

Magdalena Makowska<sup>1</sup>, Adam J. Sybilski<sup>1,2</sup>

## Czy mamy skuteczny lek w leczeniu bakteryjnych zakażeń górnych dróg oddechowych o mnogiej lokalizacji?

### Is there a cure for bacterial infections of the upper respiratory tract with multiple locations?

<sup>1</sup> Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych CSK MSW w Warszawie, Polska. Ordynator Oddziału: dr n. med. Adam J. Sybilski

<sup>2</sup> Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Wydział Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Polska. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Adres do korespondencji: Dr n. med. Adam J. Sybilski, Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, CSK MSW w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Polska, e-mail: adam.sybilski@ckmswia.pl

<sup>1</sup> Department of Paediatric and Neonatal Diseases CSK MSW in Warsaw, Poland. Head of Department: Adam J. Sybilski, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Prophylaxis of Environmental Threats, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, Poland. Head of Department: Professor Bolesław Samoliński, MD, PhD

Correspondence: Adam J. Sybilski, MD, PhD, Department of Paediatric and Neonatal Diseases CSK MSW in Warsaw, Wołoska 137, 02-507 Warsaw, Poland, e-mail: adam.sybilski@ckmswia.pl

#### Streszczenie

Infekcje górnych dróg oddechowych (nierzadko z mnogą lokalizacją) są częstym problemem, zwłaszcza w gabinecie lekarza rodzinnego. Infekcje te stanowią około 50–60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych, będąc główną przyczyną gorączki u niemowląt i małych dzieci. Zazwyczaj są to infekcje wirusowe, z bakteryjnych czynników przeważają *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz *M. catarrhalis*. Podstawowym postępowaniem jest szczegółowa analiza wywiadu, dokładne badanie przedmiotowe pacjenta i ustalenie prawdopodobnej etiologii infekcji. Decyzja o wdrożeniu leczenia z reguły bazuje na wstępnym różnicowym rozpoznaniu – nie ma konieczności wykonywania dokładnego badania mikrobiologicznego. W przypadku zakażenia wirusowego wskazane i wystarczające jest leczenie objawowe. W razie podejrzenia etiologii bakteryjnej (na co wskazują charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe lub ewentualne badania laboratoryjne) nie jest wskazane potwierdzanie bakteriologiczne, należy natomiast wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną. Lekarz musi zwrócić szczególną uwagę na przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich (*compliance*) – jego brak jest najczęstszą przyczyną niepowodzenia terapii. Obecnie lekarze dysponują antybiotykami (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym), które pod względem skuteczności i bezpieczeństwa są lekami niemal idealnymi. Spośród właściwości idealnego antybiotyku należy wymienić: spektrum działania obejmujące najczęstsze patogeny, skuteczność, dobrą biodostępność, wiele postaci leku, bezpieczeństwo, dostępność i niskie koszty leczenia. W przypadku wystąpienia powikłań lub niepowodzenia terapii trzeba ustalić dokładną etiologię (badanie bakteriologiczne, wirusologiczne, mikologiczne) oraz rozważyć leczenie w warunkach szpitalnych. Przestrzeganie takiego schematu postępowania może przyczynić się do szybszej i skuteczniejszej terapii infekcji górnych dróg oddechowych, zmniejszenia liczby powikłań oraz redukcji kosztów bezpośrednich i pośrednich choroby.

**Słowa kluczowe:** infekcje górnych dróg oddechowych, racjonalna antybiotykoterapia, amoksycylina z kwasem klawulanowym, leczenie, dzieci

#### Abstract

Upper respiratory tract infections (often with multiple locations) are a common problem, especially in the GP's office. These infections account for about 50–60% of all community-acquired infections and are the most common cause of fever in infants and young children. Most are viral infections. Bacterial factors are *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. The basic procedure is a detailed medical anamnesis, a careful examination and determination of the likely aetiology of the infection. The decision to empirically treat the infection is generally based on the initial differential diagnosis, without the need for a microbiological examination. In case of a viral infection, a symptomatic treatment is sufficient. In the case of suspected bacterial aetiology, bacteriological confirmation is not suitable, but empirical antibiotic therapy should be implemented. Physicians must pay attention particularly to compliance. Without compliance the treatment generally fails. Currently, physicians have antibiotics (such as amoxicillin with clavulanic acid) which in terms of efficiency and safety are almost ideal drugs. Among the features of an ideal antibiotics we may find: spectrum of effect covering the most common pathogens, efficiency, bioavailability, multiple dosage form, safety, availability and a low cost of treatment. In case of complications or failure of the therapy the exact aetiology should be determined (bacteriological, virological, mycological examination) and hospitalisation should be considered. Following and respecting such scheme of behaviour may contribute to a faster and more efficient treatment of the upper respiratory tract infections, decrease the number of complications, which is equally important, and reduce direct and indirect costs of the therapy.

**Key words:** upper respiratory tract infections, rational antibiotic therapy, amoxicillin with clavulanic acid, treatment, children

Infekcje górnych dróg oddechowych to jeden z najczęściej występujących problemów u naszych pacjentów. W takich przypadkach dorośli chorzy lub rodzice chorych dzieci często samodzielnie sięgają po leki, głównie te dostępne bez recepty, nie konsultując się z lekarzem i nie stosując się do zaleceń. Takie postępowanie bywa nieskuteczne i może doprowadzić do przedłużenia choroby oraz powikłań. Dodatkowo pacjenci zwykle bagatelizują początkowe objawy infekcji i nie decydują się na żadne leczenie. Może wówczas dochodzić do rozprzestrzeniania się choroby, zajmowania wielu sąsiadujących narządów, a początkowo wirusowa infekcja może zostać nadkażona bakteryjnie. W konsekwencji często rozwija się infekcja bakteryjna górnych dróg oddechowych o mnogiej lokalizacji. Infekcje takie zostały zdefiniowane jako zakażenia dotyczące jam nosa i zatok obocznych nosa, ucha środkowego, gardła oraz krtani. Za ostre zapalenia nosa i zatok obocznych uznaje się te, które trwają krócej niż 4 tygodnie<sup>(1,2)</sup>. W niniejszym artykule omówiono cechy, jakie powinien mieć antybiotyk stosowany w leczeniu bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych o mnogiej lokalizacji.

