej niż 10 dni, lub nasilają po 5 dniach trwania,
- bakteryjne OZNZ 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. 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 pochoptemu rozpoznawaniu bakteryjnego OZNZ i niepotrzebnej antybiotykoterapii [1].

### 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 flory 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 flory beztlenowej [1]. Flora beztlenowa nie odgrywa

istotnej roli w OZNZ poza stosunkowo rzadkimi sytuacjami gdy zakażenie jest zębopochodne. Obecność flory 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”.

### 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 zatok obocznych 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 2012 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 wyciekem 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 uszkadzają 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 2012 odsetek OZNZ, które ewoluują w kierunku zakażenia bakteryjnego nie przekracza 2% , ale w kraju takim jak Polska w którym nadal szczepienia przeciw pneumokokom nie wchodzą w refundowany PSO i i odsetek zaszczepionych nie przekracza 20% odsetek ten jest zapewne większy [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].

### 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 2012. 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. Czułość i swoistość objawów w rozpoznawaniu ostrego zapalenia jam nosowych i zatok u pacjentów z wydzieliną w nosie [13]**

Objaw	Czułość	Swoistość
Ból zębów szczękowych	18%	93%
Bolesne żucie	13%	84%
Tkliwość zatok	48%	65%
Oslabienie 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 2012 [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 ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), 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:

- 1) gdy objawy utrzymują się  $\geq 10$  dni bez poprawy,
- 2) gdy przez przynajmniej 3-4 dni od początku choroby utrzymują się ciężkie objawy (gorączka  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , ropny wyciek z nosa i ból twarzy),
- 3) 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 ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), podwyższone OB/CRP,
- nasilenie się objawów po początkowym łagodniejszym okresie choroby [BII].

#### 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].**

### Leczenie

#### 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 iprapprium, 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 12 „Zasady leczenia objawowego”. 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. Antyhistaminiki szczególnie starszej generacji takie jak dimentydyna, klemastyna, hydroksyzyna, prometażyna poprzez działanie antycholinergiczne zmniejszają wydzielanie i spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła i wynikający z tego kaszel. Sedatywne działanie tych leków szczególnie przed nocą też wydaje się korzystne, a jednocześnie w kombinacji z pseudoefedryną łagodzić może jej resztkowe działanie ekscytujące.

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% po placebo. 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 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 „spływowego” 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 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 2012 cytuje 8 prac z randomizacją i grupą kontrolną w których sprawdzano różne produkty roślinne. Różnorodność tych produktów nie pozwala na wiarygodną metaanalizę.

Najbardziej przekonująco wypadły badania z zastosowaniem pelargonii i myrtolu jednak nie tyle aby znalazły się w zaleceniach. Jednak najlepiej z punktu widzenia farmakodynamiki a nawet działania klinicznego przebadano znaną i często stosowaną w postaci kropli lub tabletek mieszaninę ziół: korzenia goryczki (*Radix gentianae*), kwiat perwiosnka z kielichem (*Primulae flos cum calycibus*), ziele szczawiu (*Rumicisherba*), kwiat bzu czarnego (*Sambucci flos*), ziele 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 antybiotyko- i sterydoterapii.

Pokuszono się nawet na badanie kliniczne. U 160 pacjentów dorosłych z bakteryjnym zapaleniem zatok zastosowano antybiotyk i sterydy. Wykazano, że dodanie do antybiotyku i sterydów 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 2012 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 roku życia [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 następujących badaniach:

- metaanaliza Cochrane oparta na 4 badaniach kontrolowanych z randomizacją, objęła łącznie 1 943 chorych, zarówno dorosłych, jak i dzieci. GKS podawano donosowo przez 15-21 dni. Ustąpienie objawów lub wyraźną poprawę stwierdzono u 66,4% pacjentów w grupie placebo i u 73% pacjentów leczonych GKS. Wykazano istotną statystycznie przewagę mometazonu podawanego w dawce dobowej 400 µg nad dawką 200 µg. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na przydatność stosowania steroidów donosowych w terapii OZNZ [35],
- metaanaliza oparta na 6 badaniach (1 monoterapia, 5 w połączeniu z antybiotykiem) obejmująca 2 495 chorych wykazała niewielki, ale istotny statystycznie wpływ na ustępowanie bądź zmniejszanie się objawów OZNZ po 14-21 dniach od rozpoczęcia terapii. W największym stopniu dotyczyło to upośledzenia drożności nosa i bólu/rozpierzania w obrębie twarzy [36],
- badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą objęło 240 dorosłych z OZNZ, którym podawano budesonid w dawce 200 µg na dobę do każdego z nozdrzy, z lub bez amoksycyliny. Nie wykazano przewagi steroidów donosowych nad placebo w ustępowaniu objawów zakażenia [37],



- opracowanie o charakterze metaanalizy obejmujące 8 badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazało umiarkowanie korzystny wpływ steroidów donosowych na objawy OZNZ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z antybiotykoterapią [37]. Ostatnie badanie o charakterze systematycznego przeglądu 40 badań w ciągu 17 lat potwierdziło korzystny wpływ mometazonu w zakażeniach górnych dróg oddechowych, w tym w różnych fazach OZNZ [38].

### 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].**

### Antybiotykoterapia

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

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

- metaanaliza 27 badań u dorosłych, dotycząca porównania amoksycyliny z placebo i z antybiotykami o szerszym spektrum działania, wykazała samoistne wyleczenie u 69% chorych; antybiotyk zmniejszał o ok. 50% ryzyko nieuzyskania wyleczenia; nie wykazano przewagi antybiotyków o szerszym spektrum działania nad amoksycyliną [39],
- przegląd 6 badań porównujących leczenie OZNZ antybiotykiem z placebo wykazał umiarkowaną przewagę antybiotykoterapii (90 vs 80%); nie wykazano przewagi któregośkolwiek z antybiotyków [40],
- metaanaliza 13 badań u dorosłych wykazała poprawę u 73% nieleczonych antybiotykami powyżej 7 dnia od początku choroby; antybiotyk zwiększał szansę na wyleczenie lub poprawę o ok. 14%, a różnica w stosunku do placebo zauważalna była jedynie między 7 a 12 dniem choroby, pozostając bez wpływu na pełne wyleczenie w 14-15 dniu choroby [41].

Wadą przedstawianych ocen antybiotykoterapii jest fakt, że zostały one oparte na badaniach, do których włączano głównie chorych z wirusowym OZNZ lub zapaleniem o lekkim przebiegu, co obecnie odpowiadałoby powirusowemu OZNZ [40, 42]. Badania kwalifikujące chorych na podstawie badań obrazowych, bakteriologicznych lub zespołu objawów uściślających rozpoznanie wykazują 34% przewagę antybiotyku nad placebo, natomiast badania włączające chorych jedynie na podstawie objawów klinicznych 5% [43].

Badanie z randomizacją Garbutta i wsp. [44], porównujące antybiotyk z placebo u dzieci, u których czas objawów przekraczał 10 dni, przy wyłączeniu chorych z objawami ciężkiego zakażenia nie wykazało przewagi antybiotyku (amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem) nad placebo. Natomiast badanie Wald i wsp. [45], w którym ponad połowa dzieci miała ciężkie objawy OZNZ wykazało, że prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia było istotnie niższe przy zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym versus placebo (14% v. 68%).

### Rekomendacja 4

**Stosowanie antybiotyku jest zalecane jedynie w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [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].

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 również 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 10 dni [39, 44, 45].

## 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].

### 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 przeciwpneumokokowych (moksyflokscyna i lewofloksacyna). 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 1500-2000 mg co 12 godz. przez 10 dni, a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosiła 70-90 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 przeciwpneumokokowe. 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 (jedenorazowo 2 g) [69].

### 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 70-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BIII];
  - w 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., Lund V., Mullol J. et al.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol* 2012;50(Suppl.23):1-136.
2. Samoliński B., Gotlib T., Pietruszewska W. et al.: Postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych w praktyce lekarza rodzinnego. Stanowisko 4 Towarzystw (StanForT) (na podstawie EPOS 2012). *Alergologia Polska – Polish Journal of Alergology* 2014;1:87-93.
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 fort he 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.

- 
25. 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.
  26. Gwaltney J., Philips C., Miller R., et al.: Computed tomography study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
  27. Glasier C., Ascher D., Williams K.: Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 1986;7:861-4.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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
  31. Bolster DC.: Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):238-249.
  32. De Bruyne P.: Are antihistamines effective in children? A dreeviewe of the evidence. *Arch Dis child* DOI:10 1136/22 JUNE 2016.
  33. Runkle K.: Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *PediatrChild Health*: 2016; 21(3): 143-4.
  34. 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
  35. Zalmanovici A., Yaphe J.: Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005149.
  36. 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.
  37. Williamson I., Rumsby K., Bengt S.: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
  38. 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
  39. Ferranti S., Ioannidis J., Lau J., et al.: Are amoxicillin and foliate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998;317:632-7.
  40. 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
  41. Rosenfeld R., Singer M., Jones S.: Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(Suppl. 3):S32-S45.
  42. 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.
  43. DeMuri G.P., Wald E.R.: Acute sinusitis: clinical manifestations and treatment approaches. *Pediatric Ann* 2010;39:34-40.
  44. Garbutt J., Goldstein M., Gellman E., et al.: A randomized placebo-controlled trail of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001;107:619-625.
  45. 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
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
-

- 
49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *Ear Nose Throat J* 1997;76(Suppl. 12):1-22.
  58. 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
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. Hoberman A., Dagan R., Leibowitz 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.
  69. 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(2):194-200.
-

## 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.

### Epidemiologia

Około 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 około 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 para grypy, stąd możliwe są ponowne zachorowania nawet na ten sam typ wirusa.

### 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 oraz wirusy grypy. Nie można również zapominać o odrze, która razem z wirusem grypy A odpowiada za ciężki przebieg choroby [5].

### 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].

### 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 krupu

	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
<b>Zachowanie</b>	normalne	niepokój	znaczny niepokój lub letarg
<b>Stridor</b>	w czasie płaczu lub niepokoju	stały	stały
<b>Częstość oddechów</b>	norma	↑	↑↑ lub ↓
<b>Zaciąganie międzyżebry</b>	+/-	+	++
<b>O<sub>2</sub></b>	-	-	wymaga tlenoterapii

### Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: ostre zapalenie nagłośni (w dobie masowych szczepień przeciwko Hib zjawisko niezwykle 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.

### 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.

### Leczenie

Podstawę leczenia podgłośniowego zapalenia krtani stanowią glikokortykosteroidy systemowe, 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 krupu 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 krupu. 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 zawiesinie. 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. enkortonu/enkortolonu, 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).

Lekarz prowadzący chorego z krupem powinien zwracać szczególną uwagę na objawy niepożądane związane z podawaniem GKS, przede wszystkim u dzieci chorych na cukrzycę, po kontakcie z ospą wietrzną i z towarzyszącym zakażeniem bakteryjnym.

**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% NaCl.

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 krupu i saturacją  $O_2 < 90\text{--}92\%$ .

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 nadgotowanej wody niesie ze sobą ryzyko oparzeń skóry i dróg oddechowych.

W leczeniu krupu nie mają zastosowania leki uspokajające, wykrztuśne, odtykające ani przeciwkaszlowe [16, 17].

**Zupełnie nieuzasadnione, z uwagi na etiologię zapalenia jest stosowanie antybiotykoterapii!**

Podsumowaniem terapii krupu 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**

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

### 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:**

- 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 współistniejące,
- 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 krup jest:**

- doustna lub domięśniowa jednorazowa podaż deksametazonu w dawce 0,15 – 0,6 mg/kg m.c. (maks. 8 mg) [AI],
  - alternatywą jest jednorazowa dawka 2 mg budesonidu 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 m.c. (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(2):153-9.
2. Knutson D, Aring A. Viral Croup. *Am Fam Physician.* 2004;69(3):535-540.
3. Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(5):421-9.
4. Rosekrans JA. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1102-7.
5. Zoorob R, Sidani M, Murray J. Croup: An Overview. *Am Fam Physician.* 2011;83(9):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 Feb;19(1):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 Aug;22(8):541-4.
9. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, et al.: Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* (1)2011 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 Apr;68(4):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 May;49(5):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.
-

## OSTRE ZAPALENIE OSKRZELI U DZIECI I DOROSŁYCH ORAZ OSKRZELIKÓW U NIEMOWLĄT

### Definicja

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

Ostre zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*) to ostry proces zapalny w obrębie oskrzelików u niemowlęcia lub dziecka które nie ukończyło 2 lat życia, poprzedzony infekcją wirusową górnych dróg oddechowych, a przebiegający z pierwszym w życiu epizodem duszności wydechowej [4, 5] oraz obecnością rżeń i / lub świstów [6, 7].

### Epidemiologia

Szczyt zachorowań na OZO przypada na dzieci do ukończenia 2 roku życia (często z obturacją oskrzeli), kolejne nasilenie zapadalności ma miejsce w wieku szkolnym [8]. Co najmniej jeden epizod zapalenia oskrzeli występuje u 1/5 - 1/3 ogółu dzieci pomiędzy 9 a 15 rokiem życia [9]. Z wiekiem zapadalność na OZO maleje, ale każdego roku choruje ok. 5% dorosłej populacji, głównie w miesiącach zimowych i jesiennych [10].

Na *bronchiolitis* chorują głównie niemowlęta (specyfika układu odpornościowego oraz rozmiarów dróg oddechowych). W większości krajów określenie *bronchiolitis* jest stosowane w odniesieniu do dzieci w wieku poniżej 1 roku, choć w niektórych krajach (np. USA) do dzieci poniżej 2 lat życia [6, 11, 12, 13]. Epidemiologia *bronchiolitis* jest związana z rozpowszechnieniem głównie wirusa RS, ale także innych wirusów oddechowych (np. paragrypy, grypy, metapneumowirusów, rinowirusów), a szczyt zachorowań przypada na późną jesień i wczesną wiosnę [9, 14-17]. Do 2 roku życia 90% dzieci ulega zakażeniu wirusem RS, z czego prawie połowa ma objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych [18 - 20].

Okolo 1-3% dzieci chorych na *bronchiolitis* wymaga leczenia w szpitalu, a zakażenie to jest najczęstszym powodem hospitalizacji u dzieci w pierwszym półroczu życia [13] i jest przyczyną ok. 17-20% wszystkich hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym [21].

### Etiologia

Przyczyną OZO, w szczególności u dzieci, są RS i wirusy grypy, ale także adenowirusy, wirusy paragrypy, metapneumowirusy, a nawet rinowirusy, torujące drogę innym wirusom [10, 14, 15]. Ostre zapalenie oskrzeli może być także spowodowane zakażeniem drobnoustrojami atypowymi, takimi jak *Chlamydomphila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, są one jednak przyczyną nie więcej niż 1% przypadków OZO przebiegających z kaszlem trwającym dłużej niż 5 dni [22, 23]. Przyczyną OZO z przewlekającym się kaszlem może być krztusiec. Może on wystąpić u dorosłego, który był szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień do 2 r. ż. i u każdego dziecka, które z różnych powodów miało odłożone lub niekompletne szczepienia przeciwko krztuścowi [2, 3, 24]. W szczepionej populacji dorosłych krztusiec jest przyczyną OZO z kaszlem trwającym dłużej niż 3 tygodnie u 6-20% chorych [25, 26]. Nie ma dowodów na to, że OZO i *bronchiolitis* może być powodowane przez drobnoustroje, takie jak *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, a ich wyhodowanie u chorych na te choroby z reguły oznacza jedynie kolonizację [27].

*Bronchiolitis* wywołuje przede wszystkim RSV (50-80% zakażeń) oraz ludzki metapneumowirus, szczególnie u niemowląt do 6 miesiąca życia, a później ważną rolę odgrywają bokawirusy, rinowirusy, wirusy paragrypy, koronawirusy [10, 14-17, 28]. Wirusy grypy rzadko wywołują zapalenie oskrzelików [29, 30]. Zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu. W dwóch badaniach prowadzonych w grupie dzieci z zakażeniem RSV leczonych w szpitalu, zakażenie bakteryjne stwierdzono

u 2% [31, 32] i u 2,2% dzieci hospitalizowanych z rozpoznaniem *bronchiolitis* [33]. Najczęściej stwierdzanym zakażeniem bakteryjnym towarzyszącym *bronchiolitis* jest ostre zapalenie ucha środkowego [34].

### Objawy kliniczne i rozpoznanie

Głównym objawem OZO jest kaszel - początkowo suchy, pochodzenie oskrzelowego wynikający z podrażnienia receptorów w śluzówce oskrzeli i oskrzelików. Niekiedy łączy się z bólem, odczuwanym w rzucie tchawicy lub w klatce piersiowej, a odczuwanym na szczycie wdechu [8], co może utrudniać oddychanie. U części dzieci kaszel prowadzi do wymiotów, a także niekiedy popuszczania moczu i gazów. Nocny kaszel może zaburzać sen.

Stopniowo w wyniku stymulowania nadprodukcji mucyn przez mediatory zapalenia kaszel staje się produktywny (wilgotny) z odkrztuszaniem wydzieliny. Kaszlowi mogą towarzyszyć objawy osłuchowe, takie jak furczenia, świsty lub grube rzężenia [1, 2, 3].

Kaszel (z odkrztuszaniem śluzowej lub śluzowo-ropnej wydzieliny) trwający nie dłużej niż 3 tygodnie przez długi okres czasu stanowił kryterium kliniczne wystarczające do rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli [1, 2, 3]. Jednakże przyjmowane kryterium trwania objawów nie dłużej niż 3 tygodnie podlega aktualnie rewizji, gdyż u 2672 chorych na OZO wykazano, że u prawie 66% z nich kaszel utrzymywał się powyżej 15 dni, u 46% powyżej 20 dni, a średni czas trwania kaszlu wynosił aż 24 dni [26]. Po dokonaniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa stwierdzono, że u 90% dzieci z infekcją układu oddechowego kaszel ustępuje przed upływem 25 dni [35]. Przedłużający się po OZO nieproduktywny kaszel często spowodowany jest zwiększoną wrażliwością odruchu kaszlu, co nie jest wyrazem utrzymującego się zakażenia, lecz powolnej regeneracji uszkodzonych przez drobnoustroje struktur. Nieswoiste bodźce, takie jak zimne, ciepłe, wilgotne lub zanieczyszczone powietrze powodują napady suchego kaszlu. Poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli stopniowo ustępuje, ale może być stwierdzana nawet przez kilka miesięcy.

U dzieci w wieku poniżej 2 lat (rzadziej w wieku 3 – 5 lat) utrzymywanie się produktywnego kaszlu, nie wykazującego tendencji malejących, a trwającego powyżej 4 tyg. od początku ostrej infekcji może świadczyć o nadkażeniu bakteryjnym (tzw. przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli, PBZO, ang. *persistent bacterial bronchitis*, PBB). Z treści oskrzelowej izolowano najczęściej *H. influenzae* (szczepy bezotoczkowe), *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Uważa się, że przedłużający się bakteryjny stan zapalny śluzówki oskrzeli, który nie wykazuje tendencji do samoograniczania, może w efekcie ostatecznym doprowadzić do rozwoju rozstrzeni oskrzeli [36-38], stąd określany bywa jako stan przedrozstrzeniowy (*pre-bronchiectasis*).

W diagnostyce różnicowej OZO należy brać pod uwagę przeziębienie, zapalenie płuc, zaostrzenie astmy lub przewlekłe zapalenie oskrzeli, a u dzieci także wady układu oddechowego, schorzenia wrodzone czy aspirację ciała obcego. Ponieważ kaszel występuje również u zdecydowanej większości chorych na przeziębienie, różnicowanie tych chorób w początkowym okresie jest dość trudne [39], nie tylko u dzieci. W grupie dorosłych pacjentów, u których lekarze rodzinni na podstawie kryteriów klinicznych rozpoznawali ostre zapalenie oskrzeli trwające dłużej niż 2 tygodnie, aż 37% chorowało na astmę [40]. Do najważniejszych czynników wskazujących na astmę i różnicujących z OZO należały: płeć żeńska, aktualnie stwierdzone świsty (iloraz szans - OR = 4,0), wystąpienie w ciągu ostatniego roku objawów wywołanych przez alergen (OR = 5,2), albo napadu duszności (OR = 3,2). W badaniu prospektywnym u 138 chorych na OZO u 1/3 z nich po okresie 3 lat wykazano objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli lub astmy [41].

W różnicowaniu OZO z zapaleniem płuc za najważniejsze uważa się niestwierdzenie takich objawów jak: tachykardia >100/min (dorośli), *tachypnoe* >24/min (dorośli), temperatura ciała >38°C, splątanie, ogniskowe zmiany osłuchowe [42]. Niestwierdzenie tych objawów zwalnia lekarza, w większości przypadków, od dalszej diagnostyki i pozwala rozpoznać OZO,

ale w przypadkach wątpliwych należy zawsze skontrolować chorego po upływie 24 h lub wykonać zdjęcie rtg klatki piersiowej. Pojawienie się ropnej płwociny nie jest równoznaczne z nadkażeniem bakteryjnym, jak również nie wskazuje na zapalenie płuc [43].

U 30 - 40% dzieci które przebyły *bronchiolitis* w przebiegu kolejnych infekcji wirusowych układu oddechowego dochodzi do nawrotów klinicznie uchwytnej obturacji oskrzeli [11]. W odniesieniu do dzieci, u których powtarzają się nawroty obturacji oskrzeli w przebiegu infekcji wirusowych układu oddechowego, a które nie mają objawów pomiędzy infekcjami, w piśmiennictwie zachodnim stosowane jest określenie *episodic viral wheeze* [44], rzadziej inne (np. *post – bronchiolitis wheeze*, *wheezy bronchitis*, *wheezy child*, *preschool wheezing*, *reactive airway disease*, *happy wheezer*). W Polsce najczęściej używane jest określenie „obturacyjne zapalenie oskrzeli” (ew. „spastyczne” lub „astmatyczne” – w tym również do pierwszego epizodu, określanego w innych krajach mianem zapalenia oskrzelików), co utrudnia porównania z danymi zachodnimi. U dzieci z nawrotami obturacji przyinfekcyjnej konieczne jest różnicowanie z zaostrzeniami astmy. Główne elementy ryzyka astmy to stwierdzanie epizodów obturacji oskrzeli pomiędzy infekcjami i obciążenie atopią (osobniczą lub w rodzinie dziecka), ale kluczowe jest zaobserwowanie przez lekarza zmniejszenia obturacji oskrzeli po podaniu leku beta-mimetyku (odwracalności), ewentualnie wykazanie poprawy po leczeniu przeciwzapalnym [45].

## Grypa

Ryzyko zakażenia wirusem grypy w kontakcie domowym waha się w przedziale 20-40%, a do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej lub bezpośredniego kontaktu z wydzieliną z dróg oddechowych osoby chorej [46-49]. Chory na grypę powinien być poddany izolacji kropelkowej w środowisku szpitalnym oraz w otoczeniu osób szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy [50, 51].

Okres inkubacji grypy wynosi 1-4 dni, a okres zakaźności waha się od 1 doby przed wystąpieniem objawów do ok. 5-10 dni od ich początku i wyraźnie ulega zmniejszeniu począwszy od 3 dnia trwania choroby [52-54]. Okres zakaźności u małych dzieci może ulec wydłużeniu do ponad 10 dni, a u osób z niedoborami odporności do kilku tygodni [55, 56]. Szczyt nasilenia objawów przypada na 2-3 dobę od ich początku, objawy ogólne ustępują z reguły między 3 a 6 dniem choroby, a objawy oddechowe między 5-10 dniem [54]. U małych dzieci objawom zakażenia wirusem grypy może towarzyszyć zapalenie ucha środkowego i wymioty [57]. W niektórych przypadkach grypa może przebiegać pod postacią zapalenia płuc, w szczególności u osób starszych oraz z niewydolnością układu krążenia. Obraz kliniczny grypowego zapalenia płuc nie różni się od zakażenia bakteryjnego (wyjątkiem jest niewystępowanie leukocytozy) [58, 59].

Wykazano, że u chorych na grypowe zapalenie płuc obraz radiologiczny najczęściej ma postać obustronnego rozsianego zapalenia pęcherzykowo-śródmiaższowego (52%) lub płatowego zagęszczenia (35%) [60]. Zakażenie wirusem grypy powikłane zapaleniem płuc może mieć ciężki przebieg i wymagać leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej [61].

Zakażenie wirusem grypy może mieć ciężki przebieg u małych dzieci, osób starszych oraz chorujących na przewlekłe schorzenia układu krążenia. W okresie sezonowego występowania grypy pojawienie się ostrych objawów zakażenia dróg oddechowych z kaszlem i wysoką gorączką cechuje się ponad 70% pozytywną wartością predykcyjną w rozpoznawaniu grypy [62]. Wykazano około 75% pozytywną wartość predykcyjną dla obrazu klinicznego w rozpoznaniu grypy, gdy w okresie epidemicznych zachorowań stwierdzany jest ostry epizod gorączki, kaszel, ból głowy u chorego, który nie był wcześniej szczepiony na grypę [63]. Okres zwiększonej zachorowalności na grypę trwa w Polsce od stycznia do kwietnia [64].

U osób starszych pozytywna wartość predykcyjna przedstawionego wyżej obrazu klinicznego wynosi jedynie 30% i u tych chorych rzadziej występują objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, a dominować może jedynie wysoka gorączka lub zaburzenia świadomości [65]. Podobnie u pacjentów, u których dochodzi do zachorowania na grypę w szpitalu, czułość

kombinacji objawów w rozpoznawaniu grypy jest bardzo niska i nie przekracza 40% [66]. Diagnostyka różnicowa grypy z przeziębieniem przedstawia tabela I [67-69].

Tabela I. Różnicowanie między przeziębieniem i gripą na podstawie obrazu klinicznego [67-69]

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

### Rekomendacja 1

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

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

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

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

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

### Zapalenie oskrzelików

Ostre zapalenie oskrzelików to schorzenie rozpoznawane głównie u niemowląt (ew. dzieci które nie ukończyły 2 lat życia), z zakażeniem dróg oddechowych, u których po raz pierwszy w życiu pojawił się epizod świstów [70]. Jest poprzedzane wirusową infekcją górnych dróg oddechowych (wodnisty katar, obturacja przewodów nosowych, ew. podwyższona temperatura ciała). Stopniowo nasila się kaszel, a po 2 – 4 dniach infekcji pojawia się pierwszy w życiu epizod duszności wydechowej. W badaniu przedmiotowym stwierdza się świszczący wydech, tachypnoe (powyżej 50/min do 3 m. ż., powyżej 40/min do 6 m. ż. i powyżej 30/min u dzieci powyżej 6 m-ca ż.), wzmożony wysiłek oddechowy w postaci wciągania międzyżebry, stękanie i poruszanie skrzydełkami nosa. Osłuchowo słyszalne jest wydłużenie fazy wydechowej, świsty, furczenia, a czasem także zmiany trudne do odróżnienia od trzeszczeń, dawniej określane jako drobne rżenia. Objawom tym może towarzyszyć gorączka. [6, 7]. U części dzieci (zwłaszcza wcześniaków) mogą występować bezdech. Badania laboratoryjne nie są niezbędne dla ustalenia rozpoznania.

Ostre zapalenie oskrzelików najczęściej bywa wywołane przez RSV, który jest dominującą przyczyną *bronchiolitis* do 6 m. ż., ale objawy kliniczne są takie same jak przy zakażeniu wywołanym przez inne wirusy (np. metapneumowirusy czy rinowirusy) [9, 10, 14, 15].

Objawy kliniczne wskazujące na ciężki przebieg zapalenia oskrzelików u dziecka i konieczność hospitalizacji to przede wszystkim pobudzenie oraz epizody bezdechu będące oznakami niedotlenienia [71, 72]. Przyspieszenie oddechu powyżej 60/min, wciąganie podżebrzy, niedotlenienie ( $SpO_2 < 92\%$ ), wiek poniżej 6 m. ż., a szczególnie poniżej 3 m. ż., jak również trudności w karmieniu i pojeniu dziecka są uznanymi czynnikami zagrażającej niewydolności oddechowej [71, 73]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka, które mogą wpływać na decyzję o hospitalizacji są współistniejące choroby, np. dysplazja oskrzelowo-płucna, wady serca, mukowiscydoza a także wcześniactwo poniżej 32 tygodnia życia i złe warunki ekonomiczne rodziny [73, 74].

Objawy *bronchiolitis* utrzymują się średnio przez 12 dni, jednakże po 21 dniach nadal stwierdzane są u 18% chorych, a u 10% mogą utrzymywać się przez 4 tygodnie [75].

Częstość hospitalizacji dzieci chorych na *bronchiolitis* przyjmowanych do oddziału ratunkowego jest bardzo zmienna (waha się w przedziale 25-37%) i zależy głównie od rodzaju szpitala i doświadczenia lekarza jak i stosowania pulsoksymetrii [76, 77]. W grupie chorych na *bronchiolitis* zgłaszających się do oddziału ratunkowego najlepszymi parametrami pozwalającymi na ocenę możliwości leczenia ambulatoryjnego jest liczba oddechów na minutę oraz saturacja hemoglobiny tlenem powyżej 94% i w mniejszym stopniu wiek powyżej 2 miesiąca życia oraz nieobserwowanie wciągania międzyżebry [78]. U około 3-9% dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* dochodzi do niewydolności oddechowej wymagającej intubacji i mechanicznej wentylacji, która występuje zdecydowanie częściej u dzieci z wrodzonymi wadami serca i przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego (17-25%), a także z niedoborami odporności (14%) [79]. Śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* jest bardzo mała i w jednym z badań wynosiła 5 zgonów na 6258 hospitalizowanych poniżej 2 roku życia [80], wzrastając do 4% u dzieci z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [81]. Średni czas hospitalizacji dzieci z *bronchiolitis* poniżej 2 roku życia wynosi 3,3 dni, a ryzyko ponownego przyjęcia w ciągu 1 miesiąca od wypisu ok. 4% [80, 82].

### Rekomendacja 2

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



### Badania dodatkowe

W OZO wykonywanie badań dodatkowych tj. rtg klatki piersiowej jest uzasadnione głównie wtedy, gdy rozpoznanie jest niepewne i konieczne jest różnicowanie z innymi chorobami, jak np. z zapaleniem płuc [42]. Wykonanie badań diagnostycznych w kierunku krztuśca, należy wykonać w przypadku kaszlu trwającego powyżej 3 tygodni [25].

W przypadku ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci niewymagających hospitalizacji, wykonywanie badań laboratoryjnych z reguły nie jest konieczne, gdyż nie ma to wpływu na przebieg kliniczny i rokowanie [6, 7, 83]. U dzieci chorych na *bronchiolitis*, przyjmowanych do szpitala, badania dodatkowe mają na celu wykluczenie innych schorzeń, takich jak np. zapalenie płuc, ocenę ciężkości zaburzeń oraz względy epidemiologiczne.

Badania krwi, takie jak leukocytoza czy białka ostrej fazy, nie pozwalają na różnicowanie zakażenia bakteryjnego od wirusowego [6, 7, 84].

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stosunkowo często widoczne są zmiany, takie jak cechy nadmiernego upowietrznienia płuc lub drobne ogniska niedodmy, jednakże na ogół nie pozwalają one zróżnicować *bronchiolitis* od innych przyczyn a wyniki badań obrazowych zwykle nie korelują z ciężkością przebiegu choroby [85, 86]. W jednym ze starszych badań stwierdzono istotnie częstsze występowanie obrazu odpowiadającego rozstrzeniom oskrzeli u dzieci z ciężkim *bronchiolitis* w stosunku do łagodnego przebiegu (21% vs. 2%) [87].

W badaniu oceniającym przydatność obrazu radiologicznego płuc u dzieci w wieku 2-23 miesiąca życia, które trafiły do oddziału ratunkowego z rozpoznaniem *bronchiolitis*, odchylenia inne niż wskazujące na zapalenie oskrzelików (kardiomegalia, zagęszczenia płatowe) stwierdzono tylko u 2 na 265 badanych [88]. Nie wykazano także wpływu wyniku badania radiologicznego na skuteczność leczenia i przebieg choroby, a równocześnie stwierdzono, że wykonywanie tego badania prowadzi do częstszego stosowania antybiotyków [89].

Ocena  $SpO_2$  za pomocą przezskórnej pulsoksymetrii jest badaniem, którego wynik w sposób znaczący wpływa na decyzje terapeutyczne w stosunku do dzieci przebywających w oddziale ratunkowym z powodu *bronchiolitis* [90]. Trudno jednoznacznie stwierdzić przy jakiej wartości saturacji należy dziecko hospitalizować i zastosować tlenoterapię. Najczęściej akceptowane dolne granice wartości  $SpO_2$  mieszczą się między 90% a 94% [91]. Badanie saturacji wspomaga ocenę ciężkości choroby i pozwala określić wskazania do hospitalizacji [74]. Prawdopodobnie powszechne stosowanie pulsoksymetrii było jedną z przyczyn, z powodu której częstość hospitalizacji dzieci z *bronchiolitis* wyraźnie wzrosła [74, 77]. Stosowanie przezskórnej pulsoksymetrii i określanie na podstawie wyników wysycenia hemoglobiny tlenem wskazań do wypisania dziecka chorego na *bronchiolitis* ze szpitala było powodem wydłużenia czasu hospitalizacji [92]. Oba te stwierdzenia nie są zarzutem w stosunku do pulsoksymetrii, a jedynie wskazują, że bez niej lekarze podejmują prawdopodobnie bardziej ryzykowne decyzje.

### Rekomendacja 3

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

Do badań wirusologicznych, które mogą być wykonywane u dzieci chorych na *bronchiolitis* należą szybkie testy na wykrywanie antygenu wirusowego, badania miana przeciwciał w surowicy, hodowle wirusów oraz badanie PCR. Szybkie wykrywanie antygenu RSV charakteryzuje się zarówno wysoką swoistością, jak i czułością (ok. 80-90%), która jest zależna od rodzaju badanego materiału (wyższa czułość dla aspiratu z nosogardła aniżeli dla wymazu) [93]. Nie określono wpływu identyfikacji RSV na rokowanie w *bronchiolitis* [71]. Wykazano jednak, że oznaczanie antygenu RSV może wpłynąć na zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków w tym zakażeniu [94, 95].

Identyfikacja pacjentów zakażonych RSV ma znaczenie epidemiologiczne i umożliwia ograniczenie przenoszenia zakażenia w środowisku szpitalnym, jeżeli wdrażane są właściwe procedury izolacji lub kohortacji kontaktowej [96].

Diagnostyka grypy opiera się na wykonywaniu wykrywaniu antygenu wirusa przy zastosowaniu szybkich testów immunofluorescencyjnych i immunoenzymatycznych, tradycyjnych hodowlach wirusowych oraz badaniach genetycznych przy zastosowaniu RT-PCR (odwrotnej transkryptazy i łańcuchowej reakcji polimeryzacji DNA). Istotne informacje o czułości, swoistości i metodyce wykonywania badań diagnostycznych grypy zawiera tabela II [97-100]. W porównaniu z tradycyjnymi hodowlami wirusa czułość szybkich testów wynosi 70-75% a swoistość 90-95%. Należy zaznaczyć, że czułość i swoistość testu jest silnie uzależniona od jego rodzaju (producenta), jakości materiału biologicznego i okresu choroby, w którym był pobrany oraz prawdopodobieństwa wystąpienia grypy, które wzrasta, gdy badanie jest dokonywane w okresie epidemicznym dla grypy u chorego z kilkoma objawami wskazującymi na zakażenie wirusem grypy.

Tabela II. **Charakterystyka badań stosowanych w diagnostyce grypy** [97-100]

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

<sup>1</sup> W porównaniu z hodowlą

<sup>2</sup> W porównaniu z kombinacją 3 testów: hodowla, PCR, serologia

<sup>3</sup> W porównaniu z kombinacją: PCR, hodowla, serologia

#### Rekomendacja 4

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

**W ostrym zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych ambulatoryjnie, rutynowe wykonywania badań radiologicznych, biochemicznych i mikrobiologicznych nie jest uzasadnione [DI].**

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

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

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

### Postępowanie lecznicze

Ze względu na samoograniczający się przebieg wirusowych zakażeń dolnych dróg oddechowych, najważniejsze jest podtrzymanie czynności życiowych (dbałość o prawidłowe nawodnienie, ew. stosowanie tlenoterapii). Inne formy leczenia mają ograniczone znaczenie.

#### 1. Leki przeciwkaszlowe i mukoaktywne

Ponieważ infekcja ma charakter samoograniczający się, stosowanie leków przeciwkaszlowych (zwłaszcza o działaniu centralnym, które nie były badane w zapaleniu oskrzeli) jest uzasadnione tylko w skrajnych przypadkach, np. u dzieci po zabiegach chirurgicznych czy mających przepuklinę. Jeśli kaszel utrudnia sen, można rozważyć podanie wieczorem pojedynczej dawki miodu (dzieci > 1 r. ż), lub zastosowanie olejków eterycznych [101, 102]. Warto również uwzględnić łagodzenie tzw. męczącego suchego kaszlu przez krótkotrwałe zastosowanie działającej obwodowo, a dzięki temu bezpieczniejszej, levodropropizyny. W zakażeniach dolnych dróg oddechowych potwierdzono zmniejszanie nasilenia kaszlu w szeregu prac porównujących jej aktywność do placebo lub do dekstrometorfanu, przeprowadzonych u dzieci [103] i dorosłych, otrzymała kategorię A w zaleceniach American College of Chest Physicians z 2006 r. [104].

W kaszlu produktywnym pomocnicze znaczenie może mieć podanie leków mukolitycznych. Spośród nich w ostrych zakażeniach najlepiej udokumentowana jest skuteczność erdosteiny, która w infekcjach dolnych dróg oddechowych prowadziła do szybszego ustępowania objawów, a u dzieci ją stosujących obserwowano niższe wartości wskaźników stanu zapalnego po zakończeniu leczenia [105]. Erdosteina uzyskała rekomendację A w zaleceniach American College of Chest Physicians do krótkotrwałego stosowania u chorych z zapaleniem oskrzeli celem ułatwienia oczyszczania oskrzeli [104]. W przeglądzie piśmiennictwa [106] uwzględniono 3 prace (łącznie 139 uczestników), w których wykazano o 63% mniejsze ryzyko utrzymywania się kaszlu w 6 – 7 dobie u dzieci w wieku powyżej 2 lat, w porównaniu do otrzymujących N<sub>2</sub>ACC lub karbocysteinę z powodu infekcji GDO ( $p=0,02$ ).

**Szczegółowe informacje dotyczące leczenia kaszlu znajdują się w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.**

#### 2. Antybiotykoterapia

W większości badań klinicznych oceniających efekty leczenia OZO nie wykazano na tyle istotnej przewagi antybiotyku nad placebo, aby zalecać ich stosowanie. W dwóch metaanalizach, które objęły tylko kontrolowane badania z randomizacją wykazano, że leczenie antybiotykiem w porównaniu z placebo nie wpływa na skrócenie czasu, w ciągu którego pacjent czuł się chory, a skraca jedynie o pół dnia czas trwania kaszlu oraz nieznacznie zwiększa ryzyko objawów niepożądanych [107, 108]. Leczenie zakażenia można rozważać, gdy czas trwania kaszlu przekracza 14 dni, gdy udokumentowano ekspozycję na krztusiec lub stwierdzana jest epidemia tej choroby [109]. W tych sytuacjach zlecenie antybiotyku powinno poprzedzać pobranie materiału na badanie mikrobiologiczne w kierunku *Bordetella pertussis* [109]. Warto zaznaczyć, że samo stosowanie antybiotyku w zakażeniu krztuścem nie wpływa na przebieg choroby, a jedynie ogranicza transmisję zakażenia, jeśli zostało wdrożone dostatecznie wcześnie (przed końcem 3 tyg. okresu kaszlu napadowego) [110, 111]. W leczeniu stosowane są makrolidy: erytromycyna (u dorosłych 1,2-1,6 g/dobę, u dzieci 40-50 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych co 6 godz. przez 14 dni), klarytromycyna (u dorosłych 2 x 500 mg, u dzieci 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych przez 7 dni), azytromycyna (u dorosłych w pierwszej dobie 1 x 500 mg i przez kolejne 4 dni 1 x 250 mg, a u dzieci w pierwszej dobie 10 mg/kg/dobę a następnie 5 mg/kg/dobę przez kolejne 4 dni) [109]. Brak jest danych wskazujących na skuteczność leczenia antybiotykami OZO powodowanego przez *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*.

U małych dzieci (< 5 lat) z produktywnym, przewlekającym się (> 4 tyg.) kaszlem, nie wykazującym tendencji malejących i po wykluczeniu innych przyczyn (tzn. po ustaleniu rozpoznania PBZO) można rozważyć podanie antybiotyku (amoksycylina z kwasem klawulonowym lub makrolid) przez 10 – 14 dni, ew. dłużej [112].

W ostrym zapaleniu oskrzelików nie wykazano przewagi antybiotyku nad placebo, choć autorzy przeglądu systematycznego zwracają uwagę na niejednorodność analizowanych 7 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział 824 chorych dzieci [113]. Mimo braku innych metaanaliz potwierdzających te wyniki, przeciwko stosowaniu antybiotyku przemawia bardzo rzadkie występowanie skojarzonego zakażenia wirusowego i bakteryjnego [31, 32]. Antybiotyk powinien być zarezerwowany dla dzieci z jednoznacznymi dowodami nadkażenia bakteryjnego [12], może być też uzasadniony u dzieci zaintubowanych i poddanych wentylacji zastępczej [6].

### Rekomendacja 5

**Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyku w ostrym zapaleniu oskrzeli lub oskrzelików [EI].**

**Przy kaszlu przedłużającym się powyżej 14 dni może być wskazane podawanie makrolidu, szczególnie w przypadku podejrzenia krztuśca [BIII].**

**U małych dzieci z kaszlem produktywnym utrzymującym się powyżej 4 tyg. bez tendencji malejących rozpoznajemy przewlekające się bakteryjne zapalenia oskrzeli i wtedy uzasadnione może być podanie antybiotyku (amoksycylina z kwasem klawulonowym lub makrolid) przez 10 – 14 dni [BII].**

## 3. Leczenie przeciwwirusowe

### Grypa

Leki o wykazanej skuteczności w leczeniu grypy to adamantany (amantadyna, rimantydyna) 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 [114-116]. Skuteczność amantadyny została wykazana w większej liczbie badań niż rimantydyny, oba leki charakteryzowały się istotnymi żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi, amantadyna powodowała częściej objawy niepożądane ze strony centralnego układu nerwowego. Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność tych leków w grypie przebiegającej u osób narażonych na powstanie powikłań. Problemem jest szybkie narastanie oporności podczas leczenia i z tego powodu jest ono skracane zwykle do 3-5 dni lub do 24-48 godzin od ustąpienia objawów [117]. W niektórych krajach wskutek szybkiego wzrostu oporności stosowanie tej grupy leków jest uwarunkowane wcześniejszym uzyskaniem lokalnych danych dotyczących lekowrażliwości wirusa [118]. W Polsce nie posiadamy wyników badań określających skuteczność *in vitro* amantadyny i rimantydyny 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 [119-120].

W dwóch metaanalizach oceniających skuteczność inhibitorów neuraminidazy u dorosłych głównie bez schorzeń towarzyszących wykazano [121, 122]:

- brak efektu profilaktycznego;
- istotną skuteczność, sięgającą 70-90%, profilaktyki poekspozycyjnej osób pozostających w kontakcie domowym z chorym na grypę;
- skrócenie czasu trwania objawów grypy o ok. 1 dzień.

W metaanalizie Cochrane oceniającej skuteczność inhibitorów neuraminidazy u dzieci bez schorzeń towarzyszących wykazano skrócenie czasu trwania objawów o 1,25 dnia i skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu powikłaniom grypy, w szczególności zapaleniu ucha środkowego [123].

Dane dotyczące skuteczności tych leków w leczeniu grypy w populacjach szczególnie narażonych na rozwój powikłań są ograniczone i pochodzą głównie z badań bez randomizacji. Dla oseltamiwiru wykazano w badaniu z podwójnie ślepą próbą zmniejszenie o 60% (z 1,7% na 0,7%) częstości hospitalizacji będącej następstwem zakażenia wirusem grypy zarówno u osób bez, jak i z chorobami towarzyszącymi [124].

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

- w badaniu retrospektywnym, kohortowym u 356 pacjentów z ciężką postacią grypy wymagających hospitalizacji wykazano skrócenie czasu pobytu w szpitalu z 6 do 4 dni, pod warunkiem, że lek był podany w ciągu 48 godz. od zachorowania [125];
- w badaniu prospektywnym kohortowym obejmującym 327 pacjentów w podeszłym wieku hospitalizowanych z powodu grypy, w większości z chorobami towarzyszącymi. W grupie leczonej oseltamiwirem stwierdzono: zmniejszenie śmiertelności z 10% do 3,9%, korzystny efekt występował również u osób, u których leczenie zastosowano później niż 48 godz. od zachorowania (głównie do 96 godz.) [126];
- w przeglądzie systematycznym 20 prac u 9623 pacjentów ocenionych krytycznie przez autorów, z których wynika sens stosowania oseltamiwiru profilaktycznie tylko u dorosłych nie stwierdzono wpływu na powikłania wymagające hospitalizacji. Stwierdzono natomiast skrócenie czasu objawowej grypy ale tylko u dorosłych [127].

### Rekomendacja 6

**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.

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

### Rekomendacja 7

**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.**

**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.

### Wirus RS

W metaanalizie obejmującej 12 badań u dzieci poniżej 6 miesiąca życia chorych na zakażenie dróg oddechowych spowodowane przez RSV wykazano, że leczenie ribawiryną skraca czas hospitalizacji i zmniejsza ryzyko nawrotu świstów [128]. Jednakże to korzystne działanie wykazano tylko w 3 z 12 badań objętych analizą i tym samym w stosunkowo małej populacji. W innej metaanalizie przeprowadzonej na 11 badaniach (łącznie obejmujących 320 dzieci) wykazano umiarkowany i zmienny wpływ ribawiryny na poprawę stanu klinicznego dziecka i nawrót świstów [129]. Brak jest aktualnie wyników badań u chorych predysponowanych do szczególnie ciężkiego przebiegu zakażenia, którzy potencjalnie mogliby najbardziej skorzystać z leczenia ribawiryną. Z racji wysokich kosztów leczenia, trudności podawania, ograniczonej skuteczności oraz potencjalnej toksyczności nie jest zalecana w rutynowym leczeniu uprzednio zdrowych dzieci [11, 12]. (W Polsce rybawiryna zarejestrowana jest wyłącznie do leczenia przewlekłej postaci zapalenia wątroby wywołanego wirusem HCV).

Metaanaliza oceniająca skuteczność stosowania immunoglobuliny anty-RSV w leczeniu *bronchiolitis* u chorych z potwierdzonym zakażeniem RSV, nie wykazała wpływu na poziom wysycenia hemoglobiny tlenem, czas trwania objawów, częstość stosowania mechanicznej wentylacji oraz czas hospitalizacji [130].

### Rekomendacja 8

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

### Rekomendacja 9

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

#### 4. Glikokortykosteroidy

Przegląd 17 badań z randomizacją obejmujących łącznie 2 596 dzieci chorych na *bronchiolitis* nie wykazał wpływu glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo na nasilenie objawów, potrzebę i czas trwania hospitalizacji [131]. Podobne wyniki uzyskano również w innej wcześniejszej metaanalizie, jak i w badaniu z randomizacją nie ujętym w obu metaanalizach [132, 133]. Przegląd badań dotyczących skuteczności glikokortykosteroidów podawanych wziewnie także nie wykazał ich wpływu na częstość występowania poinfekcyjnych świstów i konieczność stosowania innych leków [134]. Należy zaznaczyć, że wymienione metaanalizy przeprowadzane były na badaniach u uprzednio zdrowych dzieci chorych na *bronchiolitis*. W jednym z badań [135] obejmującym 399 chorych wykazano zmniejszenie hospitalizacji w 7 dniu interwencji o 35% u dzieci, które otrzymały wysoką dawkę deksametazonu oraz nebulizację epinefryny.

U dzieci z nawrotami obturacji oskrzeli wyłącznie w przebiegu zakażenia wirusowego (epizodyczne świsty wirusowe = *bronchitis obturativa*) stosowanie glikokortykosteroidów systemowych jest także przedmiotem kontrowersji [136]. Świsty u dzieci przedszkolnych mają charakter heterogeny – infekcje wirusowe indukują różne szlaki zapalne i profile cytokin, stąd ograniczona wrażliwość na GKS i konieczność różnicowania z zaostrzeniem astmy. W przypadku dziecka ze znacznym nasileniem obturacji (zwykle hospitalizowanego) można rozważyć podanie GKS systemowo (ewentualnie w dużej dawce w nebulizacji), choć brak danych odnośnie bezpieczeństwa takiej interwencji i nie ona jest zalecana uprzednio zdrowym dzieciom [12]. Po przebytym epizodzie nasilonej obturacji konieczne skierowanie dziecka do specjalisty celem diagnostyki w kierunku astmy [45].

#### Rekomendacja 10

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

#### 5. Leki rozszerzające oskrzela

W metaanalizie dotyczącej stosowania doustnie lub wziewnie  $\beta_2$ mimetyków w ostrym zapaleniu oskrzeli nie wykazano przewagi tych leków nad placebo zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 2 roku życia [137]. Korzystne działanie tych leków obserwowano jedynie u osób, u których stwierdzana była obturacja dróg oddechowych. W grupie leczonych  $\beta_2$ mimetykami częściej obserwowano działania niepożądane, takie jak drżenia mięśniowe i pobudzenie.

Metaanaliza 30 badań obejmująca 1 992 dzieci poniżej 2 roku życia z *bronchiolitis* dotycząca skuteczności leków rozszerzających oskrzela wykazała brak wpływu na wysycenie hemoglobiny tlenem oraz na częstość i czas trwania hospitalizacji [138]. Podobnie w innej metaanalizie u 251 dzieci leczonych ambulatoryjnie i 82 dzieci hospitalizowanych z powodu *bronchiolitis* nie stwierdzono istotnego wpływu  $\beta_2$ mimetyków na przebieg tej choroby [139]. W związku z tym obecnie nie zaleca się stosowania beta-mimetyków (np. salbutamolu) w leczeniu zapalenia oskrzelików [6, 12].

Metaanaliza dotycząca skuteczności epinefryny w nebulizacji (w Polsce brak rejestracji w tym wskazaniu) u dzieci leczonych ambulatoryjnie wykazała krótkotrwałą, istotną poprawę kliniczną w stosunku zarówno do salbutamolu jak i placebo [140] – poprawa skoringu w pierwszych 2 godzinach i zmniejszenie potrzeby hospitalizacji w pierwszej dobie terapii. U hospitalizowanych również obserwowano poprawę skoringu w pierwszych 2 godzinach po podaniu leku oraz skrócenie czasu hospitalizacji [141], ale bez różnic w zakresie efektów długoterminowych. Nie jest zalecana rutynowo, choć można rozważyć jej podanie dzieciom z ciężką postacią choroby, mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności [6].



Metaanaliza badań dotyczących skuteczności leków cholinolitycznych u dzieci poniżej 2 roku życia z wysłuchiwanymi nad polami płucnymi świstami nie wykazała wpływu tych leków na ustępowanie objawów u chorych leczonych w domu [142]. W grupie dzieci leczonych w szpitalu także nie wykazano wpływu tych leków na skracanie czasu hospitalizacji [142].

U małych dzieci z nawrotami obturacji wyłącznie przy infekcji doraźne stosowanie leków rozszerzających oskrzela może być uzasadnione [45]. U tych dzieci zaleca się próbne podanie  $\beta_2$  mimetyków i kontynuację ich stosowania przy dobrej odpowiedzi klinicznej, potwierdzonej osłuchiowaniem po około 30 minutach [45]. Wymagają różnicowania z astmą, zwłaszcza jeśli epizody są częste lub stwierdza się obciążenie atopią.

### Rekomendacja 11

**Nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela ( $\beta_2$  mimetyków lub cholinolityków) w ostrym zapaleniu oskrzeli [DII].**

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

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

**W indywidualnych przypadkach ostrego zapalenia oskrzelików można rozważyć próbne, doraźne zastosowanie epinefryny lub  $\beta_2$  mimetyków [CIII].**

## 6. Leczenie tlenem

Skuteczność leczenia tlenem w *bronchiolitis* nie była oceniana w badaniach z randomizacją i zalecenia ekspertów wynikają bardziej z przesłanek patofizjologicznych opierających się na właściwościach wiązania tlenu przez hemoglobinę [6]. Podawanie tlenu jest głównym elementem leczenia szpitalnego i jest bezdyskusyjnie wskazane, gdy poziom  $SpO_2$  zmniejsza się poniżej 90% i należy je kontynuować celem utrzymania wartości  $\geq 90\%$  (optymalnie  $SpO_2 \geq 94\%$ ) [12, 143] oraz ustąpienia widocznych zaburzeń oddechowych i trudności w karmieniu.

### Rekomendacja 12

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

## 7. Stosowanie hipertonicznych roztworów chlorku sodu w nebulizacji

Hipertoniczne roztwory soli (3% NaCl) mogą ułatwiać oczyszczanie dróg oddechowych prawdopodobnie na drodze nawadniania wydzieliny oraz zmniejszania obrzęku błony śluzowej [144].

Dostępne badania dotyczące wpływu inhalacji hipertonicznym roztworem chlorku sodu podsumowuje metaanaliza 11 badań z 2013 roku, obejmująca 1090 pacjentów. Wykazała ona korzystny wpływ na skrócenie czasu hospitalizacji i wskaźniki



ciężkości choroby u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików [145]. Niemniej, ostatnio opublikowane prace nie potwierdziły skuteczności soli hipertonicznej w skracaniu czasu hospitalizacji [146] ani nasileniu objawów u dzieci zgłaszających się do oddziału pomocy doraźnej [147]. Aktualnie nie zaleca się rutynowego stosowania inhalacji soli hipertonicznej dzieciom leczonym ambulatoryjnie ani w oddziale ratunkowym, natomiast można ją podawać razem z beta – mimetykiem dzieciom hospitalizowanym z powodu zapalenia oskrzelików [6, 12].

### Rekomendacja 13

**Aktualnie nebulizacja hipertonicznego 3% roztworu chlorku sodu nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania u dzieci leczonych ambulatoryjnie, choć część prac wskazuje, że można ją stosować u dzieci z epizodem *bronchiolitis* o umiarkowanie ciężkim przebiegu klinicznym.**

**Nebulizacja taka jest natomiast zalecana w szpitalnym leczeniu zapalenia oskrzelików [AI].**

## 8. Fizykoterapia

W przeprowadzonej metaanalizie 9 badań obejmujących 891 chorych nie wykazano wpływu technik fizjoterapii (wibracyjnych i oklepywania klatki piersiowej lub pasywnych) na przebieg choroby (nasilenie objawów, wskaźniki oddechowe, potrzebę stosowania tlenoterapii) i czas hospitalizacji dzieci poniżej 2 roku życia chorych na *bronchiolitis* [148].

### Rekomendacja 14

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

## 9. Zapobieganie przeniesieniu zakażenia

Większość zakażeń wirusowych dolnych dróg oddechowych jest powodowana przez drobnoustroje łatwo przenoszące się między niemowlętami i małymi dziećmi, zwłaszcza w warunkach szpitalnych. Przenoszenie drogą kropelkową i możliwość powodowania szpitalnych ognisk epidemicznych jest szeroko udokumentowana dla RSV, wirusa grypy i adenowirusa [149-151]. Metapneumowirus jest mniej efektywnie przenoszony między hospitalizowanymi dziećmi niż RSV, ale może powodować równie ciężkie szpitalne zakażenia dróg oddechowych [152]. Szczególnie skutecznie drobnoustroje przenoszą się drogą kontaktową w szpitalach pediatrycznych, głównie ze względu na stłoczenie pacjentów, ruch personelu i rodziców [153]. Zalecana jest dezynfekcja rąk przed kontaktem i po kontakcie z dzieckiem chorym na *bronchiolitis*, po kontakcie z potencjalnie skażonymi przedmiotami z otoczenia dziecka oraz po zdjęciu rękawiczek. Osoby zajmujące się chorym dzieckiem powinny odkażać ręce preparatami na bazie alkoholu, a jeśli nie są one dostępne myć ręce wodą i mydłem [6].

W ramach profilaktyki należy promować karmienie piersią przez co najmniej 6 miesięcy oraz ograniczenie ekspozycji na dym tytoniowy [6].

W pierwszym roku życia należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z hemodynamicznie istotną chorobą serca lub przewlekłą chorobą płuc (dysplazja oskrzelowo – płucna) [6].

### Rekomendacja 15

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

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

**Pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu lub kohortować z innymi pacjentami zakażonymi tym wirusem [BII].**

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

**W szczególności konieczne jest odseparowanie dzieci z zakażeniami dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia oskrzelików [AII]. Osoby zajmujące się dzieckiem muszą zachować higienę rąk (mycie wodą z mydłem, ew. odkażanie preparatami na bazie alkoholu).**

**W pierwszym roku dzieci zagrożonych ciężkim przebiegiem zakażenia RSV (niemowlęta z hemodynamicznie istotną chorobą serca lub przewlekłą chorobą płuc) należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem.**

### Piśmiennictwo

1. O'Brien K., Dowell S., Schwartz B., et al.: Cough illness bronchitis. *Pediatrics* 1998;101(Suppl.):S178-181.
2. Snow V., Matur C., Gonzales R.: Clinical practice guideline, part 1. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:518-20.
3. Gonzales R., Sande M.: Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000;133:981-991.
4. Coffin S.: Bronchiolitis: in-patients focus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1047-57.
5. Chapman R., Henderson F., Clyde W., et al.: The epidemiology of tracheobronchitis in paediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;114:786-97.
6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. i wsp.: Clinical Practice Guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014; 134: e1474–1502.
7. Ravaglia C, Polletti V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. *F1000 Prime Reports* 2014, 6: 103
8. Carolan PL. Pediatric Bronchitis, <http://emedicine.medscape.com/article/1001332-overview> (dostęp 29.05. 2015)
9. MacFarlane J., Holmes W., Gard P., et al.: Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
10. Garofalo R., Hintz K., Hill V., et al.: A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2005;75:282-9.
11. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P i ws. Inter – society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40: 65.
12. Friedman JN, Rieder MJ, Walton J. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19 (9): 485 – 491.
13. Fitzgerald DA. Viral bronchiolitis for the clinician. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2011; 47: 160–166
14. Korppi M., Kotaniemi-Syrjänen A., Waris M., et al.: Rhinovirus-associated wheezing in infancy: a comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:995-9.

15. Foulongne V., Guyon G., Rodiere M., et al.: Human metapneumovirus infection in young children hospitalised with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:354-9.
16. Wolf D.G., Greenberg D., Kalkstein D., et al.: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-24.
17. Greenough A., Cox S., Alexander J., et al.: Health care utilisation of infants with chronic lung diseases related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85:463-8.
18. Parrot R., Kim H., Arrobio J., et al.: Epidemiology of RSV infection in Washington DC. Part II: infection with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1978;98:289-300.
19. Deshpande S., Northern V.: The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88:1065-69.
20. Rakshi K., Couriel J.: Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994;71:463-9.
21. Yorita K., Holman R., Sejvar J., et al.: Infectious diseases hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics* 2008;121:244-52.
22. Correia P., Brito M.J., Neves C., et al.: Respiratory infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Acta Med Port* 2005;18:315-21.
23. Wadowsky R., Castilla E., Laus S., et al.: Evaluation on *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol* 2002;40:637-640.
24. Nanning M., Shinefield H., Edwards K., et al.: Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996;275:1672-74.
25. Wright S., Edwards K., Decker M., et al.: Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;273:1044-6.
26. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J., et al.: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
27. Ramirez-Ronda C., Fuxench-Lopez Z., Nevarez M.: Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med* 1981;141:1599-603.
28. Manoha C., Espinosa S., Aho S., et al.: Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007;38:221-226.
29. Omar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2014; 22: 23.
30. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 123 – 126.
31. Hall C., Powell K., Schnabel K., et al.: Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV. *J Pediatr* 1988;113:266-71.
32. Purcell K., Fergie J.: Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with RSV lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322-24.
33. Bilavsky E., Shouval D., Yarden-Bilavsky H., et al.: A prospective study of the risk for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:269-70.
34. Andrade M., Hoberman A., Glustein J., et al.: Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:617-19.
35. Thompson M i wsp. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: f7027.
36. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008 Jun;43(6):519-31.
37. Mehr S. The immunological investigations of a child with chronic wet cough. *Paediatric Respiratory Reviews* 2012 (13): 144 – 149.
38. Shields MD. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough* 2013; 9: 11. doi: 10.1186/1745-9974-9-11
39. Curley F., Irwin R., Pratter M., et al.: Cough and common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:305-11.

- 
40. Henk A., Postma D., Bock G., et al.: Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:188-92.
  41. Jonsson J., Gislason T., Gislason D., et al.: Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1433-33.
  42. Metlay J., Kapoor W., Fine M.: Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
  43. Diehr P., Wodo R., Bushyhaed J., et al.: Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215-25.
  44. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H i wsp.: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur. Respir. J.*, 2008; 32: 1096–1110
  45. Ducharme FM, Sharon DD, Dhenuka Radhakrishnan D et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22 (3): 135 – 143.
  46. Hayden F., Belshe R., Villanueva C., et al.: Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
  47. Carrat F., Sahler C., Rogez S., et al.: Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002;162:1842-8.
  48. Hayden F., Gubareva L., Monto A., et al.: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
  49. Brankston G., Gitterman L., Hirji Z., et al.: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7:257-265.
  50. Bridges C.B., Kuehnert M.J., Hall C.B.: Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-1101.
  51. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al.: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-36.
  52. Leekha S., Zitterkopf N.L., Espy M.J., et al.: Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1071-76.
  53. Smith N., Bresee J., Shay D., et al.: Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1.
  54. Carrat F., Vergu E., Ferguson N., et al.: Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
  55. Klimov A., Rocha E., Hayden F., et al.: Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995;172:1352-5.
  56. Boivin G., Goyette N., Bernatchez H.: Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza a virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002;34:E23-5.
  57. Peltola V., Ziegler T., Ruuskanen O.: Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299-305.
  58. Johnstone J., Majumdar S., Fox J., et al.: Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.
  59. de Roux A., Marcos M., Garcia E., et al.: Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
  60. Barker W., Mullooly J.: Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
  61. Legoff J., Geerot E., Ndjoyi-Mbiguino A., et al.: High prevalence of respiratory viral infections in patients hospitalized in an intensive care unit for acute respiratory infections as detected by nucleic acid-based assays. *J Clin Microbiol* 2005;43:455-7.
  62. Call S., Vollenweider M., Hornung C., et al.: Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293:987-97.
  63. van Elden L., van Essen G., Boucher C.: Clinical diagnosis of influenza virus infection: evaluation of diagnostic tools in general practice. *Brit J Gen Pract* 2001;51:630-634.
-

- 
64. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny: Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce: [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl)
  65. Govaert T., Dinant G., Aretz K., et al.: The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* 1998;15:16-22.
  66. van den Dool C., Hak E., Wallinga J., et al.: Symptoms of influenza virus infection in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:314-19.
  67. Dolin R.: Infectious disease. In: Braunwald E., et al., eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1125-30.
  68. Is it a cold or flu? Retrieved October 23, 2002, from [www.niaid.nih.gov/publications/cold/sick.pdf](http://www.niaid.nih.gov/publications/cold/sick.pdf)
  69. Montalto M.: An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. *Am Fam Physician* 2003;67:111-8.
  70. Panich H., Callahan, C., Schinlow D., et al.: Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:75-31.
  71. Brooks A., McBride J., Mc Connochie K., et al.: Predicting deterioration in previously treated infants hospitalised with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999;104:463-7.
  72. Walsh P., Rothenberg S.J., O'Doherty S., et al.: A validated clinical model to predict the need for length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg* 2004;11:265-72.
  73. Lind I., Gill J., Calabretta N., et al.: What are hospital admission criteria for infants with bronchiolitis? *J Fam Pract* 2006;55:67-9.
  74. Mulholland E., Olinsky A., Shann F.: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.
  75. Swingle G., Hussey G., Zwarenstein M.: Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:997-1000.
  76. Johnson D., Adair C., Brant R., et al.: Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency department. *Pediatrics* 2002;110:e49.
  77. Mallory M., Shay D., Garrett J., et al.: Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003;111:e45-e51.
  78. Manschbach J., Clark S., Christopher N., et al.: Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharge from the emergency department. *Pediatrics* 2008;121:680-8.
  79. Wang E., Law B., Stephens D.: Pediatric investigators collaborative network on infection in Canada prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995;126:212-9.
  80. Pelletier A., Manschbach J., Camargo C., et al.: Direct medical costs of bronchiolitis hospitalization in the United States. *Pediatrics* 2006;118:2418-23.
  81. Chevret L., Mbieleu B., Essouri S., et al.: Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children. *Arch Pediatr* 2005;12:385-90.
  82. Kemper A., Kennedy E., Decert R., et al.: Hospital readmission for bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:509-13.
  83. Lozano J., Wang E.: Bronchiolitis. *Clin Evid* 2002;8:291-303.
  84. Bordley W., Viswanathan M., King V., et al.: Diagnosis and testing in bronchiolitis - a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:119-26.
  85. Dawson K., Long A., Kennedy J., et al.: The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990;26:209-11.
  86. Farah M.M., Padgett L.B., McLario D.J., et al.: First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:333-36.
  87. Shaw K., Bell L., Sherman N.: Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151-55.
  88. Schuh C., Lalani A., Allen U., et al.: Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007;150:429-33.
  89. Swingle G., Hussey G., Zwarenstein M., et al.: Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower respiratory tract infection in children. *Lancet* 1998;345:404-48.
-

- 
90. Mower W., Sachs C., Nicklin E., et al.: Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99:681-86.
  91. Hunt C., Corwin M., Lister G., et al.: Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6-months of age. *J Pediatr* 1999;135:580-6.
  92. Schroeder A., Marmor A., Pantell R., et al.: Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:527-530.
  93. Ahluwalia G., Embree J., McNicol P., et al.: Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1987;25:763-7.
  94. Vogel A., Lennon D., Harding J., et al.: Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health* 2003;39:40-45.
  95. Christakis D., Cowan C., Garisson M., et al.: Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005;115:878-84.
  96. Macartney K., Gorelick M., Manning M., et al.: Nosocomial RSV infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000;106:520-6.
  97. McGeer A.: Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? *Clin Infect Dis* 2009;48:S14-19.
  98. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu): influenza symptoms and laboratory diagnostic procedures; influenza diagnostic table. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 6 March 2007. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>. Accessed 1 August 2007
  99. Petric M., Comanor L., Petti C.: Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006;194:S98-110.
  100. Dwyer D., Smith D., Catton M., et al.: Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006;185(Suppl. 10):S48-53.
  101. Paul IM, Beiler JS, McMonagle A. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1140-1146
  102. Paul IM, Beiler JS, King TS et al. Vapor Rub, Petrolatum, and No Treatment for Children With Nocturnal Cough and Cold Symptoms. *Pediatrics* 2010;126:1092-1099.
  103. De Blasio F, Dicpinigaitis PV, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2012; 25: 337 – 342.
  104. Bolser DC. Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 238 – 249.
  105. Balli F, Bergamini B, Calistru P et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 45 (1): 16-22.
  106. Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD003124.
  107. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., et al.: Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107:62-7.
  108. Smucny J., Fahey T., Becker L., et al.: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000245.
  109. Tiwari T., Murphy T., Moran J., et al.: Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR* 2005;54 (RR-14):1-16.
  110. Bergqvist S., Bernander S., Dahnsjo H.: Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:458-61.
  111. Faulkner A i wsp. Pertussis. W: VPD Sureillance manual, 5th Edition, 2011.
  112. Kantar A., Bernardini R., Paravati F. i wsp.: Chronic cough in preschool children. *Early Human Development* 2013, 89: S19–S24.
-



113. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB., : Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. The Cochrane Database System Rev 2014; Issue 10: CD005189.
114. Jefferson T, Deeks J, Demicheli V, et al.: Amantadine and rimantidine for preventing and treatment influenza A in adults. The Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD001169.
115. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C., et al.: Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. Cochrane Database of Systematic Rev 2006, Issue 2. Art. No.: CD001169.
116. Galvão A., Santos R., Cunha A.: Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. Cochrane Database of Systematic Rev 2008, Issue 1. Art. No.: CD002745.
117. Harper S., Fukuda K., Uyeki T, et al.: Prevention and control of influenza MMWR 2005;54:1-40.
118. Public Health Agency of Canada. Interim recommendation for use of amantadine in influenza. <http://www.phac-apse.gc.ca>
119. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N., et al.: A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons. Clin Infect Dis 2006;43:439-44.
120. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M., et al.: Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. Clin Infect Dis 2007;44:197-202.
121. Cooper N., Sutton A., Abrams K., et al.: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in randomised controlled trials systematic review and meta-analyses of treatment and prevention of influenza A and B. BMJ 2003;326:1235.
122. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C., et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Rev 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265.
123. Matheson N., Harnden A., Perera R., et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744.
124. Kaiser L., Wat C., Mills T., et al.: Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003;163:1667-72.
125. Lee N., Chan P., Choi K., et al.: Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. Antivir Ther 2007;12:501-8.
126. McGeer A., Green K., Plevneshi A., et al.: Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007;45:1568-75.
127. Jefferson T, Jones M. A., Doshi P., et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Datab of Syst Rev 2014; Issue 4: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4
128. Ventre K., Randolph K.: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. The Cochrane Database System Rev 2007; Issue 1:CD000181.
129. King V, Viswanathan M., Bordley C., et al.: Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:127-37.
130. Fuller H., Del Mar C.: Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus. The Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 4: CD004883.
131. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC Patel H. et al.: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 6:CD004878.
132. Garrison M., Christakis D., Harvey E., et al.: Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. Pediatrics 2000;105:e44.
133. Oommen A., Lambert P., Grigg J.: Efficacy of short course of patient-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1433-8.
134. Blom D., Ermers M., Bont L.: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. The Cochrane Datab Syst Rev 2007; Issue 1:CD004881.
135. Plint AC, Johnston DM, Patel H, Wiebe N, Correll R, Mitton C, et al. A multicenter randomized controlled trial of nebulized epinephrine and dexamethasone in outpatients with bronchiolitis. Academic Emergency Medicine 2008;15 (5 Suppl 1):37.

136. Beigelman A, Zeiger RS, Kelly WH, Bacharier LB. The challenge of treating preschool wheezing episodes: the need for evidence-based approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1016 – 1017.
137. Becker R., Hom J, Villasani – Keever M, van der Wouden JC: Beta-2 agonists for acute bronchitis. *The Cochrane Database System Rev* 2011; Issue 7: CD001726.
138. Gadomski A., Scribani MB Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Database System Rev* 2014; Issue 6: CD001266.
139. Flores G., Horowitz R.: Efficacy of beta-2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-9.
140. Hartling L., Wiebe N., Russell K., et al.: Epinephrine in bronchiolitis. *The Cochrane Database of System Rev* 2004, Issue 1. CD003123.
141. Castro – Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sacco-Briceno MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015 Jan 9. pii: S1526 – 0542 (15) 0003-2.
142. Everard L., Bara A., Kurian M., et al.: Anticholinergic drugs for wheeze in children under two years. *The Cochrane Database System Rev* 2005; Issue 3: CD001279.
143. Poets C.: When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:424-8.
144. Robinson M., Hemming A., Regnis J., et al.: Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:900-3.
145. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P.: Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD006458.
146. Everard ML, Hind D, Ugonna K i wsp. SABRE: a multicentre randomised controlled trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax* 2014; 69: 1105 – 1112.
147. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168(7): 664-70.
148. Roque u Figuls M, Gine-Gariga M, Granados Rugeles C, Perrotta C.: Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *The Cochrane Database System Rev* 2012; Issue 2: CD004873.
149. Hall C.: Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the „Cold War”. *Clin Infect Dis* 2000;31:590-6.
150. Maltezou H., Drancourt M.: Nosocomial Influenza in children. *J Hosp Infect* 2003;55:83-91.
151. Hatherill M., Levin M., Lawreson J., et al.: Evolution of an adenovirus outbreak in a multidisciplinary children’s hospital. *J Paediatr Child Health* 2004;40:449-54.
152. Mullins J., Erdman D., Wienberg G., et al.: Human metapneumovirus infection among children hospitalised with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004;10:700-4.
153. Jarvis W., Robles B.: Nosocomial infections in pediatric patients. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;12:243-59.





## INFEKCYJNE ZAOSTRZENIE PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC (POChP)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest przewlekłą chorobą układu oddechowego, której charakterystyczną cechą jest utrwalone ograniczenie przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe (obturacyja dróg oddechowych). Patogeneza obturacji jest związana z nadmierną odpowiedzią zapalną układu oddechowego na szkodliwe działanie gazów i pyłów [1-3]. Wśród nich najważniejszą rolę odgrywają składniki dymu tytoniowego. Obturacja ma zwykle charakter postępujący co prowadzi do stopniowego pogarszania się czynności układu oddechowego. Do ważnych czynników wpływających na obraz kliniczny oraz przebieg choroby u poszczególnych chorych należą: fenotyp choroby, częstość i ciężkość zaostrzeń oraz obecność chorób współistniejących.

### Objawy POChP

Do typowych objawów POChP należą duszność oraz przewlekły kaszel. Nasilenie tych objawów zależy od stopnia zaawansowania choroby, jej okresu (okres stabilny lub okres zaostrzenia), fenotypu choroby (np. z przewagą przewlekłego zapalenia oskrzeli lub z przewagą rozedmy), a także od chorób współistniejących (np. niewydolności serca). Uczucie duszności jest ściśle związane z obturacją dróg oddechowych i w miarę postępu choroby ulega stopniowemu nasileniu. Duszność ogranicza aktywność życiową i negatywnie wpływa na jakość życia. Początkowo ma charakter wysiłkowy, natomiast w zaawansowanych stadiach choroby jest odczuwana także w spoczynku. Kaszel jest zwykle produktywny, towarzyszy mu wykrztuszanie plwociny, szczególnie w godzinach porannych. Objętość i wygląd wykrztuszanej plwociny mogą podlegać znacznej zmienności. Wśród innych, ogólnoustrojowych objawów POChP wymienia się narastające osłabienie, utratę masy ciała, postępujące wyniszczenie. Palenie tytoniu i POChP zwiększają ryzyko wielu innych schorzeń, w tym m.in. raka płuca, chorób układu sercowo-naczyniowego, osteoporozy, zaburzeń lękowych i depresyjnych. Objawy tych chorób mogą więc towarzyszyć typowym objawom POChP.

Chociaż badanie przedmiotowe stanowi jedną z najważniejszych składowych klinicznej oceny chorego, to jednak w przypadku POChP wykazuje ono dość ograniczoną czułość i swoistość diagnostyczną [3]. Wyraźne objawy przedmiotowe stwierdza się dopiero u chorych ze znacznie upośledzoną sprawnością wentylacyjną płuc. Należą do nich *tachypnoe* (z wydłużeniem fazy wydechowej), wydech przez zwężone usta, widoczna praca dodatkowych mięśni oddechowych, *tachykardia*, wdechowe ustawienie klatki piersiowej ze zwiększeniem wymiaru przednio-tylnego (klatka piersiowa beczkowata), bębenkowy odgłos opukowy, a w badaniu osłuchiwanem - osłabienie szmeru pęcherzykowego i/lub świsty i furczenia. Mogą być także obecne inne objawy związane z niewydolnością oddychania (sinica i/lub prawokomorowa niewydolnością serca (np. obrzęki).

### Rozpoznanie i stopniowanie nasilenia obturacji

Spirometria jest najważniejszym badaniem pomocniczym u chorych z podejrzeniem POChP. Badanie pozwala stwierdzić typową dla POChP utrwaloną obturację oskrzeli oraz określić stopień jej nasilenia. Spirometrycznym kryterium pozwalającym rozpoznać obturację oskrzeli jest obniżenie wskaźnika FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy (DGN) [2]. Niekiedy jako alternatywny wskaźnik obturacji oskrzeli wykorzystywana jest wartość FEV1/FVC mniejsza niż 0,7. Stosowanie takiego kryterium nie jest jednak właściwe, ponieważ fizjologiczna wartość wskaźnika zmienia się z wiekiem, a ponadto jest różna dla kobiet i mężczyzn. W tej sytuacji przyjęcie stałej wartości granicznej wskaźnika równej 0,7 może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami w młodszych grupach wiekowych i fałszywie dodatnimi wynikami u osób w starszym wieku [2]. Potwierdzenie utrwalonego charakteru obturacji wymaga wykazania wartości FEV1/FVC poniżej DGN w stanie maksymalnego możliwego rozszerzenia oskrzeli. Dlatego zaleca się aby badanie spirometryczne u chorych na POChP przeprowadzić po 20-30 minutach od podania krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol 400 mg).

Stopień nasilenia obturacji rozpoznaje się na podstawie wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako odsetek wartości należnej [2]. U chorych na POChP wyróżnia się cztery stopnie nasilenia obturacji:

- stopień I (obturatoria łagodna):  $FEV_1/FVC < DGN$  i  $FEV_1 \geq 80\%$  wartości należnej,
- stopień II (obturatoria umiarkowana):  $FEV_1/FVC < DGN$  i  $50\% \geq FEV_1 < 80\%$  wartości należnej,
- stopień III (obturatoria ciężka):  $FEV_1/FVC < DGN$  i  $30\% \geq FEV_1 < 50\%$  wartości należnej,
- stopień IV (obturatoria bardzo ciężka):  $FEV_1/FVC < 0,7$  i  $FEV_1 < 30\%$  wartości należnej.

Nie ma ścisłej korelacji pomiędzy stopniem nasilenia obturacji a nasileniem objawów i jakością życia chorych na POChP [3]. Dlatego nie mniej ważne znaczenie ma kliniczna ocena i stopniowanie nasilenia objawów choroby.

### Kategorie choroby

Stosowane wcześniej stopniowanie ciężkości POChP na podstawie nasilenia obturacji nie uwzględniało wielu aspektów tej złożonej choroby. Dlatego zrezygnowano z zalecanego jeszcze przed kilku laty schematu leczenia POChP, który uzależniał sposób i intensywność leczenia od nasilenia obturacji. W 2011 roku grupa ekspertów GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przedstawiła propozycję nowego podziału POChP stanowiącego podstawę dla wyboru optymalnego sposobu leczenia stabilnej postaci choroby. Podział wprowadza cztery kategorie zaawansowania choroby oznaczone literami A, B, C i D. O przyporządkowaniu chorych do poszczególnych kategorii decyduje nasilenie objawów choroby i ryzyko przyszłych zaostrzeń. W celu maksymalnej obiektywizacji nasilenia objawów zaproponowano wykorzystanie uznanych narzędzi oceniających ten aspekt choroby, np. skali mMRC czy też testu oceny POChP (*COPD assessment test*, CAT). O docenieniu bardzo istotnej roli jaką odgrywają zaostrzenia choroby może świadczyć fakt, że ryzyko zaostrzeń stało się (obok nasilenia objawów klinicznych) drugim najważniejszym czynnikiem decydującym o kategoryzacji chorych, a tym samym o sposobie ich leczenia. W oszacowaniu ryzyka przyszłych zaostrzeń choroby uwzględnia się nasilenie obturacji oraz wywiad dotyczący zaostrzeń w okresie poprzedzającym ocenę. Znaczne nasilenie obturacji (III i IV stopień wg GOLD) lub dwa lub więcej zaostrzeń choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy (lub jedno zaostrzenie wymagające leczenia szpitalnego) wskazują na wysokie ryzyko zaostrzeń w przyszłości. Szczegółowe omówienie sposobu przyporządkowywania chorych do odpowiedniej kategorii zostało przedstawione w dokumentach GOLD, a także w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [2, 3]. Poniżej przedstawiono główne cechy charakteryzujące chorych z poszczególnych kategorii.

**Kategoria A: łagodne objawy choroby i małe ryzyko zaostrzeń w przyszłości**

**Kategoria B: nasilone objawy choroby i małe ryzyko zaostrzeń w przyszłości**

**Kategoria C: łagodne objawy choroby i duże ryzyko zaostrzeń w przyszłości**

**Kategoria D: nasilone objawy choroby i duże ryzyko zaostrzeń w przyszłości**

U chorych kategorii A i B (niskie ryzyko zaostrzeń) podstawę leczenia stanowią leki rozszerzające oskrzela, a intensywność tego leczenia dostosowuje się do nasilenia objawów. Podobna zasada stosowania leków rozszerzających oskrzela dotyczy także chorych kategorii C i D. Jednakże ze względu na ryzyko zaostrzeń obie te kategorie chorych wymagają stosowania leków, które zmniejszają ryzyko zaostrzeń choroby (np. wziewne glikokortykosteroidy, długodziałające leki antycholinergiczne, długodziałające leki  $\beta_2$  adrenergiczne, inhibitory fosfodiesterazy [4]. Szczegółowe dane o zastosowaniu leków pierwszej i drugiej linii oraz leków alternatywnych dostępne są w odpowiednich publikacjach GOLD i PTChP [2, 3].

Należy zaznaczyć, że przedstawiona powyżej kategoryzacja chorych nie jest jedynym sposobem doboru optymalnego programu terapeutycznego dla poszczególnych chorych. Opublikowane zostały także inne zalecenia, w których dodatkowym czynnikiem określającym sposób leczenia są inne wskaźniki, w tym przede wszystkim zbiór klinicznych cech choroby (fenotyp choroby) [4-6].

### Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP jest definiowane jako ostra sytuacja kliniczna u chorego na POChP charakteryzująca się takim nasileniem objawów chorobowych, które wykracza poza zwykłą ich zmienność zależną od dnia choroby, i która powoduje konieczność zmiany dotychczasowego leczenia [2, 3].

### Czynniki wpływające na ryzyko zaostrzeń

Najbardziej wartościowym pojedynczym wskaźnikiem zwiększonego ryzyka zaostrzeń POChP są częste zaostrzenia choroby w przeszłości. Wartość tego wskaźnika potwierdzono w dużym, prospektywnym badaniu ECLIPSE, w którym uczestniczyli chorzy z II-IV stopniem nasilenia obturacji [7]. Częste zaostrzenia (dwa lub więcej w ciągu roku) stały się podstawą do wyróżnienia szczególnego fenotypu choroby – POChP z częstymi zaostrzeniami. W trzyletniej obserwacji potwierdzono utrzymującą się większą częstość zaostrzeń u osób z tym fenotypem choroby. W tym samym badaniu wykazano wyraźny związek pomiędzy większym nasileniem obturacji oskrzeli w stabilnym okresie choroby a większą częstością (i stopniem ciężkości) zaostrzeń. Należy podkreślić, że częste zaostrzenia w przeszłości były czynnikiem ryzyka kolejnych zaostrzeń niezależnie od stopnia nasilenia obturacji. Wyniki cytowanego badania, wskazujące na związek pomiędzy ryzykiem zaostrzeń POChP a nasileniem obturacji oraz częstością zaostrzeń w przeszłości, stały się podstawą sposobu określania ryzyka zaostrzeń zawartego w aktualnych zaleceniach GOLD [3].

Dodatkowa analiza czynników związanych z fenotypem częstych zaostrzeń wykazała, że istotną rolę w tym względzie może odgrywać choroba refluksowa przełyku (GERD) [7]. Podobne obserwacje poczyniono także w innych badaniach. Terada et al. stwierdzili ponad 6-krotne większe względne ryzyko zaostrzeń u osób z objawami GERD [8].

Dane z innych badań wskazują, że większe ryzyko zaostrzeń POChP może zależeć także od wielu innych czynników. Należą do nich: podeszły wiek, czas trwania POChP, przewlekły kaszel z wykrztuszaniem płwociny, wcześniejsza antybiotykoterapia, hospitalizacje z powodu POChP w poprzedzającym roku, nadciśnienie płucne i obecność więcej niż jednego schorzenia współistniejącego [9-12].

### Przyczyny zaostrzeń POChP

Najczęstszą przyczyną zaostrzeń POChP są zakażenia układu oddechowego. Ocenia się, że mogą one być odpowiedzialne nawet za 70-80% wszystkich zaostrzeń choroby [13]. Za główne przyczyny pozostałych 20-30% zaostrzeń uważa się zanieczyszczenie powietrza i zatorowość płucną. Chociaż wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że zatorowość płucną udaje się wykazać u około 20% chorych z zaostrzeniem POChP, to jednak nie ma pewności co do wzajemnych relacji przyczynowo-skutkowych pomiędzy zaostrzeniem choroby a zatorem płucnym [14]. U części chorych nie udaje się stwierdzić przyczyny zaostrzenia.

Wśród infekcyjnych przyczyn zaostrzeń POChP największe znaczenie mają zakażenia układu oddechowego wywołane przez wirusy i bakterie typowe. Rola patogenów atypowych jest bardzo ograniczona. Badania, w których stosowano wiarygodne kryteria diagnostyczne wskazują, że *Chlamydomphila pneumoniae* może stanowić przyczynę tylko 3-5% wszystkich zaostrzeń POChP, podczas gdy udział *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila* jako czynników prowokujących zaostrzenie jest jeszcze mniejszy [13, 15].

### Zakażenia wirusowe

Zastosowanie różnych metod diagnostycznych, w tym metod hodowlanych, serologicznych oraz genetycznych, pozwala wykazać wirusowe zakażenie dróg oddechowych u około 30-60% chorych z zaostrzeniem POChP. Najczęściej stwierdza się zakażenia rinowirusami (20-25%), a w dalszej kolejności wirusami paragrypy (10-15%), grypy (10-15%), koronawirusami (10-15%) i adenowirusami (3-5%) [16-21]. W ostatnim dziesięcioleciu odnotowano także udział wirusów RS (10-15%) i metapneumowirusów (3-5%) [22, 23].

Interpretując wyniki badań wirusologicznych należy pamiętać, że wykazanie obecności materiału genetycznego wirusa w płwocinie chorych z zaostrzeniem POChP nie stanowi dowodu, że jest on czynnikiem przyczynowym zaostrzenia. Za taką ostrożną interpretacją przemawiają wyniki badań, w których obecność materiału genetycznego wirusów stwierdzano u kilkunastu procent chorych ze stabilną postacią POChP, bez klinicznych objawów zakażenia dróg oddechowych. Uwaga ta nie dotyczy wirusa grypy, którego bezobjawowe nosicielstwo zdarza się zupełnie wyjątkowo.

### Zakażenia bakteriami typowymi

Bakterie są przyczyną 30-50% zaostrzeń POChP [13]. Głównymi drobnoustrojami bakteryjnymi powodującymi zaostrzenia POChP są *H. influenzae* (13-50%), *S. pneumoniae* (7-26%) i *M. catarrhalis* (9-21%) [13, 21, 24]. Istotną rolę odgrywają także pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae i *Pseudomonas aeruginosa*. Warto zaznaczyć, że większość dotychczas przeprowadzonych badań dotyczyła chorych z dominującymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli. Nie ma pewności, że rola poszczególnych drobnoustrojów u pacjentów z fenotypem rozedmowym jest taka sama. Wiadomo natomiast, że etiologia bakteryjna zaostrzeń POChP może być zmienna i zależy od ciężkości schorzenia, częstości zaostrzeń oraz antybiotykoterapii stosowanej w ostatnich trzech miesiącach. U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby ( $FEV_1 < 50\%$ ), a także tych z ciężkim zaostrzeniem POChP częściej izolowane są pałeczki Gram-ujemne, głównie *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* [25]. Podobnie jak w przypadku identyfikacji materiału genetycznego wirusów, także interpretacja dodatniego wyniku badania bakteriologicznego płwociny u chorych z zaostrzeniem POChP powinna być ostrożna. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że drogi oddechowe chorych na POChP są często kolonizowane przez Gram-dodatnie lub Gram-ujemne drobnoustroje patogenne, które nie u wszystkich chorych stanowią bezpośrednią przyczynę zaostrzenia. Monso et al. wykazali obecność pałeczek *H. influenzae* u 17% chorych w okresie stabilnym choroby i u 40% chorych w okresie zaostrzeń [26]. W innym badaniu *S. pneumoniae* izolowany był odpowiednio u 33% chorych w stabilnym okresie choroby i 37% chorych w okresie zaostrzenia [27]. Z tego względu decyzja o zastosowaniu antybiotyku w leczeniu zaostrzenia POChP powinna być oparta głównie na analizie objawów klinicznych, a nie na wynikach badań bakteriologicznych płwociny. Wg aktualnych poglądów infekcyjne zaostrzenie POChP jest związane raczej z zakażeniem nowym szczepem bakteryjnym aniżeli ze zwiększeniem liczby bakterii kolonizujących drogi oddechowe [21, 28].

### Objawy zaostrzenia POChP

Do typowych podmiotowych objawów zaostrzenia POChP zalicza się nasilenie duszności, kaszlu i/lub zwiększenie objętości wykrztuszanej płwociny. Często towarzyszy im zmiana wyglądu płwociny ze śluzowego na ropny. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu godzin lub dni, a ich nasilenie może być bardzo zróżnicowane - od niewielkiego nasilenia duszności i/lub kaszlu do ciężkiej zagrażającej życiu niewydolności oddychania z hiperkapnią i kwasicą (niewydolność hipowentylacyjna, typu II). Mogą pojawić się również inne objawy, takie jak uczucie zmęczenia, bezsenność lub nadmierna senność, splątanie, nasilenie depresji, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, gorączka lub stan podgorączkowy. Część z tych objawów może sugerować inną przyczynę dolegliwości, np. ostry zespół wieńcowy, nasilenie niewydolności serca czy też zapalenie płuc. Dlatego wszyscy chorzy ze wstępnym rozpoznaniem zaostrzenia POChP wymagają odpowiedniej diagnostyki różnicowej.

W badaniu przedmiotowym stwierdzić można tachykardię, *tachypnoe* z wydłużeniem fazy wydechowej, uruchomieniem dodatkowych mięśni oddechowych, a niekiedy także paradoksalne ruchy ściany brzucha. Do typowych (ale nieswoistych) objawów osłuchowych należą świsty i furczenia. U chorych z istotnymi zaburzeniami wymiany gazowej (hipoksemia, hiperkapnia) mogą wystąpić sinica, splątanie i zaburzenia świadomości. Mogą być także obecne objawy prawokomorowej niewydolności serca.

### Ocena kliniczna chorego z zaostrzeniem POChP

Zakres oceny klinicznej u chorego ze wstępnym rozpoznaniem zaostrzenia POChP jest uwarunkowany stanem chorego oraz dostępnością badań pomocniczych. Podstawowymi celami takiej oceny są: 1) potwierdzenie rozpoznania, 2) określenie przyczyny oraz stopnia ciężkości zaostrzenia, 3) ocena chorób współistniejących.

U każdego chorego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe. W tym pierwszym najważniejszymi punktami oceny są:

- dynamika rozwoju i stopień nasilenia objawów,
- częstotści, przebieg i reakcja na wcześniejsze leczenie, w tym także zaostrzeń,
- objętość i wygląd wykrztuszanej płwociny,
- obecność objawów mogących wskazywać na przyczynę zaostrzenia, np. objawy infekcji górnych dróg oddechowych,
- obecność objawów mogących wskazywać na współistnienie innych schorzeń (np. gorączka, ból opłucnowy w zapaleniu płuc, ból i obrzęk podudzia w żylnej chorobie zakrzepowo zatorowej) lub powikłań.

Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę stanu ogólnego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na obiektywne wskaźniki nasilenia objawów (tachykardia, *tachypnoe*, sinica, niemożność mówienia pełnymi zdaniami, splątanie). Ważne znaczenie mają te objawy, które mogą przemawiać za rozpoznaniem zaostrzenia POChP, np. świsty i furczenia, ale także inne, które mogą świadczyć o innych chorobach, np. zapalenie płuc lub powikłaniach, np. odma opłucnej lub też wskazywać na przyczynę zaostrzenia, np. objawy zapalenia gardła i migdałków.

U chorych w dobrym stanie ogólnym, z łagodnym nasileniem objawów nie ma konieczności wykonywania badań pomocniczych. Jeśli to możliwe, badanie podmiotowe i przedmiotowe powinno zostać uzupełnione przezskórnym pomiarem saturacji krwi. Przezskórny pomiar saturacji jest natomiast koniecznym elementem oceny u wszystkich pacjentów, którzy zostali skierowani do oddziału pomocy doraźnej. U hospitalizowanych chorych z podejrzeniem kwasicy oddechowej (np. z zaburzeniami świadomości) konieczne jest wykonanie pełnego badania gazometrycznego. Ponadto należy przeprowadzić podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi, elektrolity, stężenie glukozy), ocenić zapis EKG oraz wykonać badanie radiologicznego klatki piersiowej (w celu wykluczenia zapalenia płuc, niedodmy, odmy i innych chorób). Wykazano, że wynik badania radiologicznego wpływa istotnie na decyzje terapeutyczne u 6-21% chorych z zaostrzeniem POChP [29, 30]. U chorych o niejasnej przyczynie zaostrzenia, ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej (choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwór, zmniejszenie  $\text{PaCO}_2$  o więcej niż 5 mmHg) wskazana jest diagnostyka w kierunku zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [31].

Inne badania diagnostyczne należy przeprowadzić uwzględniając obraz kliniczny choroby (np. badanie stężenia troponin dla różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym, stężenie peptydów natriuretycznych przy podejrzeniu niewydolności serca, itp.). Różnicowanie zaostrzeń POChP z innymi stanami chorobowymi oraz wykrywanie i odpowiednie leczenie innych schorzeń współistniejących ma bardzo ważne znaczenie praktyczne. Wykazano bowiem, że wśród chorych przyjętych do szpitala ze wstępnym rozpoznaniem POChP i zmarłych w ciągu 24 godz. od przyjęcia POChP stanowiła przyczynę zgonów tylko u 14% [32]. U przeważającej większości chorych zgon nastąpił z innych przyczyn: u 37% z powodu niewydolności serca, u 28% z powodu zapalenia płuc, a u kolejnych 21% chorych przyczyną zgonu była choroba zakrzepowo-zatorowa [32].

### Rekomendacja 1

**Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania mikrobiologicznego płwociny u chorych z klinicznymi objawami infekcyjnego zaostrzenia POChP [DII]. Badanie bakteriologiczne płwociny należy wykonać u chorych, u których stwierdzano wcześniej zakażenie spowodowane bakteriami Gram-ujemnymi (w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*) i u tych, u których nie uzyskano spodziewanego efektu klinicznego po zastosowaniu antybiotyku pierwszej linii leczenia [CIII].**

## Rekomendacja 2

**U chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się ocenę stanu klinicznego i wykonanie podstawowych badań pomocniczych, takich jak przeskórny pomiar wysycenia krwi tlenem (pulsoksymetria), które mogą być pomocne w ustaleniu wskazań do hospitalizacji [CIII].**

**U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP zaleca się wykonanie następujących badań: EKG, badanie gazometryczne krwi tętniczej, badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badań krwi, takich jak morfologia, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu [BII/BIII].**

**Diagnostyka zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i zatorowości płucnej jest zalecana u chorych, u których etiologia zaostrzenia POChP nie została ustalona, w wywiadzie stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową lub chorobę nowotworową, w obrazie klinicznym dominuje duszność i hipoksemia i/lub gdy stwierdzono zmniejszenie  $\text{PaCO}_2$  o więcej niż 5 mmHg [BIII].**

### Klasyfikacja zaostrzeń POChP

Objawy kliniczne stanowią podstawę kilku różnych systemów klasyfikacyjnych zaostrzeń POChP. Odgrywają one ważną rolę w wyborze sposobu i miejsca leczenia, a także w ocenie rokowania. Na podstawie rodzaju interwencji koniecznej do opanowania objawów można dokonać podziału zaostrzeń POChP na zaostrzenia łagodne, umiarkowane i ciężkie [2, 33, 34]. Zaostrzenie łagodne to takie, które wymaga zwiększenia dawek leków rozszerzających oskrzela, jednak bez konieczności stosowania antybiotyków, glikokortykosteroidów systemowych bądź leczenia szpitalnego. Jako zaostrzenie umiarkowane klasyfikuje się te przypadki zaostrzeń, które mogą być leczone w warunkach ambulatoryjnych, jednak z zastosowaniem antybiotyków i/lub glikokortykosteroidów systemowych. Wszystkie zaostrzenia wymagające leczenia szpitalnego określane są jako zaostrzenia ciężkie.

Wśród wskazań do hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymienia się następujące sytuacje kliniczne [2, 3]:

- znaczne nasilenie objawów, np. pojawienie się duszności spoczynkowej,
- pojawienie się nowych, niepokojących objawów np. sinicy,
- zaostrzenie u chorego z ciężką obturacją ( $\text{FEV}_1 < 50\%$  wartości należnej) w stabilnym okresie choroby poprzedzającym wystąpienie zaostrzenia,
- podeszły wiek ( $> 65$  r. ż.),
- współistnienie poważnych schorzeń, np. jawna niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, cukrzyca,
- splątanie lub zaburzenia świadomości,
- wynik pulsoksymetrii wskazujący na zmniejszenie wysycenia krwi tlenem  $< 90\text{--}92\%$ ,
- brak możliwości zapewnienia należytej opieki w domu,
- częste zaostrzenia choroby,
- nieskuteczne leczenie w warunkach domowych.

Chorzy w najcięższym stanie powinni być leczeni w oddziale intensywnej terapii (OIT). Wskazania do leczenia w OIT zależą od uwarunkowań lokalnych, ale do najważniejszych należą [3]:

- ciężka duszność nie ustępująca po leczeniu w oddziale pomocy doraźnej,
- splątanie, zaburzenia świadomości, śpiączka,
- ciężka hipoksemia ( $\text{PaO}_2 < 40$  mmHg) i kwasica oddechowa ( $\text{pH} < 7,25$ ) pomimo leczenia tlenem i nieinwazyjnego wspomagania wentylacji,
- wskazania do inwazyjnej wentylacji,
- niestabilność hemodynamiczna wymagająca stosowania amin katecholowych.



Inną, ważną i przydatną w praktyce klasyfikacją zaostrzeń POChP jest klasyfikacja zaproponowana przez Anthonisena i współpracowników. Badania tych autorów dały podstawę do wyróżnienia trzech typów zaostrzeń POChP [35]. Ich charakterystykę zawiera tabela I. Kryterium podziału stanowią objawy zaostrzenia.