## EPIDEMIOLOGIA

Infekcje dróg oddechowych stanowią około 50–60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i są najczęstszą przyczyną gorączki u niemowląt i małych dzieci. Jest to także jedna z najczęstszych przyczyn zgłaszania się do lekarza pierwszego kontaktu. W populacji dziecięcej zdarzają się one znacznie częściej niż u dorosłych, co wynika z fizjologicznej niedojrzałości układu odpornościowego u dzieci, środowiskowych czynników ryzyka w postaci uczęszczania do ośrodków opieki dziennej (żłobek, przedszkole, szkoła) oraz coraz częstszego występowania alergii. U osób powyżej 60. roku życia wzrost częstości zakażeń górnych dróg oddechowych może być spowodowany występowaniem chorób przewlekłych, takich jak niewydolność układu krążenia czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, przebytymi hospitalizacjami, zabiegami operacyjnymi lub pobytem w domu opieki<sup>(3)</sup>. Zapalenia jam nosa i zatok obocznych występują rocznie u około 13% dorosłych<sup>(4)</sup>; w zdecydowanej większości spowodowane są czynnikami wirusowymi. Jedynie 0,5–2% z nich jest powikłanych zakażeniem bakteryjnym<sup>(1)</sup>. Infekcje bakteryjne zatok obocznych nosa i ucha środkowego najczęściej wywoływane są przez: *S. pneumoniae*, nietypowe pałeczki *H. influenzae* oraz *M. catarrhalis*<sup>(5)</sup>. *S. pyogenes*, jelitowe pałeczki Gram-ujemne i *Ch. trachomatis* mogą wywoływać zakażenia dróg oddechowych u niemowląt do 8. tygodnia życia<sup>(6)</sup>. Bakteryjne zapalenie gardła o etiologii *S. pyogenes* stanowi 15–30% zapaleń gardła u dzieci i około 10% u dorosłych<sup>(7)</sup>. Zatem problem zakażeń bakteryjnych dotyczy głównie dzieci, co znajduje odzwierciedlenie w standardach postępowania.

## ROZPOZNANIE

Zdiagnozowanie etiologii infekcji górnych dróg oddechowych jest trudne, kosztowne, a co najważniejsze – często niepotrzebne. Decyzja o wdrożeniu leczenia z reguły bazuje

Upper respiratory tract infections are one of the most prevalent problems of our patients. Many times infected adults or parents of infected children use drugs, especially those available without a prescription, on their own, without consulting a physician or following a physician's advice. Such behaviour turns out to be inefficient and may cause the disease to last longer or even lead to complications. What is more, patients underestimate the initial symptoms of the infection and do not consider undergoing any treatment. As a result, the infection may spread to other adjacent organs, and the disease – initially viral – may turn into bacterial. A bacterial upper respiratory tract infection with multiple localisations develops as a result. Such infections have been defined as those of nasal cavities, paranasal sinuses, the middle ear, the pharynx and the larynx. Acute infections of the nose and paranasal sinuses are those lasting less than four weeks<sup>(1,2)</sup>. This paper describes the features a drug used in the treatment of bacterial upper respiratory tract infections with multiple locations should present.

## EPIDEMIOLOGY

The upper respiratory tract infections account for about 50–60% of all extramural infections and constitute the main cause of fever of infants and small children. It is also one of the first reasons why people visit the GP. These infections occur a lot more often in children than in adults, which results from the physiological immaturity of a child's immune system, the effects of environmental risk factors such as going to day-care centres (nurseries, kindergartens, and schools) and allergies which have become more prevalent. In case of people older than 60, the increased risk of appearance of the upper respiratory tract infections is related to the presence of chronic diseases such as the heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, frequent hospitalisations, surgeries or living in nursing homes<sup>(3)</sup>. Each year, nasal cavities infections and paranasal sinusitis are diagnosed in 13% of adults<sup>(4)</sup>; most often they are caused by viral factors. Merely 0,5–2% of them are due to complications resulting from bacterial infections<sup>(1)</sup>. Bacterial infections of paranasal sinuses and the middle ear are in most cases brought about by: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*<sup>(5)</sup>. *S. pyogenes*, Gram-negative coccobacilli of the intestinal tract, and *Ch. trachomatis* may cause the respiratory tract infections in infants until the age of 8 weeks<sup>(6)</sup>. Bacterial infection of the pharynx of *S. pyogenes* aetiology accounts for 15–30% of pharyngeal inflammations in children and for 10% in adults<sup>(7)</sup>. Given the above, bacterial inflammations are prevalent in children, which is reflected by standards of procedure.

## DIAGNOSIS

It is difficult to diagnose the aetiology of the upper respiratory tract infections. It is also costly and, most importantly, often unnecessary. The decision to administer the treatment

na wstępnym różnicowym rozpoznaniu, bez konieczności dokładnego badania mikrobiologicznego.

Na podstawie wywiadu, badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych można jednak podejrzewać bakteryjną etiologię infekcji, choć nie jest możliwe definitywne jej ustalenie bez potwierdzenia mikrobiologicznego bądź serologicznego. Cechami mogącymi wskazywać na zakażenie bakteryjne są<sup>(8)</sup>:

- występowanie objawów przez 10 dni lub dłużej bez istotnej poprawy klinicznej<sup>(9)</sup>;
- ciężkie objawy występujące od początku choroby, takie jak: gorączka (39°C lub wyższa), ropny wyciek z nosa, ból twarzy, ból zębów, szczęki<sup>(8,10)</sup>, ból ucha, w badaniu otoskopowym: zaczerwienienie błony bębenkowej, jej zmniejszona ruchomość, widoczny poziom płynu, wyciek ropnej wydzieliny z ucha;
- pogorszenie stanu klinicznego pacjenta w czasie infekcji wirusowej, mimo obserwowanej początkowo poprawy<sup>(8,10)</sup>.

Trzeba jednak zaznaczyć, że są to jedynie wskazówki, a nie objawy jednoznacznie potwierdzające etiologię bakteryjną. Zapalenia o innej etiologii niż bakteryjna (np. wirusowe, alergiczne) również mogą wywoływać podobne objawy. Należy brać pod uwagę cały spójny obraz kliniczny, a nie pojedynczy, izolowany symptom (np. wydzielina z ucha). Dopiero kilka objawów sugerujących etiologię bakteryjną może nas upoważniać do rozpoznania infekcji o tym czynniku sprawczym i włączenia odpowiedniego leczenia. Jednocześnie rzadko istnieją wskazania do poszukiwania bakterii wywołującej objawy. Ponadto odpowiednie pobranie materiału do badań mikrobiologicznych często jest procedurą inwazyjną (jak w przypadku uzyskania aspiratu z zatok obocznych nosa, wymagającego wykorzystania metod endoskopowych i wykonania punkcji), zarezerwowaną dla pacjentów z powikłaniami infekcji. W pozostałych sytuacjach należy starać się diagnozować na podstawie wyżej wymienionych symptomów i leczyć empirycznie. Takie postępowanie powinno być podstawowym standardem w leczeniu ambulatoryjnym infekcji górnych dróg oddechowych wśród pediatrów i lekarzy rodzinnych.

## POSTĘPOWANIE

Infekcje o etiologii wirusowej najczęściej ustępują samoistnie w ciągu 10 dni. Antybiotykoterapii nie wymagają dzieci z zapaleniem ucha środkowego z towarzyszącym wysiękiem w jamie bębenkowej bez innych objawów ostrej infekcji (podanie antybiotyku przynosi u nich jedynie krótkotrwałą poprawę), jak również pacjenci prezentujący objawy podgłośniowego zapalenia krtani, które najczęściej jest wynikiem infekcji wirusowej, wymaga więc leczenia objawowego.

Wspomagająco zalecane są leki przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol, poza tym inhalacje z fizjologicznego roztworu soli NaCl lub hipertonicznej, toaleta jam nosa z użyciem fizjologicznego roztworu soli NaCl lub wody morskiej<sup>(11)</sup>. Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy zmniejszają

is usually based on the initial differential diagnosis, without the need to carry out a microbiological tests.

Based on the medical history, physical examination, and laboratory testing it is possible to suspect the bacterial aetiology of an infection, yet it is impossible to determine it conclusively without microbiological or serological confirmation. The following are the features that may point to bacterial character of the infection<sup>(8)</sup>:

- persistence of symptoms for at least 10 days without a significant improvement<sup>(9)</sup>;
- severe symptoms at the beginning of the disease, such as: high fever (39°C or higher), runny nose with purulent discharge, pain in the face, toothache, jaw pain<sup>(8,10)</sup>, earache, in otoscopic exam: eardrum membrane redness, low mobility of the eardrum, visible level of the liquid, purulent discharge from the ear;
- deterioration of a patients clinical state during the viral infection despite an initial improvement<sup>(8,10)</sup>.

However, the aforementioned are only clues, not the symptoms that would conclusively confirm that the aetiology is bacterial. Inflammations of a different aetiology than the bacterial one (e.g. viral, allergic) may have similar manifestations. Therefore, the whole and coherent clinical picture must be taken into account, not a particular, isolated symptom (e.g. discharge from the ear). Only having determined a set of symptoms suggesting that we are dealing with a bacterial aetiology can we conclusively diagnose infection with this causative factor and administer a proper treatment. At the same time it is rare to recommend looking for the bacteria responsible for the symptoms. In addition, a proper collection of material for microbiological testing is often an invasive procedure (as in the case of collecting the aspirate from paranasal sinuses, as it includes the use of endoscopic methods and puncture), reserved for the patients with complications as a result of the infection. In other cases, one must try to diagnose on the basis of the aforementioned symptoms and administer an empirical treatment. Such procedure should make the basic standard in ambulatory treatment of the upper respiratory tract infections to follow by paediatricians and family doctors.

## PROCEDURE

Viral aetiology infections normally disappear after 10 days. Children suffering from the middle ear inflammation accompanied with tympanic cavity effusion without other symptoms of an acute infection do need to be treated with antibiotics (when an antibiotic is administered, the improvement is short-lived). The same applies to patients presenting the symptoms of laryngotracheobronchitis which is in most cases the consequence of a viral infection, and as such it requires the symptomatic treatment.

In the adjunctive therapy, anti-inflammatory and anti-fever drugs as well as painkillers such as non-steroid anti-inflammatory drugs or paracetamol are recommended. In addition, sodium chloride physiological solution or hypertonic solution inhalation and nose rinsing with the use of sodium chloride

obrząk śluzówki nosa, ułatwiając drenaż zatok. Kontrowersje budzi podawanie leków przeciwhistaminowych, ze względu na wywoływanie nadmiernej suchości śluzówki nosa, co może zwiększyć dolegliwości pacjenta. Nie jest zalecane zwłaszcza podawanie leków przeciwhistaminowych I generacji (takich jak fenspiryd – Pulneo, Clemastinum), z uwagi na ich liczne działania niepożądane i małą skuteczność<sup>(8,9)</sup>. Dotychczas nie wykazano także jednoznacznych korzyści ze stosowania preparatów mukolitycznych<sup>(9)</sup>. W przypadku podejrzenia etiologii bakteryjnej należy wdrożyć odmiennie postępowanie.

### LECZENIE PRZYCZYNOWE INFЕКCJI BAKTERYJNYCH

Leczenie ostrej infekcji dróg oddechowych najczęściej prowadzi się ambulatoryjnie, a antybiotyk jest dobierany empirycznie<sup>(12–17)</sup>.

Wybór antybiotyku w leczeniu infekcji bakteryjnych jest podyktowany znajomością najczęstszych czynników etiologicznych oraz aktualnych badań epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii na antybiotyki na danym terenie. Niewątpliwie należy wziąć pod uwagę naturalny przebieg infekcji u pacjenta. W przypadku chorych z podejrzeniem infekcji bakteryjnej, której objawy są umiarkowane (temperatura ciała niższa niż 38,5°C, niewielki ból twarzy w zapaleniu zatok), można zastosować strategię czujnego wyczekiwania przez dwie doby i rozpocząć antybiotykoterapię, gdy objawy się nasilą<sup>(8,9)</sup>. Podobne postępowanie przyjmuje się u dzieci powyżej 6. miesiąca życia z ostrym zapaleniem ucha środkowego o umiarkowanym nasileniu objawów<sup>(18)</sup>.