Tabela I. **Typy zaostrzenia POChP wg Anthonisena et al. [35]**

Typ zaostrzenia	Kryteria diagnostyczne
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie duszności i</li> <li>• zwiększenie objętości wykrztuszanej plwociny i</li> <li>• nasilenie ropnego charakteru plwociny.</li> </ul>
II	spełnione dwa z trzech kryteriów określających zaostrzenie typu I
III	spełnione tylko jedno kryterium określające zaostrzenie typu I i obecny przynajmniej jeden z objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcja górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach</li> <li>• nasilenie świstów lub kaszlu</li> <li>• gorączka bez znanej przyczyny</li> <li>• zwiększenie częstości oddechów lub częstości serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego</li> </ul>

Pomimo, że od pierwszej publikacji zawierającej tę klasyfikację upłynęło już prawie 30 lat ma ona wciąż ważne znaczenie wspomagające decyzję o stosowaniu (lub nie stosowaniu) antybiotyku w leczeniu zaostrzenia POChP (patrz ryc. I).

### Rokowanie

Zaostrzenia choroby mają bardzo znaczący wpływ na rokowanie. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP śmiertelność waha się od 3 do 9%, a w grupie wymagającej hospitalizacji w OIT może być nawet znacznie wyższa [36, 37]. Ryzyko zgonu jest również podwyższone w okresie po przebyciu zaostrzenia POChP. Ocenia się, że w czasie 3 miesięcy po hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP umiera 14% chorych [38, 39]. Wykazano, że w grupie chorych hospitalizowanych z powodu POChP śmiertelność w okresie kolejnych 12-miesięcy wynosi 28% [40], a u osób z podwyższeniem  $PCO_2$  powyżej 50 mmHg może sięgać nawet 43% [41]. Do innych niezależnych czynników ryzyka zgonu po zaostrzeniu należą starszy wiek, płeć męska, wcześniejsze hospitalizacje z powodu POChP, a także izolacja z plwociny *P. aeruginosa* [40, 42]. U chorych po przebyciu 10 ciężkich zaostrzeń POChP ryzyko kolejnego ciężkiego zaostrzenia jest 24-krotnie większe niż ryzyko pierwszego ciężkiego zaostrzenia, a ryzyko zgonu po 10-tym kolejnym ciężkim zaostrzeniu POChP jest 5-krotnie wyższe niż po pierwszym zaostrzeniu [43].

### Zapobieganie zaostrzeniom

Wobec bardzo niekorzystnego wpływu zaostrzeń POChP na przebieg choroby i rokowanie, należy dołożyć wszelkich starań aby maksymalnie ograniczyć ryzyko zaostrzeń choroby. Znane są zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne metody zapobiegania zaostrzeniom POChP. Wśród metod farmakologicznego zapobiegania zaostrzeniom należy przede wszystkim wymienić szczepienia ochronne przeciwko grypie, pneumokokom, właściwe stosowanie leków rozszerzających oskrzela (długodziałających leków antycholinergicznych i długodziałających  $\beta_2$ -adrenomimetyków), kortykosteroidów wziewnych w połączeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [44, 45]. Nieco mniej dowodów świadczących o wpływie na częstość zaostrzeń zgromadzono w odniesieniu do N-acetylocysteiny, roflumilastu i teofiliny [44, 45]. U chorych, u których prawidłowo stosowane leczenie wziewne nie zapobiegło umiarkowanemu lub ciężkiemu zaostrzeniu POChP w ostatnim roku, długotrwałe leczenie antybiotykiem (makrolid lub nowy fluorochinolon stosowane przez 6-12 miesięcy) może istotnie zmniejszyć ryzyko kolejnych zaostrzeń [45-48].



Jakkolwiek nie wykazano bezpośredniego wpływu szczepionki przeciw pneumokokowej na redukcję częstości zaostrzeń POChP, to jednak zaleca się jej stosowanie [44, 45, 46]. Do niefarmakologicznych sposobów postępowania, które zmniejszają liczbę zaostrzeń należą: zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia rehabilitacja i ograniczenie ekspozycji na szkodliwe wpływy środowiskowe. Nie wykazano aby same działania edukacyjne uzupełnione planem postępowania w sytuacji nasilenia objawów skutkowały zmniejszeniem częstości zaostrzeń [45].

## 1. Leczenie

Leczenie zaostrzenia POChP jest złożonym zagadnieniem, które obejmuje stosowanie leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwbakteryjnych, glikokortykosteroidów, leków działających na śluz oskrzelowy, fizjoterapię, leczenie tlenem i/lub wspomaganie wentylacji, a także profilaktykę powikłań i leczenie chorób współistniejących. Sposób i zakres leczenia zależą od ciężkości zaostrzenia i od warunków, w których leczenie jest prowadzone. Dowiedziono, że im szybciej zostanie wdrożone odpowiednie leczenie tym krótszy jest czas trwania zaostrzenia i tym mniejsze ryzyko konieczności hospitalizacji [50].

### Leki rozszerzające oskrzela

Leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela stanowi podstawę postępowania terapeutycznego w zaostrzeniach POChP. Choć nie przeprowadzono kontrolowanych badań porównujących skuteczność różnych leków rozszerzających oskrzela, za leki pierwszego wyboru uważa się krótko działające leki b2 adrenergiczne stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z krótko działającymi lekami antycholinergicznymi [3]. U chorych, u których w stabilnej fazie choroby stosowano leki z obu w/w grup należy w zaostrzeniu zwiększyć ich dawki, natomiast u chorych, u których w stabilnej fazie choroby stosowany był jeden z w/w leków zaleca się zastosowanie większych dawek i ewentualne dołączenie krótko działającego leku z drugiej grupy [51-54]. Uzasadnienie dla jednoczesnego zastosowania leków z obu grup jest oparte o liczne doświadczenia z ich stosowaniem u chorych ze stabilną postacią choroby, a także z zaostrzeniem POChP. Należy jednak wspomnieć, że nie we wszystkich badaniach wykazano dodatkową korzyść z jednoczesnego zastosowania krótko działającego b2 agonisty i krótko działającego leku antycholinergicznego u chorych z zaostrzeniem choroby [55]. Wyniki badań świadczą, że zastosowanie obu leków może mieć szczególnie korzystne znaczenie u chorych wymagających wentylacji mechanicznej i tych chorych, u których nie uzyskano zadawalającego efektu po zastosowaniu maksymalnych dawek leku jednej grupy [56, 57]. Nie wykazano aby podawanie leków w nebulizacji miało przewagę nad stosowaniem ich z inhalatorów typu MDI (zarówno bez jak i z dodatkową komorą inhalacyjną) [58]. Chorzy leczeni w domu najczęściej korzystają z inhalatorów MDI, chociaż część z nich posiadająca nebulizatory, w przypadku zaostrzenia, chętniej stosuje leki w nebulizacji. U chorych hospitalizowanych wielu klinicystów preferuje wykorzystanie nebulizatorów ze względu na to, że u chorych z dusznością technika inhalacji z inhalatora MDI może nie być właściwa, a nebulizacja daje większą pewność odpowiedniej depozycji leku w dolnych drogach oddechowych [3]. U chorych z przewlekłą całkowitą niewydolnością oddychania niekontrolowane zastosowanie nebulizatorów napędzanych tlenem może skutkować narastaniem hiperkapni i kwasicy oddechowej. Dlatego British Thoracic Society (BTS) zaleca raczej używanie nebulizatorów napędzanych powietrzem, lub w przypadku używania nebulizatorów napędzanych tlenem, ograniczenie czasu trwania nebulizacji do 6 minut [59, 60].

U chorych z łagodną postacią zaostrzenia intensyfikacja leczenia krótko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela i ewentualne dołączenie drugiego leku krótko działającego o innym mechanizmie działania może stanowić jedyną wymaganą formę leczenia. Jak dotąd nie przeprowadzono badań nad skutecznością leczenia zaostrzeń POChP za pomocą długo działających leków rozszerzających oskrzela (b2 agonistów i/lub leków antycholinergicznymi) [3].

Efekt metyloksantyn stosowanych w zaostrzeniu POChP jest ograniczony i niepewny [61-63]. Jednocześnie leki te wykazują szereg istotnych działań niepożądanych, szczególnie gdy podawane są doustnie. Dlatego u chorych z zaostrzeniem POChP metyloksantyny są lekami drugiego wyboru, których stosowanie może być uzasadnione tylko w wybranych przypadkach, w których terapia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela nie przyniosła spodziewanego efektu [3].

### Rekomendacja 3

**Wziewne leki rozszerzające oskrzela odgrywają podstawową rolę w leczeniu zaostrzeń POChP. Za leki pierwszego wyboru uważa się krótko działające leki antycholinergiczne i beta-2-adrenergiczne stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu [All], co daje lepszy wynik kliniczny [BI]. Chociaż zastosowanie leków rozszerzających oskrzela w formie nebulizacji może być wygodniejsze dla chorych z nasiloną dusznością to jednak efekt bronchodilatacyjny takiego leczenia nie różni się od tego jaki można uzyskać przy zastosowaniu inhalatorów MDI (bez lub z dodatkową komorą inhalacyjną) [BI]. Metyloksantyny podawane drogą dożylną są uważane za leki drugiego wyboru i powinny być stosowane tylko u wybranych chorych, u których nie uzyskano odpowiedniego efektu klinicznego po zastosowaniu wziewnych leków rozszerzających oskrzela [AI]. Takie zalecenie wynika z ograniczonego wpływu tych leków na czynność układu oddechowego oraz ze stosunkowo wysokiego ryzyka działań niepożądanych [AI].**

#### Glikokortykosteroidy

Istnieją przekonujące dowody na skuteczność glikokortykosteroidów systemowych w leczeniu zaostrzeń POChP. Wyniki opublikowanych w 2002 i 2014 roku systematycznych przeglądów piśmiennictwa wskazują, że zastosowanie glikokortykosteroidów systemowych pozwala przyspieszyć poprawę czynności płuc, uzyskać szybsze ustępowanie objawów oraz zmniejszyć odsetek niepowodzeń leczenia [64, 65]. W pojedynczych badaniach wykazano także, że zastosowanie tych leków skutkuje krótszym okresem hospitalizacji i większą poprawą w zakresie  $\text{PaO}_2$  [66, 67]. Korzystny efekt systemowych glikokortykosteroidów obserwowano zarówno u chorych leczonych ambulatoryjnie, jak i u tych wymagających hospitalizacji. Porównawcza analiza wyników różnych badań wydaje się wskazywać, że w tej pierwszej grupie efekt jest nieco mniej wyrażony (choć znamieny) niż w drugiej grupie [67-69]. Największe różnice wynikające z zastosowania glikokortykosteroidów wydają się ujawniać w pierwszych 72 godzinach od ich zastosowania. Optymalna dawka i czas trwania leczenia nie zostały jednoznacznie określone. Powołując się na wyniki badania Leuppi et al. [70] eksperci GOLD rekomendują stosowanie prednizonu w dawce 40 mg/dobę przez 5 dni [3]. Jednakże zakres stosowanych w praktyce dawek różni się znacząco: od 30-60 mg prednizonu/dobę do 60-125 mg metylprednizolonu podawanego 2-4 x na dobę, w zależności od ciężkości zaostrzenia [71-73]. Wiele danych wskazuje, że u większości chorych wystarczające są raczej średnie, a nie duże dawki, glikokortykosteroidów. Ze względu na szybkie wchłanianie i doskonałą biodostępność prednizonu po podaniu doustnym preferowana jest ta droga leczenia [3, 71]. Tym niemniej, u chorych z ciężkimi zaostrzeniami wiele ośrodków stosuje leczenie dożylne. Takie leczenie może być również uzasadnione u chorych z niedostateczną odpowiedzią na preparaty doustne, chorych nie przyjmujących leków drogą doustną i tych, u których wchłanianie może być upośledzone z powodu zaburzeń krążenia trzewnego (np. we wstrząsie).

W zaostrzeniach POChP steroidy systemowe stosowane są zwykle przez 5-14 dni, w zależności od ośrodka, ciężkości zaostrzenia i odpowiedzi na leczenie. W jednym z niedawno opublikowanych badań z randomizacją nie wykazano różnic w efektywności leczenia doustnego trwającego 5 i 14 dni [70]. Z kolei w innym badaniu przeprowadzonym u hospitalizowanych chorych z ciężkim zaostrzeniem trzydniowe leczenie dożylne uzupełnione 7-dniowym leczeniem w zmniejszających się dawkach okazało się w niektórych aspektach ( $\text{FEV}_1$ ,  $\text{PaO}_2$ , duszność wysiłkowa) skuteczniejsze od leczenia trzydniowego [73].

#### Rekomendacja 4

**Systemowe leczenie glikokortykosteroidami powinno być stosowane u wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP, u których stwierdzono wskazania do leczenia w warunkach szpitalnych [AI]. Wyniki badań uzasadniają także zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów u chorych z umiarkowanym zaostrzeniem POChP leczonym w warunkach domowych [BI]. Choć optymalna dawka i czas trwania leczenia nie zostały jednoznacznie ustalone, to jednak wyniki dotychczasowych badań uzasadniają stosowanie dawki odpowiadającej 40 mg prednizonu/dobę przez okres 5 dni [BII].**

#### Antybiotyki

Pomimo, że zakażenia dolnych dróg oddechowych stanowią najczęstszą przyczynę zaostrzeń POChP rola antybiotyków w leczeniu zaostrzeń choroby budzi kontrowersje [74]. Wynikają one z różnic pomiędzy wynikami dotychczas przeprowadzonych badań, z których niektóre wskazują na wyraźny pozytywny efekt antybiotykoterapii, podczas gdy inne nie wykazują takiego efektu. Przyczyną takiego zróżnicowania wyników są zapewne różnice w metodyce poszczególnych badań, które dotyczą planu badania, charakterystyki badanych grup, stosowanych antybiotyków, ocenianych punktów końcowych i innych uwarunkowań. W praktyce, dwie najważniejsze decyzje terapeutyczne, które należy podjąć u chorych z zaostrzeniem POChP sprowadzają się do odpowiedzi na pytania: u których chorych należy zastosować antybiotykoterapię i jaki antybiotyk należy wybrać.

Odpowiedź na pierwsze z tych pytań nie jest łatwa ponieważ nie ma odpowiednio czułych i swoistych wskaźników bakteryjnego zakażenia dolnych dróg oddechowych potwierdzających rolę takiego zakażenia jako czynnika sprawczego zaostrzenia POChP u poszczególnych chorych. Badania mikrobiologiczne płwociny cechują się licznymi ograniczeniami, które decydują o tym, że rola takich badań w planowaniu leczenia u poszczególnych chorych jest znikoma. Ograniczenia te wynikają z trudności w uzyskaniu u niektórych chorych dobrego materiału do badań mikrobiologicznych, stosunkowo długiego okresu oczekiwania na wynik badania i wynik lekowrażliwości, ograniczonej czułości diagnostycznej badań hodowlanych [75], trudności w zróżnicowaniu pomiędzy kolonizacją a nowym zakażeniem [26, 27] i kosztów badania. Dlatego wg obecnych zaleceń decyzja o leczeniu antybiotykami powinna zostać podjęta na podstawie objawów klinicznych i u większości chorych nie należy zlecać badań mikrobiologicznych płwociny. Wyjątek stanowią chorzy, u których objawy kliniczne z dużym prawdopodobieństwem wskazują na zakażenie układu oddechowego i u których zastosowana antybiotykoterapia empiryczna nie przyniosła oczekiwanych efektów [3, 76]. Wykonanie badań mikrobiologicznych w tej grupie chorych może mieć istotne znaczenie dla identyfikacji patogenu oraz określenia jego profilu wrażliwości na antybiotyki. Inną sytuacją kliniczną, w której wskazane może być wykonanie badań mikrobiologicznych płwociny jest duże ryzyko zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa*. Do czynników ryzyka takich zakażeń należą: ciężka obturacja (wartość FEV1 < 50% wartości należnej), wcześniejsza hospitalizacja trwająca co najmniej 2 dni, która miała miejsce w okresie 90 dni poprzedzających aktualne zaostrzenie, częste stosowanie antybiotyków (co najmniej 4-krotnie w okresie poprzedzających 12 miesięcy), izolacja *P. aeruginosa* podczas wcześniejszych zaostrzeń, kolonizacja tym gatunkiem bakterii w stabilnym okresie choroby, ciężkie zaostrzenie wymagające wentylacji mechanicznej, przewlekłe leczenie systemowe glikokortykosteroidami [3, 77].

We wszystkich pozostałych przypadkach decydujące znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu antybiotykiem powinny stanowić zmodyfikowane kryteria kliniczne przedstawione w tabeli I. Uważa się, że leczenie antybiotykiem należy zastosować u chorych z I typem zaostrzenia (tj. u których stwierdza się wszystkie trzy podane w tabeli I objawy) oraz ci chorzy z drugim typem zaostrzenia, u których jednym z dwóch stwierdzanych objawów jest pojawienie się lub nasilenie ropnego charakteru płwociny (Rycina I). Antybiotykoterapia jest także wskazana u wszystkich chorych, którzy wymagają wspomagania wentylacji (nieinwazyjnego lub inwazyjnego) [3].

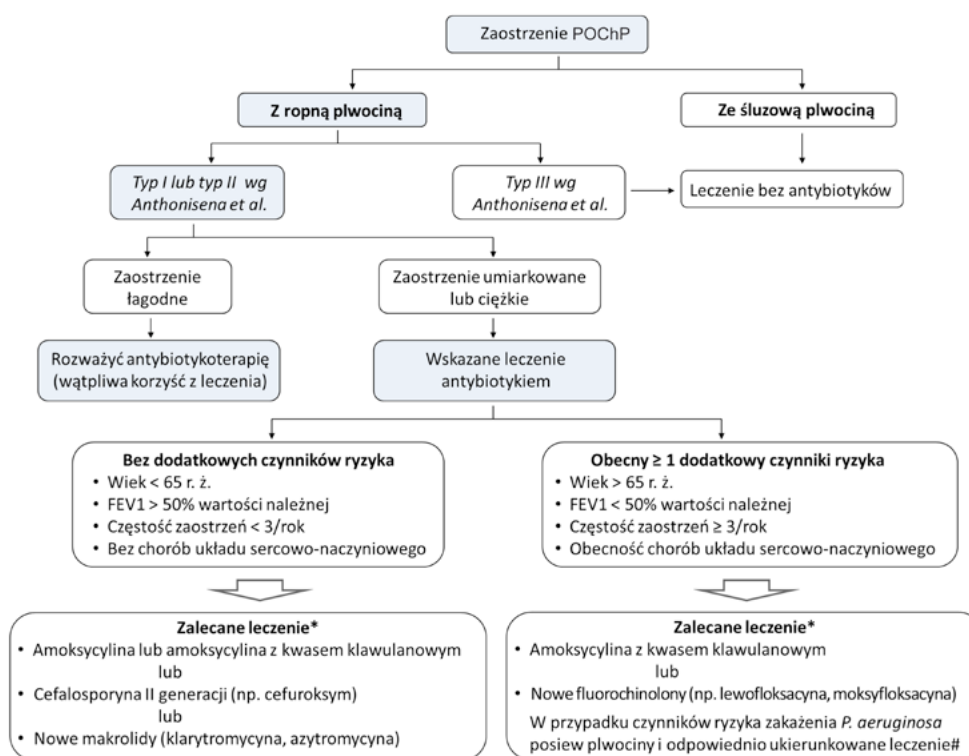
Dotychczasowe badania nad wykorzystaniem wskaźników laboratoryjnych do diagnostyki zaostrzeń POChP o etiologii bakteryjnej nie wykazały ich przewagi nad wskaźnikami klinicznymi. Z dwóch często stosowanych markerów zakażeń - prokalcytoniny i białka C-reaktywnego - większe znaczenie u chorych z bakteryjnym zaostrzeniem POChP wydaje się mieć białko C-reaktywne [78, 79].

U chorych z dużym prawdopodobieństwem bakteryjnej etiologii zaostrzenia POChP obserwowano korzystne efekty stosowania antybiotyków wyrażające się ustąpieniem objawów klinicznych, zmianę charakteru wykrztuszanej płwociny na śluzowy, zmniejszeniem stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, wydłużeniem okresu do kolejnego zaostrzenia [80, 81]. Efekty te były wyraźne u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem, podczas gdy w zaostrzeniach o łagodnym przebiegu skuteczność leczenia antybiotykami była wątpliwa lub wręcz jej nie obserwowano [35, 74]. Opublikowany w 2006 roku systematyczny przegląd piśmiennictwa wykazał, że zastosowanie antybiotyków u chorych z klinicznymi objawami infekcyjnego zaostrzenia POChP skutkowało zmniejszeniem śmiertelności o 77% i zmniejszeniem ryzyka niepowodzenia leczenia o 53% [82]. Bardzo podobne wyniki uzyskano w późniejszym przeglądzie systematycznym i meta-analizie. Stwierdzono w nim, że w grupie hospitalizowanych chorych z zaostrzeniem POChP zastosowanie antybiotyków redukuje śmiertelność o 78% i ryzyko niepowodzenia leczenia o 46% [83]. Opublikowana w 2012 roku meta-analiza 16 badań wykazała istotną korzyść ze stosowania antybiotyków w ciężkich zaostrzeniach POChP wymagających hospitalizacji w OIT [74].

Wyboru antybiotyku należy dokonać z uwzględnieniem danych klinicznych, zakresu działania przeciwbakteryjnego poszczególnych antybiotyków oraz lokalnych informacji o lekowrażliwości drobnoustrojów. Powszechnie przyjęta jest ogólna zasada, że im cięższa przewlekła postać choroby i im cięższy przebieg zaostrzenia tym intensywniejsza powinna być antybiotykoterapia i szerszy zakres działania przeciwbakteryjnego stosowanych leków. Najważniejsze wskazówki dotyczące stosowania antybiotyków w leczeniu zaostrzeń POChP przedstawiono na rycinie I.

Rycina I. **Wskazówki dotyczące stosowania antybiotyków w leczeniu zaostrzeń POChP** [wg. 84, 85, zmodyfikowane],

\* u chorych, którzy w okresie poprzedzających 3 miesiące byli leczeni antybiotykiem należy zastosować antybiotyk z innej grupy; # czynniki ryzyka zakażeń *P. aeruginosa* i antybiotyki zalecane w tych zakażeniach - patrz tekst



Warto zwrócić uwagę, że u chorych ze wskazaniami do antybiotykoterapii, którzy w okresie poprzedzających 3 miesięcy byli leczeni antybiotykiem powinien zostać zastosowany antybiotyk z innej grupy. W przypadku obecności czynników ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* lekami z wyboru w monoterapii powinny być fluorochinolony (cypro- lub lewofloksacyna), ureidopenicylina lub karboksypenicylina z inhibitorem beta-laktamaz (piperacylina plus tazobaktam, tikarcylina plus kwas klawulanowy) lub cefalosporyna z aktywnością przeciw *P. aeruginosa* (ceftazydym, cefepim). U chorych, u których stosuje się leczenie skojarzone do jednego z antybiotyków zalecanych u chorych bez czynników ryzyka rozwoju zakażenia *P. aeruginosa* należy dołączyć lewofloksacynę.

Czas trwania antybiotykoterapii wynosi zwykle 5-7 dni. Metaanaliza, w której uwzględniono siedem badań z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie ponad trzy tysiące chorych nie wykazała przewagi leczenia trwającego siedem lub więcej dni nad leczeniem trwającym 5 dni [86].

### Rekomendacja 5

**Podstawę decyzji o leczeniu antybiotykami u chorego z zaostrzeniem POChP powinny stanowić dane kliniczne [AI]. Antybiotykoterapię należy zastosować u chorych wykrztuszających ropną płwocinę, u których stwierdza się jednocześnie nasilenie duszności i zwiększenie objętości wykrztuszanej płwociny [AI] lub jeden z ww. objawów [BII]. Leczenie antybiotykami wymagają także wszyscy chorzy, u których stosowane jest wspomaganie wentylacji (nieinwazyjne lub inwazyjne) [AI].**

**W leczeniu ambulatoryjnym, lekami pierwszego wyboru powinny być antybiotyki beta-laktamowe wykazujące aktywność w stosunku do *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, amoksycylina lub amoksycylina z klawulanianem. W przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu III należy zastosować cefuroksym, a przy nadwrażliwości typu I makrolid działający na *Haemophilus influenzae* (klarytromycynę lub azytromycynę) lub fluorochinolon działający na *Streptococcus pneumoniae* (lewofloksacynę lub moksyfloksacynę) [AIII]. Podobnie, w leczeniu szpitalnym antybiotykiem pierwszego wyboru powinna być amoksycylina z klawulanianem, cefuroksym, a w dalszej kolejności nowe fluorochinolony (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna).**

**U chorych ze zwiększonym ryzykiem zakażeń drobnoustrojami lekoopornymi, w tym w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*, zalecane jest wykonanie badań mikrobiologicznych płwociny i podanie antybiotyku aktywnego wobec tego drobnoustroju. W monoterapii należy zastosować: ceftazydym, penicylinę z inhibitorem działającą na *Pseudomonas aeruginosa* (piperacylina/tazobaktam) lub nowy fluorochinolon (np. lewofloksacynę). W leczeniu skojarzonym zaleca się podanie cyprofloksacyny i jednego z antybiotyków stosowanych u chorych bez czynników ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [AIII].**

### Leki mukoaktywne

Chociaż metaanaliza 34 badań przeprowadzonych u chorych ze stabilną postacią przewlekłego zapalenia oskrzeli lub POChP wykazała niewielki korzystny wpływ leków mukolitycznych na zmniejszenie częstości zaostrzeń, to jednak nie ma przekonujących danych, że zastosowanie leków mukoaktywnych u chorych z zaostrzeniem POChP zwiększa skuteczność leczenia

[87]. Stwierdzenie to dotyczy różnych leków mukolitycznych, takich jak ambroksol, karboksymetylcysteina, bromheksyna, acetylocysteina. W badaniu z randomizacją oceniającym skuteczność acetylocysteiny (600 mg 2 x dziennie) w porównaniu do placebo nie stwierdzono różnic pomiędzy leczonymi grupami w zakresie zmian FEV1, VC, nasilenia duszności, saturacji krwi tlenem ani czasu trwania hospitalizacji [88]. Biorąc pod uwagę wyniki tego oraz innych badań nie zaleca się rutynowego stosowania leków mukoaktywnych u chorych z zaostrzeniem POChP [89]. Aktualne szczegóły dotyczące mukoaktywnego znajdują się w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.

### Leczenie tlenem

Leczenie tlenem stanowi bardzo ważną składową leczenia zaostrzeń POChP. Jest stosowane u większości chorych wymagających hospitalizacji, przy czym u części z nich leczenie tlenem rozpoczyna się jeszcze w okresie przed przyjęciem do szpitala (np. w czasie transportu medycznego). Ze względu na to, że niekontrolowane podawanie tlenu u chorych z nasileniem przewlekłej całkowitej niewydolności oddychania (w szczególności tych z  $\text{PaCO}_2 > 55$  mmHg) zagraża retencją  $\text{CO}_2$  i kwasicią oddechową, konieczne jest przestrzeganie szczególnych zasad leczenia tlenem. W początkowym okresie leczenia celem tlenoterapii jest uzyskanie i utrzymanie odpowiedniego utlenowania krwi tętniczej wyrażającego się wysyceniem hemoglobiny we krwi tętniczej ( $\text{SaO}_2$ ) pomiędzy 88 a 92% i ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ) około 60-70 mm Hg [3, 59, 90-93]. U chorych, którzy nigdy wcześniej nie wymagali nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji, i u których pomiar ciśnienia parcjalnego gazów we krwi tętniczej wykazuje normokapnię, podaż tlenu może być zwiększona, tak aby uzyskać prawidłową  $\text{SaO}_2$  wynoszącą 94-98% [59]. Należy jednak przy tym pamiętać, że wzrost  $\text{SaO}_2$  z 92% do 94-98% skutkuje jedynie niewielkim zwiększeniem zawartości tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ).

W większości przypadków leczenie tlenem należy rozpocząć od zastosowania cewników donosowych (wąsów tlenowych) z przepływem  $\text{O}_2$  wynoszącym 2 litry/min lub maski z dyszą (zwężką) Venturiego zapewniającą stężenie  $\text{O}_2$  w komorze maski 24-28%. Prosta maska twarzowa wymaga zastosowania przepływu  $\text{O}_2$  co najmniej 5 litrów/min (aby wyeliminować ryzyko oddychania zwrotnego), co może skutkować znacznym podwyższeniem  $\text{PaO}_2$  z wtórnym osłabieniem napędu oddechowego i retencją  $\text{CO}_2$ . Dlatego prosta maska twarzowa nie zapewnia bezpieczeństwa leczenia tlenem u chorych z nieznanym nasileniem zaburzeń wymiany gazowej. Austin et al. porównali skuteczność i bezpieczeństwo leczenia małymi dawkami tlenu podawanymi za pomocą cewników donosowych i leczenia z użyciem wysokoprzepływowch masek twarzowych w okresie przed przyjęciem do szpitala. Autorzy wykazali znacznie mniejszą śmiertelność oraz mniejsze ryzyko hiperkapnii i kwasicy oddechowej, u chorych, u których stosowana była pierwsza z metod leczenia [92]. Niezależnie od sposobu leczenia zaleca się kontrolę badania gazometrycznego krwi w 30-60 minut od rozpoczęcia tlenoterapii i dalszą modyfikację leczenia na podstawie wyniku tego badania [3, 59]. U chorych, u których prawidłowo stosowane leczenie tlenem nie pozwala na uzyskanie odpowiedniego zwiększenia  $\text{SaO}_2$  lub przebiega ze wzrostem  $\text{PaCO}_2$  i obniżeniem pH należy rozważyć nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (NWW). Najczęściej stosowane metody podawania tlenu przedstawiono w tabeli II.



Tabela II. Charakterystyka najczęściej stosowanych metod leczenia tlenem

Metoda	Najczęściej stosowany przepływ O <sub>2</sub>	Szacowane stężenie O <sub>2</sub> (%) w mieszaninie wdychowej
Cewniki donosowe (wąsy tlenowe)	0,5 – 4,0 l/min	stężenie O <sub>2</sub> (%) = 20+ 4 x przepływ O <sub>2</sub>
Prosta maska twarzowa	5,0 – 8,0 l/min	przepływ O <sub>2</sub> 5–6 l/min ~ stężenie O <sub>2</sub> 40% przepływ O <sub>2</sub> 6–7 l/min ~ stężenie O <sub>2</sub> 50% przepływ O <sub>2</sub> 7–8 l/min ~ stężenie O <sub>2</sub> 60%
Maska z dyszą Venturiego	4,0 – 15,0 l/min	zgodne z oznaczeniem na odpowiedniej dyszy

### Rekomendacja 6

**Wszyscy chorzy, u których zaostrzenie POChP przebiega z obniżeniem PaO<sub>2</sub> poniżej 60 mm Hg (SaO<sub>2</sub> poniżej 90 mmHg) powinni być leczeni tlenem [AII]. Tlenoterapię należy zastosować jak najwcześniej, w miarę możliwości już na etapie transportu do szpitala. Leczenie powinno być stosowane ostrożnie, z wykorzystaniem urządzeń umożliwiających odpowiednie dawkowanie tlenu i monitorowane za pomocą gazometrii krwi, a w okresie przedszpitalnym na podstawie pulsoksymetrii [AI].**

### Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji

Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji jest skuteczną metodą zwalczania kwasicy oddechowej w przebiegu zaostrzeń POChP. Wykazano, że u wybranych chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego zaostrzenia POChP, nieinwazyjna wentylacja zmniejsza częstość stosowania mechanicznej wentylacji, skraca czas hospitalizacji oraz zmniejsza ryzyko zgonu [94-97]. Wskazaniem do NWW jest niewyrównana kwasica oddechowa (pH < 7,35 i PaCO<sub>2</sub> > 60 mm Hg) lub ciężka hiperkapnia i hipoksemia (PaO<sub>2</sub> < 50 mm Hg pomimo leczenia tlenem i PaCO<sub>2</sub> > 60 mm Hg) [2]. NWW powinna zostać także zastosowana u chorych z ciężką dusznością i objawami wzmożonej pracy oddechowej oraz zmęčeniami mięśni oddechowych [3].

Przeciwwskazaniami do zastosowania nieinwazyjnego wspomagania wentylacji są: niestabilność hemodynamiczna (spadki ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego), zaburzenia świadomości i brak współpracy, duża ilość wydzieliny w drogach oddechowych [2].

U chorych z ciężką kwasicą oddechową przebiegającą z zaburzeniami świadomości, chorych z przeciwwskazaniami do NWW oraz tych, u których zastosowanie NWW nie przyniosło spodziewanego efektu należy zastosować intubację dotchawiczą i inwazyjne wspomaganie wentylacji.

### Rekomendacja 7

**Wspomaganie wentylacji należy stosować u wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP przebiegającym z niewyrównaną kwasicą oddechową i lub ciężką hiperkapią i hipoksemią (pH krwi poniżej 7,35, PaCO<sub>2</sub> powyżej 60 mmHg, PaO<sub>2</sub> poniżej 50 mmHg podczas leczenia tlenem) [AI]. U chorych bez przeciwwskazań do nieinwazyjnego wspomagania wentylacji należy w pierwszej kolejności zastosować tę formę leczenia [AI].**



### Fizjoterapia

Nie wykazano aby metody mechanicznego wspomagania oczyszczania dróg oddechowych z wydzieliny, takie jak wymuszony kaszel, oklepywanie i masaż wibracyjny, drenaż ułożeniowy i inne odgrywały korzystną rolę w leczeniu POChP. Nie ma badań, które dowodziłyby celowości stosowania tych metod u chorych z zaostrzeniem POChP (u których nie ma rozstrzeni oskrzeli) [50, 51].

Ważne znaczenie ma natomiast rehabilitacja ruchowa. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP dochodzi do bardzo znacznego ograniczenia aktywności fizycznej. U chorych z zaostrzeniami POChP leczonych w domu także stwierdzono znaczną redukcję czasu spędzanego poza domem, co przekłada się na ograniczenie aktywności fizycznej [98]. Okres konieczny do przywrócenia wcześniejszej aktywności może wynosić kilka tygodni, a u niektórych chorych nigdy nie udaje się powrócić do stanu aktywności sprzed zaostrzenia [99, 100]. Dlatego też rehabilitację ruchową u chorych z zaostrzeniami POChP należy wdrażać stosunkowo wcześnie, nawet już w 2.–3. dobie zaostrzenia choroby, a koniecznie w okresie, w którym chory nie wymaga już leżenia w łóżku [2]. Rehabilitacja wdrożona bezpośrednio po zaostrzeniu choroby pozwala ograniczyć liczbę hospitalizacji oraz śmiertelność w 2 kolejnych latach po zaostrzeniu [101].

### Rekomendacja 8

**Nie ma podstaw stosowania mechanicznych metod wspomagania oczyszczania dróg oddechowych z wydzieliny u chorych z objawami zaostrzenia POChP [DIII].  
U chorych, którzy przebyli zaostrzenie POChP zaleca się wczesne wdrożenie rehabilitacji ruchowej [BI].**

### Leczenie przeciwzakrzepowe

Chorzy z zaostrzeniem POChP cechują się znacznym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej). Dotyczy ono w szczególności pacjentów, którzy wymagają leczenia szpitalnego [14]. Do powszechnie występujących w tej grupie czynników ryzyka żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej należą czasowe unieruchomienie, niewydolność oddechowa, ostre zakażenia i podeszły wiek [102]. Wykazano, że częstość zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP może wynosić od kilkunastu do nawet 24,7% [103]. Dlatego u hospitalizowanych chorych z zaostrzeniem POChP zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci heparyny drobnocząsteczkowej, heparyny niefrakcjonowanej w małej dawce lub fondaparynuksu [102, 104].

### Rekomendacja 9

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

## Piśmiennictwo

1. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Sliwiński P; Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80:220-54.
2. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82:227-63.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50 Suppl 1:1-16.
5. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:189-201.
6. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:291-307.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-38.
8. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63:951-5.
9. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67:495-501.
10. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20-8.
11. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975-82.
12. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
13. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2355-65.
14. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.
15. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19-22.
16. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
17. Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42.
18. Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115:272-7.
19. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-73.
20. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.

21. Rangelov K, Sethi S. Role of infections. *Clin Chest Med* 2014;35:87-100
22. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
23. Hamelin ME, Côté S, Laforge J, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:498-502.
24. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:109-114.
25. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-1505.
26. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
27. Gump D, Philips C, Forsyth B. Role of the infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465-7.
28. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:356-61.
29. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1993;22:680-4.
30. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombard G, et al. Guidelines for selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway diseases. *Ann Emerg Med* 1993;22:1854-8.
31. Tille-Leblond L, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of COPD; prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
32. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009;136:376-380.
33. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416-69.
34. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
35. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
36. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, et al. Predictors of adverse outcome in patients hospitalised for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012;84:17-26.
37. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
38. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-41.
39. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:164-8.
40. Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013; 85:15-26.
41. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
42. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84:36-43.
43. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957-63.
44. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014;35:157-63.
45. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147:894-942.

- 
46. Albrecht P, Antczak A, Hryniewicz W, et al. *Pol Merkur Lekarski*. 2014;36(212):79-87.
  47. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121257.
  48. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al, PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
  49. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
  50. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
  51. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001;134:595-9.
  52. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Chest Physicians. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-620.
  53. McCrory D, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence. *Chest* 2001;119:1190-1209.
  54. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1995;25:470-3.
  55. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003900.
  56. Fernandez A, Munoz J, de la Calle B, et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994;20:199-202.
  57. Boe J, Dennis J, O'Driscoll B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use on nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18:228-42.
  58. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
  59. Edwards L, Perrin K, Williams M, et al. Randomised controlled crossover trial of the effect on PtCO<sub>2</sub> of oxygen-driven versus air-driven nebulisers in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2012; 29:894-8.
  60. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG, British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63 Suppl 6:vi1-68.
  61. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
  62. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD00216.
  63. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-17.
  64. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162:2527-36.
  65. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD001288
  66. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
  67. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the
-

- treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.
68. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;54:407-12.
69. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2618-25.
70. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31.
71. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
72. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, et al. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2359-67.
73. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:726-30.
74. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stay CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12: CD010257
75. Murphy TF, Brauer AL, Schiffmacher AT, Sethi S. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:266-72.
76. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
77. Garcia-Vidal C, Almagro P, Román V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34:1072-8.
78. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108-15.
79. Soler N, Esperatti M, Ewig S, et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
80. Roede BM, Bresser P, Prins JM, et al. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:282-8.
81. Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716-23.
82. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2): CD004403.
83. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2008;133:756-66.
84. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005;14:32-8.
85. Bartlett JG, Sethi S. Management of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
86. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:442-50.
87. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD001287.
88. Black PN, Morgan-Day A, McMillan TE, et al. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [ISRCTN21676344]. *BMC Pulm Med* 2004; 4:13.
89. Bramann S. Chronic cough due to acute bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129;(Suppl. 1):104S-115S.

- 
90. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
  91. Ntoumenopoulos G. Using titrated oxygen instead of high flow oxygen during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) saves lives. *J Physiother* 2011;57:55.
  92. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c5462.
  93. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1241-52.
  94. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
  95. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
  96. Dikensoy O, Ikidag B, Filiz A, Bayram N Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:85-8.
  97. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004104.
  98. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:446-52.
  99. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536-44.
  100. Borges RC, Carvalho CR. Physical activity in daily life in Brazilian COPD patients during and after exacerbation. *COPD* 2012;9:596-602.
  101. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD005305.
  102. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 Suppl):e195S-226S.
  103. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1243-8.
  104. Zawilska K, Bała MM, Błędowski P, et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122 Suppl 2:3-74.
-



## POZASZPITALNE ZAPALENIE PŁUC U DZIECI

### Definicja

Zapalenie płuc jest definiowane jako wystąpienie objawów wskazujących na ostre zakażenie (gorączka, dreszcze, leukocytoza), przebiegające z zajęciem obszaru pęcherzykowego dolnych dróg oddechowych (kaszel, ale zwłaszcza wciąganie międzybrzy, hipoksemia, *tachypnoe*, zmiany osłuchowe). Potwierdzeniem zapalenia płuc może być wykazanie w obrazie radiologicznym klatki piersiowej zagęszczeń w polach płucnych [1, 2]. Na potrzeby krajów rozwijających się zamiast definicji zapalenia płuc WHO przyjęto definicję ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci do 5 r. ż., z określeniem dużego prawdopodobieństwa zapalenia płuc ocenianego wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego (przede wszystkim oceny charakteru i liczby oddechów na minutę – bez uwzględniania osłuchiwania) [3]. Najważniejszymi powodami, dla których wynik badania radiologicznego nie zawsze u dzieci stanowi kryterium rozpoznania zapalenia płuc są: brak jasnych kryteriów rozpoznania tej choroby w badaniu obrazowym [4, 5], duża zmienność interpretacji radiogramów i ich dynamika oraz ograniczanie niepotrzebnej ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

Zapalenie płuc jest określane jako „pozaszpitalne”, jeśli wystąpiło u uprzednio zdrowego dziecka przebywającego w domu lub rozwinęło się przed upływem 48 godzin od początku hospitalizacji.

### Epidemiologia

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) u dzieci występuje najczęściej poniżej 5 r. ż. z roczną zapadalnością między 36 a 46 przypadków na 1000, która wyraźnie zmniejsza się u dzieci starszych wynosząc ok. 16 przypadków rocznie na 1000 [6, 7]. Według dużych, retrospektywnych badań fińskich, większość dzieci poniżej 5 r. ż. chorych na PZP i około połowy powyżej 5 r. ż. jest leczona w szpitalu [8]. W krajach wysoko rozwiniętych śmiertelność z powodu PZP u dzieci poniżej 15 r. ż. wynosiła na początku lat 90-tych ok. 0,1 na 1000 zachorowań [8] i dotyczyła głównie dzieci z ciężkimi chorobami przewlekłymi [9].

### Etiologia

Z wyjątkiem noworodków, etiologia PZP jest tym częściej wirusowa, im młodsze dziecko, a im starsze, tym częściej zakażenie powodowane jest przez bakterie atypowe. Wirusy są odpowiedzialne za 28-37% zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie u dzieci w wieku od urodzenia do 4 r. ż., 10-21% w wieku 5-9 lat i poniżej 4% w wieku 9-16 lat [9, 10]. W grupie dzieci chorych na PZP w wieku od 2 miesiąca do 17 r. ż. wymagających hospitalizacji, wirusy są odpowiedzialne za ok. 45% zachorowań i są to głównie wirusy grypy, RS i paragrypy [11]. Według tych samych badań wirusy występowały częściej u dzieci poniżej 2 r. ż., a u 1/4 dzieci powodowały zakażenie mieszane razem z bakteriami. Główną bakterią powodującą PZP u dzieci jest *S. pneumoniae*. Częstość PZP o tej etiologii wynosi 14-36% i w niewielkim stopniu zależy od wieku dziecka [12]. U dzieci hospitalizowanych z powodu bakteryjnego PZP *S. pneumoniae* jest odpowiedzialny za ok. 70% takich zakażeń [11]. Drobnoustroje atypowe *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* są przyczyną odpowiednio 4-51% oraz 1-35% zapaleń płuc, występując częściej u dzieci powyżej 5 r. ż., a w niektórych badaniach stanowią one aż 80% przyczyn zapaleń płuc u dzieci między 10 a 16 r. ż. [10, 11]. PZP wymagające hospitalizacji są częściej powodowane przez *S. pneumoniae* oraz RSV. Zakażenia mieszane występują u 25% dzieci, a wspólne występowanie u dzieci przedszkolnych dotyczy najczęściej *S. pneumoniae* i wirusów, natomiast u szkolnych *S. pneumoniae* i bakterii atypowych. Inne drobnoustroje rzadziej powodujące PZP, to *H. influenzae*, *S. aureus*, paciorkowce grupy A oraz *M. catarrhalis*. W przeprowadzonych badaniach etiologię PZP udało się ustalić u 65 – 86% chorych [13]. Z pewnym uproszczeniem zależność etiologii od wieku dziecka przedstawia tabela I [1].



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

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

### Nosicielstwo bakterii wywołujących zapalenie płuc u dzieci

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

Już w okresie niemowlęcym bakterie patogenne zaczynają obficie kolonizować nosogardło. Do 6 miesiąca życia blisko 70% niemowląt jest skolonizowanych przynajmniej przez jeden z wyżej wymienionych patogenów. Początkowo najczęstsza jest kolonizacja przez *M. catarrhalis* (55%), następnie *S. pneumoniae* (38%) i *H. influenzae* (19%). W miarę narastających kontaktów ze światem zewnętrznym, a w szczególności z innymi dziećmi, odsetki te zwiększają się i osiągają w pierwszym roku życia: 72% dla *M. catarrhalis*, 54% dla *S. pneumoniae* i 33% dla *H. influenzae* [14–17]. Wraz z wiekiem zmniejsza się nasilenie nosicielstwa wszystkich potencjalnie patogennych bakterii tak, że w wieku szkolnym nie przekracza 30–40%, u dorosłych kontaktujących się z dziećmi wynosi 20–30%, a u dorosłych niemających z nimi kontaktu <10%.

W badaniach prowadzonych przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów ustalono, że odsetek dzieci ze żłobków i domów dziecka, obarczonych nosicielstwem pneumokoka przekracza 60% [18]. Nieco rzadsze jest nosicielstwo pałeczki hemofilnej wynoszące u dzieci uczęszczających do żłobków 31%, jest ono jednak wysokie u dzieci przebywających w Domach Dziecka (65%). W tych grupach dzieci stwierdzono także wysoki (>35%) odsetek pneumokoków o obniżonej wrażliwości na penicylinę MIC >0,12 µg/ml, z tego 1/3 stanowiły pneumokoki odporne na penicylinę z MIC >2,0 µg/ml, a 2/3 pneumokoki pośrednio wrażliwe na penicylinę z wartościami MIC 0,12–2,0 µg/ml [18]. Warto przypomnieć, że jeszcze do niedawna polskie badania wrażliwości bakterii izolowanych z dróg oddechowych w okresie czynnego zakażenia u dorosłych, przeprowadzane w laboratorium Narodowego Instytutu Leków, a u dzieci w laboratorium Centrum Zdrowia Dziecka wykazywały zgodnie odsetek pneumokoków opornych na penicylinę wynoszący około 15% [19, 20]. Obniżona wrażliwość *S. pneumoniae* na penicylinę i inne beta-laktamy wynika ze zmian w białkach wiążących penicylinę (PBP - ang. *Penicillin Binding Protein*). Natomiast mechanizmy oporności pneumokoków na makrolidy są zróżnicowane geograficznie. W Europie,

w tym także i w Polsce, najczęściej stwierdzany jest fenotyp MLSb, obejmujący makrolidy 14, 15 i 16 węglowe, linkozamidy, a nawet streptograminy. Wynika on z metylacji rybosomów, wskutek czego MIC podnosi się kilkanaście razy i blokuje zupełnie możliwości eradykacyjne makrolidów. W przeciwieństwie do tego w Ameryce Północnej dominującym typem jest oporności jest fenotyp MEF czyli o mechanizmie effluksowym, dotyczącym tylko 14 węglowe makrolidy i powodujący podwyższenie MIC pneumokoka na makrolidy o kilka razy [21].

Odsetek pałeczek hemofilnych produkujących beta-laktamazy, i z tego powodu opornych na amoksycylinę, jest w Polsce wciąż niewielki (<10%) [19].

### Diagnostyka kliniczna

Obraz kliniczny PZP jest stosunkowo mało swoisty i nie pozwala na postawienie tego rozpoznania, a jedynie jego podejrzenie [22]. Zespół klinicznych objawów wskazujący na PZP składa się z gorączki, kaszlu, przyspieszenia oddechu (WHO definiuje *tachypnoe* jako częstość oddechów >60/min u dzieci poniżej 2 m. ż., >50/min w wieku 2-12 m. ż. i >40/min powyżej 12 m. ż.), wciągania międzyżebry oraz zmian osłuchowych (rzężenia i trzeszczenia), a zgodnie z nowym nazewnictwem polskim ze świszczącego oddechu i trzeszczeń (wg nazewnictwa angielskiego *crackles*), ze skrócenia odgłosu opukowego, a czasem obecności szmeru oskrzelowego [22]. Stwierdzenie jednostronnych zmian osłuchowych u kaszlącego, gorączkującego dziecka ułatwia ustalenie rozpoznania zapalenia płuc, choć nie zawsze są one obecne lub mogą być obustronne.

Wykazano, że u dzieci poniżej 5 r. ż. *tachypnoe* można uznać za umiarkowanie czuły (>70%) i swoisty (>65%) objaw w przypadku potwierdzonego radiologicznie PZP [23]. U niemowląt poniżej 3 m. ż. gorączka i *tachypnoe* są jeszcze mniej czułymi objawami PZP, natomiast są one wysoce swoiste (92%). *Tachypnoe*, któremu towarzyszy wciąganie klatki piersiowej charakteryzuje się niewielką dodatnią wartością predykcyjną (ok. 45%) w potwierdzonym radiologicznie PZP, ale niewystępowanie tych objawów zdecydowanie zmniejsza prawdopodobieństwo PZP (ujemna wartość predykcyjna ok. 85%) [23, 24].

Świsty słyszalne u dziecka w wieku przedszkolnym silnie wskazują na etiologię wirusową (ale występują też w astmie), natomiast gorączka >38,5°C, liczba oddechów >50/min, wciąganie międzyżebry u dzieci poniżej 3 r. ż., a także trudności w oddychaniu u starszych dzieci sugerują etiologię bakteryjną.