W przeszłości lekiem pierwszego wyboru była amoksylicyna, ze względu na jej stosunkowo wąskie spektrum działania. Jednak wobec narastającej oporności drobnoustrojów wywołujących infekcje górnych dróg oddechowych obecnie rekomendowana jest amoksylicyna z kwasem klawulanowym, skuteczna wobec *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz *M. catarrhalis*, często opornych na samą amoksylicynę<sup>(8)</sup>. Standardowa dawka doustna dla osoby dorosłej to 500 mg/125 mg 3 razy dziennie lub 875 mg/125 mg 2 razy dziennie. Wyższe dawki (2 g 2 razy dziennie) są rekomendowane w rejonach, gdzie oporność pneumokoków na penicyliny przekracza 10%, oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju antybiotykooporności drobnoustrojów, takimi jak: wiek powyżej 65 lat, antybiotykoterapia w ciągu poprzedzającego miesiąca, hospitalizacja w ciągu poprzednich 5 dni, współistniejące niedobory odporności. U dzieci rekomendowane są dawki 80–90 mg/kg masy ciała na dobę. Z punktu widzenia praktyka wydaje się, że optymalna długość terapii antybiotykowej to 10 dni. Taki okres z jednej strony gwarantuje skuteczność leczenia i eradykację bakterii, z drugiej minimalizuje objawy uboczne terapii.

Amoksylicyna z kwasem klawulanowym może być ordynowana także u kobiet w ciąży (kategoria B według FDA), zaś w przypadku alergii na penicyliny rekomendowana jest azytromycyna<sup>(8)</sup>. Pacjenci z reakcją alergiczną typu I w wywiadzie

physiological solution or sea water are applied<sup>(11)</sup>. Glucocorticosteroids administered topically decrease the swelling of the nasal mucosa and facilitate the drainage of sinuses. Using antihistamine drugs raises controversies as they dry the nasal mucosa up, which may cause the patient to feel uncomfortably. Administration of first-generation antihistamines (such as fenspiride – Pulneo, Clemastinum) is not recommended, as they do not seem to be effective and their use may lead to adverse reaction<sup>(8,9)</sup>. Beneficial effect of mucolytic preparations has yet to be determined<sup>(9)</sup>. If an inflammation is suspected to have bacterial aetiology, a different procedure should be applied.

### CAUSATIVE THERAPY IN CASE OF BACTERIAL INFECTIONS

Acute upper respiratory tract infections are subject to – in most cases – ambulatory treatment, and the antibiotic is selected empirically<sup>(12–17)</sup>.

The decision to apply an antibiotic in the treatment of bacterial infections is a result of knowledge of the most common etiological factors and the most recent epidemiological studies on the sensitivity of bacteria to antibiotics on a given area. What is more, the natural course of the infection in the patient must be taken into account. In case of patients suspected of bacterial infection with moderate symptoms (body temperature lower than 38.5°C, little pain in the face as a result of sinusitis), a strategy of watchful waiting for two days prior to administration of antibiotics once the symptoms have become more severe may be used<sup>(8,9)</sup>. A similar procedure is applied to children older than 6 months with an acute inflammation of the middle ear with moderate severity of symptoms<sup>(18)</sup>.

Amoxicillin used to be the first-choice drug, given its relatively narrow spectrum of effects. However, given that the immunity of the germs responsible for infections of the upper respiratory tract has increased, amoxicillin is used together with clavulanic acid, and the combination proves efficient against *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis* which are often resistant to amoxicillin if used alone<sup>(8)</sup>. A standard oral dosage for an adult is 500 mg/125 mg 3 times a day or 875 mg/125 mg twice a day. Higher doses (2 g twice a day) are recommended on territories where the resistance of pneumococci to penicillins is higher than 10%, but also in patients with risk factors of development of the germs' resistance to antibiotics, namely the age above 65 years, being subjected to therapy with the use of antibiotics within the last month, being hospitalized within the last 5 days, concurrent immunodeficiency. A recommended dosage for children is 80–90 mg per kilogram of the body mass. From the point of view of a practitioner it seems that 10 days is an optimal period the therapy using antibiotics should last. On the one hand, such period guarantees the efficiency of the therapy and eradication of bacteria, on the other – it minimizes side effects of the treatment.

Amoxicillin together with clavulanic acid may be administered to pregnant women (cat. B according to FDA), yet in case of allergies to penicillins azithromycin is applied<sup>(8)</sup>.

po podaniu antybiotyku  $\beta$ -laktamowego powinni otrzymać lek z grupy makrolidów lub klindamycynę. Należy jednak podkreślić, że obecnie uczulenie na amoksycylinę albo amoksylicylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym występuje stosunkowo rzadko, zwłaszcza przy podawaniu doustnym. Większość tych reakcji jest łagodna i nie wymaga dodatkowego leczenia. Czas trwania terapii u dzieci i dorosłych powinien wynosić 5–7 dni. Dotychczas nie wykazano większej skuteczności dłuższej terapii (6–10 dni), która dodatkowo może nieść ze sobą większe ryzyko działań niepożądanych antybiotyku<sup>(19)</sup>. W jednym z badań u dzieci z bakteryjnym zapaleniem zatok potwierdzonym mikrobiologicznie wykazano eradykację drobnoustroju już w ciągu 72 godzin celowanej antybiotykoterapii<sup>(20–23)</sup> – jak widać, antybiotykoterapia obejmująca swoim spektrum czynnik etiologiczny jest skuteczna już przy krótkich kursach leczenia. Taki więc powinien być schemat podawania antybiotyków. Niepowodzenie leczenia może wskazywać na antybiotykoooporność patogenu, nieprawidłowe dawki leku lub zbyt długie odstępy pomiędzy nimi, nieodpowiednie spektrum działania i aktywność przeciwbakteryjną leku w miejscu zakażenia, zmniejszone wchłanianie albo zwiększony metabolizm leku, wtórne zakażenie innym (opornym) patogenem, wady anatomiczne bądź nieinfekcyjną etiologię dolegliwości<sup>(24)</sup>. W takich sytuacjach należy pobrać materiał do badań mikrobiologicznych oraz zwiększyć dawkę antybiotyku lub zastosować leczenie skorygowane: cefalosporyną II lub III generacji, a w przypadku pacjentów wymagających hospitalizacji – rozpocząć dożylną antybiotykoterapię tymi preparatami. Jeśli mimo takiego postępowania nie obserwuje się poprawy klinicznej w ciągu 48 godzin, wskazane jest rozszerzenie diagnostyki, np. o wykonanie badania tomografii komputerowej w zapaleniu zatok obocznych nosa w celu wykluczenia ropnych powikłań pod postacią zapalenia tkanek miękkich oczodołu lub ropnia wewnątrzczaszkowego. Jednocześnie trzeba bardzo mocno podkreślić, że według wielu szeroko zakrojonych badań najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest *non-compliance*, czyli nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Brak poprawy najczęściej wynika z nieregularnego zażywania leku, złego dawkowania przez pacjenta, nieprawidłowej drogi podania, wcześniejszego zakończenia leczenia lub, w skrajnych przypadkach, niewykupienia leku i nieprzyjmowania go. To wszystko powoduje, że na lekarzu ciąży obowiązek dokładnego kontrolowania pacjentów i przekonywania ich do leczenia. Nieleczenie infekcji bakteryjnej może doprowadzić do wielu bardzo poważnych komplikacji. Skoro skuteczna antybiotykoterapia jest podstawą sukcesu w leczeniu tych infekcji, należy zastanowić się, jaki powinien być idealny antybiotyk.

### CECHY IDEALNEGO ANTYBIOTYKU W INFEKcjACH GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Odpowiedni wybór antybiotyku często przysparza wielu trudności. W doborze leku trzeba brać pod uwagę rodzaj

Patients with type I allergic reaction in their medical history, following administration of  $\beta$ -lactam should be administered macrolides group drug or clindamycin. However, nowadays allergy to amoxicillin combined with clavulanic acid occurs rarely, especially when they are administered orally. The majority of such reactions are mild and do not require any treatment.

The therapy, both for children and adults, should take 5–7 days. Nobody has shown that a longer therapy (6–10 days) produces better effects. And a longer therapy is related to a greater risk of appearance of adverse reactions of the antibiotic<sup>(19)</sup>. In one of the studies that included children with a bacterial sinusitis confirmed through microbiological examination, bacteria was eradicated within 72 hours of the target therapy<sup>(20–23)</sup> – thus, therapy employing antibiotics and taking into account the etiological factor is efficient even in case of shorter courses of treatment. And the procedure of administration of antibiotics should follow the scheme.

The reasons behind a possible failure of the treatment may be as follows: resistance of pathogen to antibiotics, improper doses of the drug or too short periods between consecutive doses, improper spectrum of effects or antibacterial activity of the drug in the focus of the infection, decreased absorption or increased metabolism of the drug, secondary infection with a different (resistant) pathogen, anatomic defects or a non-infectious aetiology of the disease<sup>(24)</sup>. In such cases material for microbiological examination must be collected and the dosage of the antibiotic must be increased or a corrected therapy using generation II or III cephalosporin must be introduced, and in case of patients requiring hospitalisation it is necessary to commence an intravenous therapy with the use of these antibiotic preparations. However, if the aforementioned procedure does not lead to improvement of the clinical state within 48 hours, it is recommended for example to carry out CT exam in case of paranasal sinusitis in order to exclude purulent complications in the form of eye socket soft tissue inflammation or intracranial abscess. It must be highlighted that according to comprehensive studies, non-compliance – failure of patients to follow the physician's instructions – is the most common reason of failure of the therapy. Taking the drug irregularly, not respecting dosage instructions, administering the drug improperly, finishing the treatment too early, or even not taking the drug are all reasons behind the lack of improvement. For this reason, the obligation to control patients and persuade them into undergoing the treatment lies with physicians. Failure to treat a bacterial infection may lead to various and severe complications.

If an efficient therapy using antibiotics is the key to success in treating infections, it is worth to consider the features of a perfect antibiotic.

### FEATURES OF A PERFECT ANTIBIOTIC FOR THE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

It is not easy to select the best antibiotic for a given infection. When selecting the drug, one must take into account

objawów i narząd lub narządy zajęte chorobą, aktualną sytuację epidemiologiczną, wiek pacjenta, choroby współistniejące. Pewnym ułatwieniem może okazać się analiza cech, jakie powinien mieć dobrze dobrany lek.