### Rekomendacja 1

**Rozpoznanie pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci stawiane jest na podstawie objawów klinicznych.**

**Badanie radiologiczne jest wskazane w przypadku podejrzenia powikłań. [DIII]  
Za objawy najbardziej czułe i swoiste dla zapalenia płuc u dzieci należy uznać *tachypnoe*, gorączkę powyżej 38°C oraz wciąganie międzyżebry, a osłuchowo obecność furczenia i trzeszczeń zwłaszcza jednostronnych [BIII].**

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

### Diagnostyka radiologiczna

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

Wskazania do wykonania badania radiologicznego u dzieci są zdecydowanie mniej precyzyjnie określone niż u dorosłych, głównie ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny. Są one przyjmowane bardziej na zasadzie uzgodnionego stanowiska, aniżeli potwierdzonych wynikami badań klinicznych. Wykonanie badania radiologicznego zalecane jest u dzieci gorączkujących, wymagających hospitalizacji i przy stwierdzeniu przynajmniej jednego z objawów, wskazujących na zajęcie znacznego obszaru płuc lub ciężki stan dziecka (*tachypnoe*, wciąganie międzyżebry, poruszanie skrzydełkami nosa podczas oddychania lub stłumienie odgłosu opukowego) [25, 26]. Im więcej stwierdza się wyżej wymienionych objawów, tym większe jest prawdopodobieństwo wykrycia zmian ogniskowych w badaniu radiologicznym płuc [27]. Badanie w projekcji tylnoprzodniej ma wysoką negatywną wartość predykcyjną (97%) w wykluczaniu zapalenia płuc, natomiast wykazuje mniejszą dodatnią wartość predykcyjną (88%) i może nie być wystarczająco swoiste do potwierdzenia PZP [28]. Nie należy rutynowo wykonywać u dzieci radiogramu w projekcji bocznej, ponieważ dodatkowe wykonanie zdjęcia w projekcji bocznej nie poprawia swoistości ani czułości rozpoznania zapalenia płuc [29], choć może być uzasadnione u dzieci w stanie ciężkim lub hospitalizowanych [30]. W szerokiej metaanalizie wykazano, że wynik badania radiologicznego nie wpływa na przebieg choroby u dzieci powyżej 2 miesiąca życia leczonych ambulatoryjnie z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych [30, 31]. Ta znacząca różnica w wartości badania radiologicznego u dzieci w porównaniu z dorosłymi wynika zarówno z częstego braku zgodności w opisach badania dokonywanych przez różnych radiologów, jak i braku cech różnicujących zakażenie bakteryjne od wirusowego [32, 33]. Zmiany pęcherzykowe są częściej widoczne w zakażeniu bakteryjnym, a śródmiąższowe w wirusowym. Jednakże w przebiegu wirusowego PZP w obrazie radiologicznym płuc mogą być również widoczne zagęszczenia płatowe lub pęcherzykowe [34]. Przydatność badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu etiologii wirusowej od bakteryjnej pozostaje nadal nierozstrzygnięta ze względu na małą liczbę badań oraz brak jasnych kryteriów diagnostycznych zakażenia wirusowego i bakteryjnego [35].

Wykonywanie zdjęć radiologicznych u dzieci gorączkujących, bez objawów ze strony układu oddechowego najczęściej nie jest uzasadnione. W grupie 37 gorączkujących dzieci do 2 r. ż., bez objawów, zmiany radiologiczne w płucach stwierdzono tylko u jednego z nich [36] oraz u żadnego z 361 dzieci poniżej 2 miesiąca życia [37]. Jednakże u dzieci, poniżej 5 r. ż. z gorączką  $>39^{\circ}\text{C}$  i bez objawów zakażenia układu oddechowego, ze stwierdzaną równocześnie leukocytozą  $>20\ 000/\mu\text{l}$  zapalenie płuc było rozpoznawane u 26% z nich [38].

Utrzymywanie się zmian radiologicznych przy klinicznej poprawie zmniejsza znaczenie kontrolnego badania radiologicznego, dlatego nie wykazano potrzeby takiego badania w większości przypadków PZP u dzieci [39, 40]. Po ustąpieniu objawów klinicznych kontrolne badanie RTG jest uzasadnione jedynie u chorych z wysiękiem opłucnowym, z niedodmą i w przypadku stwierdzenia okrągłego ogniska zapalnego oraz przy braku poprawy klinicznej [39, 40]. U dzieci chorych na PZP, u których nie stwierdza się poprawy po zastosowanym leczeniu, a u których kontrolne badanie radiologiczne klatki piersiowej nie było jednoznaczne, tomografia komputerowa wykazywała istotne odchylenia u wszystkich z 56 badanych dzieci [41]. W 40 przypadkach stwierdzono zmiany w miąższu płucnym (martwica z wytworzeniem jamy, ropień, przetoka oskrzelowo-opłucnowa), w 37 w opłucnej (otorbiony zbiornik płynu, źle umieszczony dren), a w 20 została zweryfikowana niewłaściwa ocena wielkości nacieku w badaniu radiologicznym [41]. Podsumowanie wskazań do badania radiologicznego klatki piersiowej przedstawia tabela II [13].

Tabela II. Podsumowanie wskazań do badania radiologicznego klatki piersiowej

Przy ustalaniu rozpoznania	Podczas leczenia (zwykle > 48 – 72 godz.)	Pod koniec leczenia	Po 4 – 12 tyg.
Wątpliwości odnośnie rozpoznania	Brak poprawy lub pogorszenie	Utrzymujące się zmiany osłuchowe	Niepełny efekt leczenia (utrzymywanie się objawów / dolegliwości lub pojawienie się nowych)
Ciężki stan chorego		Ciężki przebieg zapalenia płuc	Nawroty zmian zapalnych w tej samej okolicy
Podejrzenie powikłań	Podejrzenie powikłań	Stwierdzenie na poprzednim rtg cienia okrągłego, niedodmy, litego zacienienia, wysięku/ropniaka w opłucnej lub ropnia płuc	Niejasny charakter poprzednich zmian (np. lite zacienienie, cień okrągły, wysięk)
Gorączka > 24 godz. u dziecka <5 lat z podwyższoną leukocytozą			Podejrzenie ciała obcego lub wady rozwojowej

## Rekomendacja 2

**U dzieci leczonych ambulatoryjnie z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc nie jest konieczne rutynowe wykonywanie badania radiologicznego klatki piersiowej [EIII].**  
**W ciężkim stanie klinicznym, przy braku poprawy po zastosowanym leczeniu, oraz przy podejrzeniu powikłań zaleca się wykonanie zdjęcia radiologicznego płuc w projekcji tylnoprzodniej.**  
**Wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej jest zalecane u gorączkujących dzieci poniżej 5 roku życia ze stwierdzoną znaczną leukocytozą nieznanego pochodzenia, nawet przy braku objawów zakażenia układu oddechowego [CIII].**

## Rekomendacja 3

**Badanie radiologiczne nie pozwala na zróżnicowanie wirusowej i bakteryjnej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc [BIII].**  
**Ustępowanie objawów klinicznych, niestwierdzenie wysięku opłucnowego, niedodmy lub okrągłego cienia pozwala na zaniechanie kontrolnego badania radiologicznego [AIII].**  
**Jeżeli podczas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci nie obserwuje się poprawy lub stwierdza się progresję choroby, a kontrolne zdjęcie radiologiczne nie wyjaśnia jaka jest tego przyczyna, zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej [CIII].**

### Diagnostyka laboratoryjna

Leukocytoza z rozmazem oraz białko C ostrej fazy (CRP) charakteryzują się zbyt małą czułością oraz swoistością w różnicowaniu etiologii PZP i ich użyteczność w codziennej praktyce jest niewielka [42, 43]. Przede wszystkim nie mają one wpływu na wybór leczenia, gdyż nie pozwalają z wysokim prawdopodobieństwem odróżnić etiologii wirusowej od bakteryjnej, a wśród bakteryjnych etiologii typowej od atypowej [42, 43]. Pewne znaczenie mają skrajne wartości CRP – wyniki oznaczenia <20 mg/l przemawiają przeciwko infekcji bakteryjnej, natomiast >100 za ciężką infekcją bakteryjną [44].

Podobnie oznaczanie prokalcytoniny, nie różnicuje wirusowej etiologii PZP od bakteryjnej w takim stopniu, aby uzyskany wynik wpływał na decyzje terapeutyczne [45, 46]. Niemniej, uzyskanie niskich wartości pozwala uznać infekcję bakteryjną za mało prawdopodobną i ograniczyć niepotrzebne stosowanie antybiotyków [47].

Według Brytyjskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej badanie pulsoksymetryczne jest pomocne dla odróżnienia lekkiego PZP od cięższych postaci i jest przydatne w ocenie wskazań do hospitalizacji, jak i zastosowania leczenia tlenem [48, 49].

Pobieranie posiewów krwi u dzieci chorych na PZP przez wiele lat stanowiło utarty zwyczaj, który jednakże wywodził się bardziej z opinii ekspertów, aniżeli z wyników badań naukowych [50, 51]. U dzieci chorych na PZP, u których nie było wskazań do hospitalizacji posiewy krwi były dodatnie zaledwie u 1,6% dzieci w wieku 2-24 miesiące [52] i u 2,7% w szerszym przedziale wiekowym [53]. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami były *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Nie wykazano, aby wykonywanie posiewów krwi miało wpływ na przebieg choroby i skuteczność leczenia.

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

- 2 dodatnie posiewy krwi na 157 pacjentów (1,3%); w 1 przypadku stwierdzono *S. pneumoniae*, a w drugim *H. influenzae* [54];
- u 1 pacjenta na 125 (0,8%) stwierdzono *S. pneumoniae*; w tej grupie pneumokokowe zapalenie płuc rozpoznano u 37% chorych [55];
- u 18 na 2246 pacjentów (0,8%) identyfikowano *S. pneumoniae* [56].

Jednym z ważnych argumentów za wykonywaniem posiewu krwi jest identyfikacja lekooporności pneumokoków i dobranie właściwej antybiotykoterapii. Jednakże w grupie dzieci chorych na PZP powodowanych przez szczepy *S. pneumoniae* wrażliwe lub oporne na penicylinę nie stwierdzono różnic w częstości powikłań oraz częstości wyleczeń po zastosowaniu antybiotyków beta – laktamowych [57].

Z powodu trudności z pobraniem materiału u małych dzieci, znaczenie posiewu płwociny w PZP nie zostało precyzyjnie określone. W pierwszej kolejności konieczna jest ocena mikroskopowa preparatu barwionego metodą Grama i określenie jakości materiału [58]. Płwocina wysokiej jakości mikrobiologicznej zawiera powyżej 25 leukocytów i poniżej 10 komórek nabłonkowych w polu widzenia. Wykonywanie posiewów z materiału pobranego z gardła lub nosogardła charakteryzuje się niską czułością i częstym izolowaniem drobnoustrojów, normalnie kolonizujących nosogardło a które nie są uznanymi patogenami PZ [56,58]. Wysięk opłucnowy występuje u 0,3-1,1% dzieci hospitalizowanych z powodu niewirusowego PZP [59]. Warunkiem wykonania nakłucia celem pobrania płynu do badania mikrobiologicznego jest warstwa płynu >10 – 20 mm w badaniu USG [60]. Dodatni posiew płynu opłucnowego uzyskuje się u 1/3 dzieci, a najczęściej izolowanymi drobnoustrojami są *S. pneumoniae* i *S. aureus* [61]. U dzieci badanie biochemiczne płynu (u dorosłych wykonywanego głównie w celu różnicowania z przesiękiem) w przypadku niepowikłanego wysięku ma małe znaczenie [60]. Zaleca się natomiast ocenę liczby białych krwinek w płynie opłucnowym oraz analizę ich składu komórkowego, co ułatwia różnicowanie zakażenia bakteryjnego (przewaga neutrofilii) z etiologią gruźliczą, grzybiczą lub nowotworową (przewaga limfocytów) [60].

Wykrywanie antygeny *S. pneumoniae* w moczu u dzieci charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością, wynoszącą 76-86% [62, 63]. Jednakże wadą testu jest niższa swoistość, gdyż wynik jest dodatni również u dzieci, które są nosicielami pneumokoków [64]. W zależności od zastosowanej metody, antygen był wykrywany u 42-87% nosicieli *S. pneumoniae* [63].

Diagnostyka wirusologiczna wydzieliny z nosogardła dzieci chorych na PZP może być wykonana w celu wykrycia antygenów

RSV, paragrypy, grypy i adenowirusa. Oznaczanie antygenów nie ma istotnego wpływu na przebieg leczenia u dzieci bez niedoborów odporności, jednakże ma znaczenie dla zapobiegania transmisji zakażenia w środowisku szpitalnym. Wykonywanie badania w kierunku RSV jest zasadne u dzieci z zapaleniem płuc poniżej 2 r. ż. W zaleceniach CDC oznaczanie antygenów wirusowych powinno być wykonywane przy przyjęciu do szpitala w okresie epidemicznym (grudzień-marzec). Badania należy wykonywać u dzieci z niedoborami odporności, schorzeniami układu krążenia i oddechowego [65]. Pacjent z zakażeniem RSV powinien być poddany izolacji kontaktowej.

Zakażenia RSV, wirusami grypy, paragrypy, metapneumowirusami wykrywane są za pomocą zestawów do wykrywania antygenów, na podstawie pomiaru stężenia IgM w surowicy, a także za pomocą oceny wzrostu miana IgG w okresie nasilenia objawów i po klinicznej poprawie [66-69].

W badaniach serologicznych w kierunku zakażenia *Chlamydomphila* sp. lub *Mycoplasma* sp. również konieczne jest pobranie próbek krwi w odstępie 2-3 tygodni w celu stwierdzenia wyraźnego wzrostu stężenia IgG w okresie nasilenia objawów i po wyleczeniu. Z tego powodu mają one głównie znaczenie jako diagnostyka retrospektywna [70, 71]. Wadą testów serologicznych w kierunku bakterii atypowych jest zmienna czułość oraz niewystarczająca powtarzalność wyników. Dotyczy to szczególnie diagnostyki *Chlamydomphila* sp. i z tego powodu nie jest ona rekomendowana przez wytyczne amerykańskie [72].

#### Rekomendacja 4

**Wielkość leukocytozy oraz stężenie białek ostrej fazy we krwi obwodowej dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie pozwala jednoznacznie odróżnić zakażenia bakteryjnego od wirusowego [EII], ale niskie stężenia CRP lub PCT zmniejszają prawdopodobieństwo infekcji bakteryjnej.**

#### Rekomendacja 5

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

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

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

**Stwierdzenie w przebiegu PZP u dzieci obecności płynu w jamie opłucnowej w ilości umożliwiającej nakłucie wymaga pobrania płynu na badanie mikrobiologiczne [BII]. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań serologicznych identyfikujących przyczynę zakażenia u dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc [DIII].**

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

### Wskazania do hospitalizacji

W przeciwieństwie do osób dorosłych, u dzieci brak jest potwierdzonej wynikami badań klinicznych skali punktowej umożliwiającej precyzyjną ocenę wskazań do hospitalizacji. Wytyczne brytyjskie, kanadyjskie i amerykańskie, raczej na zasadzie konsensusu, określają te wskazania następująco [49, 51, 72]:

- ciężki przebieg (objawy posocznicy lub wstrząsu),
- niewydolność krążenia,
- liczba oddechów  $>70/\text{min}$  u niemowląt i  $>40/\text{min}$  u dzieci starszych,
- tętno  $>160/\text{min}$  u niemowląt lub  $>140/\text{min}$  u dzieci starszych,
- leukocytoza  $>20\ 000$  lub  $<3\ 000$ ,
- $\text{PaO}_2 <60\ \text{mmHg}$ ,  $\text{SaO}_2 <92\%$  i  $\text{PaCO}_2 >50\ \text{mmHg}$ ,
- objawy neurologiczne, zaburzenia świadomości i drgawki,
- odwodnienie i inne zaburzenia wodno-elektrolitowe,
- wyniki laboratoryjne świadczące o znacznym nasileniu zakażenia i zapalenia,
- rozległe zmiany płucne i odczyn opłucnowy w badaniu radiologicznym,
- współistnienie innych poważnych chorób, np. astmy, wady serca,
- wiek  $<6\ \text{m. ż.}$ ,
- ubóstwo i problemy psychologiczno-wychowawcze.

### Leczenie

W łagodnych PZP podejrzanych o etiologię wirusową leczenie objawowe może być jedynym leczeniem, a w przypadkach podejrzanych o etiologię bakteryjną uzupełniającym. Najważniejszą częścią tego leczenia jest staranna pielęgnacja chorego dziecka. Polega ona na zapewnieniu choremu dostępu świeżego, chłodnego powietrza ( $<18^\circ\text{C}$ ), przy jednoczesnym ogrzaniu dziecka, zapewnieniu odpowiedniego nawodnienia i diety, a także tlenoterapii w przypadku hipoksemii zwiastowanej często przez niepokój dziecka i potwierdzonej wynikiem badania  $\text{SaO}_2$  ( $<92\%$ ).

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

W przypadku niemowląt i małych dzieci od 4 miesiąca do 5 r. ż. w dobrym stanie ogólnym z objawami łagodnego PZP, szczególnie współistniejącym z zapaleniem oskrzeli i oskrzelików, można zastosować wstępnie jedynie odpowiednią pielęgnację uzupełnioną leczeniem objawowym, tj. przede wszystkim przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. Leczenie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe omówiono dokładnie w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego w zakażeniach układu oddechowego. Podczas gdy łagodzenie bólu jako cel leczenia traktowane jest z całą stanowczością, to konieczność i zakres obniżania gorączki nie są już tak oczywiste. Wiadomo, że gorączka jest z reguły odbierana jako przykre wrażenie związane z bólem głowy, mięśni, mdłościami, a przy szczególnie wysokiej ciepłocie ciała również z dreszczami. Gorączka u niemowląt może wywołać drgawki. Dlatego podwyższoną ciepłotę ciała obniża się energicznie, jeżeli wiąże się ona z nasilonymi dolegliwościami, np. bólem głowy, dreszczami lub z drgawkami.

Energiczniejsze fizyczne zabiegi ochładzające powinny być poprzedzone podaniem leków przeciwgorączkowych [73-75]. W dobie ograniczania niepotrzebnej antybiotykoterapii, np. w łagodnym, prawdopodobnie wirusowym PZP u niemowląt, leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe nabiera specjalnego znaczenia. Przynosi ono nie tylko ulgę zboliałemu i rozgorączkowanemu dziecku, ale uspokaja również rodziców i pozwala doczekać ustąpienia objawów zakażenia wirusowego, a także umożliwia podjęcie rozważnej i nie przedwczesnej decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii. Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.

#### 1. Leki przeciwkaszłowe, mukolityczne, przeciwhistaminowe i obkurczające

Leki przeciwkaszłowe u dzieci były stosowane przez wiele lat, mimo braku naukowych dowodów na ich korzystny wpływ. Dopiero od niedawna zaczęły pojawiać się badania z randomizacją [76, 77] oraz metaanalizy, które wskazują najczęściej



na brak korzystnego wpływu tej grupy leków w porównaniu z placebo [78-80]. Autorzy jednej z metaanaliz [79] znaleźli pojedynczą pracę przeprowadzoną w grupie 120 dzieci z zapaleniem płuc sugerującą korzystny efekt przeciwkaszlowy mukolityku w porównaniu do placebo. U dzieci, które otrzymały ambroksol obserwowano mniejsze nasilenie kaszlu (*skoring*) w 3 i 10 dobie leczenia odpowiednio o 25% i 15% [79]. W piśmiennictwie dostępne są prace sugerujące złagodzenie kaszlu w przebiegu ostrej infekcji w następstwie podawania wieczornego pojedynczej dawki miodu przez 3 dni [81] lub stosowania olejków eterycznych [82]. Prawdopodobnie dostępne leki przeciwkaszlowe pozbawione są efektywnego działania farmakologicznego, a ich działanie typu placebo jest związane ze słodkim smakiem syropu [83]. Dodatkowo coraz liczniejsze są doniesienia o wzroście uzależnień od leków przeciwkaszlowych u starszych dzieci i związanych z tym działań niepożądanych [84, 85].

Stosowanie leków przeciwhistaminowych i obkurczających śluzówkę aktualnie nie jest zalecane, ze względu na brak dowodów korzystnego działania oraz możliwość wywoływania pobudzenia i nadpobudliwości u dziecka [86]. Nie stwierdzono również przewagi nad placebo środków zawierających mieszankę leków przeciwhistaminowych i obkurczających [79]. W 2007 roku został opublikowany raport CDC o zwiększonej częstotliwości zgłaszania się dzieci do oddziałów ratunkowych z powodu działań niepożądanych tej grupy leków i analizujący doniesienia o nagłych zgonach niemowląt, u których we krwi stwierdzano podwyższone stężenia pseudoefedryny [87].

Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziale dotyczącym leczenia objawowego.

## Rekomendacja 6

**W łagodzeniu kaszlu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dzieci, największe znaczenie ma prawidłowa pielęgnacja, a przede wszystkim zapewnienie dopływu chłodnego i wilgotnego powietrza [CIII].  
U dzieci chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych, gdyż nie udowodniono ich korzystnego działania [DI].**

## 2. Antybiotykoterapia

Celem antybiotykoterapii jest uzyskanie poprawy klinicznej i ewentualnie także eradykacja czynnika etiologicznego. W leczeniu PZP wybór antybiotyku zależy od tego, jaka jest prawdopodobna etiologia zakażenia oraz od stopnia ciężkości choroby. Etiologia zakażenia jest zależna od wieku dziecka, a decyzje terapeutyczne opierają się przede wszystkim na ocenie, czy bardziej prawdopodobna jest etiologia pneumokokowa czy atypowa. Trudno zidentyfikować pacjentów, u których można bezpiecznie zrezygnować z antybiotykoterapii, ponieważ różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego nie jest wiarygodne. Potwierdzają to nieliczne badania kliniczne porównujące stosowanie antybiotyku z placebo [88]. Z powodu trudności różnicowania etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia płuc u każdego dziecka z pewnym rozpoznaniem zapalenia płuc wskazane jest podanie antybiotyku [49].

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

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

mokokowych, jak i gronkowcowych), to u dziecka z objawami posocznicy lub w ciężkim stanie, terapia powinna obejmować skojarzenie ceftriaksonu lub cefotaksymu z kloksacyliną [51].

W wieku od 3 miesięcy do 5 r.ż. antybiotyk pierwszego rzutu powinien być skuteczny głównie wobec *S. pneumoniae*. Najważniejszy mechanizm lekooporności tego drobnoustroju jest związany ze zmianą powinowactwa białka wiążącego penicylinę i zmniejszeniem aktywności *in vitro* antybiotyków beta-laktamowych (patrz Zasady ogólne). Z tego powodu na wybór antybiotyku i jego dawkę powinny wpływać lokalne dane o częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę. Na podstawie polskich danych dotyczących lekowrażliwości pneumokoków, jak i analiz porównawczych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych antybiotyków, w inwazyjnych zakażeniach pneumokokowych najskuteczniejszymi antybiotykami są beta-laktamy, takie jak penicylina, amoksycylina, ampicylina, cefotaksym i ceftriakson [19, 89 - 91]. Skuteczność amoksycyliny jest udokumentowana zarówno w badaniach z randomizacją, jak i w szerokich metaanalizach [92]. Natomiast więcej wątpliwości wzbudza dawkowanie i czas kuracji PZP. W leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego, aby przełamać zmniejszoną wrażliwość pneumokoków na penicylinę, konieczne jest stosowanie wyższej dawki amoksycyliny [93]. Konieczność stosowania wysokich dawek amoksycyliny w ostrym zapaleniu ucha jest przenoszona na inne zakażenia, w których główną etiologię stanowią pneumokoki. W badaniu z randomizacją porównującym skuteczność amoksycyliny w dawkach 45 mg/kg/dobę z 90 mg/kg/dobę w grupie dzieci między 2 m. ż. a 5 r. ż. chorych na PZP o przebiegu łagodnym i umiarkowanym nie stwierdzono różnic w skuteczności [94]. W trzech badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazano bezpieczeństwo skracania czasu leczenia do 3 dni u dzieci chorych na PZP inne niż ciężkie [94-96]. Trzeba jednak podkreślić, że badania te były wykonane w krajach rozwijających się (Pakistan i Indie), a zapalenie płuc rozpoznawano wg kryteriów WHO – bez potwierdzenia badaniem radiologicznym czy osłuchiwaniami. Dostępne dowody są niewystarczające, by zalecać 3-dniową terapię w krajach rozwiniętych u dzieci z PZP potwierdzonym osłuchiwaniami, ewentualnie także badaniem radiologicznym. Potwierdzili to autorzy izraelscy, którzy w grupie dzieci do lat 6 z potwierdzonym laboratoryjnie i radiologicznie zapaleniem płuc wykazali, że kuracja 3-dniowa wiązała się z wysokim odsetkiem niepowodzeń, a dopiero antybiotykoterapia 5-dniowa była wystarczająca dla zmniejszenia ryzyka powikłań i była podobnie skuteczna jak terapia 10-dniowa [97]. W innych badaniach wykazano istotne statystycznie różnice w ryzyku powstania nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę, jeśli czas kuracji amoksycyliną ulegał wydłużeniu z 5 do 10 dni, a dawka dobową była zmniejszana [98].

U dzieci w wieku 5-15 lat PZP jest w zbliżonej częstości powodowane przez drobnoustroje atypowe i przez *S. pneumoniae*. W tej grupie wieku brak jest wystarczających wyników badań rozstrzygających, czy antybiotykiem pierwszego rzutu powinna być amoksycylina czy makrolid. Za amoksycyliną przemawia wynik metaanalizy, która wskazuje na brak wyraźnej przewagi makrolidów nad placebo u dzieci z zakażeniami dolnych dróg oddechowych powodowanych przez *M. pneumoniae* [99]. W badaniach z randomizacją wykazano porównywalną skuteczność form doustnych erytromycyny, azytromycyny i klarytromycyny [100-102]. W cięższych postaciach PZP wymagających hospitalizacji istnieje konieczność zastosowania antybiotyku, który będzie działał przede wszystkim na *S. pneumoniae*, stanowiący trzecią pod względem częstości etiologię, ale powodujący cięższy przebieg kliniczny. Ponieważ w Polsce oporność pneumokoków na makrolidy wynosi ok. 30%, do makrolidu powinien zostać dołączony antybiotyk beta-laktamowy [19]. Jednoczesne stosowanie amoksycyliny z antybiotykiem makrolidowym zalecają wytyczne BTS w przypadkach średnio ciężkich zapaleń płuc albo o wątplivej etiologii [49]. Retrospektywna analiza [103] potwierdziła skuteczność tej interwencji: w grupie leczonych ambulatoryjnie z powodu zapalenia płuc dzieci w wieku 6 – 18 lat znacznie rzadziej obserwowano niepowodzenia terapii skojarzonej niż monoterapii beta-laktamem (OR 0,51). Natomiast wśród dzieci do lat 6 nie obserwowano korzystnego efektu terapii skojarzonej w porównaniu z zastosowaniem samego beta-laktamamu [103].

### Rekomendacja 7

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

- cefuroksym: 75-100 mg/kg/dobę lub 100-150 mg/kg/dobę w cięższych zakażeniach, w dawkach podzielonych podawanych co 8 godz. dożylnie;
- amoksycylinę z klawulanianem w dawkach podzielonych, podawanych co 6-8 godz., tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 100 mg/kg/dobę dożylnie;
- w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach zalecane jest podanie cefotaksymu (50-180 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 godz.) lub ceftriaksonu (50-100 mg/kg/dobę podawanego w jednorazowej dawce dobowej), w skojarzeniu z kloksacyliną (100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin) dożylnie [AIII];
- jeżeli obraz kliniczny przemawia za atypową postacią choroby lekiem I rzutu może być makrolid [BIII].

### Rekomendacja 8

U dzieci w wieku między 4 miesiącem a 5 rokiem życia chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu i bez wysokiej gorączki, a w szczególności u dziecka zaszczepionego skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, można rozważyć rezygnację z podawania antybiotyków [DII].

U dzieci między 4 miesiącem a 5 rokiem życia antybiotyk I rzutu powinien być skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* [AII]:

- w leczeniu ambulatoryjnym zalecana jest amoksycylina w dawce 75-90 mg/kg/dobę w 3 dawkach co 8 godzin doustnie;
- w lżejszych przypadkach leczonych ambulatoryjnie czas leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc może być skrócony do 5 dni [BII]; w postaciach cięższych zaleca się leczenie przez 7-10 dni [BIII].

### Rekomendacja 9

U dzieci między 5 a 15 rokiem życia:

- zaleca się stosowanie amoksycyliny, ampicyliny [BII];
  - w cięższych postaciach zakażenia zalecane jest kojarzenie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (amoksycylina/ampicylina, ceftriakson, cefotaksym) z makrolidem:
- u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg amoksycylinę należy podawać doustnie w dawce 75-90 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych (tj. co 8 godzin), lub w warunkach szpitalnych ampicylinę dożylnie 1-2 g w dawce co 6 godz.;
- u dzieci o masie poniżej 40 kg amoksycylinę stosuje się doustnie w dawce 75-90 mg/kg/dobę w trzech dawkach podzielonych (tj. co 8 godzin), a w cięższych przypadkach ampicylinę dożylnie w dawce 100-200 mg/kg/dobę, w czterech dawkach podzielonych (tj. co 6 godzin, nie więcej niż 4g/dobę);

- ceftriakson u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1 000-2 000 mg w jednej dawce dobowej (maksymalna dawka 4 000 mg/dobę), a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50-100 mg/kg w jednej dawce dobowej;
- cefotaksym u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 500-1 000 mg co 8 godz., a u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 50-180 mg/kg co 6-8 godz.;  
czas kuracji powinien wynosić 7-10 dni [BIII].

### Podawanie doustne antybiotyków u dzieci

Bezpieczne doustne stosowanie antybiotyków, w szczególności amoksycyliny, u dzieci w wieku od 3 miesiąca do 5 r. ż. wykazano w metaanalizie dotyczącej cięższych zapaleń płuc wymagających hospitalizacji [104]. Brak jest wystarczających danych przemawiających za skutecznością leczenia doustnego u dzieci poniżej 3 miesiąca życia.

### Leczenie skorygowane

Leczenie skorygowane dotyczy następujących sytuacji:

1. brak poprawy lub pogarszanie stanu klinicznego po zastosowaniu leczenia I rzutu,
2. nawrót zapalenia płuc (ponowne wystąpienie objawów po okresie ich ustąpienia),
3. uczulenie na antybiotyki beta-laktamowe.

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

### Brak poprawy

Brak poprawy po zastosowanym leczeniu może wynikać z następujących przyczyn:

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

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

- *S. pneumoniae* o wysokiej oporności na penicylinę: należy w szczególności rozważyć, gdy zastosowana dawka amoksycyliny była <75 mg/kg/dobę; leczenie zakażeń powodowanych przez PNSP może być prowadzone wysokimi dawkami amoksycyliny, dużymi dawkami ampicyliny dożylnie, ceftriaksonem lub wankomycyną albo linezolidem;
- *S. aureus*: należy w szczególności rozważać u dzieci poniżej 3 r. ż. z ciężkim przebiegiem choroby oraz wystąpieniem powikłań, takich jak ropień płuca i ropniak opłucnej; lekiem z wyboru jest wówczas kloksacylina, a w przypadku gronkowca złocistego metacyliinoopornego wankomycyna lub linezolid;
- *H. influenzae* produkujący beta-laktamazy lub o typie oporności BLNAR: lekiem z wyboru jest w takich przypadkach amoksycylina/klawulanian, ewentualnie cefalosporyny II lub III generacji (wytyczne IDSA uwzględniają zastosowanie chinolonów - moksifloksacyny lub lewofloksacyny, które w Polsce zarejestrowane są dla chorych w wieku powyżej 18 lat) [72].
- Zakażenie drobnoustrojami atypowymi należy rozważać w szczególności u dzieci powyżej 5 r. ż. z łagodnym przebiegiem zakażenia; lekiem z wyboru u tych chorych jest makrolid.

Jeżeli w pierwszym rzucie zastosowano antybiotyk makrolidowy, przy braku skuteczności zalecane jest dołączenie antybiotyku z grupy beta-laktamów [49].

W leczeniu skorygowanym u dzieci hospitalizowanych z PZP (zwłaszcza pneumokokowym lub u dzieci z zakażeniem *Mycoplasma pn.*, nieskutecznie leczonych makrolidem) można wyjątkowo rozważyć pozarejestrowane zastosowanie moksifloksacyny lub lewofloksacyny [72], które w Polsce zarejestrowane są dla chorych w wieku powyżej 18 lat.

Przy podejrzeniu zachłyśnięcia (np. u dzieci z GERD) uzasadnione jest dodanie do amoksycyliny (zwykle z inhibitorem), klindamycyny ewentualnie zastosowanie penicyliny z metronidazolem.

Wystąpienie powikłań, takich jak ropniak opłucnej i rzadziej ropień płuca lub zapalenie płuc przebiegające z martwicą powoduje niepowodzenie terapeutyczne. W badaniu obejmującym 771 dzieci, z których 90% było leczonych w szpitalu, płyn w opłucnej stwierdzono u 9%, a ropniak opłucnej u 2% [105]. Najczęściej ropniak opłucnej jest powodowany przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* oraz *S. pyogenes* [105]. W ciągu ostatnich lat zauważalna jest tendencja do relatywnego zwiększenia częstości zakażeń powodowanych przez *S. aureus*, w tym również przez szczepy metycylinooporne, w szczególności u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, szczepionych przeciwko zakażeniom pneumokokowym [61, 106, 107].

W badaniu porównującym przydatność diagnostyczną klasycznych zdjęć radiologicznych i tomografii komputerowej u 56 dzieci z zapaleniem płuc niepoddającym się leczeniu, w badaniu tomograficznym stwierdzono łącznie 119 zmian, które nie były widoczne lub zostały źle zinterpretowane w badaniu radiologicznym [108]. Wśród nich obserwowano:

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

Diagnostyka różnicowa u chorych z objawami wskazującymi na zapalenie płuc i z zagęszczeniami w polach płucnych obejmuje następujące schorzenia: ostre zapalenie oskrzelików, aspiracja, reakcje nadwrażliwości, choroby autoimmunizacyjne; rzadziej sarkoidoza, zmiany nowotworowe, niewydolność krążenia, zator płucny, krwotok itp. [109].

### Rekomendacja 10

**W przypadku niestwierdzenia poprawy po zastosowaniu antybiotyku I rzutu, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej, a w przypadku dalszych niejasności zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej [AII]. Wybór antybiotyku II rzutu jest zależny od wieku dziecka, dotychczas stosowanej antybiotykoterapii oraz stwierdzonych powikłań.**

**Leczenie skorygowane u dzieci między 5 a 15 rokiem życia:**

- w przypadku nawrotu choroby lub stosowania w ciągu ostatniego miesiąca antybiotyku z jakiegokolwiek przyczyny zaleca się zastosowanie amoksycyliny z klawulanianem (preparat 7:1 lub 14:1), tak aby dawka amoksycyliny wynosiła 90 mg/kg/dobę w 3 dawkach co co 8 godz. [CIII];
  - w przypadku braku wyraźnej poprawy po zastosowaniu amoksycyliny/ampicyliny lub amoksycyliny z klawulanianem (preparat 7:1 lub 14:1), i podejrzeniu atypowej etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc należy do stosowanego leczenia dodać:
    - klarytromycynę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godz. [BIII] lub
    - azytromycynę w jednorazowej dawce dobowej 10 mg/kg/dobę (nie przekraczając 500 mg/dobę) i następnie przez 4 dni 5 mg/kg/dobę (nie przekraczając 250 mg/dobę) [BIII];
  - w przypadku nietolerancji lub alergii nienatychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować:

- aksetyl cefuroksymu doustnie u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 20-30 mg/kg/dobę w 2 dawkach co 12 godzin nie przekraczając dawki 500 mg/dobę [AII];
- cefuroksym dożylnie w dawce 75-100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 8 godz., a po uzyskaniu wyraźnej poprawy kontynuować leczenie aksetylem cefuroksymu w dawce jak wyżej [AII];
- w ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci należy zastosować ceftriakson lub cefotaksym [CIII];
- w przypadku alergii natychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować klarytromycynę [CIII].

### Nawrotowe zapalenie płuc

Nawrotowe zapalenie płuc u dzieci jest definiowane jako co najmniej 2 epizody w ciągu roku lub co najmniej 3 w dłuższym odstępie czasu, pod warunkiem, że w okresie między epizodami doszło do ustąpienia objawów i zmian obserwowanych w badaniu radiologicznym [110]. Nawracające zakażenie występuje u 8-9% dzieci z zapaleniem płuc [111, 112].

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

- w badaniu 2952 dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc, nawrót stwierdzono u 238 (8%) z nich; u 92% stwierdzono chorobę towarzyszącą; u prawie połowy był to zespół aspiracyjny, wtórny do braku koordynacji mięśni jamy ustnej i gardła, a u pozostałych wykazano niedobory odporności (10%), wady wrodzone serca (9%), astmę oskrzelową (8%), wrodzone lub nabyte anomalie dróg oddechowych, refluks żołądkowo-przełykowy (5,4%) [113].
- w badaniu obejmującym 70 dzieci z nawracającym zapaleniem płuc, schorzenia towarzyszące wykazano u ponad 80% z nich, wśród których dominowały: nawracająca aspiracja (24% - refluks żołądkowo-przełykowy, zwężenie przełyku), niedobory odporności (17,5%), astma (14,2%) oraz anomalie rozwojowe (9,6%) [111].

## Rekomendacja 11

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

Leczenie w przypadku uczulenia na antybiotyki beta-laktamowe przedstawia tabela III.

Tabela III. **Antybiotyki stosowane w uczuleniu na penicyliny w zależności od wieku**

Przedział wiekowy	Rodzaj reakcji nadwrażliwości	
	Typ III	Typ I
3 tydzień – 3 miesiąc życia	cefuroksym, ceftriakson, cefotaksym	wankomycyna, teikoplanina, linezolid
4 miesiąc życia – 4 rok życia	cefuroksym, ceftriakson, cefotaksym	wankomycyna, teikoplanina, linezolid
5 -15 rok życia	Makrolid	

### Piśmiennictwo

- McIntosh K.: Community acquired pneumonia. N Engl J Med 2002;346:429-437.
- Pneumonia: diagnosis and treatment in hospital. Based on a round table meeting of UK specialist's. Synergy Medical Education 1993.

3. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities. Evidence summaries. Geneva, WHO 2014. ISBN-13: 978-92-4-150781-3.
4. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. WHO Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. WHO 2001.
5. Davis H., Wang E.E., Manson D., et al.: Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:600-604.
6. Balck S., Shinefield H., Ling S., et al.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-815.
7. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Jalonen E., et al.: Aetiology of community acquired in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152:24-30.
8. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al.: Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
9. Principi N., Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66: 815 – 822.
10. Wubbel L., Munitz L., Ahmed A., et al.: Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
11. Heiskanen-Kostna T., Korppi M., Jokinen C., et al.: Etiology of childhood pneumonia: serology results of a prospective population based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-989.
12. Michelow I., Olsen K., Lozano J., et al.: Epidemiology and clinical characteristic of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
13. Mazurek H. Zapalenia płuc. W: Mazurek H. (red.) Zakażenia układu oddechowego u dzieci. Medical Tribune Warszawa 2014: 131 - 219.
14. Harabuchi Y., Faden H., Yamanaka I., et al.: Nasopharyngeal colonization with nontypable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. *J Infect Dis* 1994;170:862-866.
15. Faden H., Doern G., Wolf J., et al.: Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy; implication for the management of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;7:609-612.
16. Zenni M., Cheatham S., Thomson J., et al.: *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child; association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 1995;127:533-537.
17. Ghaffar F., Friedland I., McCracken G.: Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-646.
18. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynxes of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2004;42:2126-2129.
19. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Klarowicz A., et al.: Resistance patterns of selected respiratory pathogens in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl. 2):476-477.
20. Semczuk K., Dzierżanowska-Fangrat K., Łopaciuk U., et al.: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from children with community-acquired respiratory tract infections in Central Poland. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:390-393.
21. Radzikowski A., Albrecht P. (2001). Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych medycynie rodzinnej. *Standardy Medyczne*; 11: 16 – 49.
22. Harari M., Shann F., Spooner V., et al.: Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991;338:928-930.
23. Palafox M., Guiscafre H., Reyes H., et al.: Diagnostic value of tachypnoe in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000;82:41-45.
24. Fang G., Fine M., Orloff J., et al.: New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-316.



25. Leventhal J.: Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr* 1982;21:730-734.
26. Alario A., McCarthy P., Markowitz R., et al.: Usefulness of chest radiographs in children with acute lower respiratory tract diseases. *J Pediatr* 1987;111:187-193.
27. Lynch T., Platt R., Gouin S., et al.: Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs. *Pediatrics* 2004;113:e186-e189..
28. Rigsby C., Strife J., Johnson N., et al.: Is the frontal alone sufficient to evaluate for pneumonia in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:379-383.
29. Lynch T, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Does the lateral chest radiograph help pediatric emergency physicians diagnose pneumonia? A randomized clinical trial. *Acad Emerg Med* 2004; 11 (6): 625 – 629
30. Swingle G., Hussey G., Zwarenstein M., et al.: Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower respiratory tract infection in children. *Lancet* 1998;345:404-408.
31. Swingle G., Zwarenstein M.: Chest radiograph in acute respiratory infection in children. *Cochrane database Syst Rev* 2005, issue 3: CD001268.
32. Virkki R., Juven T., Rikäläinen H., et al.: Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-441.
33. Donnelly L.F.: Jak zwiększyć przydatność badań obrazowych w diagnostyce pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci? *Medycyna Praktyczna. Pediatria* 2001;13:101-115 (przedruk i tłumaczenie z *Am J Roentgenol* 1999;172:505-512).
34. Friis B., Eiken M., Hornsleth A., et al.: Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis: correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Pediatr Scand* 1990;79:219-225.
35. Swingle G.: Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin Pediatr* 2000;39:627-633.
36. Patterson R., Bisset G., Kirks D., et al.: Chest radiographs in the evaluation of the febrile infant. *Am J Roentgenol* 1990;155:833-835.
37. Bramson R., Meyer T., Sibiger M., et al.: The futility of the chest radiograph in the febrile infant without respiratory symptoms. *Pediatrics* 1993;92:524-526.
38. Bachur R., Perry H., Harper M.: Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999;33:166-173.
39. Wacogne I., Negrine R.: Are follow up chest X-ray examinations helpful in the children recovering from pneumonia. *Arch Dis Child* 2003;88:457-458.
40. Grossman L., Wald E., Nair P., et al.: Roentgenographic follow up of acute pneumonia in children. *Pediatrics* 1979;63:30-31.
41. Donnelly L., Klosterman L.: The yield of CT of children who have complicated pneumonia and noncontributory chest radiography. *Am J Roentgenol* 1998;170:1627-1631.
42. Nohynek H., Valkeila N., Leinonen M., et al.: ERS, WBC, and CRP in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-490.
43. Korppi M.: Non specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004;46:545-550.
44. Cook J, Butler C, Hopstaken R i wsp. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Res* 2015; 2: e000086.
45. Prat C., Dominguez J., Rodrigo C., et al.: Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:963-967.
46. Korppi M., Remes S., Heiskanen-Kosma T.: Serum procalcitonin in bacterial pneumonia in children: A negative results in primary healthcare settings. *Pediatric Pulmonol* 2001;35:56-61.
47. Schuetz P, Muller B, Christ – Crain B i wsp. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007498.

- 
48. Maneker A., Emory M.P., Krug S.E.: Contribution of routine pulse oxymetry to evaluation and management of patients with respiratory illness in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25:36-40.
  49. Harris M, Clark J, Coote N I wsp. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: ii1 – ii23.
  50. Klein J.: Bacterial pneumonias. Textbook of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992 pp. 299-314.
  51. A Practical Guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997;156:32-38.
  52. Shah S.S., Alpern E.R., Zwerling L., et al.: Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:389-392.
  53. Hickey R., Bowman M., Smith G.: Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996;27:721-725.
  54. Tajima T., Nakayama E., Kondo Y., et al.: Etiology and clinical study of community acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother* 2006;12:372-379.
  55. Juven T., Mertsola J., Matti W., et al.: Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-298.
  56. Nascimento-Carvalho C., Lopes A., Gomes M., et al.: Community acquired pneumonia among pediatric outpatients in Salvador, Northeast Brazil, with emphasis on the role of pneumococcus. *Brazil J Infect Dis* 2001;5:13-20.
  57. Tan T., Mason E., Barson W., et al.: Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin – nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369-1375.
  58. Isaacs D.: Problems in determining the etiology of community acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-148.
  59. Buckingham S., King M., Givan M., et al: Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:499-504.
  60. Balfour – Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G i wsp. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 (Suppl.1): i1 – i21.
  61. Schultz K., Fan L., Pinsky J., et al.: The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113:1735-1740.
  62. Neuman M., Harper M.: Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics* 2003;112:1279-1282.
  63. Dominguez J., Blanco S., Rodrigo C., et al.: Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographics test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 2003;41:2161-2163.
  64. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeon C., et al.: Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4853-4855.
  65. CDC: Guidelines for preventing health care associated pneumonia. *MMWR* 2004;53;No.RR-3.
  66. Uyeki T.: Influenza diagnosis and treatment in children: a review on studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-177.
  67. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M., et al.: Antigen and antibody assays in the aetiological diagnosis of respiratory infection in children. *Acta Pediatr* 1993;82:137-141.
  68. Ahluwalia G., Embree J., McNicol P., et al.: Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1987;25:763-767.
  69. Henrickson K.: Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 1):S6-S10.
  70. van Griethuysen A., de Graff R., van Druten J., et al.: Use of the enzyme-linked immunosorbent assays for the early diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:16-21.
-

- 
71. Uldum S., Jensen J., Sondergard-Anderson J., et al.: Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M and IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1992;30:1198-1204.
  72. Bradley JS, Byington CL, Shah SS i wsp. The management of community – acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Disease Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53 (7): e25 – 76.
  73. Radzikowski A., Albrecht P.: Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych - podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania. *Pediatr Pol* 1998;73:1-8.
  74. Meremikwu M., Oyo-Ita A.: A physical methods for treating fever in children The Cochrane Database of systemic Review 2003, Issue 2 Art NoCD004264, DOI:10.1002/14651858, CD004264.
  75. Watts R., Robertson J., Thomas G.: The nursing management of fever in children: a systematic review. Adelaide S, Australia Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery 2001 pp. 1-51.
  76. Paul I., Yoder K., Crowell R., et al.: Effect of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004;114:e85-e90.
  77. Lee P., Jawada M., Eccles R.: Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1137-1142.
  78. Smith SM, Schroeder K., Fahey T.: Over the counter medication for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 , Issue 11. Art No: CD001831.
  79. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 , Issue 3. Art No: CD006088.
  80. Bolser D., Davenport P.: Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:32-36.
  81. Paul IM, Beiler JS, McMonagle A. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140-1146
  82. Paul IM, Beiler JS, King TS et al. Vapor Rub, Petrolatum, and No Treatment for Children With Nocturnal Cough and Cold Symptoms. *Pediatrics* 2010;126;1092-1099.
  83. Eccles R.: Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152:340-348.
  84. Schwartz R.: Adolescent abuse of dextromethorphan. *Clin Pediatr* 2005;44:565-568.
  85. Boyer E.: Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:858-863.
  86. American College of Chest Physicians: Diagnosis and management of cough: evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl.1):1S-292S.
  87. Mortal Wkly CDC Surveill Summ: 2007;56;1-4.
  88. Friss B., Andersen P., Brence P., et al.: Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-1045.
  89. Heffelfinder J., Dowell S., Jorgensen J., et al.: Management of community acquired pneumonia in era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-1408.
  90. Peterson L.: Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter. *Clin Infect Dis* 2006;42:224-233.
  91. Aguilar L., Gimenez M., Garcia-Rey G., et al.: New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl. 2):93-100.
  92. Lodha R, Kobra SK, Pandey RM: Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art No.: CD004874. DOI 10.1002/14651858.CD 004874.pub4.
  93. Piglansky L., Leibowitz E., Raiz S.: Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:405-412.
  94. Hazir T., Qazi S., Nisar Y., et al.: Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-sever pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomized controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007;92:291-297.
-

- 
95. Mascot Study Group: Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835-41.
  96. ISCAP study group.: Three day versus five day treatment with amoxicillin for non severe pneumonia in young children: a multicentre controlled trial. *BMJ* 2004;328:791-96.
  97. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y I wsp. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children. A double – blind, randomized, placebo – controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 136 – 142.
  98. 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.
  99. Gardiner SJ, Gavranich J., Chang A.: Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumonia* in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1, Art. No.: CD004875.
  100. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al.: Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
  101. Harris J., Kolokathis A., Campbell M., et al.: Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:865-871.
  102. Block S., Hedrick J., Hammerschlag M., et al.: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin and erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-77.
  103. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, Graf TR i wsp. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2015 Sep 14. Doi:10.1002/ppul.23312.
  104. Rojas M., Grandos C.: Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 2. Art. No.: CD004979.pub2.
  105. Clark J., Hammal D., Spencer D., et al.: Children with pneumonia: how do they present and how are they manager? *Arch Dis Child* 2007;92:395-99.
  106. Buckingham S.C., King M.D., Miller M.L.: Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Paediatr Infect Dis J* 2003;22:499-504.
  107. Mangete E., Kombo B., Legg-Jack T.: Thoracic empyema: a study of 56 patients. *Arch Dis Child* 1993;69:587-588.
  108. Donnelly L., Klosterman L.: The yield of CT in children with pneumonia and noncontributory chest radiography. *Am J Roentgenol* 1998;170:1627-31.
  109. MacIntosh K., Harper M.: Acute uncomplicated pneumonia. In: Long S., Pickering L., Prober C.: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone 2003 pp. 219-225.
  110. Wald E.R.: Recurrent and nonresolving pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1993;8:46-58.
  111. Lodha R., Puranik M., Natchu U., et al.: Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Pediatr* 2002;91:1170-3.
  112. Weigl J., Bader H., Everding A., et al.: Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162:309-16.
  113. Owayed A., Douglas M., Elanie E., et al.: Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
-



## POZASZPITALNE ZAPALENIE PŁUC U DOROSŁYCH

### Definicja

Zapaleniem płuc określa się stan zapalny stwierdzany w układzie oddechowym wyrażony naciekiem z komórek zapalnych (makrofagi, granulocyty obojętnochłonne, eozynofile) w miąższu płucnym oraz wysiękiem w przestrzeni między pęcherzykowej, które w znacznym stopniu utrudniają wymianę gazową, prowadząc do zaburzeń czynności oddychania (duszność, przyspieszenie częstości oddechów) oraz następstw ogólnoustrojowych (kwasica oddechowa, wstrząs septyczny [1, 2, 3, 4, 5]).