1. Ważna jest znajomość **spektrum jego działania** przeciwbakteryjnego – rekomendowane są antybiotyki o zakresie terapeutycznym obejmującym potencjalne czynniki etiologiczne. Rozpoczynanie leczenia od antybiotyków o bardzo szerokim spektrum działania wskazuje na niepewność leczącego i nieznaną sytuację epidemiologiczną, a także sprzyja narastaniu lekooporności bakterii i podnosi koszt terapii.
2. Nie ulega wątpliwości, że antybiotyk powinien być **skuteczny**, czego miarą jest przede wszystkim poprawa stanu zdrowia pacjenta (efekt kliniczny), normalizacja wskaźników biochemicznych stanu zapalnego (leukocytoza, stężenie CRP, prokalcytoniny, parametry krzepnięcia) oraz eliminacja patogenu z ogniska zakażenia, co może być potwierdzone badaniem mikrobiologicznym<sup>(24)</sup>. Brak eradykacji patogenu może prowadzić do selekcji mutantów opornych i ich rozprzestrzeniania się w środowisku, nawrotu choroby oraz nosicielstwa komórek lekoopornych<sup>(25)</sup>.
3. Dużą wagę należy przywiązywać do **bezpieczeństwa** antybiotyku, częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych, przeciwwskazań do jego stosowania oraz interakcji z innymi lekami<sup>(24)</sup>. Bezpieczny antybiotyk nie może powodować poważnych zagrożeń dla pacjenta, a jeśli takie występują, nie mogą być większe niż te, które są związane z samym zakażeniem<sup>(3)</sup>. Skuteczność antybiotyku zależy od jego toksyczności w stosunku do drobnoustroju chorobotwórczego i jej braku w stosunku do komórek gospodarza. Idealny lek powinien oddziaływać z takimi elementami strukturalnymi i funkcjonalnymi patogenów, jakich nie posiadają komórki ustroju pacjenta. Bardzo bliskie spełnienia tego założenia są antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów, które hamują syntezę ściany komórkowej bakterii niewystępującej w organizmie ludzkim<sup>(24)</sup>. Toksyczność leku jest tym większa, im większą zdolność do kumulacji w komórkach i tkankach pacjenta ma dany preparat. Przemiany metaboliczne antybiotyku mogą prowadzić do powstania bardziej toksycznych związków niż sam lek, co implikuje konieczność oznaczania jego stężenia we krwi w celu uniknięcia objawów zatrucia oraz monitorowania wskaźników uszkodzenia wątroby, nerek lub szpiku kostnego. Konieczność przestrzegania powyższych procedur znacznie utrudnia prowadzenie leczenia<sup>(25)</sup>.
4. **Biodostępność** leku (warunkująca możliwość mieszania z posiłkiem u małych dzieci), dobry smak (także ważny w przypadku dzieci).
5. Bardzo istotna jest dostępność leku w **różnych postaciach**. Zawiesiny są pożądane w leczeniu dzieci, formy dożylnie u pacjentów z ciężkimi objawami wymagających hospitalizacji. Dostępność formy parenteralnej umożliwia terapię sekwencyjną (początkowo podaje się lek pozajelitowo, a po uzyskaniu poprawy klinicznej można

the type of symptoms and the infected organ(s), the existing epidemiological situation, patient's age and concurrent diseases. The analysis of features a perfect drug should present may come in handy.

1. It is important to know its **spectrum of its antibacterial effect** – antibiotics with a therapeutic scope that includes possible etiological factors are recommended. If the treatment is started with antibiotics having a broad scope of effect, this means that the physician is not convinced and does not know the epidemiological situation. This also favours the bacteria's resistance to drugs and increases the cost of treatment.
2. Doubtless, an antibiotic must be **efficient**. Its efficiency is marked by the improvement of the patient's health (clinical effect), normalisation of biochemical indicators of the inflammation (leukocytosis, CRP, procalcitonin, blood coagulation parameters), and elimination of pathogen from the focus of the inflammation which may be confirmed through a microbiological examination<sup>(24)</sup>. If pathogen is not eradicated, this may lead to selection of resistant mutants and their spreading to the environment, relapse of the disease and carrier state of drug-resistant cells<sup>(25)</sup>.
3. **Safety** of the antibiotic is an important feature. Also the frequency and severity of adverse effects, contraindications relative to the use, and interactions with other drugs must be taken into account<sup>(24)</sup>. A safe antibiotic must not jeopardize a patient's life, and if there are some threats to their health, they must not exceed those related to the infection itself<sup>(3)</sup>. The efficiency of an antibiotic depends on its toxicity towards pathogenic bacteria and the lack of toxicity towards the cells of the host. A perfect drug must have an effect on those structural and functional elements of pathogens that are not present in the host's cells.  $\beta$ -lactam group antibiotics that inhibit the synthesis of the cell wall of bacteria that is not present in the human body closely meet these criteria<sup>(24)</sup>. The better the capability of a given preparation to cumulate in the cells and tissues of the patient, the higher its toxicity. Metabolic changes of an antibiotic may lead to creation of more toxic compounds than the drug itself, which points to the necessity to mark its level in the blood in order to avoid poisoning as well as the necessity to monitor liver and marrow damage indicators. The necessity to follow the above procedures does not make the treatment easier<sup>(25)</sup>.
4. **Bioavailability** of the drug (that conditions the possibility to administer the drug with food – which is important in case of small children), good taste (also an important feature for children).
5. The drug should be available in **many forms**. Suspensions are perfect for children, intravenous forms – for patients with severe symptoms who must be hospitalized. The availability of a parenteral form makes it possible to use a sequential therapy (at the beginning the drug is administered parenterally and once a clinical

przejsć na formę doustną), najbezpieczniejszą w przypadku leków o niskiej biodostępności<sup>(25)</sup>. Doustna forma antybiotyku stosowanego w leczeniu górnych dróg oddechowych powinna być również skuteczna jak parenteralna<sup>(3)</sup>.

6. Łatwo do zapamiętania i zastosowania **praktyczny i prosty schemat** dawkowania warunkuje dobrą współpracę z pacjentem (wspomniany już *compliance*). Leki, które muszą być podawane wielokrotnie w ciągu dnia, mogą być przyjmowane niezgodnie z zaleceniami lekarza.
7. Pacjenci oraz lekarze powinni brać pod uwagę także **koszty** leczenia, na które oprócz ceny antybiotyku wpływają też inne czynniki. Optymalny koszt terapii definiuje się jako wyleczenie zakażenia przy poniesieniu jak najmniejszych kosztów bezpośrednich i pośrednich, co niekoniecznie jest równoznaczne ze stosowaniem tanich leków. Wiadomo, że czasami terapia droższym lekiem daje lepsze efekty i prowadzi do mniejszej liczby powikłań, dlatego sumarycznie może być tańsza od stosowania leku w niższej cenie<sup>(3)</sup>.

Wydaje się, że na obecnym poziomie wiedzy powyższe wymagania w dużym stopniu spełnia amoksylicyna z kwasem klawulanowym, stosowana w standardowej dawce przez 10 dni. Wielu badaczy uważa, że lek ten może stanowić odpowiednią alternatywę dla samej amoksyliny, powszechnie zalecanej jako lek I rzutu w infekcjach górnych dróg oddechowych. Zwłaszcza w zakażeniach o mnogiej lokalizacji rozpoczęcie terapii empirycznej od leku złożonego może przynieść dobre efekty. Takie postępowanie może znacznie przyspieszyć wyzdrowienie i zmniejszyć globalnie koszt leczenia. Stosowanie tego preparatu jest także alternatywną metodą leczenia anginy paciorkowcowej (lekiem pierwszego wyboru jest penicylina V, podawana przez 10 dni, lub benzatynowa penicylina G, w jednej dawce parenteralnej), ze względu na odpowiedni smak i większe prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń przez pacjenta<sup>(26)</sup>.