### Epidemiologia

Wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia i Opieki (NICE – National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania) co roku od 0,5 do 1% dorosłych rozwija pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP – community-acquired pneumonia), przy czym jest ono rozpoznawane w 5-12% przez lekarzy rodzinnych, z tego 22-42% jest przyjmowanych do leczenia szpitalnego, gdzie wskaźnik umieralności wynosi od 5 do 14%. Dla porównania u chorych na szpitalne zapalenie płuc wskaźnik umieralności wynosi od 30 do 70% [6, 7].

Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) w krajach rozwiniętych wynosi 5-12 przypadków na 1000 osób [8, 9, 10]. Podobna sytuacja dotyczy Polski (NIZP-PZH).

Występowanie choroby jest zależne od wieku w populacji osób powyżej 60 roku życia wynosi 20 zachorowań na 1000, a powyżej 70 r. ż. ok. 34 na 1000 [10]. Częstość hospitalizacji z powodu zapaleń płuc jest zróżnicowana i poza merytorycznymi wskazaniem zależy od systemu opieki zdrowotnej [11, 12]. W Wielkiej Brytanii hospitalizowanych jest 22-24% chorych na PZP [9, 10], w Stanach Zjednoczonych 15-59% [10, 11, 12], a w Finlandii 42% [10]. Zachorowalność na pozaszpitalne zapalenia płuc zwłaszcza u dzieci ale również i u dorosłych jest jednym z poważniejszych wyzwań w współczesnej medycynie [7].

### Etiologia

Pozaszpitalne zapalenia płuc u dorosłych są w zdecydowanej większości wywoływane przez bakterie (tab. I).

**Tabela I. Najczęstsze drobnoustroje wywołujące zapalenia płuc [13, 14]**

Pozaszpitalne zapalenia płuc	Szpitalne zapalenie płuc
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30-42%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (10-15%)	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (3-40%)	<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (8-10%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Viruses –RS, Rhino (8-10%)	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (4-5%)	<i>Mycobacterium species</i>
<i>Legionella pneumophila</i> (3-18%)	Viruses
Niezidentyfikowane (30%)	

Zakażenia grzybicze (np. wywołane przez *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci*) i pierwotniakowe (np. *Toxoplasma gondii*) stwierdzane są praktycznie wyłącznie u osób z niedoborami odporności. Wirusowe zapalenia płuc są rzadko opisywane u dorosłych i trudno ocenić częstość ich występowania. W trzech badaniach stanowiły one 18%, 23% oraz 29% przyczyn PZP i najczęściej były to wirusy grypy, RS oraz rinowirusy [14, 15, 16, 17]. W badaniach naukowych, drobnoustroje

powodujące PZP udało się zidentyfikować jedynie u mniej niż połowy chorych, a w najnowszych doniesieniach tylko w 38% [18, 19, 20]. Najczęstszym drobnoustrojem wywołującym PZP jest *S. pneumoniae*, który stanowi 5-42% zidentyfikowanych przyczyn [17, 21, 22]. W badaniach, w których zastosowano inwazyjne metody diagnostyczne, pneumokoki stwierdzano u 1/3 pacjentów, u których etiologii nie udało się określić przy zastosowaniu rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej [23]. Na kolejnych miejscach wśród czynników wywołujących zapalenie płuc znajdują się: *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, które są identyfikowane w bardzo szerokim przedziale od 3% do 40% [24, 25, 26]. Częściej stwierdzane są one u osób młodych, powodują zakażenia o łagodniejszym przebiegu i najczęściej nie wymagają hospitalizacji [24, 25, 26]. Spośród trzech wymienionych wyżej etiologii jedynie legionellowe zapalenie płuc może przebiegać jako ciężkie, niejednokrotnie nawet śmiertelne, zakażenie dróg oddechowych. Inne drobnoustroje zdecydowanie rzadziej powodują PZP i są raczej rozpoznawane u chorych ze szczególnymi czynnikami ryzyka:

- *H. influenzae* stanowi czwartą przyczynę PZP, szczególnie często występuje u chorych na POChP [27],
- *S. aureus* powoduje zapalenia płuc stanowiące najczęściej powikłanie pogrypowe oraz krwio pochodne zakażenie u osób stosujących narkotyki w formie dożylniej [28],
- *Enterobacteriaceae* (gł. *Klebsiella pneumoniae*) są odpowiedzialne przede wszystkim za zakażenia u osób starszych, z czynnikami ryzyka oraz rezydentów domów opieki dla przewlekle chorych [29],
- *P. aeruginosa* występuje głównie u chorych na mukowiscydozę, ciężką postać POChP i rozstrzenia oskrzeli [30],
- *L. pneumophila* jest przyczyną ok. 0,4% PZP leczonych w domu, 4% wymagających hospitalizacji i aż 18% leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej; zakażenie może mieć charakter epidemiczny, szczególnie często występuje u chorych z niedoborami odporności komórkowej oraz u osób narażonych na ekspozycję na skażony aerozol wodny (fontanny, jacuzzi, klimatyzacja itp.) [31, 32],
- bakterie beztlenowe: są przyczyną zachłystowego zapalenia płuc, szczególnie u chorych nieprzestrzegających higieny użytkowania [33].

Prawie 20% wszystkich pozaszpitalnych zapaleń płuc ma etiologię mieszaną, w których dominuje pneumokok [34].

### Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka zachorowania na PZP we wszystkich grupach wiekowych należą: niewydolność krążenia, POChP, otyłość, starcze, padaczka, przebywanie w dużych skupiskach ludzkich [35, 36]. Wśród pacjentów powyżej 60 r. ż., do najważniejszych czynników ryzyka należą (w nawiasie podano wartości względnego ryzyka - RR) [37]:

- alkoholizm (RR=9),
- choroba obturacyjna płuc (RR=4,2),
- immunosupresja (RR=1,9),
- wiek > 70 r. ż. (RR=1,5 w porównaniu z populacją w wieku 60-69 r. ż.), pobyt w domu opieki dla przewlekle chorych (RR=1,8).

### Sepsa

Zapalenie pozaszpitalne płuc u chorych na POChP, u osób z stwierdzoną niewydolnością nerek oraz u uzależnionych od alkoholu oraz u chorych u których zapalenie płuc wywołane jest *S. pneumoniae* lub wieloma czynnikami ryzyko wystąpienia sepsy w chwili przyjęcia do szpitala jest najwyższe [38].

### Umieralność

Zapalenie płuc jest przyczyną zgonu u ok. 5% chorych, w tym u 8-14% chorych ze stwierdzonymi wskazaniami do hospitalizacji oraz u 36% pacjentów przyjętych do oddziału intensywnej opieki medycznej [39, 40, 41]. Najwyższy odsetek śmiertelności wykazano u chorych na gronkowcowe zapalenie płuc (ok. 32%), a najmniejszy w przypadku zakażenia *M. pneumoniae* (1,4%) [39].



Do najbardziej niekorzystnych rokowniczo objawów i zaburzeń, związanych ze zgonem pacjenta w przebiegu PZP, należą (w nawiasie uwzględniono iloraz szans -OR) [39]:

hipotermia (OR=5),

- niskie ciśnienie skurczowe (OR=4,8),
- schorzenia neurologiczne (OR=4,6),
- zapalenie płuc obejmujące więcej niż jeden płat w obrazie radiologicznym (OR=3,1),
- *tachypnoe* (OR=2,9),
- bakteremia (OR=2,8),
- choroba nowotworowa (OR=2,8),
- leukopenia -  $WBC < 4 \times 10^9/L$  (OR=2,5),
- płeć męska (OR=1,3),
- cukrzyca (OR = 1,3).

### Obraz kliniczny i rozpoznawanie zapalenia płuc

Najczęściej zgłaszanymi przez chorych na zapalenia płuc dolegliwościami są: gorączka, kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność. Typowymi objawami przedmiotowymi stwierdzanymi u chorego na PZP są: *tachypnoe*, tachykardia, stłumienie odgłosu opukowego i trzeszczenia nad zmienionymi zapalnie polami płucnymi. Nie ma patognomonicznych objawów zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych dla zapalenia płuc.

Badanie kliniczne charakteryzuje się wysoką czułością i niską swoistością w rozpoznawaniu PZP. W grupie pacjentów, którzy zostali skierowani do izby przyjęć z objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc potwierdzono radiologicznie tylko u 7% [42]. U chorych zgłaszających się do lekarza rodzinnego z objawami ostrego kaszlu, zapalenie płuc stwierdzano u 3-6% [25, 43]. Najważniejszymi odchyleniami wskazującymi na zapalenie płuc u osób zgłaszających się do lekarza z powodu ostrego kaszlu są: gorączka, hipoksemia, tachykardia i *tachypnoe* [44]. U pacjentów, u których stwierdza się trzeszczenia lub stłumienie odgłosu opukowego prawdopodobieństwo zapalenia płuc wynosi odpowiednio 8-10% i 10-18% [45].

Kojarzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych w celu zwiększenia skuteczności diagnostyki pozwala na określenie prawdopodobieństwa zapalenia płuc w przedziale 18-42% u chorych, u których stwierdza się równocześnie kaszel, gorączkę, tachykardię i ogniskowe trzeszczenia nad płucami [46]. Opisywane są jednak istotne różnice w interpretacji zmian osłuchowych i opukowych klatki piersiowej przez różnych lekarzy, ze zgodnością wynoszącą 76-79% [47, 48].

U osoby niechorującej na przewlekłe schorzenia układu oddechowego w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przede wszystkim ostre zapalenie oskrzeli. W różnicowaniu tych dwóch schorzeń przeciwko zapaleniu płuc przemawia nie stwierdzenie takich objawów jak: tachykardia ( $> 100/\text{min.}$ ), *tachypnoe* ( $> 24/\text{min.}$ ), gorączka ( $> 38^\circ\text{C}$ ), ogniskowe zmiany osłuchowe [49]. Brak tych zaburzeń uzasadnia zaprzestanie dalszej diagnostyki i upoważnia do rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli. Wyjątkiem mogą być chorzy powyżej 75 r. ż., gdyż w tej grupie wieku typowe objawy zapalenia płuc są znacznie słabiej wyrażone i występują zdecydowanie rzadziej [50]. Pojawienie się ropnej płwociny nie przesądza ani o zakażeniu bakteryjnym, ani o rozpoznaniu zapalenia płuc [43].

### Rekomendacja 1

**Objawy kliniczne ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych przy niestwierdzeniu tachykardii powyżej 100/min., *tachypnoe* powyżej 24/min., temperatury powyżej 38°C i ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami, pozwalają na ustalenie rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli bez**

**konieczności wykonywania badania radiologicznego klatki piersiowej i zastosowania antybiotyku [AII].  
Rekomendacja nie dotyczy osób powyżej 75 roku życia, ze względu na odmienny przebieg kliniczny i słabiej wyrażone objawy. Zapalenie płuc nie może być rozpoznawane jedynie na podstawie badania klinicznego, gdyż objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są wystarczająco swoiste [EII].**

**Zapalenie płuc nie może być rozpoznawane jedynie na podstawie badania klinicznego, gdyż objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są wystarczająco swoiste [EII].**

Przydatność badania radiologicznego w rozpoznawaniu zapalenia płuc jest zależna od tego, z jaką precyzją lekarz identyfikuje chorych ze wskazaniami do jego wykonania [42]. Zlecenie badania radiologicznego klatki piersiowej jest tym bardziej uzasadnione, im więcej stwierdza się objawów kluczowych dla zapalenia płuc, takich jak tachykardia  $> 100/\text{min.}$ , *tachypnoe*  $> 24/\text{min.}$ , temperatura ciała  $> 38^{\circ}\text{C}$ , ogniskowe zmiany osłuchowe [49]. U osób w podeszłym wieku objawy zapalenia płuc mogą być niecharakterystyczne i zakażenie może przejawiać się głównie pod postacią odwodnienia oraz zaburzeń psychicznych [50]. Aktualnie brak jest wystarczających dowodów naukowych, pozwalających określić czułość i swoistość badania radiologicznego klatki piersiowej w rozpoznawaniu PZP. W tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT), którą wykonywano u pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc, prawie dwukrotnie częściej stwierdzano zmiany zapalne w porównaniu z klasycznym badaniem radiologicznym [51]. Jednakże liczba ocenianych w tym badaniu chorych była mała, a ponadto u chorych u których wykryto zmiany w HRCT nie określono obrazu klinicznego, jak i ostatecznego rozpoznania. W dużym badaniu prospektywnym obejmującym 2 706 pacjentów przyjętych do szpitala z rozpoznaniem zapalenia płuc, rozpoznanie zostało ustalone wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego i bez uwidocznienia zmian w badaniu radiologicznym aż u 1/3 z nich [52]. W grupie chorych, w której rozpoznano zapalenie płuc mimo nie stwierdzenia zmian w wyjściowym badaniu radiologicznym klatki piersiowej, tylko u 7% doszło do ewolucji zmian radiologicznych, która potwierdzała wstępne kliniczne rozpoznanie zapalenia płuc [53]. Wśród tych chorych u prawie 90% stwierdzano inne schorzenia, głównie POChP, niewydolność krążenia, rozstrzenia oskrzeli, płyn w jamie opłucnej.

## Rekomendacja 2

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

**Wskazaniem do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej w różnicowaniu ostrego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc jest wystąpienie objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz stwierdzenie co najmniej jednego z następujących zaburzeń: tachykardii powyżej 100/min., *tachypnoe* powyżej 24/min., temperatury ciała powyżej 38°C lub ogniskowych zmian osłuchowych nad płucami [BII].**

**Rozpoznawanie zapalenia płuc i wdrażanie leczenia antybiotykiem bez potwierdzenia rozpoznania w obrazie radiologicznym niepotrzebnie naraża pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków i przyczynia się do narastania lekooporności bakterii [BI].**

## Wskazania do hospitalizacji

Podejmowanie decyzji przez lekarza o miejscu leczenia chorego na pozaszpitalne zapalenie płuc wyłącznie na podstawie subiektywnej oceny jego stanu klinicznego, prowadzi do zbyt częstych hospitalizacji [53].

Autorzy rekomendacji zalecają stosowanie wskaźników opracowanych w 1997 roku przez Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT), gdyż zostały one opracowane na podstawie danych pochodzących z dużej grupy chorych (n=14 199) [53] oraz zaproponowana ocena ryzyka została wielokrotnie zweryfikowana jako przydatne narzędzie do ograniczenia niepotrzebnej hospitalizacji [55, 56, 57]. Równocześnie pomaga ona zidentyfikować chorych, u których leczenie ambulatoryjne stwarza ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby.

Tabela II. **System punktowy służący do oceny kategorii ryzyka zgonu w PZP** [54]

Charakterystyka	Liczba punktów
Wiek mężczyzn	Liczba punktów = wiek
Wiek kobiet	Liczba punktów = wiek - 10
Pobył w domu opieki	+ 10
<b>Choroby towarzyszące</b>	
Choroba nowotworowa	+30
Schorzenia wątroby wpływające na jej funkcję	+20
Zastoinowa niewydolność krążenia	+10
Choroby krążenia mózgowego (udar niedokrwienny)	+10
Schorzenia prowadzące do niewydolności nerek	+10
<b>Badanie przedmiotowe</b>	
Zaburzenia świadomości, o których wiadomo, że nie są przewlekłe (brak orientacji co do miejsca i czasu)	+20
Liczba oddechów $\geq 30/\text{min}$ .	+20
Ciśnienie skurczowe krwi $< 90 \text{ mmHg}$	+20
Temperatura ciała $< 35^\circ\text{C}$ lub $\geq 40^\circ\text{C}$	+15
Tętno $\geq 125/\text{min}$	+10
<b>Badania pomocnicze</b>	
pH krwi tętniczej $< 7,35$	+30
Zwiększone stężenia mocznika lub kreatyniny	+20
Zwiększone stężenie $\text{Na}^+$ w surowicy $< 130 \text{ mmol/L}$	+20
Zwiększone stężenie glukozy w surowicy $\geq 250 \text{ mg/dl}$	+10
Hematokryt $< 30\%$	+10
$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$	+10
Wysięk opłucnowy	+10

Tabela III. Kategorie ryzyka zgonu i sugerowane miejsce leczenia chorych na PZP [54]

Kategoria	Liczba punktów	Ryzyko zgonu	Zalecane miejsce leczenia
I	wiek < 50 lat, niestwierdzenie schorzeń towarzyszących i odchyłeń wymienionych w tabeli I	0,1-0,4%	ambulatoryjne
II	≤ 70	0,6-0,7%	ambulatoryjne
III	71-90	0,9-2,8%	miejsce leczenia określone indywidualnie
IV	91-130	8,2-9,3%	szpitalne
V	> 130	27-31,1%	szpitalne

Uproszczony proces oceny ryzyka zgonu i wskazań do hospitalizacji został opracowany przez Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (BTS) [58]. Wskazaniem do hospitalizacji jest stwierdzenie co najmniej dwu z trzech następujących objawów: ostre zaburzenia świadomości, liczba oddechów  $\geq 30/\text{min.}$ , ciśnienie skurczowe  $< 90 \text{ mmHg}$  lub rozkurczowe  $< 60 \text{ mmHg}$ . W przypadku stwierdzenia jednego z tych odchyłeń decyzja o hospitalizacji jest podejmowana po ocenie dodatkowych obciążeń i odchyłeń. Skala BTS została zmodyfikowana jako tzw. skala CURB 65, co oznacza: ang. *Confusion* - splątanie, *Urea* - stężenie mocznika powyżej  $7 \text{ mmol/L}$ , *Respiratory rate* - liczba oddechów  $\geq 30/\text{min}$ , *Blood pressure* - ciśnienie skurczowe krwi  $< 90 \text{ mmHg}$  lub rozkurczowe  $< 60/\text{mmHg}$ , oraz wiek powyżej 65 r.ż. [59]. Stwierdzenie nie więcej niż jednego z tych odchyłeń stwarza możliwość leczenia ambulatoryjnego, natomiast  $\geq 3$  konieczność leczenia szpitalnego [59].

Mimo, że ocena ciężkości zapalenia płuc wg skali PORT i jej przydatność w ustalaniu wskazań do hospitalizacji została zweryfikowana w badaniach klinicznych, to aż 20-44% pacjentów niskiego ryzyka (kategoria I-III) jest leczonych w szpitalu [60, 61]. Najczęściej decyzje o hospitalizowaniu pacjentów niskiego ryzyka w przytoczonych badaniach były podejmowane wskutek stwierdzenia czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby podczas leczenia w warunkach ambulatoryjnych, nieuwzględnionego w skali PORT. Należą do nich: brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie antybiotykami, rozległe zmiany w badaniu radiologicznym, niezdolność do przyjmowania leków doustnych i względy społeczne.

### Rekomendacja 3

**Wskazania do hospitalizacji chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc należy ustalać na podstawie punktowej oceny ryzyka zgonu, a w sytuacjach wątpliwych wspierając się indywidualną oceną pacjenta [BI]. Osoby starsze, u których istnieje podejrzenie zapalenia płuc, ale z ubogą symptomatologią, są szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia ciężkich zapaleń płuc [25].**

#### Ustalanie etiologii zakażenia u chorych na PZP leczonych ambulatoryjnie

Pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu (I i II kategoria w skali ciężkości), u młodych dorosłych najczęściej wywoływane jest przez bakterie atypowe, a w drugiej kolejności przez *S. pneumoniae* [26]. Analiza przydatności diagnostyki mikrobiologicznej u chorych na PZP leczonych ambulatoryjnie wykazała że:

- drobnoustroj powodujący zapalenie płuc ustalono w badaniu płwociny tylko u 5% z łagodnie przebiegającym PZP [62]; konieczność wykonania badania w ciągu 2 godzin od pobrania materiału utrudnia jego wykonanie poza szpitalem;
- dodatni posiew krwi stwierdzano u maksymalnie 2% pacjentów trafiających do izby przyjęć, u których była podejmowana decyzja o leczeniu ambulatoryjnym, a wynik wpływał na przebieg leczenia jedynie u 0,5% pacjentów [63, 64].

U chorych, u których nie stwierdza się wskazań do hospitalizacji, proces diagnostyczny obejmuje:

- próbę klinicznego różnicowania między zapaleniem płuc powodowanym przez drobnoustroje typowe (*S. pneumoniae*, rzadziej *H. influenzae*) i atypowe (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Mimo wielu prób różnicowej diagnostyki klinicznej nie wykazano swoistych objawów, które odróżniałyby zakażenie *S. pneumoniae* od wywołanych bakteriami atypowymi [65, 66, 67]. Badanie radiologiczne klatki piersiowej w tych przypadkach również nie jest pomocne [67]. Zakażenia *S. pneumoniae* występują tym częściej niż bakteriami atypowymi, im bardziej zaawansowany jest wiek pacjenta (szczególnie powyżej 65 r. ż.) oraz gdy stwierdza się przewlekłe schorzenia układu krążenia lub oddechowego.
- identyfikację chorych, u których istnieje ryzyko zakażenia drobnoustrojem, na który nie działają antybiotyki I rzutu. Czynniki ryzyka zakażenia innymi drobnoustrojami, głównie pałeczkami Gram-ujemnymi, to przede wszystkim pobyt w domu opieki [29], alkoholizm [17] oraz wcześniejsze liczne lub długotrwałe hospitalizacje. Szczególny problem terapeutyczny stwarza zakażenie pneumokokami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (ang. PNSP - *Penicillin Non-Sensitive Pneumococcus*). Do istotnych czynników ryzyka zakażenia PNSP należy wcześniejsza antybiotykoterapia, szczególnie, jeżeli pacjent był leczony cefalosporynami lub penicylinami, gdy czas kuracji był długi, a zastosowane dawki zbyt małe [68]. Inne czynniki ryzyka to przebyte w ciągu roku zapalenie płuc, niedawna hospitalizacja, kontakt z małymi dziećmi, pobyt w domu opieki i schorzenia przewlekłe [69, 70].

#### Rekomendacja 4

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

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

**Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdza się czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym lub gdy etiologia zakażenia może być inna niż najczęściej spotykana [BII].**

#### Identyfikacja etiologii zakażenia u chorych hospitalizowanych

Etiologia PZP wymagającego hospitalizacji różni się od zapalenia płuc o niepowikłanym przebiegu, które może być leczone ambulatoryjnie w następujących elementach:

- *S. pneumoniae* jest w tych przypadkach przyczyną zdecydowanie najczęstszą [16, 20];
- drobnoustroje atypowe *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* występują rzadziej, natomiast istotnie częściej spotykana jest *L. pneumophila* [31];
- częściej spotykane są inne drobnoustroje, w tym pałeczki Gram-ujemne, w szczególności, gdy pacjent wymaga leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej [22].

Celem wykonania badań bakteriologicznych u pacjenta z ciężkim zapaleniem płuc leczonego w szpitalu jest:

możliwie szybka identyfikacja drobnoustroju wielolekoopornego (pneumokoki o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, pałeczki Gram-ujemne);

- szybka identyfikacja drobnoustroju, który wymaga odmiennej terapii przy zastosowaniu makrolidu lub fluorochinolonu (*L. pneumophila*);
- modyfikacja antybiotykoterapii z zastosowaniem terapii celowanej;
- bezpieczne zastosowanie terapii sekwencyjnej.

Badania kliniczne, radiologiczne i analityczne pomocne w różnicowaniu etiologii zapalenia płuc:

- badania kliniczne i radiologiczne nie umożliwiają różnicowania między zakażeniem pneumokokowym a spowodowanym przez bakterie atypowe (patrz wyżej);
- diagnostyka różnicowa zakażenia o etiologii *L. pneumophila*: przesłaniem do podejmowania diagnostyki różnicowej PZP o tej etiologii była skala punktowa opracowana w 1998 roku w Winthrop University Hospital [71]; w szerokiej analizie badań nad legionellowym zapaleniem płuc ustalono, że stosowanie skali charakteryzuje się czułością 78-87% i małą swoistością, a najważniejsze zaburzenia, które mogą wskazywać na zakażenie *Legionella* sp. u chorych na PZP to biegunka, zaburzenia neurologiczne (głównie splątanie), gorączka > 39°C, a w badaniach laboratoryjnych hiponatremia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz hematuria [66]. W badaniu niemieckim, w którym zidentyfikowano 94 chorych na legionellowe zapalenie płuc stwierdzono, że jedynie hiponatremia i cukrzyca występowały częściej niż w PZP o innej etiologii [73];
- badanie plwociny metodą Grama: w przypadku pneumokokowego zapalenia płuc, charakteryzuje czułość ok. 50-60% i swoistość przekraczającą 80% w porównaniu z identyfikacją tego drobnoustroju w hodowli tego materiału [73, 75, 76]. Czułość izolacji *S. pneumoniae* w posiewie plwociny u chorego na zapalenie płuc z towarzyszącą bakteriecią nie przekracza 50% [77];
- na skuteczność badania bakteriologicznego plwociny wpływa jakość pobranego materiału oraz czas, jaki upływa od pobrania materiału do dotarcia do laboratorium. Tylko 15% chorych odkrztusza plwocinę z dolnych dróg oddechowych spełniającą wymogi diagnostyczne, tzn. zawierającą więcej niż 25 leukocytów w polu widzenia [78]. Pobranie plwociny u chorego leczonego już antybiotykiem zmniejsza wartość diagnostyczną preparatu bezpośredniego i posiewu tego materiału [78];
- dodatni posiew krwi stwierdza się u 7-10% chorych na PZP przyjmowanych do szpitala [62, 79];
- drobnoustroje atypowe, takie jak *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* mogą być izolowane w hodowli, co jednak wymaga zastosowania specjalnych metod i w praktyce nie jest wykonywane. W badaniach serologicznych znamienne zwiększenie miana przeciwciał IgM lub wykazanie czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG pozwalają na ustalenie rozpoznania etiologii zakażenia. Miano IgM zaczyna wzrastać do poziomu diagnostycznego po tygodniu od zakażenia, a identyfikacja wzrostu stężenia IgG wymaga powtórzenia badania w odstępie 7-10 dni. Z tego względu badania te nie wpływają na decyzje terapeutyczne i mają raczej znaczenie epidemiologiczne [80, 81, 82];
- identyfikacja antygenu w moczu: dotyczy *S. pneumoniae* i *L. pneumophila*. Testy wykrywające antygen [83, 84]; antygen może być wykrywany w moczu również w trakcie antybiotykoterapii lub po jej zakończeniu. Był on wykrywany u 83% pacjentów w 3 dobie leczenia i u 70% pacjentów po zakończeniu leczenia i wypisaniu ze szpitala [85, 86]; wykrywanie antygenu *Legionella* w moczu dotyczy tylko serotypu 1, który odpowiada za ok. 80% zakażeń. Swoistość testu wynosi 95-100%, natomiast czułość wzrasta wraz z ciężkością schorzenia i waha się w przedziale 50-85% [87, 88].

Mimo licznych przesłanek teoretycznych w badaniach klinicznych nie wykazano, aby wykonywanie badań bakteriologicznych u chorych przyjmowanych do szpitala z powodu PZP wpływało na rokowanie [89, 90, 91].

Wiele danych wskazuje na przewagę badań molekularnych (PCR, PCR w realnym czasie) nad serologicznymi w diagnostyce zakażeń wirusowych i atopowych. Testy te charakteryzują się znacznie wyższą czułością i swoistością w porównaniu z tradycyjnymi metodami serologicznymi. Pozwalają one znacznie wcześniej, już we wczesnych stadiach choroby ustalić etiologię zakażenia. W Polsce z powodów finansowych i ograniczonej liczby ośrodków wykonujących takie badania nie są one jeszcze dość rozpowszechnione. Wydaje się jednak, że w przyszłości badania te będą coraz częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej.

## Rekomendacja 5

**U dorosłych chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu, ale wymagających hospitalizacji z innych przyczyn rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna nie jest konieczna [EII].  
U chorych hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc o umiarkowanym lub ciężkim**

**przebiegu, odkrztuszających ropną wydzielinę, przed rozpoczęciem antybiotykoterapii wskazane jest wykonanie posiewów płwociny [AII]. U chorych tych można również wykonać posiew krwi obwodowej [CIII].**

**W przypadku zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, w szczególności gdy w wywiadzie stwierdzono brak odpowiedzi na leczenia antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest wykonanie oznaczenia antygenu *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* w moczu [BII].**

### Antybiotykoterapia

Wybór antybiotyku powinien uwzględniać jego udowodnioną skuteczność w leczeniu PZP, spektrum działania obejmujące przede wszystkim *S. pneumoniae* oraz korzystny profil bezpieczeństwa i koszt. Znaczenie wyboru antybiotyku skutecznego wobec pneumokoków wynika z cięższego przebiegu zapalenia płuc o tej etiologii [40], w szczególności gdy stwierdza się choroby towarzyszące. Znaczący problem, utrudniający leczenie zapalenia płuc, to coraz częstsze występowanie pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, wobec których są mniej skuteczne nie tylko antybiotyki beta-laktamowe, ale również i leki z innej grupy, takie jak np. makrolidy [92]. W wyborze skutecznej antybiotykoterapii istotne znaczenie ma częstość pojawiania się tego mechanizmu oporności w danym regionie. W Polsce, dzięki danym z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, można ocenić wrażliwość *S. pneumoniae* na antybiotyki. W 2015 roku przedstawiała się ona następująco: penicylina przy zastosowaniu maksymalnych dawek 92%, amoksycylina 94%, cefuroksym p.o. 73%, ceftriakson 78%, makrolidy 65%, kotrimoksazol 64%, doksycyklina 70% [92]. Szczegóły w rozdziale Zasady ogólne, s. 35-36. Z tych danych wynika, że leczenie zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej przy zastosowaniu doksycykliny i kotrimoksazolu obarczone jest największym ryzykiem niepowodzenia, natomiast najskuteczniejszymi antybiotykami są amoksycylina i ceftriakson. Stosowanie cefuroksymu i cefakloru ze względu na niską wrażliwość *S. pneumoniae* na te antybiotyki nie jest rekomendowane. Skuteczność antybiotyków beta-laktamowych wobec *S. pneumoniae* jest zależna od wielkości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Zakażenia dróg oddechowych powodowane przez szczepy *S. pneumoniae* o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę z MIC=4 mg/l, mogą być jeszcze skutecznie leczone amoksycyliną w dużej dawce (3 x 1 g) lub wysokimi dawkami penicyliny G i.v. (4 mln j co 4-6 godz.), natomiast dla szczepów z MIC ≥ 8 mg/l skuteczne pozostają najczęściej wankomycyna oraz nowe fluorochinolony (moksyflokscyna lub lewoflokscyna) [94,95,96]. Zastosowanie makrolidu w pierwszym rzucie leczenia PZP może być uzasadnione u chorych, u których przyczyną zakażenia są drobnoustroje atypowe, tj. głównie u młodych zdrowych dorosłych z łagodnym przebiegiem choroby, u których nie stwierdza się chorób towarzyszących ani czynników ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. W obszernej metaanalizie dotyczącej leczenia zapaleń płuc w szpitalu nie wykazano przewagi leczenia skojarzonego przy zastosowaniu beta-laktamu z makrolidem nad beta-laktamem stosowanym w monoterapii [97]. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc, gdy wymagane jest leczenie w warunkach intensywnej terapii, a śmiertelności waha się w przedziale 20-50%, antybiotyk zastosowany w pierwszym rzucie powinien działać silnie na *S. pneumoniae*, ale należy uwzględnić schorzenia i okoliczności towarzyszące, które mogą sprzyjać innej etiologii zakażenia [98, 99]. Rozbieżności dotyczą przewagi leczenia skojarzonego z zastosowaniem antybiotyku beta-laktamowego i makrolidu nad leczeniem samym beta-laktamem. Przynajmniej dwa badania retrospektywne [100, 101] oraz jedno prospektywne [102] wykazały przewagę terapii skojarzonej, co jest tłumaczone poszerzeniem spektrum o *Legionella* sp., która może stanowić etiologię ciężkiego zapalenia płuc oraz bardziej skutecznego działania wobec pneumokokowego zapalenia płuc przebiegającego z bakteriami. Skuteczność leczenia ciężkich pozaszpitalnych zapaleń płuc przy zastosowaniu lewoflokscyny, we wstępnych badaniach, była nieco mniejsza lub zbliżona do skojarzenia beta-laktamu z makrolidem [103, 104].

W ostatnich latach zostały opublikowane wyniki badań, które wskazują na możliwość skrócenia leczenia PZP. Wykazano, że w łagodnych i umiarkowanych ciężkich postaciach zakażenia, gdy po 3 dniach leczenia amoksycyliną uzyskano wyraźną poprawę



kliniczną, zakończenie leczenia w 3 dobie było tak samo skuteczne jak terapia amoksycyliną trwająca 8 dni [105, 106]. Leczenie PZP do 3 dni od ustąpienia gorączki lub łącznie przez 7 dni jest akceptowane przez wytyczne wielu towarzystw naukowych [58, 107]. Czas leczenia powinien ulec wydłużeniu w przypadku zakażeń powikłanych oraz gdy etiologię zakażenia stanowią: *S. aureus*, *Legionella* sp. oraz pałeczki Gram-ujemne. PZP powodowane przez bakterie atypowe powinno być leczone 10-14 dni. Wiele badań wskazuje na możliwość bezpiecznego stosowania terapii sekwencyjnej w leczeniu PZP, co pozwala wyraźnie skrócić czas hospitalizacji [108, 109, 110]. Przejście z formy dożylniej na doustną jest możliwe, gdy uzyskano stabilizację stanu klinicznego pacjenta, rozumianą jako normalizację temperatury ciała, liczby oddechów i tętna. U chorych hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wykazano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej antybiotyku beta laktamowego z makrolidem lub monoterapii fluorochinolonami rozpoczętej do 8 godzin od przyjęcia do szpitala niższe ryzyko zgonu [111].

### Rekomendacja 6

**W pierwszym rzucie pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych zalecane jest zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec *Streptococcus pneumoniae*, przede wszystkim amoksycyliny 3 x 1 g doustnie lub 4 x 1 g ampicyliny dożylnie [AI].**

**W wyborze antybiotyku w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych należy uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia rzadziej spotykanych drobnoustrojów [BII].**

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

**W pozaszpitalnym zapaleniu płuc o umiarkowanym przebiegu, szczególnie u chorych wymagających pozajelitowego podawania leków, można zastosować w pierwszym rzucie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 3 x 1,2 g dożylnie lub doustnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w formule SR w dawce 2000/125 mg co 12 godzin [CIII].**

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

**Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [AII].**

### Ocena odpowiedzi klinicznej na leczenie

Wykładnikiem skutecznego leczenia zapalenia płuc jest uzyskanie stabilności klinicznej, której kryterium jest: ustąpienie gorączki, zmniejszenie liczby skurczów serca < 100/min., liczby oddechów < 24/min., zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi > 90 mmHg oraz normalizacja SaO<sub>2</sub>. Przy skutecznym leczeniu stabilizację kliniczną uzyskuje się średnio po 4 dniach, może ona być jednak nieco opóźniona, gdy stan chorego przy przyjęciu do szpitala jest ciężki, zaznaczone są cechy splątania oraz gdy w badaniu radiologicznym widoczny jest wysięk w jamie opłucnej lub zajęcie kilku płatów [112].

Przyczyną braku odpowiedzi na standardowe leczenie PZP jest najczęściej wystąpienie powikłań (ropniak opłucnej, ropień płuca), zakażenie powodowane przez drobnoustroj rzadziej spotykany, oporność drobnoustroju na antybiotyk lub inne schorzenie o podobnym do PZP obrazie klinicznym (zatorowość płucna, rak płuca, zaostrzenie POChP). Radiologiczne ustępowanie zmian zapalnych u chorych powyżej 50 r. ż. oraz z chorobami towarzyszącymi, takimi jak POChP, niewydolność krążenia, następują zdecydowanie wolniej niż u młodszych chorych nie cierpiących na choroby przewlekłe [113], co może prowadzić do błędnego rozpoznania zapalenia, które nie poddaje się leczeniu. U chorych powyżej 70 r. ż. ustąpienie zmian radiologicz-

nych po 3 tygodniach obserwuje się tylko u 35%, a po 6 tygodniach u 60% [114]. Z tego powodu u chorych, u których stwierdzono poprawę kliniczną i nie podejrzewa się choroby towarzyszącej układu oddechowego, można zaniechać wykonywania kontrolnego badania radiologicznego lub ewentualnie wykonać je dopiero po 6 tygodniach.

### Rekomendacja 7

**W przypadku szybkiej poprawy klinicznej u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, nie jest konieczna rutynowa ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą badań pomocniczych [BII]. Kontrolne badanie radiologiczne klatki piersiowej jest zalecane przy braku poprawy klinicznej oraz u chorych z czynnikami ryzyka choroby nowotworowej [DIII].**

### Leczenie skorygowane

#### Antybiotykoterapia w wybranych sytuacjach klinicznych

Leczenie szpitalne pozaszpitalnego zachłystowego zapalenia płuc: zakażenie jest wywołane najczęściej przez pałeczki Gram-ujemne, *Prevotella*, *Bacteroides* sp., beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie, *Streptococcus* sp. [115, 116]. U pacjentów z zachłystowym PZP, którzy wymagali leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej dominującymi drobnoustrojami były: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*, a drobnoustrojów beztlenowych nie zidentyfikowano w żadnym przypadku [117]. Wybór leczenia jest zależny od schorzeń towarzyszących oraz od tego czy leczenie prowadzi się w warunkach szpitalnych czy domowych [118]. Zalecenia przedstawiają się następująco:

- u chorych bez schorzeń towarzyszących:
  - amoksycylina/ampicylina + inhibitor beta-laktamazy,
  - ceftriakson+ metronidazol lub klindamycyna.
- u chorych przebywających w domach opieki:
  - piperacylina z tazobaktamem,
  - ceftazydym/cefepim z metronidazolem.
- u pacjentów z chorobą alkoholową, ciężkimi zmianami okołozębowymi:
  - piperacylina z tazobaktamem, imipenemem lub meropenemem,
  - ceftriakson + klindamycyna lub metronidazol.

U chorych na mukowiscydozę oraz z zaawansowaną POChP, ze względu na częste występowanie zakażenia o etiologii *P. aeruginosa*, zalecane jest stosowanie antybiotyku lub kombinacji antybiotyków działających na ten drobnoustrój [30, 119]:

- w monoterapii:  
ceftazydym, cefepim, penicylina przeciwpseudomonasowa z lub bez inhibitora, karbapenem;
- w skojarzeniu:  
amoksycylina/klawulanian + cyprofloksacyna, ceftriakson lub cefotaksym + cyprofloksacyna.

U dorosłych leczonych w ostatnich 4 tygodniach antybiotykami, w szczególności antybiotykami beta-laktamowymi, w przypadku rozpoznania PZP skuteczne może być zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku większym niż 10:1. Potwierdzona została możliwość stosowania leku co 12 godzin w większej dawce [120, 121]. Wykazano także skuteczność leczenia PZP wywołanego przez oporne na penicylinę pneumokoki bardzo dużymi dawkami amoksycyliny.

### Niepowodzenie leczenia I rzutu

Niepowodzenie terapeutyczne jest definiowane w zależności od miejsca leczenia pacjenta jako [106, 122]:

- w leczeniu ambulatoryjnym:

konieczność zmiany antybiotyku lub hospitalizacji chorego;

- w leczeniu szpitalnym:

pogorszenie stanu klinicznego podczas leczenia, definiowane jako rozwój niewydolności oddechowej lub nieuzyskanie stabilizacji klinicznej w ciągu 3 dni leczenia;

- stabilizacja kliniczna jest definiowana jako spełnienie wszystkich z następujących warunków:

temperatura ciała  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ , liczba skurczów serca  $\leq 100/\text{min.}$ , liczba oddechów  $\leq 24/\text{min.}$ , ciśnienie skurczowe krwi  $> 90 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ , lub  $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$  (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Wśród chorych na PZP wymagających hospitalizacji, średni czas uzyskania stabilizacji wynosi 4 dni (2-6), a do głównych czynników ryzyka opóźnienia odpowiedzi na leczenie należą: duszność przy przyjęciu do szpitala, splątanie, płyn w jamie opłucnej, zmiany obejmujące więcej niż jeden płąt, wysoka punktacja w skali ciężkości choroby [110].

Niepowodzenie terapeutyczne stwierdzano u 11-18% chorych hospitalizowanych z powodu PZP [122, 123]. Niepowodzenie leczenia I rzutu u pacjentów hospitalizowanych w ponad połowie przypadków prowadziło do konieczności leczenia chorego w oddziale intensywnej opieki medycznej i skutkowało śmiertelnością 25-43% [122, 123].

Zidentyfikowano następujące przyczyny niepowodzenia leczenia PZP [122, 123]:

- przyczyny infekcyjne (ok. 40%): obejmowały one zakażenie drobnoustrojem opornym na zastosowany antybiotyk lub trudnym do wyleczenia (*S. aureus*, *Legionella* sp., *S. pneumoniae* oporny na penicylinę, pałeczki Gram-ujemne, nadkażenie szczepem szpitalnym), a także wystąpienie powikłania w postaci ropniaka opłucnej;
- przyczyny nieinfekcyjne (16%): to głównie krwotok od pęcherzyków płucnych, zator płucny, działania niepożądane leków, niewydolność krążenia i, rzadziej, schorzenie nowotworowe;
- przyczyna nieustalona to 35-45% przypadków.

Postępowanie w PZP po niepowodzeniu antybiotyku I rzutu obejmuje analizę czynników ryzyka opóźnienia odpowiedzi klinicznej, czynników ryzyka zakażenia nietypowym drobnoustrojem, agresywną diagnostykę mikrobiologiczną oraz badania identyfikujące powikłania zakażenia i inne niż infekcja przyczyny schorzenia. Zaleca się wykonanie następujących badań pomocniczych (jeśli nie zostały wykonane wcześniej):

- posiewy krwi,
- posiew płwociny,
- badanie moczu w kierunku antygenu *L. pneumophila*, jak i *S. pneumoniae*.

Badanie bronchoskopowe (BAL i szczoteczowanie oskrzeli) pozwala na identyfikację 41-51% przyczyn niepowodzenia (infekcyjnych i nieinfekcyjnych) [124]. Znaczenie innych metod diagnostycznych, w tym tomografii komputerowej nie zostało ustalone, jednakże jest ona wykonywana w celu identyfikacji cech zakażenia charakterystycznych dla pewnych drobnoustrojów (w szczególności u pacjentów z niedoborami odporności), powikłań takich jak ropień płuca i ropniak opłucnej oraz zatorowości płucnej.

### Leczenie w przypadku zidentyfikowania etiologii zakażenia

Wyizolowanie drobnoustroju umożliwia równocześnie określenie antybiotyko-wrażliwości i zastosowanie leczenia celowanego. Jednakże nawet w przypadku pełnej wrażliwości *in vitro*, poszczególne antybiotyki różnią się skutecznością terapeutyczną określaną na podstawie badań klinicznych.

Optymalną antybiotykoterapię wg wyizolowanego gatunku drobnoustroju przedstawia tabela IV.

Tabela IV. Leczenie PZP u dorosłych w zależności od potwierdzonej etiologii

Drobnoustroj	Leczenie z wyboru	Leczenie alternatywne (w przypadku oporności na lek z wyboru, uczulenia)
<i>S. pneumoniae</i>	Amoksylicyna 3 x 1 g po Penicylina iv w zależności od MIC ≤ 0,5 µg/ml: 2 mln co 6 godz. > 0,5–1 µg/ml: 4 mln co 6 godz. lub 2 mln co 4 godz. ≤ 2 µg/ml: 4 mln co 4 godz.	Lewofloksacyna 1-2 x 500mg iv lub po Moksifloksacyna 1 x 400 mg po Ceftriakson 1 x 2 g iv Cefotaksym 1-2 g co 8 godz. iv Linezolid 2 x 600 mg iv lub po Wankomycyna 2 x 1 g iv Teikoplanina pierwsza dawka 1 x 400 mg iv i następnie 1 x 200 mg/dobę iv
<i>H. influenzae</i>	Amoksylicyna 3 x 0,5 g po Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 3 x 625 mg po	W Polsce ok. 10% szczepów produkuje β-laktamazy Inne skuteczne leki: doksycyklina, ciprofloksacyna, cefuroksym. Ciężkie zakażenia o etiologii <i>H. influenzae</i> typu b jak zapalenie nagłośni powinno być leczone ceftriaksonem 2 x 2 g iv
<i>M. catarrhalis</i>	Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 3 x 625 mg iv	Prawie wszystkie szczepy produkują β-laktamazy Inne skuteczne leki: sulfametoksazol z trimetoprimem, doksycyklina, cefalosporyny II-III generacji, ciprofloksacyna
<i>S. aureus</i> MSSA	Kloksacylina 6 x 1 g iv	Cefazolina 3-4 x 1 g iv
<i>S. aureus</i> MRSA	Wankomycyna: dawka 15-20 mg/kg w przeliczeniu na aktualną masę ciała podawana co 8-12 godz. Linezolid 2 x 600 mg iv lub po	Teikoplanina: trzy pierwsze dawki po 400 mg iv podawane w odstępie 12 godz., następnie 1 x 400 mg/dobę iv
<i>L. pneumophila</i>	Lewofloksacyna 1-2 x 500 mg iv lub po	Azytromycyna pierwsza doba 1 x 500 mg po lub iv i następnie 1 x 250 mg po
<i>M. pneumoniae</i>	Klarytromycyna 2 x 500 mg po Azytromycyna pierwsza doba 1 x 500 mg po lub iv i następnie 1 x 250 mg po	Doksycyklina pierwsza doba 2 x 100 mg po i następnie 1 x 100 mg po

#### Antybiotykoterapia u chorych uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe

W przypadku reakcji uczuleniowych typu późnego na penicylinę w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc można zastosować ceftriakson lub cefotaksym, jako skuteczne antybiotyki wobec *S. pneumoniae*.

W reakcji nadwrażliwości typu I, gdzie nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych można zastosować makrolidy, a w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z ciprofloksacyną, a w monoterapii moksifyloksacynę [124, 125].

### Rekomendacja 8

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

- tomografia komputerowa klatki piersiowej [CIII];
- bronchoskopia w celu uzyskania materiału do identyfikacji infekcyjnych lub nieinfekcyjnych przyczyn choroby, w szczególności jeżeli płwocina nie była diagnostyczna [BIII];
- inne badania mikrobiologiczne: posiew krwi lub płwociny, oznaczenie antygenów *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumoniae* w moczu [BIII].

### Rekomendacja 9

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

### Rekomendacja 10

W przypadku reakcji uczuleniowych typu późnego na penicylinę w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc można zastosować ceftriakson lub cefotkasyf, antybiotyki skuteczne wobec

*Streptococcus pneumoniae* w dawkach:

- cefotkasyf w dawce 1-2 g trzy razy na dobę co 8 godzin;
- ceftriakson w dawce 1-2 g raz na dobę w zależności od ciężkości zakażenia.

W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych można zastosować:

- makrolidy:
  - klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę doustnie co 12 godzin;
  - azytromycyna w pierwszej dobie w jednorazowej dawce 500 mg raz na dobę doustnie lub dożylnie i następnie doustnie przez kolejne 4 dni w jednorazowej dawce 250 mg;
- w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z cyprofloksacyną;
- w monoterapii moksyfloksacynę doustnie w jednorazowej dawce 400 mg/dobę lub lewofloksacynę 750 mg/dobę przez 7 do 10 dni.

W przypadkach niepoddających się leczeniu beta-laktamami i makrolidami, zaleca się stosowanie glikopeptydów lub linezolidu z cyprofloksacyną.

Postępowanie z chorym na PZP w dużej mierze zależy od stanu klinicznego i przebiegu choroby. Można wyróżnić zapalenia płuc o lekkim, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. Zakres wykonywanych badań, jak również stosowanych leków należy dostosować do nasilenia objawów klinicznych. W przypadku PZP o ciężkim przebiegu zakres wykonywanych badań diagnostycznych na wstępie, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, powinien być znacznie szerszy niż w przypadkach o lekkim przebiegu. Podobnie wybór antybiotyków w przypadkach ciężkich powinien obejmować szersze spektrum potencjalnych patogenów, podczas gdy u chorych o lekkim przebiegu antybiotyk powinien być skierowany głównie przeciwko najbardziej prawdopodobnemu drobnoustrojowi.