### ZASADY RACJONALNEJ ANTYBIOTYKOTERAPII

Lekarz, mając do dyspozycji skuteczny antybiotyk, którego charakterystyka pozwala na dobrą współpracę z pacjentem, i znając doniesienia naukowe o narastającej antybiooporności drobnoustrojów, zawsze powinien rozważyć zasadność zastosowania leku. Najważniejszą zasadą racjonalnej antybiotykoterapii jest stosowanie antybiotyków jedynie w zakażeniach bakteryjnych, zaś najistotniejszym celem – eradykacja bakterii z miejsca zakażenia<sup>(3)</sup>. Realizacja zasad racjonalnej antybiotykoterapii skutkuje poprawą jakości opieki medycznej i stanu zdrowia publicznego oraz zmniejszeniem ryzyka rozwoju oporności drobnoustrojów chorobotwórczych. Jej pozytywnym „skutkiem ubocznym” jest obniżenie kosztów leczenia.

Przed rozpoczęciem terapii należy odpowiedzieć na pytania: „Czy podać antybiotyk?” oraz: „Jaki lek wybrać?”. Odpowiedź zależy od znajomości etiologii i przebiegu

improvement is noticed, oral administration may be introduced), which is the most safe form in case of drugs with a low bioavailability<sup>(25)</sup>. Oral form of antibiotic used in the treatment of the upper respiratory tract infections should be as efficient as the parenteral one<sup>(3)</sup>.

6. The scheme of dosage should be uncomplicated and easy to remember. Also it should be **practical and easy** as it is the condition of a successful cooperation of the physician with the patients (the aforementioned compliance) – there is a risk that drugs that must be administered many times a day, will be taken not in line with the physician's instructions.
7. Patients and physicians should also take **costs of treatment** into account. The price of the antibiotic is just one of many elements. An optimal cost of therapy is defined as eliminating the infection by bearing the lowest direct and indirect costs possible. This does not mean using the cheapest drugs. Therapy with the use of a more expensive drug may bring better effects and cause less complications, therefore, in total, such therapy is cheaper than the one where a low-cost drug is used<sup>(3)</sup>.

It seems that on the current level of knowledge the aforementioned requirements are more or less met by amoxicillin with clavulanic acid used in standard doses for 10 days. Many researchers believe that this drug may be a good alternative to amoxicillin used alone which is often a first-choice drug for infections of the upper respiratory tract. Starting an empirical therapy with a compound drug may prove efficient particularly in case of multiple localisation infections. Such procedure may restore health faster and decrease the overall cost of treatment. Using such preparation is also an alternative way to treat streptococcal tonsillitis (here penicillin V administered for 10 days or penicillin benzathine G in one parenteral dose are the first-choice drugs), given its taste and a greater possibility that the physician's instructions will be followed<sup>(26)</sup>.

### RULES OF A WELL-BALANCED THERAPY USING DRUGS

A physician, disposing of an efficient antibiotic whose characteristics enable a successful cooperation with the patient and knowing literary works regarding the increase in the germs' resistance to antibiotics, should always consider the justifiability to use the drug. The main rule of a well-balanced therapy using antibiotics is to use antibiotics only in case of bacterial infections, and the most important thing is to eradicate bacteria from the focus of the infection<sup>(3)</sup>. The implementation of the rules of a well-balanced therapy using antibiotics results in the improvement of the level of the medical care and public health as well as in the decrease of the risk that pathogenic germs will become more resistant. Lower costs of treatment or its positive “side effects.” Prior to commencing the therapy, the following questions must be answered: “Should I administer the drug?” and “Which drug?”. The answer depends on: the knowledge of

najczęstszych schorzeń, oceny częstości występowania określonych patogenów w środowisku chorego i ich wrażliwości na antybiotyki, wieku pacjenta i chorób współistniejących, ciężkości zakażenia, wyników badań dodatkowych (w tym określających wydolność nerek i wątroby), możliwości przyjmowania leków doustnie, występowania uczulenia na antybiotyki w wywiadzie oraz uprzednio stosowanych antybiotyków. Szczególnie ważne są informacje epidemiologiczne – w przypadku leczenia otwartego są to publikacje i rekomendacje opracowane przez zespoły ekspertów, zaś w warunkach szpitalnych należy znać sytuację epidemiologiczną szpitala lub oddziału<sup>(25)</sup>.

Trzeba wystrzegać się podawania zbyt niskich dawek leków w obawie przed działaniami niepożądanymi (co często zdarza się w przypadku leczenia dzieci) lub skracania czasu terapii, co skutkuje nieskutecznością leczenia i utrzymywaniem się niskich stężeń antybiotyku oraz zwiększa ryzyko selekcji szczepów opornych.

Nieprowadzenia w stosowaniu zasad racjonalnej antybiotykoterapii mogą wynikać z niewystarczającej wiedzy lekarza, nadmiaru wiadomości (wzajemnie wykluczające się doniesienia) lub z presji wywieranej przez pacjentów bądź ich opiekunów. W jednym z badań wykazano, że około 50% rodziców zgłaszających się z dziećmi z objawami infekcji górnych dróg oddechowych do lekarza oczekuje otrzymania recepty na antybiotyk, a około 30% lekarzy spełnia tę prośbę – niestety, często łatwiej jest przepisać receptę niż wytłumaczyć pacjentowi, że antybiotyk w danej sytuacji nie jest wskazany<sup>(27)</sup>. W kilku badaniach dowiedziono, iż przepisanie pacjentowi recepty na antybiotyk i jednocześnie wytłumaczenie, że należy rozpocząć kurację jedynie w przypadku nasilenia się objawów, przyczyniło się do zmniejszenia zużycia antybiotyków<sup>(28,29)</sup>.