Podczas leczenia chorych na PZP należy przestrzegać ogólnych zasad leczenia. Bardzo ważna jest ocena gospodarki wodno-elektrolitowej chorego. W przypadku chorych odwodnionych, a zwłaszcza z cechami przednerkowej niewydolności nerek należy uzupełnić niedobór płynów. W razie konieczności należy podawać płyny dożylnie. W przypadku przewodnienia spowodowanego niewydolnością serca konieczne jest podawanie diuretyków pętlowych i leków nasercowych. Chorzy hospitalizowani z powodu PZP przebywający stale w łóżku powinni otrzymać heparynę drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych (szczegóły w rozdziale poświęconym zastrzeniu POChP). Ważna jest również u chorych na zapalenie płuc ocena wydolności oddechowej. Zaleca się monitorowanie wysycenia krwi tętniczej tlenem ( $\text{SaO}_2$ ) za pomocą przezskórnej pulsoksymetrii (szczegóły w rozdziale poświęconym zapaleniu płuc u dzieci). Gdy  $\text{SaO}_2$  jest mniejsze niż 92% wówczas wskazane jest wykonanie gazometrii tętniczej. U chorych niewydolnych oddechowo ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) należy zastosować tlenoterapię. Stężenie tlenu w powietrzu oddechowym musi zabezpieczyć odpowiednie ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej niezbędne do zabezpieczenia podstawowych funkcji życiowych. Wskazane jest uzyskanie u chorych na PZP  $\text{SaO}_2 > 94\%$ . U chorych zagrożonych całkowitą niewydolnością oddechową ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) konieczne jest sprawdzenie efektów leczenia tlenem w gazometrii krwi tętniczej (szczegóły patrz w rozdziale zastrzenie POChP). Gazometrię należy wykonać szczególnie u chorych, u których w trakcie leczenia tlenem pojawiły się bóle głowy, zaburzenia świadomości, senność, spływanie oddechu lub inne zaburzenia oddychania.

Chorzy na PZP powinni systematycznie oczyszczać oskrzela z zalegającej w nich wydzieliny. Nie jest konieczne rutynowe stosowanie zabiegów wspomagających oczyszczanie oskrzeli u wszystkich chorych. Wskazanie do podawania chorym na PZP leków przeciwkaszlowych, wykrztuśnych i mukolitycznych omówiono w rozdziale dotyczącym leków objawowych. Z pewnością nie ma uzasadnienia powszechne stosowanie tych leków u chorych na PZP. W przypadku wystąpienia bólów opłucnowych należy podać chorym paracetamol (szczegóły w rozdziale dotyczącym leków objawowych). U chorych w ciężkim stanie z przedłużającym się leczeniem należy dbać o odpowiednie odżywianie. Jeśli nie ma przeciwwskazań to od początku hospitalizacji należy stopniowo uruchamiać chorego zwiększając aktywność fizyczną proporcjonalnie do jego możliwości.

## Piśmiennictwo

1. Niederman M. S., Craven D.E., Bonten M. J. et al.: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 388-416.
2. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A. et al.: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): 27-72.
3. Tichopad A., Roberts C., Gembula I. et al.: Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS ONE* 8(8): e71375. Doi:10.1371/journal.pone0071375.
4. Peake S. L., Delaney A., Bailey M. et al.; ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506.
5. Cilloniz C., Gabarrus A., J. Almirall J.: Bacteraemia in outpatients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 654-7.



6. Pneumonia. Nurs Stand, 2016; 30(27); 17. doi: 10.7748/ns.30.27.17.s20.
7. Torres, A., Menéndez R. Wunderink R. G. . Bacterial Pneumonia and Lung Abscess. w: Murray & Nadel's Textbook of respiratory medicine. (red)V. C. Broadus. Philadelphia, Elsevier Saunders 2016, 557-82.
8. Quan T. P., Fawcett N. J., Wrightson J. M. et al.: Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998-2014. Thorax. 2016 Feb 17. pii: thoraxjnl-2015-207688. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207688. [Epub ahead of print]
9. Patrzalek M., Kotowska M., Goryński P. et al: Indirect effects of a 7 year PCV7/PCV13 mass vaccination program in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. Currrent Medical Research an Opinion 2016; 32. doi:10.1185/03007995.2015.1119676
10. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al.: Incidence of community acquired pneumonia in the populations of four municipalities in eastern Finland. Am J Epidemiol 1993;137:977-88.
11. Wennberg J., McPherson K., Caper P., et al.: Will payment based on diagnostic related groups control hospital costs? N Engl J Med 1984;311:294-300.
12. Ross N., Wennberg J., McPherson K.: Using diagnosis-related groups for studying variations in hospital admission. Health Care Financ Rev 1988;9:53-62.
13. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A. et al.: Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin. Infect. Dis., 2010;50:202-9.
14. Ellison III R. T., Donowitz G. R.: Acute Pneumonia. w: Bennett J. E., Raphael D., Blaser M. J.: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier 2015, 2015: 823-46.
15. De Roux A., Marcos M., Garcia E., et al.: Viral community acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. Chest 2004; 125: 1343-51.
16. Angeles M., Camps M., Pumarola T., et al.: The role of viruses in the aetiology of community acquired pneumonia in adults. Antivir Ther 2006;11:351-9.
17. Jennings L., Anderson T., Beynon K., et al.: Incidence and characteristics of viral community acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:42-8.
18. Naderi H., Sheybani F., Sarvghad M. et al: Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients: A prospective hospital-based study in Mashhad, Iran Jundishapur. J Microbiol. 2015; 8(8).
19. Jain S, Pavia AT. The Modern Quest for the „Holy Grail” of Pneumonia Etiology. Clin Infect Dis. 2016 Jan 7. pii: civ1219.
20. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G. et al.: Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015; 373:415-27.
21. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P, van der Werf TS, et al. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:305-16.
22. Said M. A., Johnson H. L., Nonyane B. A. et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 2013;8:e60273-e60273.
23. Lim W., MacFarlane J., Boswell T., et al.: Study of community acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. Thorax 2001;56:296-301.
24. MacFarlane J., Holmes W., Gard P., et al.: Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. Thorax 2001;56:109-114.
25. Stupka, J.E., Mrotensen E.M., Anzueto A., et al.: Community-acquired pneumonia in elderly patients. Aging health. 2009; 5(6):763–74. doi:10.2217/ahe.09.74.
26. Torres A., Dorca J., Zalacain R., et al.: Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care 1996;154:1456-71.
27. British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community acquired pneumonia in adults in UK hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. Q J Med 1987;62:195-220.
28. Garb J., Brown R., Garb J.R., et al.: Differences in etiology of pneumonias in nursing home and community patients. JAMA 1978;240:2169-72.



- 
29. Pifarre R., Falquera M., Vicente-de-Vera C., et al.: Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139-44.
  30. Marston B., Lipman H., Breiman R.: Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
  31. Newton L., Joseph C., Hutchinson E., et al.: Legionnaire's disease surveillance: England and Wales, 1995. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1996;6:R151-5.
  32. Bartlett J., Gorbach S.: Triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975;68:560-6.
  33. Lipsky B., Boyko E., Inui T., et al.: Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
  34. Cillóniz C., Civičak R., Nicolini A. et al.: Polymicrobial community-acquired pneumonia: an emerging entity. *Respirology* 2016; 21: 65-75.
  35. Hoge C., Reichler M., Dominiguez E., et al.: An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;331:643-848.
  36. Koivula I., Sten M., Makela P.: Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-20.
  37. Fine M., Smith M., Carson C. et al.: Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996;275:134-41.
  38. Montull B., Menendez R., Torres A. et al.: Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One* 11(1): e0145929.
  39. Marrie T., Wu L.: Factors influencing in-hospital mortality in community acquired pneumonia. *Chest* 2005;127:1260-70.
  40. Lave J.R., Fine M.J., Sankey S.S., et al.: Hospitalized pneumonia: outcomes, treatment patterns and costs in urban and rural areas. *J Gen Intern Med* 1996;11:415-21.
  41. Emerman C., Dawson N., Speroff T., et al.: Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 1991;20:1215-9.
  42. Diehr P., Wood R., Bushyhead J., et al.: Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215-25.
  43. Nolt B., Gonzales R., Maselli J., et al.: Vital sign abnormalities as predictors of pneumonia in adults with acute cough illness. *Am J Emerg Med* 2007;25:631-6.
  44. Metlay J., Fine M.: Testing strategies in the initial management of patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2003;138:109-18.
  45. Gennis P., Gallagher J., Falvo C., et al.: Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults guidelines for ordering chest roentgenogram in the emergency department. *J Emerg Med* 1989;7:263-8.
  46. Spiteri M., Cook D., Clarke S.: Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873-5.
  47. Schilling R., Hughes J., Dingwall-Fordyce I.: Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory diseases. *BMJ* 1955;1:65-8.
  48. Metlay J., Kapoor W., Fine M.: Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
  49. Metlay J., Schultz R., Li Y., et al.: Influence of age on symptoms at presentation in patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
  50. Syrjala H., Broas M., Suramo I., et al.: High resolution computed tomography for the diagnosis of community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27:358-63.
  51. Basi S., Marrie T., Huang J., et al.: Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology and outcomes. *Am J Med* 2004;117:305-11.
  52. Fine M., Hough L., Medsger A., et al.: The hospital admission decision for patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:36-44.
  53. Fine M., Auble T., Yealey D., et al.: A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
-

- 
- 54.Yealy D., Auble T., Stone R., et al.: Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:243-50.
  - 55.Atlas J., Benzer T., Borowsky L., et al.: Safely increasing the proportion of patients with community acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1350-6.
  - 56.Marrie T., Lau C., Wheeler S., et al.: A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigation. *JAMA* 2000;283:749-755.
  - 57.British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56:1-64.
  - 58.Lim W., van der Eerden M., Laing R., et al.: Defining community acquired pneumonia severity on presentation at hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-83.
  - 59.Labarere J., Stone R., Obrosky D., et al.: Factors associated with the hospitalization of low risk patients with community acquired pneumonia in a cluster randomized trial. *J Gen Intern Med* 2006;21:745-52.
  - 60.Marrie T., Huang J.: Low risk patients admitted with community acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:1357-63.
  - 61.Theerthakara R., El-Halees W., Ismail M., et al.: Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:181-4.
  - 62.Sturmann K., Bopp J., Molinari D., et al.: Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15 month experience. *Acad Emerg Med* 1996;3:768-75.
  - 63.Campbell S., Marrie T., Anstey R., et al.: Utility of blood cultures in the managements with community acquired pneumonia discharged from the emergency department. *Emer Med J* 2003;20:521-3.
  - 64.Woodhead M., MacFarlane J.: Comparative clinical laboratory features on legionella with pneumococcal and mycoplasmas pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81:133-9.
  - 65.Farr B., Kaiser D., Harrison B., et al.: Prediction of microbial aetiology ad admission to hospital from pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-5.
  - 66.MacFarlane J., Miller A., Roderick W., et al.: Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
  - 67.Canet J., Garau J.: Importance of dose and duration of beta-lactam therapy in nasopharyngeal colonization with resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl. 2):39-42.
  - 68.Pallares R., Guidol F., Linares F., et al.: Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317:18-22.
  - 69.Cambell G., Silberman R.: Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998;26:1188-95.
  - 70.Cunha B.: Clinical features of legionnaires diseases. *Semin Respir Infect* 1998;13:116-27.
  - 71.Mulazimoglu L., Yu W.: Can Legionnaires diseases be diagnosed by clinical criteria. *Chest* 2001;120:1049-53.
  - 72.Baum H., Ewig S., Marre R., et al.: Community acquired *Legionella* pneumonia: new insights from the Germany competence Network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1356-64.
  - 73.Bohte R., Hermans J., Borek P.: Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:201-5.
  - 74.Boerner D., Zwadyk P.: The value of the sputum Gram's stain in community acquired pneumonia. *JAMA* 1982;247:642-5.
  - 75.Lentino J., Lucks D.: Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987;25:758-62.
  - 76.Musher D., Montoya R., Wanahita A.: Diagnostic value of microscopic examination of Gram stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9.
  - 77.Garica-Vazquez E., Marcos M., Mensa J., et al.: Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004;164:1807-11.
  - 78.Chalasani N., Valdecanas M., Gopal A.: Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995;108:932-6.
-

- 
- 79.Hammerschlag M.: *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:181-6.
  - 80.Vikerfors T., Brodin G., Grandien M.: Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a clinical evaluation. *Scand J Infect Dis* 1988;20:601-10.
  - 81.Thacker W., Talkington D.: Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:778-80.
  - 82.Dominguez J., Gali N., Balnco S., et al.: Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
  - 83.Murdoch D., Laing R., Mills G., et al.: Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3495-8.
  - 84.Smith M., Derrington P., Evans R., et al.: Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003;41:2810-3.
  - 85.Marcos M.A., Jiménez de Anta M.T., de la Bellacasa J.P.: Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21:209-14.
  - 86.Blazquez R., Espionsa F., Martinez-Tolds C., et al.: Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumoniae* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect* 2005;24:488-91.
  - 87.Helbig J., Uldum S., Luck Ch., et al.: Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* Urinary EIA and Biotest *Legionella* Urine Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001;50:509-16.
  - 88.Sanyal S., Smith P., Gupta S., et al.: Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:346-8.
  - 89.Ewig S., Bauer T., Hasper E., et al.: Value of routine microbial investigation in community acquired pneumonia treated in a tertiary care center. *Respiration* 1991;63:164-9.
  - 90.Waterer G., Wunderink R.: The influence of the severity of community acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78-92.
  - 91.Whitney C., Farley M., Hadler J., et al.: Increasing prevalence of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
  - 92.Krajowy Ośrodek ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. [www.koroun.edu.pl/pdf/Alex2009-2012wykresy4.pdf](http://www.koroun.edu.pl/pdf/Alex2009-2012wykresy4.pdf).
  - 93.Haffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J., et al.: Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-1408.
  - 94.Falco V., Almirante B., Jordano Q., et al.: Influence of penicillin resistance on outcome in adult patient with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:481-8.
  - 95.Shefet D., Robenshtok E., Paul M., et al.: Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2005, Issue 2 Art No. CD004418.
  - 96.Castro F., Torres A.: Optimizing treatment outcomes in severe community acquired pneumonia. *Am J Respir Med* 2003;2:39-54.
  - 97.Rello J., Rodriguez R., Jubert P., et al.: Severe community acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Study group for severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1996;23:723-8.
  - 98.Arancibia F., Torsten T., Bauer S., et al.: Community acquired pneumonia due to Gram negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 2002;162:1849-58.
  - 99.Waterer G., Somes G., Wunderink R., et al.: Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
  - 100.Martinez J., Horcajada J., Almela M., et al.: Addition of a macrolide to a beta-lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
-

- 
101. Baddour L., Yu V., Klugman K., et al.: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-7.
  102. Fogarty C., Siami G., Kohler R., et al.: Multicenter, open label randomised study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2004;38:(Suppl. 1):S16-23.
  103. Leroy O., Saux P., Bedos J., et al.: Comparison of levofloxacin and cefotaxim combined with ofloxacin for ICU patients with community acquired pneumonia who do not required vassopresors. *Chest* 2005;128:172-83.
  104. el Moussaoui R., de Borgie C., van den Broek P., et al.: Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355-61.
  105. File T.: Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl. 3):S159-64.
  106. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al.: IDSA/ATS Consensus Guidelines on the management of community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):S27-72.
  107. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodriguez A., Soler-Simon S., et al.: Efficacy and safety of oral and early switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001;111:367-74.
  108. Fine M., Roslyn A., Lave J., et al.: Implementation of an evidence based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115:343-51.
  109. Ramirez J., Bordon J.: Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:848-50.
  110. Menendez R., Torres A., Castro R., et al.: Reaching stability in community acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment and the characteristic of patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1783-90.
  111. Lee J. S., Giesler D. L., Gellad W. F. et al.: Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *JAMA* 2016; 315(6): 593-602.
  112. Israel H., Weiss W., Eisenberg G., et al.: Delayed resolution of pneumonias. *Med Clin North Am* 1956;40:1291-1303.
  113. Marrie T., Haldane E., Faulkner R., et al.: Community acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1985;33:671-80.
  114. Lorber B., Swenson R.M.: Bacteriology of aspiration pneumonia. *Ann Intern Med* 1974;81:329-31.
  115. Cesar L., Gonzalez C., Calia F.M.: Bacteriologic flora of aspiration-induced pulmonary infections. *Arch Intern Med* 1975;135:711-14.
  116. Mier L., Dreyfuss D., Darchy B., et al.: Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993;19:279-84.
  117. Marik P.: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.
  118. Gibson R., Burns J., Ramsey B.: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
  119. Halm E., Fine M., Marrie T., et al.: Time to clinical stability in patients hospitalized with community acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
  120. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., et al.: Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-8.
  121. Arancibia F., Ewig S., Martinez J., et al.: Antimicrobial treatment failures in patients with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.
  122. Menendez R., Torres R., Aspa J., et al.: Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-5.
-

- 
123. Ortqvist T., Kalin M., Lejdeborn L., et al.: Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
  124. Torrees E., Muir J.F., Cooris P., et al.: Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:135-43.
  125. Finch R., Schurman D., Collins O., et al.: Randomised controlled trial of sequential intravenous (iv) and oral moxifloxacin compared with sequential (iv) and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Respir Med* 2003;97:1134-42.
-



## ZASTOSOWANIE LEKÓW OBJAWOWYCH W ZAKAŻENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO

Dostępne bez recepty leki łagodzące objawy zakażenia dróg oddechowego (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].

### 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 metaplastji 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 $\alpha$ ), 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. „spływowy” 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 żółowej, 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 złuszczonego nabłonka i migracji neutrofilów zmienia zabarwienie na żółto-zielonkawe (tzw. wydzielina ropna). W ostrym zapaleniu ucha środkowego o etiologii wirusowej, w przewlekłym zapaleniu jamy nosa i zatok przynosowych, a także w zapaleniu oskrzeli, do zagęszczenia śluzu przyczyniają się dodatkowo odwodnienie spowodowane niedostatecznym nawodnieniem, wysuszeniem wdychanego powietrza, a także niektórymi lekami, np. przeciwhistaminowymi starszej generacji stosowanymi zbyt długo i w nadmiarze [19, 20].

W tej fazie zapalenia obserwuje się nasiloną obturację oskrzeli będącą następstwem zalegania gęstego śluzu, a także tzw. gęsty, początkowo nieproduktywny kaszel (ang. *congested cough*). Zagęszczenie i zaleganie śluzu nie tylko pogłębia zwężenie dróg oddechowych, ale sprzyjać może namnażaniu się bakterii, zwykle kolonizujących 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.

## 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	Najslabiej 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 po prostu zwalczana, gdyż w badaniach *in vitro* wykazano większą sprawność niektórych elementów odpowiedzi odpornościowej w warunkach podwyższonej temperatury [33, 34, 35, 36]. Inne dane wskazują jednak, że na skutek gorączki fagocytoza i synteza immunoglobulin ulegają upośledzeniu, co może wynikać z hiperkatabolizmu białkowego [37, 38].

Biorąc pod uwagę te niespójne wyniki badań, w większości przeprowadzonych jedynie *in vitro* lub u zwierząt, niektórzy klinicyści, szczególnie z ośrodków akademickich, zalecają powściągliwość w zwalczaniu gorączki, a lęk chorych lub rodziców chorych dzieci towarzyszący gorączce traktują jako przejaw fobii gorączkowej (ang. *feverphobia*) [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 selekcionując m.in. *Clostridium 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].

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) i metamizolu, leków o silnym działaniu przeciwgorączkowym, ale o niewątpliwej toksyczności, które zarejestrowano do stosowania jedynie u dorosłych, obecnie stosowane są przede wszystkim dwa leki przeciwgorączkowe i zarazem przeciwbólowe - paracetamol i ibuprofen [44, 45, 46].

**Uwaga! U osób dorosłych z obciążeniem kardiologiczno-naczyniowym (nadciśnienie, choroba niedokrwienna 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 jednoczesne zastosowanie z nim omeprazolu lub innego inhibitora pompy protonowej [47, 48].**

## Paracetamol

### Farmakodynamika

Paracetamol (acetaminofen) jest typowym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy, który obniżając w mózgu syntezę prostaglandyn wpływa na termostat podwzgórzowy oraz synapsy czucia bólu we wzgórzu (tzw. trzeci neuron czuciowy). Paracetamol zmniejsza nasilenie percepcji bólu, a także zmienia wrażliwość komórek ośrodka termoregulacji czyli tzw. termostatu podwzgórzowego na działanie bakteryjnych i wirusowych pirogenów egzogennych oraz powstających pod ich wpływem pirogenów endogennych (IL-1, IL-6 i TNF $\alpha$ ), nie ma natomiast działania przeciwzapalnego. Nowsze badania pokazują, że paracetamol blokuje cyklooksygenazę podwzgórzową na drugim etapie przemiany kwasu arachidonowego czyli peroksydację PGG2 do PGH2, a ibuprofen jak wszystkie NLPZ blokuje cyklizację kwasu arachidonowego [48,49].

### Farmakokinetyka

Biodostępność paracetamolu podanego doustnie jest bardzo wysoka (ok. 80%), a w postaci musującej jeszcze lepsza (> 90%). Gorsze jest wchłanianie leku z odbytnicy (ok. 60%), jednakże mimo że wykazano mniejsze stężenia paracetamolu we krwi po podaniu dawki 15 mg/kg to nie stwierdzono różnicy w efekcie przeciwgorączkowym przy zwiększeniu dawki do 30 mg/kg [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 zatruć 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 750-1000 mg jednorazowo i do 4-5 g na dobę. Dawki te zapewniają terapeutyczny poziom leku we krwi wynoszący 10-20 mg/l. Paracetamol wymaga regularnego podawania, co 4 godz. Wynika to z jego farmakokinetyki i farmakodynamiki w centralnym układzie nerwowym [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].

## **Ibuprofen**

### **Farmakodynamika**

Ibuprofen (pochodna kwasu propionowego) jest typowym przedstawicielem grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ich działanie wynika z blokowania indukcyjnej cyklooksygenazy 2 (COX-2) co prowadzi do zahamowania syntezy prostaglandyn. Powoduje to obwodowe działanie przeciwbólowe, a także zmniejszenie przekrwienia i obrzęku. Jednocześnie wykazuje on także ośrodkowe działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, podobne jak paracetamol, ale działa na inną komponentę cyklooksygenazy podwzgórzowej i wzgórzowej niż paracetamol. Dodatkowe działanie przeciwzapalne ibuprofenu wiąże się z hamowaniem syntetazy NO (NOS-2) i leukotrienu B<sub>4</sub> 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 wynika z blokowania COX2 w śródbłónkach i redukcji tworzenia prostacykliny. Podobnie jak wszystkie NLPZ ibuprofen blokuje ochronną dla śluzówki żołądka cyklooksygenazę 1 (COX-1), z siłą trzy razy słabszą niż ASA, a jednocześnie blokuje prozapalną COX-2 blisko trzy razy silniej niż ASA [13, 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 dzieci o masie powyżej 40 kg i u dorosłych w dawce 400 mg podawanych

co 6 godz., czyli do 1600 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 750–1000 mg podawanych co 4 godz. nie przekraczając 4000 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 biegunce, a także w zakażeniu dróg moczowych.

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].

### **Skuteczność ibuprofenu i paracetamolu w zwalczaniu bólu i gorączki i innych objawów związanych z zakażeniem układu oddechowego**

#### **Skuteczność przeciwbólowa**

Przeciwbólowe 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. Przeciwbólowe 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**

1. 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.: wykazała 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].

### 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 wzmacało 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 wzmacnia działania przeciwgorączkowego [92]. W przeglądzie systematycznym uzupełnionym o nowe prace z 2013 r. wynika, że jednocześnie 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 g 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
<b>Paracetamol</b>		
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]
<b>Ibuprofen</b>		
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.

#### **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].**

### 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 -przejmujące uczucie zimna, dreszcze, bóle mięśni wynikają z „dziury” między nastawieniem wrażliwości komórek ośrodką 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].**

#### 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 „przejściowy” 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.

#### **Ośrodkowo i obwodowo działające leki przeciwkaszlowe**

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 opiody 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 butyloaminobenzoesowego 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 parasympatykolitycznego polegającego na zmniejszeniu wydzielania gruczołów surowiczo-śluzowych.

Tabela IV. Leki hamujące odruch kaszlowy

##### **1. Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym**

###### **1.1 Opiodowe**

1.1.1 o słabych właściwościach narkotycznych i uzależniających, np. kodeina

1.1.2 nie wywołujące uzależnienia, np. dekstrometorfan (jak przez wiele lat sądzono), noskapina, folkodyna

###### **1.2 Nieopiodowe**

1.2.1 estry kwasów organicznych: kwas fenylooctowy - np. pentoksyweryna, kwas butamirowy - np. cytrynian butamiratu

1.2.2 pochodne fenotiazyny np. dimetoksanat, pipazemat

##### **2. Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym**

2.1 Estry kwasu butyloaminobenzoesowego

2.2 Pochodne oksadiazolu, np. oksolamina

2.3 Pochodne dropropizyny, np. lewy izomer lewodropropizyna

#### **1. Stosowanie leków przeciwkaszlowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych**

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

Wytyczne dotyczące dawkowania tych leków u dzieci pochodzą z ekstrapolacji wyników badań u dorosłych. Ostrożność powoduje często stosowanie zbyt niskich, a w związku z tym, nieskutecznych dawek. Przy przedawkowaniu dekstrometorfanu zażywanego przez młodzież jako leku odurzającego dostępnego bez recepty dochodzi do poważnych reakcji niepożądanych [110, 111]. Znacznie rzadziej odnotowywano przypadki uzależnienia, przede wszystkim u nastolatków i młodych dorosłych [112].

Należy także przestrzegać kobiety karmiące piersią by nie przyjmowały leków zawierających środki przeciwkaszlowe o budowie opiodowej (np. kodeina). Związki te łatwo przechodzą przez barierę krew-mózg u dzieci i mogą powodować objawy przedawkowania, a nawet śmierć (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2007) [111]. Dekstrometorfan znajduje się w szeregu leków złożonych w kombinacji z syropami roślinnymi czy antyhistaminikami lub pseudoefedryną. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ostrzega też przed stosowaniem u dzieci dostępnych w sprzedaży bez recepty leków przeciwkaszlowych i na przeziębienie, jeśli w obowiązujących wskazaniach wiek dziecięcy nie jest wymieniany (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 3, 2007) [111]. Na małej grupie chorych wykazano zmniejszenie kaszlu po zastosowaniu bromku ipratropium [113, 114]; innych leków z tej grupy nie poddano badaniu lub nie wykazano przewagi nad placebo.

W systematycznym przeglądzie Cochrane Library z 2004 r. będącym przeglądem leków OTC stosowanych w leczeniu ambulatoryjnym, ale bez rozróżnienia dolegliwości takich jak kaszel suchy, kaszel produktywny, zatkanie, duszność czy ryzyka powikłań większość leków OTC została zdeprecjonowana poza kombinacją antyhistaminików z pseudoefedryną u dorosłych [115].

Natomiast wg wytycznych American Chest Physician Society z 2006 r. w kaszlu towarzyszącym zakażeniom górnych dróg oddechowych, a także wg EPOS 2012 w odniesieniu do kaszlu w przebiegu OZNZ pseudoefedryna i antyhistaminiki I generacji dostały kwalifikację A, jako leki zalecane o dobrze udokumentowanym działaniu [116, 117, 118]. Stosowanie pseudoefedryny i leków antyhistaminowych w ostrym zapaleniu ucha środkowego i ostrym zapaleniu zatok przynosowych omówiono w odpowiednich rozdziałach.

## 2. Stosowanie leków przeciwkaszlowych w zakażeniach dolnych dróg oddechowych

- W ostrym zapaleniu oskrzeli: wykazano przeciwkaszlowe działanie dekstrometorfanu u dorosłych w dawkach OTC. W dawkach OTC zalecanych u dzieci efekt przeciwkaszlowy nie był znamienne lepszy niż placebo. Wytyczne dotyczące dawowania tych leków u dzieci pochodzą z ekstrapolacji wyników badań u dorosłych i m.in. z tego powodu nie uzyskuje się odpowiedniej skuteczności dekstrometorfanu, a z kolei przedawkowanie w celu uzyskania efektu odurzającego prowadzi do poważnych reakcji niepożądanych. Stąd postulat dalszych badań w celu ustalenia skutecznej i bezpiecznej dawki tego leku [119, 120, 121]. Zaskakujący jest także brak znaczącego działania przeciwkaszlowego kodeiny w dawkach OTC. W dawkach stosowanych w terapii bólu przewlekłego efekt przeciwkaszlowy kodeiny był już wyraźnie widoczny [121, 122].

W 1988 r. opublikowano pierwsze dane wykazujące skuteczność przeciwkaszlową i działania niepożądane u dorosłych z zapaleniem oskrzeli leku działającego obwodowo lewodropropizyny [123].

Od tego czasu pojawiło się 6 prac z randomizacją i grupą kontrolną; 2 dodatkowe u dorosłych (Catena i wsp. 1997 i Luporini i wsp. 1998 oraz trzy u dzieci Fiocchi i wsp. 1991, Banderali i wsp. 1995 i Kim i wsp. 2002) [124, 125, 126, 127, 128, 129, 130]. Badania te wykazały wyższość efektu przeciwkaszlowego lewodropropizyny nad dekstrometorfanem, kodeiną i jej pochodnymi.

Na tej podstawie wg wytycznych American College Chest Physician z 2006 r. w łagodzeniu suchego kaszlu towarzyszącego zakażeniom dolnych dróg oddechowych lewodropropizyna otrzymała bardzo wysoką kwalifikację [116, 117].

W 2015 r. podsumowano w metaanalizie 7 badań klinicznych obejmujących 1 178 dzieci i dorosłych, które w porównaniu z grupą kontrolną (leczoną kodeiną, dekstrometorfanem) potwierdziły znamienne statystycznie skuteczność lewodropropizyny ( $p=0,0015$ ). Skuteczność polegała na redukcji częstości kaszlu, jego nasilenia i nocnych przebudzeń spowodowanych kaszlem [131].

Równocześnie pogłębiono wiedzę na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki lewodropropizyny [132, 133].

W 2014 r. opublikowano pracę, w której przebadano przeciwkaszlowe działanie miodu (z mlekiem) podawanego przez trzy wieczory w porównaniu z dekstrometorfanem i lewodropropizyną podawanymi w podobny sposób. Efekt przeciwkaszlowy oceniany ankietowo przez rodziców na (80%) okazał się gorszy od obu leków (87%), ale nie był znamienne statystycznie. Trudno jednoznacznie ocenić te wyniki ponieważ dawki leków zalecane u dzieci są zbyt małe, aby ocenić ich prawdziwe znaczenie [134].

**Stosowanie leków przeciwkaszlowych w przewlekłym zapaleniu oskrzeli i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.**

- W przewlekłym zapaleniu oskrzeli i POChP w badaniu z randomizacją wykazano, że w porównaniu z placebo, bromek ipratropium zmniejsza częstość kaszlu o ok. 16% i wyraźnie zmniejsza jego nasilenie [113].
- W badaniu z randomizacją, w grupie chorych z POChP, nie wykazano przewagi kodeiny w dawkach OTC nad placebo w zmniejszaniu intensywności kaszlu [121].
- W kilku badaniach obejmujących małe grupy chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli wykazano przewagę kodeiny i dekstrometorfanu nad placebo [121, 122]; trzeba jednak podkreślić, że względu na osłabienie działania układu rzęskowego, kaszel w przewlekłym zapaleniu oskrzeli pełni ważną rolę w usuwaniu wydzieliny, nawet jeżeli jest nieproduktywny i jego osłabianie może wpływać niekorzystnie na przebieg choroby.

**Rekomendacja 5**

**W leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych działających ośrodkowo i obwodowo [EII].**  
**W kaszlu towarzyszącym zakażeniom górnych dróg oddechowych lekami o udokumentowanej aktywności są bromek ipratropium, antyhistaminiki I generacji i pseudoefedryna [AII].**

**Rekomendacja 6**

**W łagodzeniu kaszlu w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dorosłych lekami o udokumentowanym działaniu przeciwkaszlowym jest bromek ipratropium i dekstrometorfan oraz kodeina w dawkach stosowanych przeciwbólowo [BII].**  
**W łagodzeniu kaszlu w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci i dorosłych lekiem o udokumentowanym i bezpiecznym działaniu przeciwkaszlowym jest obwodowo działająca lewodropropizyna [AI].**  
**Nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych w infekcyjnym zaostrzeniu POChP [EII].**

**Mukolityki i mukokinezytyki, leki wykrztuśne**

Po 5-10 dniach zakażenia dolnych dróg oddechowych obserwuje się ewolucję suchego nieproduktywnego kaszlu w kierunku kaszlu produktywnego. W tym czasie obserwuje się naturalny proces zgęstnienia wydzieliny któremu dodatkowo sprzyja zbyt wysoka temperatura otoczenia, „niedopojenie”, zbyt suche otoczenie, zbyt długie stosowanie leków wysuszających (antyhistaminików). Sygnalizowane jest to „ciężkim” kaszlem i trudnościami w odkrztuszeniu gęstej i lepkiej wydzieliny śluzowej. Dlatego podstawowym działaniem w tej fazie kaszlu jest prawidłowa pielęgnacja; tj. odpowiednie nawodnienie i nawilgoce nie powietrza, także za pomocą nebulizacji roztworem fizjologicznym soli. Dziecko czy osoba starsza chore na zakażenie dróg oddechowych, które odmawiają picia, bez względu na przyczynę wirusową czy bakteryjną nie mogą być leczone w domu i jest to jedno z ważnych wskazań do hospitalizacji, m.in. w celu pozajelitowego nawodnienia. Zwalczanie zagęszczenia wydzieliny w celu ułatwienia odkrztuszania jest najważniejszym działaniem wspomagającym siły obronne ustroju w zakażeniach wirusowych dróg oddechowych i wspomagającym antybiotykoterapię w zakażeniach bakteryjnych.

Początkowo w tej fazie uzasadnione jest stosowanie leków pobudzających wydzielanie bardziej wodnistego łatwiejszego do ewakuacji śluzu. Wynika z tego uzasadnienie stosowania ambroksolu lub dawniej jego prekursora bromheksyny lub karbo-

cysteiny. W chwili obecnej kiedy na rynku farmaceutycznym jest wiele postaci ambroksolu OTC a także karbocysteiny na receptę i to w stosunkowo niewygórowanej cenie i to w niewygórowanej cenie nie ma uzasadnienia dla dalszego stosowania bromheksyny, która jest prekursorem ambroksolu i do metabolizmu wymaga sprawnej wątroby. Zastosowanie ambroksolu może powodować nadprodukcję obfitego płynnego śluzu, która może spowodować napływ nadmiaru wydzieliny do dróg oddechowych i nasilić krztuszący kaszel szczególnie w godzinach nocnych.

### Ambroksol

Ambroksol i jego prekursor bromheksyna są głównie mukokinetykami pobudzającymi komórki kubkowe oraz gruczoły surowicze do wzmożonego wydzielania, co prowadzi do upłynnienia wydzieliny. Nie są jednak pozbawione działania mukolitycznego powodując rozcieńczanie zalegającego śluzu wydzieliną bogatą w sekrecyjne IgA, laktoferynę i lizozym. Powoduje to pobudzenie ruchu rzęsek i wzmacnia miejscową obronę przeciw drobnoustrojom [135]. Ambroksol pobudza również produkcję surfaktantu w pęcherzykach płucnych [136, 137]. Lek stymuluje także makrofagi dróg oddechowych do wydzielania IL-1 i IL-10, które stymulują limfocyty Th0 do rozwoju w kierunku limfocytów Th1 [138].

Udowodniono także antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie ambroksolu [137, 138, 139, 140]. Powoduje to zmniejszenie poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli i wynikającego z tego napadowego kaszlu [141].

### Karboksymetylcysteina

Lek ten jest typowym mukokinetykiem i nie wykazuje bezpośredniego działania mukolitycznego. Grupa tiolowa odpowiedzialna za rozszczepienie mostków siarczkowych w karbocysteinie jest „zasłonięta” rodnikiem karboksymetylowym. Odróżnia to karboksycysteinę od N-acetylocysteiny (N-ACC) gdzie grupa tiolowa jest „odsłonięta”. Karbocysteina działa więc wewnątrzkomórkowo aktywując transferazę sialylową, co powoduje wzrost syntezy kwaśnych polianionowych sialomucyn w stosunku do fukomucyn. Dzięki temu produkowany śluz jest mniej lepki i rzadszy co ułatwia jego odkrztuszenie [143].

### N-acetylocysteina (N-ACC)

Jest to pochodna aminokwasu cysteiny. Dzięki swojej wolnej grupie sulfhydrylowej rozbija ona mostki dwusiarczkowe łączące nici mukopolisacharydów i mukoprotein. Dodatkowo upłynnia kompleksy białkowe i DNA, których zawartość wzrasta w procesie zapalnym i przyczynia się do zwiększonej lepkości śluzu. N-ACC ma także działanie antyoksydacyjne poprzez wiązanie wolnych rodników i zmniejszające przyczepność bakterii [139, 146].

N-ACC jest jednym z najpopularniejszych leków stosowanych często bez uzasadnienia w ostrych i przewlekłych schorzeniach układu oddechowego [148].

Skuteczność N-ACC została udokumentowana w szeregu prac w mukowiscydozie u dzieci i podsumowanych w metaanalizie [149].

W przewlekłym zapaleniu oskrzeli (PZO) i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) N-ACC jest stosowana przewlekłe i stała się przedmiotem ponad 20 badań, z których wybrano 8, w których stosowano podwójne zaślepienie i porównanie z placebo. Wykazano, że przedłużone (>2 mies.) stosowanie N-ACC zapobiega zaostrzeniom PZO i POChP [150].

W metanalizie z 2006 r., która podsumowała wyniki 23 badań i objęła 7335 pacjentów wykazano, że mukolityki: N-ACC i ambroksol znamienne (o 20%) zmniejszają ryzyko zaostrzeń. W przypadku zaostrzeń mukolityki znamienne skracają czas ich trwania ( $p<0,001$ ), okres konieczności stosowania antybiotyków ( $p<0,01$ ) oraz ryzyka hospitalizacji ( $OR=0,75$ ;  $p<0,05$ ) [151].

N-ACC znalazła wiele różnych zastosowań m.in. jako środek ochraniający wątrobę przez wzbogacenie wątrobowego glutatio-  
nu w zatruciach paracetamolem, środek ochraniający nerkę po badaniach kontrastowych, a nawet w leczeniu bezpłodności u kobiet z zespołem policystycznych jajników odpornej na klomifen [152].

Podsumowując aktualny stan wiedzy i zalecenia, nie rekomenduje się rutynowego stosowania mukolityków w zaostrzeniach, natomiast uznaje się za zdecydowanie uzasadnione ich stosowanie w stabilnej fazie POChP i PZO jako profilaktyki zaostrzeń.

### Erdosteina

Jest to zarejestrowana ostatnio w Polsce tiolaktonowa pochodna cysteiny, która jest mukokinetikiem i mukolitykiem stosowanym w postaci proleku. Wykazuje działanie upłynnijające śluz, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne [153, 154, 156, 157, 158, 159, 160]. Erdosteina wpływa na upłynnienie śluzu i poprawę klirensu rzęskowego [155], a poprzez zmniejszenie przylegania bakterii do nabłonka wywiera bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne [159].

W badaniach kontrolowanych z placebo i podwójnie ślepą próbą u dzieci chorych na ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych (badanie meksykańskie, dwa włoskie wieloośrodkowe badania IPSE z 2000 r. i włoskie badanie z 2007 r.) wykazano poprawę kliniczną w postaci ułatwienia ewakuacji śluzu z dróg oddechowych i w rezultacie skrócenia okresu produktywnego kaszlu [161, 162, 163].

Od początku lat 90-ych pojawiły się trzy prace [164, 165, 166] oraz jedno w badanie wieloośrodkowe (EQUALIFE 2004) [167] w których wykazano korzystny wpływ erdosteiny dodanej do rutynowego leczenia tj. bronchodilatatorów, sterydów w zapobieganiu zaostrzeniom POChP.

W przypadku zaistniałych już zaostrzeń POChP wykazano przyspieszenie poprawy przez rozrzedzenie wydzieliny i ułatwienie odkrztuszania, redukcji napadowego produktywnego kaszlu po dodaniu erdosteiny do leczenia bronchodilatacyjnego sterydoterapii i antybiotykoterapii (ECOBES) [167, 168, 169, 170, 171].

Wyżej wymienione badania dotyczyły stosowania leków przeciwkaszlowych i mukokinetyczno–mukolitycznych w zakażeniach dolnych dróg oddechowych tzn. zapaleniach oskrzeli i zaostrzeniach POChP.

Stosowanie leków objawowych (przeciwkaszlowych, mukolitycznych) w pozaszpitalnym zapaleniu płuc było przedmiotem tylko jednej metaanalizy obejmującej trzy badania u dorosłych i jedno u dzieci, z udziałem zaledwie 224 chorych; nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo [172]. Jednak w tym zbiorczym opracowaniu nie rozróżniano faz napadowego kaszlu, a badania prawie wyłącznie dotyczą mukolityków i to tych starszych mających status OTC.

W PZP jak we wszystkich w zakażeniach dolnych dróg oddechowych kaszel jest jedną z wiodących dolegliwości i wykazuje fazowość wynikającą z faz procesu zapalnego. Początkowo jest to suchy kaszel pochodzenia oskrzelowego będący następstwem podrażnienia receptorów w śluzówce oskrzeli (i oskrzelików) (w samych pęcherzykach nie ma receptorów bólowych i kaszlowych). Taki kaszel jest sam w sobie dolegliwością, łączy się z bólem, utrudnia oddychanie, a nawet prowadzi do wymiotów, a u dorosłych niewiast popuszczania moczu i gazów. Nocny kaszel zaburza ponadto sen. Silne napady suchego kaszlu w ciąży grożą poronieniem. Osobny problem stanowią szczególne rodzaje suchego kaszlu; kaszel sygnalizujący podgło-



śniowe zapalenie krtani połączony ze stridorem czy kaszel połączony z charakterystycznym pianiem, a jeszcze inny duszący, świszczący (ang. *wheezing*) kaszel wynikający z obturacji oskrzeli. Taki „suchy” kaszel jest więc dolegliwością, która wymaga interwencji.

Następnie w wyniku zapalnej nadprodukcji śluzu kaszel stopniowo staje się produktywny. W zależności od stopnia nawilgocenia powietrza i nawodniania pacjenta lepkość wydzieliny i wynikiły z tego proces naturalnego odkrztuszania jest łatwiejszy lub trudniejszy.

Dlatego z dużą dozą ostrożności można zalecać leki przeciwkaszlowe (lewodropropizynę) w fazie kaszlu suchego i leki mukokinetyczno-mukolityczne (np. erdosteinę) w fazie kaszlu produktywnego, także w zapaleniu płuc.

### 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 aerosol 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*) oraz
- glikokortykosteroidy (GKS) i,
- 0,9% NaCl i 2-3% NaCl.

Najczęściej stosowane są inhalacje z 0,9% NaCl zapewniające nawilgocenie wydzieliny śluzowej oraz z 3% NaCl aktywnie

ściągające wodę do dróg oddechowych (działanie przeciwobrzękowe). Pierwszą pracą, która wykazała przewagę 3% NaCl nad 0,9% NaCl była publikacja Sarrela i wsp z 2006 r., dzięki której ta forma terapii znalazła się prawie natychmiast w wytycznych ACCP z 2006 r., w których została skategoryzowana jako zalecenie bardzo silne „A” [174, 114, 115].

Od tego czasu skuteczność stężonych roztworów NaCl w nebulizacji stała się tematem wielu badań.

W 2011 r. wykazano, że w zapaleniu oskrzelików inhalacje z 3% NaCl w porównaniu z nebulizacją 3% NaCl + salbutamolem i z samym salbutamolem prowadzą do wyraźnej poprawy, ale nie stwierdzono różnic między tymi sposobami leczenia. Badanie to potwierdziło skuteczność 3% NaCl nie gorszą niż zastosowanie sympatykomimetyku [175].

W 2014 r. opublikowano szereg prac oceniających kliniczne znaczenie nebulizacji 3% NaCl.

Porównano efekt jednoczesnej nebulizacji epinefryną w kombinacji z 7% i 0,9% NaCl i wykazano skuteczność obu typów leczenia, ale nie stwierdzono różnic między normalnym a wysoko stężonym roztworem soli [176].

W JAMA Pediatrics porównano wpływ nebulizacji 3%NaCl i 0,9% NaCl w *bronchiolitis* u dzieci poniżej 2 r.ż. Po 1 godzinie leczenia 3% NaCl obserwowano mniejszą poprawę niż po 1 godzinie leczenia 0,9% NaCl. Nie stwierdzono różnic w saturacji tlenem, częstości akcji serca, konieczności hospitalizacji w zależności od stężenia NaCl podawanego w nebulizacji [177].

W tym samym roku, także w JAMA Pediatrics, opublikowano pracę porównującą efekt nebulizacji 3% NaCl i 0,9% NaCl w objętości 4 ml 3 razy na dobę. Zastosowanie 3%NaCl v. 0,9% NaCl w leczeniu domowym zredukowało konieczność hospitalizacji (28% v. 42%), ale u już hospitalizowanych nie wpłynęło na czas hospitalizacji [178].

W Minerva Pediatrica także w 2014 r. opublikowano badanie porównujące efekt nebulizacji 3% NaCl z epinefryną i 3% NaCl z placebo i wykazano nieznamienną statystycznie przewagę jednoczesnego stosowania soli i epinefryny [179].

W 2015 r. w Journal of Pediatrics opublikowano retrospektywną, 3-letnią ocenę stosowania 3% NaCl w szpitalach USA, w sumie w 63 337 przypadkach hospitalizacji z powodu *bronchiolitis* i stwierdzono skrócenie o 33% czasu hospitalizacji niemowląt, u których zastosowano 3% NaCl [180].

W 2015 r. opublikowano komputerową akustyczną ocenę *wheezingu* u dzieci z *bronchiolitis* przed i po nebulizacji 3% NaCl i nie wykazano poprawy klinicznej w ocenie tego typu [181].

Wreszcie w 2015 r. w Pediatrics opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa (24 badania obejmujące 3 209 pacjentów) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa nebulizacji stężonymi roztworami NaCl w porównaniu z 0,9% NaCl lub leczeniem standardowym. Wykazano znamienne skrócenie hospitalizacji o 0,45 dnia (95%CI -0,8 do -0,08) lepszy stan kliniczny w 3 dobie leczenia, redukcję o 20% ryzyka hospitalizacji u pacjentów ambulatoryjnych leczonych nebulizacją domową z 3% NaCl w porównaniu z grupą leczoną 0,9% NaCl. Nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych u dzieci nebulizowanych 3% NaCl. Uznano więc, że nebulizacja 3% NaCl jest potencjalnie skutecznym sposobem leczenia niemowląt z *bronchiolitis* [182].

### Leki wykrztuśne

Istnieje cała paleta leków ziołowych o działaniu wykrztuśnym dość często stosowane są guajfenezyna i najlepiej poznany i przebadany wyciąg z liści bluszczu pospolitego.

Przeprowadzono dwa badania u młodych dorosłych z zastosowaniem **guajfenezyny** uzyskując sprzeczne wyniki (zmniejszenie intensywności kaszlu [183] i brak wyraźnego wpływu na przebieg choroby [184]); nie przeprowadzono takich badań u dzieci.

Wyciąg z liści bluszczu pospolitego **Hedera helix L, extaractum siccum** (HH) rośliny dziko rosnącej oplatającej drzewa, płoty, mury i skały jest od dawna stosowany jako lek o działaniu wykrztuśnym. W pniach tej rośliny jest wiele substancji wysoce toksycznych. Natomiast w wyciągu z liści bluszczu znajdują się saponiny, z których saponina C jest prekursorem właściwej substancji aktywnej  $\alpha$ -hederyny. Alfa-hederyna pobudza receptory czuciowe nerwu błędnego (X). Pobudzenie to po przełączeniu z jądra pasma samotnego nerwu X w rdzeniu przedłużonym na jądro grzbietowe tego nerwu powoduje wzmożone wydzielanie obfitego uwodnionego śluzu [185]. Okazuje się, że  $\alpha$ -hederyna jest nie tylko aktywatorem układu parasympatycznego, ale wykazuje działanie spazmolityczne analogiczne do uzyskiwanego w wyniku zwiększenia aktywności receptorów  $\beta_2$  w komórkach mięśni gładkich drzewa oskrzelowego oraz pneumocytach typu II co nasila wydzielanie surfaktantu [186].

Wykonano szereg prac klinicznych z zastosowaniem alfa-hederyny w postaci ekstraktu HH, ale tylko trzy zgodnie z zasadami EBM. U dorosłych z przewlekłym zapaleniem oskrzeli ekstrakt HH okazał się równie skuteczny sekretolityczny jak ambroksol, ale parametry spirometryczne po ekstrakcie HH poprawiły się znacznie lepiej niż po ambroksolu [187]. U dzieci i dorosłych z ostrym zapaleniem oskrzeli oceniano nasilenie i ból przy kaszlu, rodzaj wydzieliny i parametry spirometryczne po zastosowaniu ekstraktu HH w porównaniu z N-ACC i wykazano znamienne lepszy efekt kliniczny i spirometryczny ekstraktu HH [188, 189]. Retrospektywna ocena u blisko 60 tys. pacjentów potwierdziła bezpieczeństwo ekstraktu HH stosowanego zgodnie z zasadami dawkowania [190].

### Rekomendacja 7

**W ostrych zakażeniach dolnych dróg oddechowych w okresie kaszlu produktywnego zaleca się krótkotrwale stosowanie erdosteiny [BI].**

**Stosowanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych zaleca się w profilaktyce zaostrzeń POChP [BII].**

**W zaostrzeniach POChP i w okresach między zaostrzeniami zaleca się stosowanie karbocysteiny [BII] i erdosteiny [AI]. W PZP w okresie ostrego suchego kaszlu można krótkotrwale zastosować lewodropropizynę, a w okresie kaszlu produktywnego erdosteinę [CIII].**

**W ostrym zapaleniu oskrzeliaków zaleca się stosowanie 3% NaCl w nebulizacji [AI].**

**W ostrym i przewlekłym zapaleniu oskrzeli w okresie kaszlu produktywnego można zastosować ekstrakt z liści bluszczu pospolitego *Hedera helix* [BII].**

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

#### **Stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej (alfasympatykomimetyków)**

Stosowanie leków z tej grupy ma długą tradycję, szczególnie w leczeniu wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych. Wyróżniamy tu leki o działaniu miejscowym stosowane w kroplach do nosa lub w rozpylaczach donosowych oraz leki podawane doustnie:

- miejscowo podawane leki z grupy imidazoli (ksylometazolina, nafazolina, oksymetazolina) 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.

## Badania kliniczne:

- stosowanie miejscowo leków zwężających naczynia było przedmiotem metaanalizy 7 badań u dorosłych [191]. Wykazano umiarkowaną poprawę objawów zaledwie u 6% badanych po jednorazowym podaniu leku i u ok. 4%, gdy lek był podawany przez 3-5 dni;
- kolejna metaanaliza dotyczyła skuteczności tej grupy leków u dzieci z zapaleniem ucha środkowego z wysiękiem [193]. Nie stwierdzono przewagi tych leków nad placebo i równocześnie znacząco częściej występowały objawy niepożądane;
- stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej oraz przeciwhistaminowych w leczeniu kaszlu i przeziębienia u dzieci poniżej 2 r. ż. jest przedmiotem szczególnie ważnej analizy ze względu na doniesienia o bardzo poważnych działaniach niepożądanych łącznie ze zgonami niemowląt [194, 195, 196, 197].
- zastosowanie pseudoefedryny w kombinacji z antyhistaminikami I generacji, jako leków przeciwkaszlowych, w kaszlu towarzyszącym OZNZ u dzieci powyżej 6 r. ż. omówiono powyżej i w rozdziale 6 dotyczącym OZNZ [114, 115, 116].

## Rekomendacja 8

**Leki obkurczające naczynia w kombinacji z antyhistaminikami mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu przeciwkaszlowym w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych [BII].**

## Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe stosowane są w ZDO od ponad 50 lat. Początkowo zalecano je jako leki skierowane przeciwko domniemanemu patomechanizmowi alergicznemu w ostrych, a szczególnie nawracających ZDO. Dopiero jednoznaczne ustalenie kryteriów rozpoznawania i zdefiniowanie procesu alergicznego oraz pojawienie się nowej generacji leków przeciwhistaminowych spowodowało oddzielenie wskazań alergologicznych od wskazań wynikających z chęci złagodzenia objawów choroby, takich jak przekrwienie, obrzęk czy nadmierne wydzielania śluzu. Okazało się, że skuteczność leków przeciwhistaminowych starszej generacji w leczeniu ZDO zależy nie tyle od ich aktywności przeciwhistaminowej, ale od działań - z punktu widzenia alergologii - niepożądanych, tj. działania atropinopodobnego (parasympatykolitycznego), a także sedatywnego. Wydaje się jednak, że leki przeciwhistaminowe starszej generacji stosowane są w zakażeniach układu oddechowego zbyt często i przez zbyt długi czas.

Specyfiką polską jest częste stosowanie samych leków przeciwhistaminowych bez połączenia z alfasympatykomimetykami szczególnie u małych dzieci, u których tylko dimentydyna w kroplach jest zarejestrowana u niemowląt poniżej 6 m. ż.

Skuteczność tej grupy leków została poddana co najmniej 3 metaanalizom:

- 6 badań obejmujących 438 dzieci: nie wykazano przewagi tych leków nad placebo [196];
- 15 badań u dorosłych: nie wykazano przewagi leków przeciwhistaminowych nad placebo [197];
- 22 badania na lekach przeciwhistaminowych i 13 badań nad kombinacjami leków przeciwhistaminowych z innymi lekami: nie wykazano przewagi leków nad placebo w zmniejszaniu intensywności i czasu trwania objawów przeziębienia, jeżeli lek przeciwhistaminowy był stosowany w monoterapii; w połączeniu z lekami obkurczającymi naczynia błony śluzowej nie stwierdzono efektu u małych dzieci natomiast u starszych dzieci i dorosłych stwierdzono zmniejszenie objawów kataralnych [198].
- Zastosowanie antyhistaminików I generacji w kombinacji z pseudoefedryną jako leków przeciwkaszlowych w kaszlu towarzyszącym OZNZ u dzieci powyżej 6 r. ż. omówiono powyżej i w rozdziale 6 dotyczącym OZNZ [114, 115, 116].

## Rekomendacja 8

**Leki antyhistaminowe w połączeniu z pseudoefedryną mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu przeciwkaszlowym w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych [BIII].**

## Piśmiennictwo

1. Kaufman D., Kelly J., Rosenberg L., et al.: Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-344.
2. Kogan M., Pappas G., Yu S., et al.: Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994;272:1025-1030.
3. Simasek M., Blandino D.A.: Treatment of the common cold. *Am Fam Physician* 2007;75:515-520.
4. Monto A.S., Sullivan K.M.: Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and agents involved. *Epidemiol Infect* 1993;97:338-340.
5. Monto A.S.: Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(Suppl. 1):58-64.
6. Johnston S.L., Holgate S.T.: Epidemiology of viral respiratory tract infections. 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. *Med Sci Monitor* 2002;8:1-13.
10. Silbernagl S., Despopulos A.: Termoregulacja. Zmysły skórne i ból. W: *Kieszonkowy Atlas Fizjologii*. PZWL Warszawa, 1994.
11. Naclerio R.M., Proud D., Lichtenstein L.M., et al.: Kinins are generated during experimental rhinovirus cold. *J Infect Dis* 1988;157:133-142.
12. Barnett J.K., Cruse L.W., Proud D.: Kinins are generated in nasal secretions during influenza A infections. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:162-166.
13. Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I., et al.: Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Proc Nat Acad Sci* 1994;91:2046-2050.
14. Naclerio R.M., Proud M., Kagey-Sobotka A., et al.: Is histamine responsible for the symptoms of rhinovirus colds? A look at the inflammatory mediators following infection. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(3):218-222.
15. GINA. Światowa strategia rozpoznawania leczenia i prewencji astmy. Raport NHLBI/WHO. *Med Prakt wyd specjalne* 6/2002. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Appendix\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix_2015_May19.pdf).
16. Barnes P.J.: Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-1314.
17. Pratter M.R.: Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl. 1):72S-74S.
18. Radzikowski A., Albrecht P.: Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych - podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania. *Pediatr Pol* 1998;73:1-8.
19. Lopez-Vidriero M.T.: Biochemical basis of physical properties of respiratory tract secretions. *Eur J Resp Dis 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. Ziółkowski J., Ziółkowska H.: Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 1997.
  33. Bernheim H.A., Bodel P.T., Askenase P.W., et al.: Effects of fever on host defense mechanisms after infection in the lizard *Dipsaurus dorsalis*. *Br J Pathol* 1978;59:76-84.
  34. Jampel H.D., Duff G.W., Gershon R.K., et al.: Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response. *J Exp Med* 1983;157:1229-1238.
  35. Roberts N.J. Jr.: Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis* 1991;13:462-472.
  36. Carmichael L.E., Barnws F.D., Percy D.H.: Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesviruses. *J Infect Dis* 1969;120:669-678.
  37. Austin T.W., Truant G.: Hyperthermia, antipyretics and function of polymorphonuclear leukocytes. *Ann Med Assoc* 1978;118:493-495.
  38. Mackowiak P.A., Paisance K.I.: Benefits and risk of antipyretic therapy. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:214-223.
  39. Kramer M.S., Naimark L., Leduc D.G.: Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics* 1985;75:1110-1113.
  40. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
  41. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., et al.: Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(Suppl. 1):1-45.
  42. 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. February 2003 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/66/index.html>)
  44. WHO Information PHA/CHW/86,1,3.
  45. FDA. Approval for ibuprofen as antipyretic drug. Docket no. 98n-0056. List of approved drugs for which additional pediatric information may produce health benefits in the pediatric population, 1998.
  46. Trelle S., Reinbach S., Wandel S., et al.: Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; a network meta-analysis. 2011;342c7086.
  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. Powell W., Rokach J.: Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxo-eicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):340-55.
  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 Jun; 21(3): 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., Kozier E., Jacobson S., et al.: Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the Treatment of Febrile Children *Pediatrics* 2002;110:553-6.
  52. Rumack B.H., Matthew H.: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-876
  53. 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(Suppl. 2):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(Wyd. specjalne):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 Feb; 34 (2): 101-154.
  63. Kyllönen M., Olkkola K.T., Seppälä T., Ryhänen P.: Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(7):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 non-steroidal 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 anti-inflammatory 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(Suppl.):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 W.R.: 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;(1):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. DOI: 10.1002/14651858.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 Med.* 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 prehospital therapy for febrile convulsions: Does the treatment fit ? A literature 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(12):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 [wqlibdoc.who.int/publications/2012/978241548120.Guidelines.pdf](http://wqlibdoc.who.int/publications/2012/978241548120.Guidelines.pdf)
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;(2):CD004264.
98. Lenhardt R., Negishi C., Sessler D.I., et al.: The effect of physical treatment in induced fever in humans. *Am J Med* 1999;106:550-555.
99. Chang A.B., Landau L.I., Van Asperen P.P., et al.: Cough in children: definition and clinical evaluation. *Med J Aust* 2006;184:398-403.
100. Silverstone T.: Coughs and colds: advising on what to take. *Prof 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 doi:10.1186/147/2466-4-13
109. (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 3, 2007).
110. Bryner J., Wang U., Hui J., et al.: Dextromethorphan abuse in adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med* 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 Med* 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 clues 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., Lund V., Mullol J., et al.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. 2012. *Rhinol* 2012;50(Suppl.23):1-136.
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 dihydrocodeine on non-productive 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 Med 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., Dicipinigatis 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(1):7 doi: 10.1186/1745-9974-7-7
  130. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., et al.: Levodropropizine for treating cough in adult and children: a metaanalysis of published studies. *Multidiscip Respir Med* 2015; May31;10(1):19. doi 10.1186/s40248-015-0014-3.
  131. 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.
  132. 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(3):296-3.
  133. 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 Sep-Oct;43(5):449-55.
  134. Germouty J., Jirou-Najou J.L.: Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration* 1987;51(Suppl 1):37-41.
  135. 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.
  136. 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.
  137. 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.
  138. 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.
  139. Gillissen A., Nowak D.: Characterisation on N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Med*. 1998;92:609-23.
  140. Melillo., Cocco G.: Ambroxol decreases bronchial hyperactivity. *Eur J Respir Dis* 1986;69:316-20.
  141. 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.
  142. Principi N., Zavattini G., Daniotti S.: Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6:369-72.
  143. Gene R., Poderoso J.J., Coazza C., et al.: Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittelforschung* 1987;37:967-8.
  144. Peralta J., Poderoso J., Corazza C., et al.: Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung* 1987;37:969-71.
  145. 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.
  146. 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.
  147. 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.
  148. 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.
  149. Duijvestijn Y.C., Brand P.L.: Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatrica* 1999;88(1):38-41.
  150. 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 Feb;22(2):209-21.
  151. Poole P., Blanc P.N.: Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary Disease; *Cochrane Data-*
-

- base of Syst Rev 2006;1issue 3 Art No CD1287.
152. Millea A.J.: N-acetylcysteine: Multiple Clinical application. *Am Fam Physician* 2009;80:265-69.
  153. 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.
  154. Tellings J.C.: Erdosteine: original secretolytic drug with mucociliar activity: a controlled clinical study versus ambroksol. *Medical Praxis* 1991;12:183.
  155. Olivieri D., Del Donno M., Casalini A., et al.: Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991;58(2):91-4.
  156. Miewdflyake 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.
  157. 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 peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology* 2004;71:120-127.
  158. Braga P., Dal Sasso M., Zuccotti T.: Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arszeneimittelforschung*. 2000;50:739-46.
  159. 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.
  160. Moretti M., Marchioni C.F.: An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res* 2007;55:249-254.
  161. Bechara J.K., Vergara T., Higuera G.Z., Alvarado J.T.: Amoksycylina/erdosteina w leczeniu zapalenia oskrzeli. *Pediatryczne badanie kontrolowane. Tłumaczenie. Revista mexicana de puericultura y pediatria* 6 (34) 1999.
  162. 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.
  163. 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.
  164. Fioretti M., Bandera M.: Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Med Praxis* 1991;12:219-27.
  165. 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.
  166. 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(4):143-52.
  167. Zanasi A., Menarini A.: Erdosteine versus N-Acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies: A double blind clinical trial. *Med Praxis* 1991; 12:207-217.
  168. 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.
  169. Dechant K.L., Noble S.: Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875-81.
  170. 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 Clin Res* 2001;45:16-22.
  171. Moretti M., Aserto R.: The effect of adding in erdosteine on the routine bronchodilator therapy in moderate and severe COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50):765S.
  172. 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. *Cochrane Collaboration* 2012 issue 2.

- 
173. Emeryk A, Pirożynski M. Nebulizacja: czym, jak, dla kogo, kiedy? Medycyna Praktyczna Polski Konsensus Nebulizacyjny. Wydanie specjalne 1/2013.
  174. Sarrell M.E., Tal G., Witzling M., et al.: Nebulized 3% Hypertonic Saline Solution Treatment in Ambulatory Children with Viral Bronchiolitis Decreases Symptoms. *Chest* 2002;122:2015-20.
  175. 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.
  176. Jacobs J.D., Foster M., Wan J., Pershad J.: 7% hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014;133:e8-13.
  177. Florin T.A., Shaw K.N., Kittic M., Yakscoe S., Zorci J.: Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:664-70.
  178. 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.
  179. 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.
  180. 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.
  181. 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.
  182. 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.
  183. 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.
  184. 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.
  185. Vogel G., Marek M.L.: Zur Pharmakologie einiger Saponine. *Arzneimittel-Forschung* 1962;12(8): 815-825.
  186. 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  $\beta_2$ -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 Apr;31:92-8.
  187. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M.: Ivy versus ambroxol in chronic bronchitis. *Zeitschrift Fur Allgemeinmedizin (Journal of General Medicine)*. 1993;69:61-6.
  188. 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.
  189. Cwientek 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.
  190. Kraft K.: Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2004;25:179–181.
  192. Taverner D., Latte J.: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.:CD001953. DOI: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
  193. Griffin G., Flynn C., Bailey R., et al.: Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003423. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub2.
  194. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use. 21 CFR Part 341 2006.
  195. 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.

196. 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.
  197. 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.
  198. De Sutter A., Lemiengre M., Campbell H.: Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art.No.:CD001267.
-

## PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ UKŁADU ODDECHOWEGO (BAKTERYJNYCH I WIRUSOWYCH)

### Zakażenia pneumokokowe

#### Immunoprofilaktyka zakażeń pneumokokowych

##### Dzieci

W roku 2000 wprowadzono w USA pierwszą przeciw pneumokokową szczepionkę skoniugowaną 7-walentną (PCV7) chroniącą przed zachorowaniami wywoływanymi przez pneumokoki o serotypach 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Szczepionki o tych serotypach odpowiadały za większość zakażeń inwazyjnych i zarazem najczęściej wykazywały antybiotykooporność. W USA ogólna zapadalność na IChP u dzieci w wieku 1 roku spadła z ponad 200/100 000 do poniżej 50/100 000, już w dwa lata po wprowadzeniu szczepień. Częstość bakteriemii pneumokokowych z kolei u niemowląt spadła w USA z 2-4% przed erą szczepień do 0,25-0,7% po wprowadzeniu szczepień.

Porównując zapadalność na IChP wywoływaną przez pneumokoki niewrażliwe na penicylinę w latach 1999 i 2004 zaobserwowano, że u dzieci poniżej 2 r. ż. spadła ona o 81%. Niespodziewanym dodatkowym pozytywnym efektem masowych szczepień PCV7 w USA było uzyskanie odporności zbiorowiskowej, inaczej populacyjnej, polegającej na tym, że szczepienia przeprowadzone u niemowląt i małych dzieci doprowadziły do znacznego spadku zachorowań na IChP w innych, całkowicie nieszczepionych, grupach wiekowych. Ten efekt spowodowany został drastyczną redukcją nosicielstwa szczepów szczepionkowych u dzieci, głównego rezeruaru pneumokoków w populacji ogólnej. Szczepienie dzieci wpłynęło na 55% redukcję przypadków IChP wywołanej przez izolaty o serotypach szczepionkowych u osób w grupie wiekowej > 50 r. ż.

Biorąc pod uwagę rosnące znaczenie zapobiegania zakażeniom pneumokokowym na całym świecie oraz zakażeniom przez pneumokoki o serotypach, szczególnie niebezpiecznych w ostatnich latach, po zakończeniu badań klinicznych, zarejestrowano w Europie dwie nowe szczepionki skoniugowane o rozszerzonym spektrum antygenowym:

1. 10-walentną skoniugowaną z białkiem D *Haemophilus influenzae* (PHiDCV-10, PCV10) zawierającą antygeny serotypów 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F szczepionkę firmy GSK (Synflorix®) oraz
2. 13-walentną skoniugowaną z białkiem CRM<sub>197</sub> (PCV13) szczepionkę firmy Pfizer (poprzednio Wyeth) zawierającą antygeny serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F (Prevenar13®), będącą prostą kontynuacją i rozszerzeniem PCV7.

### Zalecenia dotyczące stosowania PCV10 i PCV13 u dzieci

#### PCV 10 (Synflorix®)

PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do 5 lat oraz dla wcześniaków > 27. tyg. ciąży.

Podstawowy schemat szczepień przedstawiony przez producenta i zaakceptowany przez EMA przedstawia tabela I.



Tabela I. Zalecany schemat szczepienia PCV10

Wiek	Dawkowanie
6 tyg. - 6 m. ż.	Trzy dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m. ż. Najlepiej zaczynać po ukończeniu 6 tyg. ż.
7 – 11 m. ż.	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m. ż. (co najmniej 2 mies. odstęp między dawkami 2 i 3).
12 – 23 m. ż.	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące
24 – 59 m. ż. (5 lat)	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące

Rozpoczynając cykl szczepień szczepionką PCV10 należy ukończyć cykl tą samą szczepionką, czyli PCV10.

Został już zarejestrowany przez EMA schemat szczepienia 2+1, ale tylko w ramach powszechnego kalendarza szczepień, czyli do działań populacyjnych. Zarejestrowany został także schemat szczepień dla wcześniaków (27-36 tyg. ciąży). Składa się on z czterech dawek, przy czym pierwszą należy podać w 2. miesiącu życia, a kolejne w odstępie, co najmniej 1 miesiąca i dawkę przypominającą, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.

#### PCV13 (Prevenar13®)

PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywołanych przez *S. pneumoniae* u niemowląt i dzieci od 6. tygodnia do 5. r. ż. oraz u dzieci starszych z grup ryzyka podobnie jak u dorosłych (grupy te zestawiono w tabeli III).

Podstawowy, zalecany przez producenta, ACIP (Komitet Doradczy ds. Programu Szczepień Ochronnych) i Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdPSO) schemat szczepienia przedstawia tabela II.

Tabela II. Zalecany schemat szczepienia PCV13

Wiek	Dawkowanie
6 tyg. - 6 m. ż.	Trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m. ż.
7 – 11 m. ż.	Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m. ż.
12 – 23 m. ż.	Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące
24 – 59 m. ż. (5 lat)	Jedna dawka szczepionki PCV13

W przypadku, gdy PCV13 jest podawana w ramach powszechnych szczepień wszystkich niemowląt, czyli populacyjnych, dopuszczalne jest i sprawdzone w wielu krajach świata, w tym w Polsce zastosowanie 3dawkowego schematu szczepienia (2+1). Pierwsza dawka może być podana od 2. m. ż., druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki przypominającej zaleca się pomiędzy 11. i 15. m. ż.

**Ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z PCV10 na PCV13 nie zaleca się zamiany szczepionki PCV10 na PCV13, na żadnym etapie realizacji cyklu szczepień.**

**Szczepionka polisacharydowa PPV23**

Szczepionka polisacharydowa **PPV23** ma u dzieci < 5. r. ż. jedynie znaczenie uzupełniające, w zakresie wzmocnienia efektów uzyskanych po podaniu szczepionki **PCV13**.

**Polskie doświadczenia dotyczące stosowania szczepionki PCV**

W styczniu 2006 r. kielecka Rada Miejska swoją uchwałą wprowadziła do kalendarza szczepień, na własny koszt, PCV7 dla wszystkich dzieci urodzonych w Kielcach i kontynuuje ten program do dziś (obecnie za pomocą PCV13), w stałym schemacie 2+1 (1 dawka w 3-4. m. ż., 2 dawka w 5-6. m. ż. i trzecia w 12-13. m. ż.). Oceniano wpływ szczepień na częstość występowania zapaleń płuc, porównując liczbę hospitalizacji dzieci w wieku 0–1. r. ż. i 2–4. r. ż. z dwuletniego okresu przed wprowadzeniem (2004 i 2005) i dwuletniego okresu po wprowadzeniu masowych szczepień pneumokokowych (2007 i 2008). Wyniki analizy Patrzalka i wsp. wykazały znamienne statystycznie odpowiednio dla obu grup wiekowych 65% i 23% spadek hospitalizacji już w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień (Patrzalek i wsp. 2010).

Najnowsze dane (Patrzalek i wsp. 2014) wskazują, że po siedmiu latach od wprowadzenia masowych szczepień w Kielcach zaobserwowano znamienne statystycznie tzw. efekt populacyjny: o 30,8% - 1,33/1000 (2005) do 0,9/1000 (2012) ( $p=0,001$ ) w grupie 30–49 lat; o 56,8% - 4,38/1000 (2005) do 1,9/1000 (2012) ( $p<0,0001$ ) w grupie 50–64 lat i o 66,5% (2005) 19,39/1000 (2005) do 6,5/1000 (2012) ( $p<0,0001$ ) w grupie > 65 lat.

**Dorośli**

Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) jest główną przyczyną śmiertelności związanej z zakażeniem pneumokokowym. Pomimo że, IChP dotyczy głównie małych dzieci i osób w wieku > 65. roku życia (r. ż.), to badania wskazują, że największą śmiertelnością z powodu IChP obarczeni są właśnie chorzy w starszym wieku, a nie dzieci. Najczęstszą postacią IChP, zwłaszcza u dorosłych, jest pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) z bakterią. Obecność nawet pojedynczego dodatkowego czynnika ryzyka obciążającego rokowanie znacznie zwiększa prawdopodobieństwo niepomyślnego zejścia zakażenia pneumokokowego. Do czynników zwiększających ryzyko IChP i/lub PZP z bakterią należą, poza wiekiem, m.in. astma (>2 x), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), sarkoidoza (4 x), samoistne włóknienie płuc (5 x), rozstrzenie oskrzeli (2 x), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (1,9 x) i pylice płuc (2 x), cukrzyca typu 1 (4,4 x), cukrzyca typu 2 (1,2 x), autoimmunizacja (np. reumatoidalne zapalenie stawów (4,2 do 14,9 x), niewydolność nerek z koniecznością dializowania (12 x), immunosupresja, choroby sercowo-naczyniowe, alkoholizm i choroby nowotworowe. Zestaw innych chorób z towarzyszącym wzmożonym ryzykiem inwazyjnej choroby pneumokokowej zestawiono w tabeli III.

Obecnie do stosowania u dorosłych zarejestrowane są polisacharydowe szczepionki 23-walentne (PPV23) i skoniugowana szczepionka 13-walentna (PCV13).

**Szczepionka polisacharydowa (PPV23)**

Pierwsza 14-walentna szczepionka polisacharydowa została zarejestrowana w 1977 r. i w 1987 r. zastąpiona przez szczepionkę 23-walentną. Tych 23 serotypów odpowiada za blisko 90% wszystkich zakażeń pneumokokowych w krajach zachodnich. Niestety u niemowląt i osób starszych PPV23 nie zapewnia dostatecznej ochrony przed chorobami pneumokokowymi, z powodu złej odpowiedzi tych osób na antygeny T-niezależne, jakimi są polisacharydy otoczkowe. Choć PPV23 uchodzi w krajach rozwiniętych za efektywną w zapobieganiu IChP u osób starszych, to jednak dowody na jej skuteczność pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych bez randomizacji. Badania przeprowadzone z randomizacją nie miały natomiast odpowiedniej mocy, aby udowodnić korzystny wpływ PPV23 na IChP. Pomimo istniejących zastrzeżeń nadal w większości krajów obowiązuje rekomendacja szczepienia tą szczepionką osób ≥ 65. r. ż. oraz grup ryzyka w wieku od 2. do 64. lat (tabela IV).

Aktualne (2014) zalecenia Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) dotyczące stosowania PPV23 przedstawiają się następująco:

- Szczepienia PPV23 jedną dawką zaleca się:
  - Dorosłym w wieku 19-64. lat chorym na niektóre choroby przewlekłe (w tym astmę) lub z niedoborami odporności,
  - Osobom w wieku 19-64. lat palącym papierosy,
  - Wszystkim osobom  $\geq 65$ . lat.
- Jedną dawkę przypominającą  $\geq 5$ . lat po pierwszej zaleca się tylko:
  - Pacjentom w wieku 19-64. lat z fizycznym lub czynnościowym brakiem śledziona lub z niedoborami odporności,
  - Osobom  $\geq 65$  lat szczepionym przed 65. r. ż. PPV23 ze względu na wskazania zdrowotne.

#### **Uwaga!**

**Według współczesnej wiedzy i zaleceń podanie PPV23 powinno być poprzedzone szczepieniem PCV13 (co najmniej 8 tygodni przed PPV23).**

We wczesnym dzieciństwie oraz u seniorów ochronną odpowiedź odpornościową na antygeny polisacharydowe można uzyskać łącząc antygen polisacharydowy z białkowym, aby w ten sposób uzyskać odpowiedź T-zależną. Pojedyncza dawka PCV13 jest na przykład w stanie wywołać odpowiedź odpornościową u osób w podeszłym wieku porównywalną z odpowiedzią na podstawową serię szczepień u niemowląt. Odpowiedź ta jest taka sama lub lepsza niż uzyskiwana dla szczepów szczepionkowych po PPV23. Dlatego też efektywność w zapobieganiu IChP po PCV13 u seniorów uznać można, za co najmniej równorzędną z PCV23. Szczepionka PCV13 okazała się bezpieczna i immunogenna w badaniach klinicznych u dorosłych i może być stosowana u osób  $> 50$ . r. ż.

Nowych interesujących danych na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa szczepień PCV13 u seniorów dostarczyło opublikowane w 2015 roku (Bonten i wsp.) podsumowanie badania CAPITA (The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), badania z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i kontrolowanego placebo obejmującego 84 496 dorosłych w wieku 65. lat lub więcej. Analiza zgodna z protokołem wykazała dla szczepów szczepionkowych znamienne statystycznie efektywność w zapobieganiu PZP związanemu ze szczepami szczepionkowymi na poziomie 45,6% (CI 95,2% 21,8 do 62,5), dla nieinwazyjnego i bez bakteriemii PZP na poziomie 45,0% (CI 95,2% 14,2 do 65,3) i dla inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) 75,0% (CI 95% 41,4 do 90,8). Dla analizy intention-totreat zanotowano dość podobne i też znamienne statystycznie wyniki odpowiednio 37,7%, 41,1%, and 75,8%. Dla PZP ogólnie efektywność wyniosła 5,1% (CI 95% -5,1 do 14,2) i nie była znacząca statystycznie. Liczba działań znaczących działań niepożądanych i zgonów w obu grupach była podobna, różnica dotyczyła jedynie większej liczby odczynów miejscowych w grupie szczepionej PCV13.

Oczywiście pozostaje sprawą dyskusyjną na ile szczepienia PCV13 wraz z PPV23 w populacji  $> 65$  lat mogą się okazać efektywne kosztowo (budzi to poważne kontrowersje z którymi można się zapoznać na łamach NEJM 2015;373(2):91-92).

#### **Uwaga!**

**Jeżeli zastosowanie PPV23 wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, PCV13 należy podać jako pierwszą.**

Poniższe tabele podsumowują polskie rekomendacje dotyczące szczepień u dorosłych.

**Tabela III. Szczepienia przeciwko zakażeniom pneumokokowym u osób dorosłych od 19. r. ż, z medycznych i wiekowych grup ryzyka szczepionką PCV13 i PPV23 (wg Tomczyk i wsp. 2014)**

Grupy ryzyka	Choroby	PCV13	PPV23 *	Rewakcynacja PPV23
<b>Dorośli bez zaburzeń odporności (immunokompetentni)</b>	Przewlekłe choroby serca Przewlekłe choroby płuc Cukrzyca Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego Implant ślimakowy Alkoholizm Przewlekłe choroby wątroby w tym marskość Palenie papierosów	1 dawka	1 dawka	Nie zalecana
<b>Dorośli z anatomiczną i czynnościową asplenią *</b>	Sferocytoza, inne hemoglobinopatie, wrodzona i nabyta asplenia	1 dawka	1 dawka	1 dawka po 5 latach od podania pierwszej dawki PPV23 od 19 do 64 r.ż. u dorosłych z anatomiczną i czynnościową asplenią
<b>Dorośli z zaburzeniami odporności **</b>	Wrodzone i nabyte zaburzenia odporności Zakażenie HIV Przewlekłe choroby nerek i zespół nerczycowy Białaczka Chłoniak Hodgkina Chłoniaki nieziarnicze, w tym szpiczak mnogi Uogólniona choroba nowotworowa Choroby związane z leczeniem immunosupresyjnym w tym przewlekła steroidoterapia i radioterapia Szpiczak mnogi	1 dawka	1 dawka	1 dawka po 5 latach od podania pierwszej dawki PPV23 od 19 do 64 r.ż. u dorosłych z zaburzeniami odporności
<b>Wiekowa grupa ryzyka - populacja ***</b>	Populacja > 50 r. ż.	1 dawka	1 dawka	Nie zalecana

\* PPV23 powinna być podana ≥8 tygodni od PCV13

\*\* osoby ≥19 r.ż., które wcześniej otrzymały 1 lub więcej dawek PPV23 powinny otrzymać 1 dawkę PCV13 po roku lub później od ostatniej dawki PPV23, a następnie ponownie PPV23 ≥8 tygodni od PCV13 i drugą dawkę nie wcześniej niż 5 lat od ostatniej PPV23

\*\*\* Jeżeli zastosowanie PPV23 wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, PCV13 należy podać jako pierwszą

Tabela IV. Sytuacje kliniczne w których występuje zwiększone ryzyko zachorowania na IChP

Asplenia wrodzona	Zespół Ivemark
Nowotwory	Białaczki ostre i przewlekłe, zespoły mieloproliferacyjne i limfoproliferacyjne (chłoniaki)
Choroby krwi	Sferocytoza, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemie, trombocytopenia, histiocytoza, autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna
Choroby autoimmunizacyjne	Toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Sjögrena, choroba Graves-Basedowa, mieszana choroba tkanki łącznej
Inne	Pierwotne niedobory odporności, przerzuty nowotworowe, przeszczep szpiku, wątroby, nerek, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVH), steroidy w dawce powyżej 2mg/kg/dobę, zakażenie HIV, choroba Hodgkina, skrobiawica, choroba Gauchera, napromieniowanie, guzy śledziony
Choroby wątroby	Marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, przewlekłe i aktywne zapalenie wątroby, alkoholizm
Choroby przewodu pokarmowego	Celiakia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Whipple'a, naczyniakowatość limfatyczna jelit
Choroby naczyń	Niedrożność żyły śledzionowej

#### Szczepienie przeciw pneumokokowe a leczenie immunosupresyjne

W badaniu przeprowadzonym u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit w wieku od 5. do 18. r. ż. z grupą kontrolną opublikowanym w 2015 wykazano, że bez względu na rodzaj immunosupresji odpowiedź odpornościowa po jednej dawce PCV13 jest wystarczająca p. ciała przeciwko wszystkim serotypom osiągają wartość  $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Piśmiennictwo

1. Patrzalek M., Albrecht P., Sobczyński M.,: Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29(7):787-92.
2. Patrzalek M., Goryński P., Kotowska M., Albrecht P.,: 7-year observation of direct and indirect impact of universal PCV7 then PCV13 vaccination of children in a 2+1 schedule on the incidence of pneumonia morbidity in Kielce, Poland. ISPPD Hyderabad 2014
3. Statystyki WHO. Dane dotyczące umieralności. [http://apps.who.int/whosis/database/mort/table1\\_process.cfm](http://apps.who.int/whosis/database/mort/table1_process.cfm). Accessed March 16, 2010.
4. Inghammar M, Engström, Kahlmeter G. et al.: Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. Clin Microbiol Infect. 2013 Mar 7. DOI: 10.1111/1469-0691.12182.
5. Kornum J.,B., Thomsen R.,W., Riis A., et al.: Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care. 2008;31(8):1541-5.
6. Naz S.,M., Symmons D.,P.,: Mortality in established rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:871–83.

7. Gilbertson D.,T., Guo H., Ameron T.,J., Collins A.,J.,: The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2934-9.
8. Sethi S., Evans N., Grant B.,J., Murphy T.,F.,: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2002;347:465-71.
9. Mangtani P., Cutts F., Hall A.,J.,: Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:71-78.PCV13
10. Jackson M.,L., Neuzil K.,M., Thompson W.,W., et al.: The burden of community acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1642-50.
11. Wood J.,B., Peters T.,R.,: *Streptococcus pneumonia (Pneumococcus)* w *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th edition, by Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor. 2016; str. 1322-7.
12. Bonten M.,J.,M., Huijts S.,M., Bolkenbaas M., et al.: Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544
13. Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *NEJM* 2015;373(1):91-2.
14. Albrecht P., Antczak A., Hryniewicz W., Skoczyńska A., Radzikowski A., Kędziora-Kornatowska K., Bernatowska E., Stompór T., Grodzicki T., Gyrzuc E., Imiela J., Jedrzejczak W., Windak A.,: Rekomendacje dotyczące profilaktyki pozaszpitalnego zapalenia płuc z bakterią jako wiodącej postaci inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w populacji osób powyżej 50 roku życia oraz w grupach ryzyka powyżej 19 roku życia. *Pol Merkur Lekarski*. 2014;36(212):79-87.
15. Tomczyk S., Bennet N.,M., Stoecker Ch., et al.: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2014;63(37):822-5.
16. Banaszkiewicz A., Targońska B., Kowalska-Duplaga K., Karolewska-Bochenek K., Sieczkowska A., Gawrońska A., Grzybowska-Chlebowczyk U., Krzesiek E., Łazowska-Przeorek I., Kotowska M., Sienkiewicz E., Walkowiak J., Gregorek H., Radzikowski A., Albrecht P.,: Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1607-14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000406

### Zakażenia *Haemophilus influenzae* typu b

#### Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *H. influenzae* typu b

Szczepionki przeciwko zakażeniom *H. influenzae* typu b (Hib), który odpowiadał za ponad 90% zakażeń inwazyjnych u dzieci < 5. r. ż., wywołanych przez ten gatunek przed wprowadzeniem szczepień, są od wielu lat stosowane na świecie z doskonałymi wynikami. W tych krajach, w których wprowadzono szczepienia na masową skalę zaobserwowano gwałtowny spadek wszystkich zakażeń inwazyjnych (ZOMR, zapalenia płuc, zapalenia nębków) wywołanych przez Hib.

W Polsce powszechne szczepienia przeciwko Hib, w stosunku do innych państw Europy, wprowadzone zostały stosunkowo późno, gdyż dopiero w 2007 roku. Przed tym rokiem według danych KOROUN, Hib odpowiadał za 97% inwazyjnych chorób wywołanych przez *H. influenzae* i dzieci polskich w wieku < 5. lat (Skoczyńska i wsp. 2005). W rok po wprowadzeniu powszechnych szczepień częstotliwość zakażeń inwazyjnych spadła o 50%, a w następnych zanotowano dalszą szybką redukcję zakażeń, tak znaczną, że w 2014 ten sam ośrodek zarejestrował tylko jeden przypadek, i to u dorosłego.

Szczepionki zawierają wielocukier otoczkowy typu b skoniugowany z toksoidem błoniczym lub tężcowym, bądź z białkami osłony zewnętrznej *Neisseria meningitidis* grupy B. Taki skład szczepionki umożliwia powstanie swoistej odpowiedzi odpornościowej u niemowląt już od 2. m. ż. W Polsce zarejestrowane są różne szczepionki o podobnej skuteczności.

### Skuteczność szczepionek przeciw Hib

Wprowadzenie do profilaktyki szczepionek przeciwko Hib (p-Hib) doprowadziło do spektakularnego spadku zachorowań we wszystkich krajach na świecie. Szczepionki p-Hib charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością (95%) zapewniając ochronę dziecka przed wszystkimi wymienionymi inwazyjnymi postaciami zakażeń, w tym także zapaleniem płuc bez bakteriemii. Zapobieganie kolonizacji Hib u dzieci zaszczepionych doprowadziło do efektu odporności środowiskowej. Zachorowania pomimo szczepienia zdarzają się bardzo rzadko, najczęściej u niekompletnie zaszczepionych.

### Wskazania do szczepień

Szczepionka przeciw Hib jest zalecana wszystkim dzieciom od 6. tygodnia do końca 5. r. ż. oraz dzieciom starszym z grup ryzyka np. po usunięciu śledziony.

### Schemat szczepień przeciw Hib

Bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie szczepienia, najlepiej od 6. tygodnia życia. Szczepionkę podaje się domięśniowo. Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek podawanych jednocześnie ze szczepionkami np. przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz dawki przypominającej w 2. r. ż. Szczepionki przeciwko Hib można podawać równocześnie ze wszystkimi szczepionkami z kalendarza szczepień. Dzieciom > 6. m. ż. niezaszczepionym zgodnie z kalendarzem podaje się mniejszą liczbę dawek. Dla zapewnienia długotrwałej odporności przeciwko Hib bardzo ważne jest podanie przypominającej dawki szczepionki w 2. r. ż. (tabela V).

Tabela V. Zalecany schemat szczepienia przeciw Hib

Wiek	Dawkowanie
Do 6 m. ż.	Trzy dawki w odstępach nie krótszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca, rok po trzeciej dawce (w drugim roku życia).
6 – 12 m. ż.	Dwie dawki w odstępie 1 miesiąca i dawka przypominająca w drugim roku życia
Od 1 r. ż.– 5 r. ż.	Jedna dawka

### Bezpieczeństwo szczepionek przeciw Hib

Szczepionki są bardzo bezpieczne. Nie odnotowano poważnych objawów ubocznych, a objawy ogólne w postaci gorączki i gorszego samopoczucia występują bardzo rzadko. Rzadko występują objawy podrażnienia i ból w miejscu podania szczepionki, które są łagodne i zwykle ustępują w ciągu 12. do 24. godzin. Jeśli Hib podawany jest w szczepionce skojarzonej, należy brać pod uwagę reakcję na inne zawarte w niej komponenty (np. krztusiec).

### Przeciwwskazania do szczepień

Nie powinny być szczepione dzieci w ostrej fazie chorób gorączkowych. Łagodne objawy przeziębieniowe katar, stany podgorączkowe nie są przeciwwskazaniem do szczepienia. Praktycznie nie ma żadnych pierwotnych przeciwwskazań.

### Miejsce szczepienia w polskim Programie Szczepień Ochronnych

Od 1.04.2007 r. szczepienie jest w Polsce obowiązkowe i bezpłatne dla wszystkich dzieci do drugiego roku życia. Szczepienie zaleca się wszystkim pozostałym dzieciom do ukończenia 5. r. ż.



## Piśmiennictwo

1. Skocznińska A., Kadłubowski M., Empel J., et al. Characteristics of *Haemophilus influenzae* type b responsible for meningitis in Poland from 1997 to 2004. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 5665-9; KOROUN dane niepublikowane).
2. Bamberger E., Ben-Shimol S., Raya B., et al. Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group: Pediatric invasive *Haemophilus influenzae* infections in Israel in the era of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: a nationwide prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (5):477-81.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in five young children—Minnesota, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:58-60.
4. Gessner B., Sutanto A., Linehan M., et al.: Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet.* 2005;365:43-52.
5. 2013 *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations. *Vaccine.* 2013;31:6168-9.
6. Perrett K., John T., Jin C., et al.: Long-term persistence of immunity and B-cell memory following *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in early childhood and response to booster. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):949-59.
7. Daum R., Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition, by Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor. 2016; str. 1371-5.

## Zakażenia pałeczką krztusca

### Profilaktyka zakażeń krztuscem

Wieloletnie programy szczepień prowadzone szczepionkami pełno komórkowymi oraz celularnymi doprowadziły, co prawda, do znacznej redukcji wskaźników umieralności i hospitalizacji z powodu krztusca w wielu krajach na świecie – w tym także w Europie – sytuacja epidemiologiczna daleka jest od ideału lub np. eradykacji tego zakażenia i radykalnego zmniejszenia ryzyka dla najmłodszych niemowląt, najbardziej zagrożonych ciężkim przebiegiem choroby i jej powikłaniami (w tym zgonem). Za nie najlepszą sytuacją w tej dziedzinie przemawiają ogniska epidemii rejestrowane w wysokocywilizowanych krajach, jak Stany Zjednoczone lub Europa.

Choć skuteczność szczepionek całokomórkowych (DTPw) i bezkomórkowych (DTPa) w profilaktyce zachorowań na krztusiec w ciągu 2. lat po szczepieniu podstawowym jest wysoka i podobna, to aktualna sytuacja epidemiologiczna w wielu krajach sugeruje szybsze zanikanie ochrony poszczepiennej po podaniu DTPa, niż to uważano dotychczas. Dotyczy to także dawki przypominającej dTpa podawanej młodzieży (nie w Polsce), która w dzieciństwie przeszła podstawowe szczepienie szczepionką bezkomórkową. Przy nadzwyczaj dużej zakaźności krztusca oraz zanikaniu odporności na zachorowanie kilka lat po szczepieniu (i suboptymalnej ochronie po niekompletnym szczepieniu) sytuacja taka prowadzi do paradoksalnego zjawiska, że większość chorych to obecnie osoby szczepione, choć przebieg krztusca jest u nich znacznie łagodniejszy. Pozostają oni jednak niebezpiecznym źródłem zakażenia dla nieuodpornionych niemowląt. Również w Polsce notuje się wzrastającą liczbę zachorowań na krztusiec, w tym u niemowląt, niezależnie od niedoskonałości diagnostyki, jak i raportowania. 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/main.php?p=3&id=80&sz=229&to=>).

Estymacje WHO sugerują, że w 2008 roku na świecie miało miejsce ok. 16 milionów przypadków krztusca i ok. 195 000 zgonów związanych z tą chorobą (95% z nich w krajach rozwijających się). Trzeba zwrócić uwagę, że w 2004 roku, zapadalność na krztusiec w ogólnej populacji w Stanach Zjednoczonych wyniosła 8,9/100 000 i blisko 150/ 100 000 u dzieci poniżej 2. m. ż. co spowodowało zgony w liczbie 25 827! przypadków, najwyższej od 1959 roku.

Z wprowadzeniem w USA obowiązkowego szczepienia Tdap w 2006 roku dla dzieci 11-12. r. ż. wiązano duże nadzieje, jednak

przy > 70% „wszczepialności” spadek zachorowalności zanotowano jedynie u młodych dorosłych bez wyraźnego efektu populacyjnego (spadek u najmłodszych i starszych).

Niestety trzeba sobie zdawać sprawę, że ani przechorowanie krztuśca ani szczepienia nie dają odporności na całe życie.

Wydaje się, że masowe szczepienia rozpoczynające się w niemowlęctwie i kontynuowane w postaci dawek przypominających u nastolatków i dorosłych stanowi klucz do rozwiązania problemu krztuśca. Zasadniczą sprawą w ochronie niemowląt przed tą niezwykle groźną chorobą są szczepienia ciężarnych oraz całego otoczenia przyszłego niemowlęcia, czyli nastolatków i dorosłych, którzy będą mieli kontakt z dzieckiem.

### Szczepionki stosowane w zapobieganiu krztuścowi.

#### Szczepionka pełnokomórkowa

W Polsce, wciąż jeszcze, stosowana jest głównie szczepionka pełnokomórkowa o olbrzymiej liczbie antygenów (ok. 3000), zupełnie zbędnych w uzyskiwaniu odporności. Jedyną „zaletą” tej szczepionki jest nieco większa odporność uzyskiwana po niej, ale kosztem zdecydowanie większej liczby i cięższych odczynów poszczepiennych.

#### Szczepionka skojarzona acelularna DTaP

Zarejestrowanych jest wiele szczepionek skojarzonych acelularnych przeznaczonych dla dzieci poniżej 7 roku życia. Mają one znacznie mniej działań niepożądanych i zawierają inaktywowaną toksynę krztuścową (PT) i 2 lub więcej innych komponent krztuścowych, jak hemaglutynina włókienkowa (FHA), peraktyna (PRN), antygen fimbrii 2 i 3 (FIM 2 i 3). Skuteczność w zapobieganiu ciężkiemu krztuścowi wynosi 85% (kaszel napadowy trwający powyżej 21 dni).

Do pełnego uodpornienia potrzeba podania czterech dawek w ciągu pierwszych dwóch lat życia, z reguły w 2., 4. i 6. m. ż., z dawką przypominającą między 15. i 18. m. ż. Piątą dawkę podaje się w 4-6 r. ż. Piąta dawka nie jest potrzebna, gdy czwarta dawka była podana po 4. r. ż. Zdecydowanie niewskazane (poza szczególnymi sytuacjami) jest stosowanie szczepionek różnych producentów, ze względu na różnice w liczbie podawanych antygenów krztuścowych jak i różnice między tymi samymi antygenami ale pochodzącymi od różnych producentów.

Działanie niepożądane miejscowe i ogólne, jak i ciężkie (bardzo wysoka gorączka, płacz trwający 3 godziny lub dłużej, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne, drgawki) występują zdecydowanie rzadziej niż po szczepione pełnokomórkowej. Miejscowe reakcje są coraz częstsze i bardziej nasilone wraz z kolejnymi dawkami szczepionki DTaP, nigdy jednak nie osiągają nasilenia takiego jak po DTP. Obrzęk oraz niekiedy zaczerwienienie, ból, zaczerwienienie i gorączka opisywane są w 2-3% przypadków po 4 lub 5 dawce (z różnym nasileniem po różnych produktach).

#### 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 rewakcynacje 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 izolowany. Cały personel służby zdrowia powinien zakładać maski wchodząc do pomieszczenia. Skrining w kierunku kaszlu należy zastosować w przypadku pacjentów wchodzących do OIT, biur i klinik, aby zastosować natychmiastową izolację trwającą aż do 5. dnia od włączenia terapii makrolidowej. Dzieci i personel w zakładach opieki zbiorowej powinien być wyłączony z kontaktów z dziećmi do 5. dnia 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(41):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(25):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(RR-3):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. Daum R.,S.,: Pertussis (Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis) w Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition, by Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor. 2016; str. 1377-82.

## 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 narażeni 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 (Klugman i wsp.). 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) (Viasus i wsp., O'Brien i wsp. CDC 2009). Zakażenie wirusem grypy typu A prowadzi do zmian w odpowiedzi odpornościowej torujących drogę nadkażeniu *S. pneumoniae* (Giamarellos-Bourboulis i wsp.). Analizy przeprowadzone u dzieci wskazują na niezwykle korzystny efekt zdrowotny (i ekonomiczny) samego szczepienia przeciw pneumokokowemu PCV, zarówno w przebiegu grypy sezonowej, jak i pandemicznej (Rubin i wsp.). Stąd ze wszech miar uzasadnione wydaje się łączenie profilaktyki przeciw obu tym patogenom, zwłaszcza u seniorów. We współczesnych badaniach klinicznych analizuje 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.

### Szczepionki

Wyróżnia się dwie główne kategorie szczepionek stosowanych w grypie sezonowej – inaktywowane typu split (z rozszczepionym wirionem) i podjednostkowe (zawierające hemaglutyninę i neuraminidazę) oraz żywe atenuowane (zwykle donosowe stosowane u dzieci od 2. r. ż. i dorosłych) (w Polsce niedostępne).

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 przebiegłej terapii aspiryną, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia z. 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,
  - Kobiety 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, z. 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 z. 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 (Romanowska i wsp.).

### Chemioprofilaktyka

Została omówiona w rozdziale.

### Piśmiennictwo

1. Klugman K.,P., Chien Y.,W., Madhi S.,A.: Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. Vaccine 2009;27 Suppl 3: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(5):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(38):1071-4.
5. O'Brien K.,L., Walters M.,I., Sellman J., et al.: Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. Clin Infect Dis 2000;30(5):784-9.