## PODSUMOWANIE – TAKE-HOME MESSAGE

Infekcje górnych dróg oddechowych (nierzadko z mnogą lokalizacją) są częstym problemem, zwłaszcza w gabinecie lekarza rodzinnego.

Pierwszym postępowaniem powinny być: szczegółowa analiza wywiadu, dokładne badanie przedmiotowe pacjenta i ustalenie prawdopodobnej etiologii infekcji.

W przypadku zakażenia wirusowego (najczęstszego) wskazane i wystarczające jest leczenie objawowe.

W razie podejrzenia etiologii bakteryjnej (charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe, ewentualne badania laboratoryjne) nie jest wskazane potwierdzanie bakteriologiczne, ale należy wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną.

Wydaje się, że obecnie lekarze dysponują antybiotykami, które pod względem skuteczności i bezpieczeństwa są lekami niemal idealnymi.

W przypadku wystąpienia powikłań lub niepowodzenia terapii powinno się ustalić dokładną etiologię (badanie bakteriologiczne, wirusologiczne, mykologiczne) i rozważyć leczenie w warunkach szpitalnych.

the aetiology and the course of the most frequent diseases, the evaluation of the frequency of appearance of particular pathogens in the patient's environment and their sensitivity to antibiotics, the patient's age and concurrent diseases, the severity of the infection, the results of additional examinations (including those determining renal function and functioning of the liver), the possibility to administer drugs orally, the appearance of allergic reactions to antibiotics in the medical history and to drugs used before. Epidemiological information is perhaps most crucial – in case of outpatient health care these are papers and recommendations prepared by teams of experts, but in hospitals the epidemiological situation of the hospital or a ward must be recognized<sup>(25)</sup>.

One should avoid the administration of too small doses for fear of adverse effects (which happens often in case of treatment of children) or shortening the time of the therapy, which makes it inefficient and causes small concentrations of the antibiotic to persist, which then increases the risk of selection of resistant strains.

Failures to follow the rules of a well-balanced therapy using antibiotics may result from an insufficient level of a physician's knowledge, excessive flow of information (opposite information) or pressure exerted by the patients or their guardians. One of the studies has shown that about 50% of parents coming to the physicians with children manifesting the symptoms of the upper respiratory tract infection expect to be given a prescription for an antibiotic, and about 30% of physicians comply with the request – unfortunately, sometimes it is easier to write a prescription than to explain to the patient that antibiotic in a given situation is not a good choice<sup>(27)</sup>. A couple of studies have shown that handing over a prescription to a patient and explaining to them at the same time that the therapy must be introduced only if the symptoms become more severe, has contributed to a decrease in antibiotics consumption<sup>(28,29)</sup>.

## TAKE-HOME MESSAGE

The upper respiratory tract infections (often with multiple locations) are a frequent problem, especially at the first care physician's office.

The first steps to take should be as follows: a detailed analysis of the medical history, a thorough physical examination of the patient and determination of the possible aetiology of the infection.

In case of a viral infection (the most frequent one), symptomatic treatment is recommended and sufficient.

If the infection is suspected to have a bacterial aetiology (characteristic signs and symptoms, potential laboratory examination), bacteriological confirmation is not recommended, but instead the empirical therapy using antibiotics must be implemented.

It seems that nowadays physician dispose of antibiotics that seem to be perfect in terms of their efficiency and safety.

In case of complications or failure of the therapy the exact aetiology should be determined (bacteriological, virological,



Przestrzeganie takiego schematu postępowania może przyczynić się do szybszej i skuteczniejszej terapii infekcji górnych dróg oddechowych, zmniejszenia powikłań oraz, co obecnie jest również ważne, redukcji kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia choroby.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo/References

- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA *et al.*; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngic Allergy; American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinologic Society: Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131 (Suppl.): S1–S62.
- Thomas M, Yawn BP, Price D *et al.*; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group: EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on The Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 – a summary. *Prim Care Respir J* 2008; 17: 79–89.
- Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010, NPOA 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention: Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2009. Available from: [www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_249.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_249.pdf).
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113: 1451–1465.
- University of Michigan Health System: Guidelines for Clinical Care: Otitis Media. Available from: [www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/om/OM.pdf](http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/om/OM.pdf).
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr *et al.*; Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35: 113–125.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I *et al.*; Infectious Diseases Society of America: IDSA clinical practice guidelines for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112.
- Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N *et al.*: Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (Suppl.): S1–S31.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE *et al.*; American Academy of Family Physicians; Infectious Diseases Society of America; Centers for Disease Control; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 490–494.
- Kassel JC, King D, Spurling GK: Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006821.
- de Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J *et al.*: Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 632–637.
- Ahovuuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N *et al.*: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000243.
- de Bock GH, Dekker FW, Stolk J *et al.*: Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 881–890.
- Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP *et al.*: Fluoroquinolones compared with  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 178: 845–854.
- Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME *et al.*: Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 2001; 286: 1849–1856.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD *et al.*: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130 (Suppl.): 1–45.
- California Medical Association Foundation: Alliance Working for Antibiotic Resistance Education (AWARE) – Clinical Practice Guidelines. Available from: [www.aware.md/clinical/clinical\\_guide.asp](http://www.aware.md/clinical/clinical_guide.asp).
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP *et al.*: Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 161–171.
- Wald ER, 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.
- Ariza H, Rojas R, Johnson P *et al.*: Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2006; 6: 8.
- Anon JB, 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* 2007; 57: 105–107.
- Ambrose PG, Anon JB, Owen JS *et al.*: Use of pharmacodynamic end points in the evaluation of gatifloxacin for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1513–1520.
- Choroszy-Król I, Kurpas D, Meszaros J *et al.*: Antybiotykoterapia w praktyce lekarza rodzinnego. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2002.
- Dzierżanowska D: Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2009.
- Casey JR, Pichichero ME: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
- Hamm RM, Hicks RJ, Bembem DA: Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract* 1996; 43: 56–62.
- Dowell J, Pitkethly M, Bain J *et al.*: A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 200–205.
- Arroll B, Kenealy T, Kerse N: Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 871–877. Erratum in: *Br J Gen Pract* 2004; 54: 138.