6. Giamarellos-Bourboulis E.,J., Raftogiannis M., Antonopoulou A., et al.: Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS One* 2009;4(12):e8393.
7. Rubin J.,L., McGarry L.,J., Klugman K.,P., et al.: Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual influenza epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10:14.
8. Romanowska M., Banaszkiewicz 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(9):CR433-9.
9. Havers F.,P., Campbell A.,J.,P.,: Influenza Viruses w Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition, by Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor. 2016; s. 1598-1603.
10. CDC. Summary recommendations: prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2014-15. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6332a3.htm>.)
11. 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.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of seasonal influenza with vaccines—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2014–2015 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:691-7.
13. Clark N.,M., Lynch J.,P., 3rd: Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:373-92.
14. 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.* 2014;348:g2545.
15. 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.
16. Poehling K.,A., Edwards K.,M., Griffin M.,R., et al.: The burden of influenza in young children, 2004–2009. *Pediatrics.* 2013;131(2):207-16.
17. 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.
18. Steinhoff M.,C., MacDonald N., Pfeifer D., et al.: Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies. *Lancet.* 2014;383:1611-12.
19. Wong K.,K., Jain S., Blanton L., et al.: Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics.* 2013;132:796-804.

Piśmiennictwo do profilaktyki grypy inhibitorami neuraminidazy.

- Coffin SE, Leckerman K, Keren R, et al.: Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis.* 2011;30:962-6.
- 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):1-24.
- Garg S, Fry AM, Patton M, et al. Antiviral treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis.* 2012;31:e43-e51.
- Hay AJ, Hayden FG: Oseltamivir resistance during treatment of H7N9 infection. *Lancet.* 2013;381:2230-2.
- 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.
- Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev.* (4)2012 CD002744
- The Medical Letter: Antiviral drugs for influenza 2013–2014. *Med Lett Drugs Ther.* 2014;56:6-8.

## DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA ZAKAŻEŃ DRÓG ODDECHOWYCH

### Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych

Zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zakażenia narządu słuchu, błon śluzowych jam nosowych, gardła powyżej nagłośni oraz zatok. Czynniki etiologiczne 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 [1]. Podstawą ustalenia prawidłowej diagnozy oraz wdrożenia odpowiedniej terapii jest 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*.

#### A. Ostre zapalenie ucha środkowego (*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 *Alloisococcus 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 <sup>a</sup>	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 tympanocentezy  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 probówka transportowa <sup>b</sup> – TP; 2 h

TP – temperatura pokojowa; h - godzina

<sup>b</sup>podłoże transportowe uniemożliwia wykonanie bezpośredniego preparatu mikroskopowego**B. Ostre zapalenie zatok (łac. *rhinosinusitis*)**

Etiologia *sinusitis* zależy od czasu trwania objawów oraz od typu zakażenia: pozaszpitalne lub nabyte w szpitalu (tabela II). Najczęstszą przyczynę 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 paranasales*) 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 metycylinoopornych, (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
<b>Ostre zapalenie zatok szczękowych</b>			
<b>Bakteryjne</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>a</sup>	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 probówka transportowa <sup>b</sup> – TP; 2 h
<b>Powikłane zapalenie zatok</b>			
<b>Bakteryjne</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae 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 <sup>c</sup> - TP; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu  Jałowy pojemnik z zapewnieniem warunków beztlenowych <sup>c</sup> - TP; przekazać do laboratorium natychmiast po pobraniu

TP – temperatura pokojowa; h - godzina

<sup>a</sup>*Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* rzadko są przyczyną ostrego zapalenia zatok szczękowych<sup>14</sup><sup>b</sup>podłoże transportowe uniemożliwia wykonanie bezpośredniego preparatu mikroskopowego<sup>c</sup>Transport w warunkach beztlenowych zabezpiecza bakterie tlenowe i beztlenowe**C. Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (łac. tonsilopharyngitis)**

Etiologia *tonsilopharyngitis* 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
<b>Bakteryjny</b>			
<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 <sup>a</sup>
	Test NAAT <sup>b</sup> – amplifikacja kwasów nukleinowych bezpośrednio w materiale	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
	Sondy genetyczne <sup>b</sup>	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> <sup>c</sup>	Posiew wymazu z gardła w kierunku <i>A. haemolyticus</i>	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>c</sup>	Posiew wymazu z gardła w kierunku <i>N. gonorrhoeae</i>	Wymaz z gardła	Wymaz - jałowa probówka transportowa – TP; 2h
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <sup>c</sup>	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
<b>Wirusowy</b>			
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) <sup>d</sup> Metody biologii molekularnej (reakcje PCR, Real-Time PCT) <sup>e</sup>	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 skrzip; TP; 2h

<sup>a</sup>TP – temperatura pokojowa; h – godzina<sup>b</sup>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.<sup>c</sup>*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<sup>d</sup>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 wi-

rusa odbywa się na podstawie charakterystycznych zmian patologicznych w komórce (efekt cytopatyczny) oraz z zastosowaniem metod hemoadsorpcji, immunofluorescencji lub biologii molekularnej.

<sup>e</sup> 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  $\beta$ -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 dziąseł, zapalenie węzłów chłonnych szyjnych, zapalenie wyrostka sutkowego oraz zakażeń inwazyjnych.

Paciorkowce  $\beta$ -hemolityczne 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.

### 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 wyplukać 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  $\geq 2$  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% CO<sub>2</sub> w temp. 35-37°C na okres 18-24 godz.
- Po 18-24 godz. dokonać oceny wzrostu na podłożu. Należy poszukiwać kolonii otoczonych strefą  $\beta$ -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 (antybiotyk 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.

### 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 specyficzność 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 szkarłatnowej. *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].

### 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 immunologicznymi 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].

**Zakażenia dolnych dróg oddechowych**

Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zdodo) stanowią jedną z najczęstszych, bezpośrednio po chorobach układu krążenia, nowotworach oraz urazach i wypadkach, przyczyn zachorowalności i śmiertelności zarówno w szpitalu, jak i poza nim [30, 31, 32]. Wnikanie drobnoustrojów do dolnych dróg oddechowych, może odbywać się:

- drogą kropelkową, powietrzną, przez inhalację,
- poprzez przerwanie ciągłości tkanek,
- drogą krwipochodną,
- bezpośrednio do tkanek.

Wiarygodna diagnostyka zakażeń dolnych dróg oddechowych zależy od:

- pobrania odpowiedniego materiału klinicznego do badania oraz oceny jego przydatności do diagnostyki,
- braku kontaminacji materiału z ddo mikrobiotą jamy ustnej,
- stosowania odpowiednich technik mikroskopowych oraz technik hodowlanych, serologicznych, metod immunodiagnostycznych oraz metod biologii molekularnej - techniki NAATs (ang. *nucleic acid amplification tests*), w szczególności reakcja łańcuchowej polimerazy, tzw. PCR (ang. *polymerase chain reaction*),
- poprzedzającej pobranie materiału terapii antybiotykowej.

Odróżnienie kolonizacji materiału z ddo drobnoustrojami bytującymi w górnych drogach oddechowych od prawdziwej etiologii zapalenia płuc wymaga doświadczenia i znajomości zasad diagnostyki mikrobiologicznej zakażenia płuc.

**A. Etiologia zakażeń dolnych dróg oddechowych**

Stany zapalne dolnych dróg oddechowych obejmują tchawicę, oskrzela, oskrzeliki i płuca. Schorzenia te mogą mieć postać ostrych bądź przewlekłych, a ich czynnikami etiologicznymi są przede wszystkim wirusy i bakterie. Bakterie można podzielić na „typowe” i „atypowe”. „Typowe” rosną na standardowych podłożach, wzrost uzyskuje się po 18-24 godz., „atypowe” bakterie wymagają specjalnych warunków hodowli i długiego czasu inkubacji (wzrost po 5-30 dniach), a w terapii obserwuje się brak w stosunku do nich skuteczności klinicznej b-laktamów. Grzybicze zakażenia dróg oddechowych spotyka się rzadko i to przede wszystkim w szpitalu i dotyczy chorych z obniżoną odpornością [34]. *Candida* spp nie stanowi etiologii zapalenia płuc.

W większości przypadków za pozaszpitalne zakażenia ddo odpowiedzialne są wirusy oddechowe: wirus grypy, paragrypy, pneumowirus RS, adenowirusy. Czynniki etiologiczne pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych przedstawia tabela IV.



Tabela IV. Czynniki etiologiczne pozaszpitalnego zakażeń dolnych dróg oddechowych vs. postaciach klinicznych zakażeń

Postać zakażenia	Czynnik etiologiczny
<b>Bakterie „typowe”</b>	
Typowe zapalenie płuc Ropnie płuc u pacjentów pozaszpitalnych	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> - <b>rzadki czynnik</b> pozaszpitalnego zapalenia płuc często zakażeń krwiopochodne, o, ciężkim przebiegu; wzrost liczby zapaleń płuc w czasie epidemii grypy
Pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc (długi pobyt w szpitalu, chorzy wentylowani) Martwicze płatowe zapalenie płuc zwłaszcza u pacjentów w podeszłym Ropnie płuc u pacjentów szpitalnych	Płeczkki <i>Enterobacteriaceae</i> : <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter spp.</i>  <i>K. pneumoniae</i> jest często odpowiedzialna za martwicze płatowe zapalenie płuc pacjentów w wieku podeszłym, alkoholików i cukrzyków
Zapalenie płuc (OIOM, chorzy wentylowani, intubowani) Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli Mukowiscydoza	Płeczkki niefermentujące: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i> i <i>B. cepacia</i> występują u chorych z mukowiscydozą często w połączeniu z <i>S. aureus</i>
<b>Bakterie „atypowe”</b>	
Zapalenie oskrzeli Atypowe zapalenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> Źródłem <i>L. pneumoniae</i> zazwyczaj są zbiorniki wodne, a drobnoustroje dostają się do drzewa oskrzelowego drogą aerozolu bądź rzadziej przez aspirację
<b>Flora beztlenowa</b>	
Zakażenia przewlekłe Zachłystowe zapalenie płuc szpitalne i pozaszpitalne Zapalenia płuc u chorych po operacjach jamy brzusznej	ziarenkowce: <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> płeczkki Gram-ujemne: <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Bacteroides ureolyticus</i> (często są to zakażenia mieszane: flora beztlenowa z florą tlenową)
<b>Inne</b>	
Gruźlica	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
Mykobakteriozy	<i>Mycobacterium</i> grupa MOTT
Listerioza	<i>Listeria monocytogenes</i>
Nokardioza	<i>Nocardia asteroides</i>
Promienica	<i>Actinomyces israelii</i>
<b>Wirusy</b>	
Ostre zapalenie oskrzeli Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc) Zapalenie płuc	wirus grypy wirus paragrypy adenowirusy pneumowirus RS rhinowirusy
<b>Grzyby</b>	
Szpitalne zapalenie płuc (głównie chorzy z wrodzonym lub nabytym niedoborem układu odpornościowego)	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Blastomyces spp.</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>

## B. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń dolnych dróg oddechowych

Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń ddo rzadko jest wykonywana w warunkach ambulatoryjnych, natomiast jest rekomendowana u chorego leczonego w szpitalu, z zapaleniem płuc, czy ciężkimi zaostrzeniami POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc).

Różnorodność materiałów klinicznych i technik wykorzystywanych do ich pozyskiwania, wymaga standaryzacji zarówno procedur przedlaboratoryjnego etapu diagnostyki zddo, jak i postępowania w laboratorium mikrobiologicznym. Materiał pochodzący z dróg oddechowych może być opracowywany z wykorzystaniem szeregu różnych metod diagnostycznych, włączając metody cytologiczne i histopatologiczne, bezpośrednie preparaty mikroskopowe barwione różnymi technikami w zależności od kierunku diagnostyki, posiewy materiału klinicznego na „rutynowe” bądź „specjalne” podłoża mikrobiologiczne (bakteryjne, grzybicze), wykrywanie antygenów testem immunofluorescencji czy też immunoenzymatycznym (ELISA) lub metody biologii molekularnej, oparte w szczególności na reakcji PCR.

Obowiązkiem laboratorium mikrobiologicznego jest opracowanie pisemnych procedur:

- pobierania materiału klinicznego od chorego łącznie ze sposobem przygotowania pacjenta, jeśli ma to znaczenie,
- procedur dotyczących zabezpieczenia i transportu materiału do laboratorium.

Wszystkie materiały diagnostyczne do badań mikrobiologicznych z użyciem technik hodowlanych należy pobierać we wczesnym okresie choroby, przed podaniem choremu antybiotyków. Techniki oparte na wykrywaniu specyficznych fragmentów DNA oraz oznaczanie antygenów drobnoustrojów w moczu mogą być pomocne w wykryciu czynnika etiologicznego nawet po włączeniu leczenia przeciwbakteryjnego.

W celu ustalenia etiologii zakażeń dolnych dróg oddechowych prowadzi się diagnostykę mikrobiologiczną różnych materiałów klinicznych:

- płwociny,
- materiałów z ddo pobieranych z wykorzystaniem technik inwazyjnych (m.in. aspiraty tchawicze i przeztchawicze, materiały bronchoskopowe),
- krwi na posiew,
- surowicy krwi w celu wykrywania antygenów i DNA drobnoustrojów,
- moczu (wykrywanie antygenów *L. pneumophila*, *S. pneumoniae*).

Ze względu na znaczną inwazyjność, aspiraty przeztchawicze są rzadko pobierane.

Różne rodzaje zakażeń ddo wymagają badania różnych materiałów (tabela V). Wybór metody zależy od możliwości danej placówki klinicznej oraz laboratorium mikrobiologicznego. Tabela VI przedstawia sposoby pobierania, warunki transportu do laboratorium mikrobiologicznego i zakres diagnostyki materiałów klinicznych mających znaczenie w diagnostyce zddo [34].

Tabela V. Postacie kliniczne zakażeń dolnych dróg oddechowych vs. materiały kliniczne

Rodzaj zakażenia	Materiały kliniczne
Ostre zapalenie oskrzeli	badanie popłuczyn gardła w kierunku wirusów, dla celów epidemiologicznych
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	plwocina, jeśli jest odkrztuszana aspirat z oskrzeli
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje „typowe”	plwocina (zwykle odkrztuszana jest w dużej ilości, charakter ropny, czasami z domieszką krwi) krew mocz (przy podejrzeniu zakażenia <i>S. pneumoniae</i> )
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje „atypowe”	plwocina (jeśli jest odkrztuszana, to w małej ilości, nie ma charakteru ropnego, jest klarowna) surowica krwi do badań serologicznych – oznaczanie poziomu przeciwciał klasy IgM i IgG anty- <i>M. pneumoniae</i> oraz anty- <i>C. pneumoniae</i> , wykrywanie „zimnych aglutynin” w zakażeniu <i>M. pneumoniae</i> ; mocz (przy podejrzeniu zakażenia <i>L. pneumophila</i> ) oznaczanie specyficznych fragmentów DNA w materiale klinicznym – wymazy z nosogardła, plwocina i inne materiały z dolnych dróg oddechowych

Tabela VI. Sposoby pobierania, warunki transportu i zakres diagnostyki materiałów klinicznych mających znaczenie w diagnostyce zddo

Rodzaj materiału	Sposób pobrania	Warunki transportu	Sugerowany zakres diagnostyki
Plwocina*	Pojemnik jałowy	do 2 godz. w temp. pok.; 2–24 godz. w temp. 4°C	Zakażenia typową tlenową florą bakteryjną, zakażenia grzybicze
Aspiraty tchawicze	Pojemnik jałowy lub strzykawka aspiracyjna	do 2 godz. w temp. pok.; 2–24 godz. w temp. 4°C	Zakażenia o etiologii beztlenowcowej, chorych z zaburzeniami odporności oraz ropniami płuc Metoda ta nie może być stosowana u wszystkich chorych, zwłaszcza nie można jej stosować u chorych z krwiotłuciem oraz z zaburzeniami układu krzepnięcia
Posiewy krwi	Butelki do hodowli krwi	temp. pok.	Zakażenia bakteryjne, grzybicze
Mocz*	Pojemnik (nie musi być jałowy)	24 godz. w temp. pok.; >24 godz. w temp. 2-8°C	Diagnostyka zakażeń <i>S. pneumoniae</i> i <i>L. pneumophila</i> (serogrupa I) Szybki test diagnostyczny, wykrywanie antygenów w moczu
Surowica*	Probówka	24 godz. w temp. pok.; >24 godz. w temp. 4°C	Oznaczanie poziomu przeciwciał (głównie diagnostyka zakażeń bakteriami „atypowymi”, grzybicze i wirusowe)
Płukanie oskrzelowe (ang. <i>bronchial washing</i> - BW)	Pojemnik jałowy	do 2 godz. w temp. pok.**; 2–48 godz. w temp. 4°C; >48 godz. w temp. -70°C	Selektywne podłoża bakteriologiczne i techniki barwienia preparatów mikroskopowych: prątki, grzyby; Testy immunofluorescencji w kierunku <i>Legionella pneumophila</i> i <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Biopsja szczoteczkowa (ang. <i>protected specimen brushings</i> - PSB)	Jałowy pojemnik z 1 ml soli fizjologicznej	do 2 godz. w temp. pok. **; 2–48 godz. w temp. 4°C; >48 godz. w temp. -70°C	Diagnostyka bakteryjnego zapalenia płuc Posiew ilościowy i preparat mikroskopowy

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. <i>bronchoalveolar lavage</i> - BAL)	Pojemnik jałowy	do 2 godz. w temp. pok. **; 2 – 24 godz. w temp. 4°C	Diagnostyka w kierunku wszystkich drobnoustrojów oraz u pacjentów z respiratorowym zapaleniem płuc. Posiew ilościowy; preparat i posiew w kierunku <i>Mycobacterium</i> spp. i grzybów; Testy immunofluorescencji i hodowla w kierunku wirusów; Testy immunofluorescencji oraz testy PCR w kierunku <i>P. jirovecii</i> ; Testy immunofluorescencji i hodowla w kierunku <i>L. pneumophila</i>
Biopsja przezoskrzelowa (ang. <i>transbronchial biopsy</i> - TBB)	Pojemnik jałowy z wilgotną gazą na dnie (jeśli zachodzi konieczność badań histologicznych, dodać formalinę)	do 2 godz. w temp. pok. **; 2 – 24 godz. w temp. 4°C (histologia, formalina – warunki nieokreślone)	Przydatne do diagnostyki procesów rozrostowych, tkanek sarkoidalnych. Ograniczona rola w zapaleniu płuc. Badania histopatologiczne w diagnostyce nowotworów, chorób nieinfekcyjnych; pomocne w diagnostyce <i>Pneumocystis</i> i <i>M. tuberculosis</i>

\* materiały, które mogą być wykorzystane także w diagnostyce zakażeń ddo poza szpitalem. Pozostałe materiały pobierane są od pacjentów hospitalizowanych

\*\*temperatura pokojowa – 15-25°C

## I. Plwocina

Plwocina, obok potencjalnych czynników etiologicznych zakażenia, zawiera w sobie szereg drobnoustrojów fizjologicznie zasiedlających jamę ustną. Rzetelne dane dotyczące pacjenta i stały kontakt lekarza zlecającego badanie z laboratorium mikrobiologicznym mają istotne znaczenie dla oceny wstępnej i dalszej diagnostyki plwociny.

Diagnostykę plwociny rozpoczyna się od oceny jakościowej materiału (ilość, barwa, konsystencja) oraz oceny mikroskopowej preparatu plwociny, barwionego met. Grama, decydującej o dalszej diagnostyce i jej ukierunkowaniu [35, 36, 37]. Sposób oceny preparatu bezpośredniego plwociny barwionego metodą Grama jest odmienny od oceny innych preparatów mikroskopowych w laboratorium mikrobiologicznym i zasługuje na omówienie.

**Ocenę preparatu bezpośredniego plwociny** prowadzi się na podstawie 10 kolejnych pól widzenia i obejmuje ona:

- określenie liczby komórek nabłonkowych w polu widzenia (w powiększeniu 100-krotnym)
- określenie liczby leukocytów w polu widzenia (w powiększeniu 100-krotnym)
- ocenę półilościową liczby komórek bakteryjnych i ich morfologii (w powiększeniu 1000-krotnym)

Plwocina zawierająca >25 leukocytów i <10 komórek nabłonkowych w polu widzenia powinna zostać zakwalifikowana do dalszego badania mikrobiologicznego [5].

Ocenę półilościową liczby komórek bakteryjnych poszczególnych grup drobnoustrojów (pałeczki Gram-ujemne, ziarenkowce Gram-dodatnie) przedstawia tabela VII.

Tabela VII. Kryteria oceny półilościowej liczby komórek bakteryjnych w preparacie bezpośrednim płwociny

Ocena punktowa	Liczba komórek bakteryjnych w polu widzenia*
+	1 komórka bakteryjna co kilka pól widzenia
++	do 10 komórek bakteryjnych co kilka pól widzenia
+++	do 10 komórek bakteryjnych w każdym polu widzenia
++++	powyżej 10 komórek bakteryjnych w każdym polu widzenia

\* - ocena dotyczy osobno każdego rodzaju komórek (np. ziarenkowce Gram-dodatnie lub Gram-ujemne, pałeczki Gram-ujemne, itp.)

Ocena liczby i morfologii bakterii w preparacie bezpośrednim pomocna jest w określeniu dominującego czynnika etiologicznego. Należy zwrócić uwagę na obecność drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, obecność flory grzybiczej oraz obecność obfitej flory mieszanej, wskazującą na florę jamy ustnej. Również, jeśli stosunek liczby komórek nabłonkowych do liczby leukocytów wielojądrzastych wynosi około 1:1, należy podejrzewać, że jest to przede wszystkim próbka śliny. Materiał należy bezwzględnie opracować również wtedy, gdy w preparacie nieobecne są komórki nabłonkowe przy obecności małej liczby krwinek białych, bądź też, jeśli w preparacie nie stwierdza się występowania żadnych komórek (tzw. pusty preparat). Należy odnotować występowanie w badanym materiale dużej ilości śluzu. Materiał, w którego preparacie bezpośrednim, barwionym metoda Grama, widoczne są cienkie, rozgałęziające się, filamentacyjne laseczki, nieregularnie wybarwione, może zawierać szczepy *Nocardia* spp., których hodowla wymaga specyficznych podłoży i warunków wzrostu.

#### Opracowanie mikrobiologiczne płwociny

Zakwalifikowaną jako przydatną do dalszego badania płwocinę, w razie potrzeby, należy poddać upłynnieniu. W tym celu dodać do naczynia z płwociną 2-5 kropli (w zależności od ilości i gęstości płwociny) preparatu mukolitycznego, delikatnie wymieszać. Płwocinę należy posiać (posiew redukcyjny, na całej powierzchni podłoża agarowego) na szereg podłoży bakteriologicznych: podłoże agarowe Columbia z 5% krwią baranią, podłoże czekoladowe z bacytracyną, podłoże agarowe McConkey'a, EMB lub Levine'a, podłoże Sabouraud w przypadku podejrzenia zakażenia grzybiczego, pozwalających uzyskać wzrost wszystkich drobnoustrojów biorących udział w patogenie zddo. Posiane podłoża należy w określonym czasie oraz w odpowiednich warunkach temperaturowych i atmosferycznych.

Płwocinę pochodzącą od pacjentów z mukowiscydozą, w celu szybkiej izolacji i identyfikacji czynnika etiologicznego, należy posiać na podłoże wybiórcze lub różnicująco-wybiórcze:

- dla pałeczek *Pseudomonas* – podłoże agarowe z cetrymidem,
- dla pałeczek *Burkholderia cepacia* – podłoże dla *Burkholderia cepacia*, zawierające poza składnikami odżywczymi, sole żółci, barwniki – fiolet krystaliczny i czerwień fenolową oraz antybiotyki – polimyksynę B, gentamicynę i tikarcylinę.

Należy pamiętać, że płwocina nie służy do diagnostyki zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe. Po zakończeniu etapu inkubacji, należy określić liczbę i typ wyrosłych kolonii. Liczbę kolonii danego typu ocenia się w sposób półilościowy (tabela VIII):

Tabela VIII. Kryteria oceny półilościowej liczby kolonii bakteryjnych danego typu wyrosłych na podłożach agarowych

Ocena punktowa	Ocena opisowa	Charakter wzrostu
+	wzrost skąpy	wzrost tylko w pierwszej ćwiartce płytki
++	wzrost umiarkowany	wzrost w pierwszej i drugiej ćwiartce płytki
+++	wzrost obfity	wzrost w pierwszej, drugiej i trzeciej ćwiartce płytki
++++		wzrost na całej powierzchni podłoża

Przeglądu płytek z hodowlą należy dokonywać zawsze w oparciu o wynik oceny preparatu bezpośredniego płwociny. Identyfikowany czynnik etiologiczny powinien odpowiadać dominującej florze opisanej w preparacie mikroskopowym barwionym met. Grama.

- W przypadku uzyskania hodowli jednego typu kolonii, fakt ten należy zanotować. Kolonie spełniające kryterium “dominującego wzrostu” należy wyizolować, a następnie po uzyskaniu czystej, homogennej hodowli, należy dokonać identyfikacji drobnoustroju.
- Jeśli drobnoustrój identyfikowany jako potencjalny czynnik etiologiczny w hodowli, nie jest drobnoustrojem dominującym w preparacie mikroskopowym, należy go opracowywać tylko wtedy, gdy stanowi on dominantę w hodowli.
- Jeśli w hodowli obecne są więcej niż trzy drobnoustroje, mogące pełnić rolę czynników etiologicznych zddo, należy hodowlę opisać jako mieszaną hodowlę wielu drobnoustrojów.
- W przypadku, gdy więcej niż jeden drobnoustrój w hodowli spełnia kryterium dominującego w preparacie mikroskopowym (np. w preparacie - Gram-ujemne pałeczki, w hodowli wzrost *E. coli* i *K. pneumoniae*), oba organizmy należy identyfikować i poddać ocenie lekowrażliwości.
- Grzybów występujących w postaci czystej lub dominującej kultury, nie należy identyfikować bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem prowadzącym, ale należy mieć na uwadze fakt, że czysta lub dominująca hodowla grzybów może mieć znaczenie kliniczne. Zalecane jest dwukrotne wykonanie mikrobiologicznego badania płwociny przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego ddo.

## II. Materiały z dolnych dróg oddechowych pobierane z użyciem technik inwazyjnych

Do potwierdzenia lub wykluczenia zapaleń płuc oraz ustalenia czynnika etiologicznego zakażeń nabytych w szpitalu zalecane jest użycie jednej z trzech rekomendowanych przez American Thoracic Society [37] metod pobierania materiału:

- aspirat z tchawicy,
- BAL [bronchoalveolar lavage - płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe]
- PBS [protective specimen brush - biopsja szczoteczkowa].

### a. Ocena półilościowa

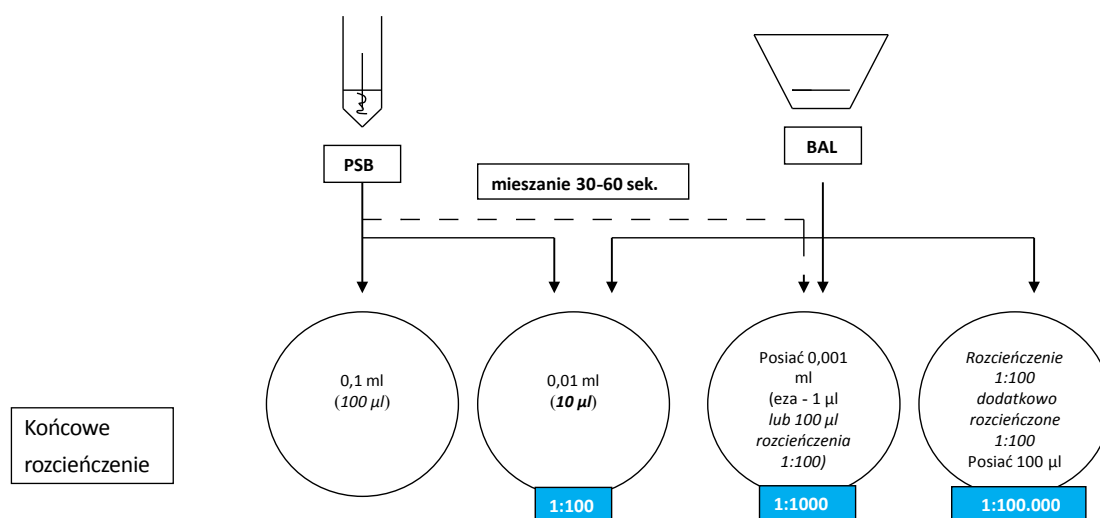
Materiały pobrane metodą inwazyjnymi można **opracować półilościowo**, zgodnie z procedurą obowiązującą dla płwociny, z modyfikacją polegającą na dołączeniu odpowiedniego podłoża bulionowego (z tioglikolanem sodu, podłoża Schaedlera, itp.) lub ilościowo zgodnie ze schematem przedstawionym na Rysunku 1.

Istotna jest również ocena preparatu bezpośredniego z materiału, wykonanego przed odwirowaniem, pod kątem obecności komórek nabłonkowych, których ilość powyżej 1% może świadczyć o kontaminacji materiału wydzieliną z nosogardzieli. Barwienie leukocytów wielojądrzastych i makrofagów metodą Grama i dokładna ocena wyglądu wszystkich stwierdzanych bakterii poprawia skuteczność diagnostyczną, pod warunkiem, że jednocześnie ocenia się wyniki posiewów.

Materiał pobrany drogą aspiracji przez tchawicę jest najlepszy do posiewu w każdym kierunku, czyli bakterii tlenowych, mikroaerofilnych i beztlenowych i należy ten fakt uwzględnić w doborze podłoży bakteriologicznych oraz ustalania warunków wzrostu. W posiewach aspiratu z tchawicy zawsze się stwierdza większą liczbę drobnoustrojów niż w ilościowych posiewach materiału pobranego metodami inwazyjnymi. Laboratoria podają wyniki w różny sposób; określają wzrost półilościowo za pomocą „+”, podają wyniki, opisując wzrost jako skąpy, umiarkowany lub obfity, (patrz: ocena wzrostu posiewu płwociny), bądź w sposób opisowy zgodnie ze schematem podanym poniżej w tabeli IX [38, 39].

Tabela IX. Ocena półilościowa wzrostu drobnoustrojów z materiału pobranego metodą biopsji szczoteczkowej (PSB) i płukania oskrzelokowo-pęcherzykowego (BAL) na podłożach mikrobiologicznych

Opisowa ocena półilościowa	Liczba wyrosłych kolonii
Brak wzrostu drobnoustrojów	brak wzrostu drobnoustrojów na podłożach stałych i w podłożu bulionowym
Pojedyncze kolonie	wzrost 1 – 2 kolonii na płytce z podłożem stałym
Nieliczne kolonie	wzrost 3 – 10 kolonii na płytce z podłożem
Liczne kolonie	wzrost powyżej 10 kolonii na płytce, gdy są one obecne w I-szym kwadrancie podłoża
Wzrost obfity	wzrost kolonii bakteryjnych w I-szym i II-gim kwadrancie podłoża
Obecność drobnoustroju tylko w preparacie mikroskopowym wykonanym z bulionu – barwienie metodą Grama	drobnoustroje widoczne w preparacie mikroskopowym przy równoczesnym braku wzrostu w bulionie
Drobnoustrój izolowany tylko z hodowli na podłożu płynnym	brak wzrostu drobnoustrojów na podłożach stałych

Rysunek 1. Schemat posiewu ilościowego materiału pobranego metodą biopsji szczoteczkowej (PSB) i płukania oskrzelokowo-pęcherzykowego (BAL) [9, 10]. Liczbę kolonii bakteryjnych wyrosłych z danego rozcieńczenia obliczamy, uwzględniając każdorazowo współczynnik rozcieńczenia. (np. wzrost 40 kolonii na płytce podpisanej „x 1.000” oznacza miano:  $40 \times 10^3/\text{ml}$  lub  $4 \times 10^4/\text{ml}$ ).

Drobnoustroje uznane za czynnik etiologiczny zakażenia zawsze należy identyfikować do poziomu gatunku, a następnie oznaczyć lekowrażliwość z uwzględnieniem wykrytych mechanizmów oporności, wykorzystując różne metody dostępne w laboratoriach. Oznaczenia te należy wykonywać w oparciu o lokalne procedury, zgodne z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [40].

Do rozpoznania HAP i ustalenia czynnika etiologicznego konieczne jest stwierdzenie wzrostu przekraczającego określoną wartość progową różną dla poszczególnych metod. Jest to istotne, ponieważ zapobiega to nadmiernemu i niepotrzebnemu stosowaniu antybiotyków. Zakłada się, że mniejszy wzrost jest spowodowany kolonizacją lub zanieczyszczeniem. Wykazano przydatność posiewów ilościowych do potwierdzania zapalenia płuc, zwłaszcza u chorych z małym lub trudnym do oszacowania klinicznym podejrzeniem zakażenia [41, 42].

- BAL jest metodą pobierania materiału używaną w diagnostyce szpitalnych zapaleń płuc od 1988 roku, jednak w dalszym



ciągu nie ma zadowalającej standaryzacji. Odmienność w wielkości używanych bronchoskopów, nierównomierny rozkład ognisk zapalnych w płucach oraz brak precyzyjnych zaleceń mówiących o objętości używanej do płukania powodują, że wartość diagnostyczna uzyskanego materiału jest niejednolita zwłaszcza, jeżeli ma służyć ocenie ilościowej.

- W badaniach BAL za próg diagnostyczny przyjmuje się wartość  $10^4$ - $10^5$  kol/ml. Czułość tej metody wynosi  $73 \pm 18\%$ , a swoistość średnio  $82 \pm 19\%$  [43]. W dużej meta-analizie oceniającej walidację metod bronchoskopowych stwierdzono, że punkt odcięcia na poziomie  $10^4$  kol/ml w ocenie ilościowej BAL-u jest prawdziwy i koreluje z objawami klinicznymi pod warunkiem użycia do płukania oskrzelowo pęcherzykowego objętości  $\approx 140$  ml soli fizjologicznej. Jeżeli ze względu na stan chorego nie jest to możliwe, zaleca się pobranie aspiratu z tchawicy lub PBS [43].
- Próg diagnostyczny w ilościowych posiewach próbek materiału pobranego za pomocą PSB wynosi  $\geq 10^3$  kol/ml. Jakość takiego materiału jest trudna do oceny, a powtarzalność nie jest doskonała – w porównaniu dwóch próbek pobranych w tym samym ośrodku u tego samego chorego nawet 25% wypadła po innej stronie progu diagnostycznego niż w poprzednim badaniu. Swoistość PSB w wykrywaniu zapalenia płuc (średnio  $90 \pm 15\%$ ) jest większa niż czułość (średnio  $66 \pm 19\%$ ), a dodatni wynik badania zwiększa prawdopodobieństwo istnienia zapalenia płuc [44].
- Aspirat z tchawicy jest wartościowym materiałem, łatwym do pobrania przy łóżku chorego i nieobciążającym pacjenta ze znaczną niewydolnością oddechową. Zaleca się podanie od 5-20 ml soli fizjologicznej, a następnie odessanie ok. 1 ml wydzieliny (nie mniej). Próg diagnostyczny dla tej metody wynosi  $\geq 10^6$  kol/ml, czułość metody  $76 \pm 9\%$ , swoistość  $75 \pm 28\%$ .
- Próg diagnostyczny służący do odróżnienia zakażenia od kolonizacji różni się w zależności od zastosowanej metody i niekiedy również od klinicznego prawdopodobieństwa zakażenia. U chorych, u których zmodyfikowano antybiotykoterapię, i u chorych z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem zakażenia, próg diagnostyczny można obniżyć.
- Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe jest badaniem, dzięki któremu lekarz może uzyskać materiał do badania z drobnych dróg oddechowych. Po wprowadzeniu bronchoskopu do małego oskrzela, do kanału biopsyjnego bronchoskopu należy wstrzyknąć odpowiednią ilość jałowego 0,85% roztworu chlorku sodu, a następnie ostrożnie odessać płyn do przygotowanego wcześniej jałowego pojemnika. Przestrzeganie zasad pobierania próbek materiału do badania, pozwoli uzyskać wzrost flory mikroaerofilnej i beztlenowej, często występującej w ropniach o etiologii bakteryjnej.
- Przesoskrzelowa biopsja płuca (TBB) – zabieg rzadko wykonywany, pozwala na uzyskanie tkanki płucnej przez ścianę oskrzela w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc.

### III. Mocz

Na rynku polskim dostępne są szybkie, immunochromatyczne testy diagnostyczne, pozwalające wykryć w moczu pacjenta antygeny *S. pneumoniae* i *Legionella pneumophila* serogrupy 1 [45, 46, 47, 48]. Oba rodzaje testów są łatwe w użyciu, możliwe do wykonania bezpośrednio w gabinecie lekarza np. pierwszego kontaktu, na SOR, izbie przyjęć. Wynik uzyskuje się już po 15 minutach, co w znaczący sposób wpływa na szybkość podjęcia decyzji odnośnie terapii

W metodzie immunochromatograficznej zwykle wykorzystywane są 2 rodzaje specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi: jedno z nich jest unieruchamiane na celulozowej membranie, drugie, znakowane, przenika na powierzchnię testową. Naniesienie kropli badanego materiału prowadzi do uformowania immunokompleksu antygeny obecny w próbce ze znakowanym przeciwciałem. Kompleks „porusza się” wraz z płynną próbką i dochodzi do kontaktu z immobilizowanym na membranie przeciwciałem; w konsekwencji szeregu reakcji, w czasie 5-15 minut na teście uwidacznia się kolorowa linia lub punkt. Obecność dwóch prążków, dla materiału badanego oraz kontroli dodatniej, świadczą o dodatnim wyniku testu. Brak prążka dla badanego materiału przy obecności prążka kontrolnego świadczy o braku poszukiwanego antygeny w badanym moczu. Brak dodatniej kontroli bez względu na brak czy obecność prążka dolnego, świadczy o popełnionym błędzie i wymaga ponownego wykonania testu.

#### Wykrywanie antygeny serotypu 1 *Legionella pneumophila*

Testy przeznaczone są do poszukiwania antygenów *L. pneumophila* serotypu 1 wyłącznie w moczu. Nie należy stosować ich do innych materiałów takich jak plwocina, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, krew, czy też materiały środowiskowe.

Antygen *L. pneumophila* serogrupa 1 wykrywany jest przy pomocy testów zarówno we wczesnej fazie zakażenia (już w trzecim dniu od wystąpienia pierwszych objawów), jak i fazie końcowej. Testy nie wykrywają obecności antygenów innych serogrup niż serotyp 1 *L. pneumophila*. Należy pamiętać, iż ujemny wynik testu nie wyklucza jednoznacznie możliwości zakażenia *L. pneumophila* serogrupy 1. Metoda hodowli jest metodą referencyjną do ustalania zapalenia płuc o etiologii innej niż *L. pneumophila* serogrupa 1. Powszechnie stosowane testy immunochromatograficzne i immunoenzymatyczne wykrywające antygen *L. pneumophila* serogr. 1 w moczu charakteryzują się wysoką czułością i specyficznością (odpowiednio 95-100% i 70-90%) względem zastosowanej metody odniesienia – metody hodowli drobnoustroju z materiału badanego. Parametry te zależą od stężenia poszukiwanego antygeny w moczu. W Stanach Zjednoczonych Ameryki FDA dopuściła do sprzedaży tylko pięć z obecnych na rynku szybkich testów wykrywających antygen *L. pneumophila* serogrupy 1 (<http://www.fda.gov>) [49].

#### **Wykrywanie antygeny otoczkowy *Streptococcus pneumoniae***

Zasada wykonania testu jest spójna z zasadą testu wykrywającego antygen *L. pneumophila* serogrupy 1 i polega na reakcji immunochromatograficznej pozwalającej wykryć antygen otoczki polisacharydowej *S. pneumoniae* w moczu (diagnostyka pneumokokowego zapalenia płuc). Ten sam test może być zastosowany do wykrywania antygeny *S. pneumoniae* także w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjenta (diagnostyka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych). Mocz należy pobrać do odpowiedniego pojemnika. W ciągu 24 godzin od pobrania może być przechowywany w temperaturze 15-30°C, temp. 2-8°C umożliwia wykonanie testu w ciągu 14 dni, zaś zamrożenie w temp. (-10)-(-20)°C - w czasie dłuższym niż 2 tygodnie od pobrania.

Czułość i specyficznosc dostępnych na rynku testów wykrywających antygen *S. pneumoniae* w moczu wynosi odpowiednio 67-82% i 93-99% [50].

#### **IV. Surowica krwi żyłnej**

Surowica krwi jest odpowiednim materiałem do poszukiwania antygenów drobnoustrojów i skierowanych przeciw nim przeciwciał klasy IgM i IgG. W przypadku zakażeń dolnych dróg oddechowych diagnostykę serologiczną prowadzi się w celu ustalenia etiologii atypowej oraz etiologii wirusowej.

#### **Serodiagnostyka zakażeń atypowych ddo**

Do rozpoznania pozaszpitalnej pneumonii o etiologii *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* wykorzystywanych jest kilka technik diagnostycznych: wykrywanie i określanie poziomu przeciwciał, wykrywanie antygeny oraz identyfikacja specyficznych sekwencji DNA za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) [51]. Hodowla *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* jest rutynowo niedostępna [52]. Serologia pozostaje najczęstszym narzędziem diagnostycznym w praktyce klinicznej. W serologicznej diagnostyce zakażeń najczęściej stosuje się testy immunoenzymatyczne (MIF, ELISA) wykrywające przeciwciała klasy IgM i IgG.

Oznaczenie przeciwciał IgG swoistych dla *M. pneumoniae* należy wykonywać łącznie z oznaczeniem poziomu IgM, gdyż dodatni wynik badania może być skutkiem kontaktu z drobnoustrojem w przeszłości. Ostateczne rozpoznanie zakażenia wymaga udokumentowania serokonwersji poprzez wykonanie dwóch oznaczeń w odstępie co najmniej 2 – 4 tygodni i określenie różnic poziomu przeciwciał określonych na początku choroby i w okresie zdrowienia. U niektórych pacjentów pediatrycznych stężenia IgG specyficznych dla *M. pneumoniae*, pomimo zakażenia mogą pozostawać niewykrywalne, a u części dorosłych odpowiedź w klasie IgG może być opóźniona.

Przeciwciała IgG specyficzne dla *C. pneumoniae* pojawiają się po 6 – 8 tygodniach od początku zakażenia. Specyficzne dla *C. pneumoniae* IgG występują również u znacznego odsetka osób zdrowych, świadcząc o zakażeniu przeżytym w przeszłości sięgającej kilku lat i mogą znacznie wzrastać w przypadku ponownego zakażenia. Ich czterokrotny wzrost w oznaczeniach wykonanych w odstępach 2 – 4 tygodniowych, stanowi przesłankę o powtórny zakażeniu *C. pneumoniae*, a utrzymujący się, podniesiony poziom, świadczyć może o przewlekłym zakażeniu. Po wyleczonym zakażeniu, w przypadku braku kontaktu z patogenem, poziom specyficznych IgG staje się nieoznaczalny. Badania serologiczne zarówno w przypadku zakażenia

*M. pneumoniae* jak i *C. pneumoniae* mają przede wszystkim znaczenie epidemiologiczne a znacznie mniejsze dla bieżącej terapii pacjenta.

**Komercyjne testy biologii molekularnej do diagnostyki zakażeń *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* posiadają rejestrację tylko do materiałów pobieranych z nosogardła; charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. W wielu laboratoriach stosowane są także metody własne tzw. testy *in-house*. Metody te jednak przed wprowadzeniem do stosowania powinny zostać zwalidowane w zakresie zgodnym z wymaganiami dla producentów testów komercyjnych.**

## V. Krew pełna

Wiele typów zakażeń dolnych dróg oddechowych może przebiegać z bakteriami. Krew jest podstawowym, ważnym materiałem klinicznym w diagnostyce stanów zagrażających życiu pacjenta. W przypadku posiewów krwi konieczne jest pobranie, co najmniej dwóch, ale nie więcej niż czterech, próbek krwi z oddzielnego nakłucia, w trakcie kolejnych septycznych epizodów. Krytyczną sprawą jest nie tylko czas pobrania i liczba próbek, ale także objętość krwi uzyskana do każdego badania. Istnieje wiele podłoży, zawierających substancje neutralizujące antybiotyki i hamujące działanie komórek fagocytujących, a także powodujących lizę komórek celem uwolnienia drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych. Aby usprawnić diagnostykę krwi oraz zwiększyć możliwość wyhodowań patogenów z tego materiału, a tym samym przyspieszyć otrzymanie wyniku, wprowadzono do diagnostyki systemy automatyczne dające sygnał w momencie namnażania drobnoustrojów.

## Piśmiennictwo

1. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct; 134(4):e956-65. doi: 10.1542/peds.2014-0605.
2. Baron EJ, JM Miller, MP Weinstein, SS Richter, PH Gilligan, RB Thomson Jr, P Bourbeau, KC Carroll, SC Kehl, WM Dunne, B Robinson-Dunn, JD Schwartzman, KC Chapin, JW Snyder, BA Forbes, R Patel, JE Rosenblatt, BS Pritt. 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*. 6th ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 776-82.
4. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(3):195-203. Epub 2010/02/27. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70012-8.
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(6): 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. Epub 2013/01/04. doi: 10.1002/lary.23817.
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):1-9. doi: 10.1093/cid/ciu714.
8. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Feb;27(1):110-5. doi: 10.1097/MOP.0000000000000184.
9. Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(12):1281-92. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70734-0.
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; 31(2):145-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31823aaeb3.

11. Gwaltney JM, Sinusitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 6th ed. Vol.1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 772-783.
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(8):3130-3. doi: 10.1128/JCM.01392-14.
13. Vaughan WC, Carvalo G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 127: 558-68.
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. Hryniewicz W. i wsp., Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, NPOA. Warszawa 2010. [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
17. Bourbeau PP. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 3467-72.
18. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996; 97:949-54.
19. 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.
20. Gupta N, Lovvorn J, Centor RM. Peritonsillar abscess requiring intensive care unit admission caused by group C and G *Streptococcus*: a case report. *Cases J*. 2009; 2:6808. doi: 10.4076/1757-1626-2-6808.
21. 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
22. Clerc O., Greub G., Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1054-61.
23. Stürenburg E., Junker R., Point-of-Care Testing in Microbiology. The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan; 106(4): 48-54.
24. 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.
25. 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(10):e86-102. doi: 10.1093/cid/cis629. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10):1496.
26. Reinert RR. Rapid streptococcal antigen detection tests. *J Lab Med*. 2007;31:280-93.
27. Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe*. 2006; 12: 165-72.
28. 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 (1):19.
29. 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.
30. Woodhead, F.B. Blasi, S. Ewig, J. Garau, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, R. Read and T.J.M. Verheij. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infection Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2011; 17 (Suppl. 6):E1-E59.
31. Venditti M., Falcone M., Corrao S., Licata G., Serra P. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 19-26.
32. Hak E., Bont J., Hoes A.W., Verheij T.J. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. *Fam Pract*. 2005; 22: 375-80.

33. Kousha M, Tadi R, Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: A clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011; 20:156-74.
34. Sharp S.E., Robinson A., Saubolle M., Santa Cruz M., Carrol K., Baselski V. Lower respiratory tract infections (w:) *Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology.* ASM Press, Washington, D.C. 7B, 9-11 (2004).
35. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 165-9.
36. Signori LG, Ferreira MV, Viera LC, Muller KR, Mattos WL. Sputum examination in the clinical management of community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2008; 34: 152-158 American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 388-416.
37. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171: 388-416 (2005).
38. Barlett J.G.: The technique of transtracheal aspiration. *J. Crit.* 1986; III., 1, 43-9.
39. Jacobs J.A., De Brauwier E.I.G.B., Cornellisen E.I.M., Drent M. Accuracy and precision of quantitative calibrated loops in transfer of bronchoalveolar lavage fluid. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38, 2117-21.
40. Zalecenia Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. [www.korid.edu.pl](http://www.korid.edu.pl)
41. Mondt MM, Chang MC, Bowton DL, Kilgo PD, Meredith JW, Miller PR. Prospective comparison of bronchoalveolar lavage and quantitative deep tracheal aspirate in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *J Trauma.* 2005; 59: 891-5; discussion 895-6.
42. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008; 12: R56.
43. Torres A., El-Elbiary M.: Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000; 117, 198S-202S.
44. Wood AY, Davit AJ, Il, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, Barker DE. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J. Trauma* 2003; 55: 825-34.
45. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP et. al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J.* 2003; 21: 209-14.
46. Lasocki S, Scanvic A, Le TF et al. Evaluation of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006; 32:1766-72.
47. Olsec CW, Elverdal P, Jorgenses CS, Uldum SA. Comparison of the sensitivity of the *Legionella* urinary antigen EIA kits from Binax and Biotest with urine from patients with infections caused by less common serogroups of *Legionella*. *Eur J Clin Microbiol.* 2009; 28: 817-20.
48. Diederer BM, Bruin JP, Scopes E, Peeters MF, Ijzerman EP. Evaluation of the Oxoid Xpect *Legionella* test kit for detection of *Legionella pneumophila* serogroup I antigen in urine. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 2272-4.
49. Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28: 80-118.
50. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2303-10.
51. Hindiyyeh M, Carroll KC. Laboratory diagnosis of atypical pneumonia. *Semin Resp Infect.* 2000; 15:101-113.
52. Schneeberger PM, Dorigo-Zetsma JW, van der Zee A, van Bon M, van Opstal JL. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:269-273.



[www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)