

# Akutne respiratorne infekcije gornjeg dišnog sustava u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine

---

Ramljak, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:683862>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-23**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Ramljak**

**AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE GORNJIH DIŠNIH PUTEVA U  
SVAKODNEVNOM RADU LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2018./2019.**

**Mentor:**

**doc.dr.sc. Marion Tomičić, dr.med**

**Split, rujna 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Ramljak**

**AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE GORNJIH DIŠNIH PUTEVA U  
SVAKODNEVNOM RADU LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2018./2019.**

**Mentor:**

**doc.dr.sc. Marion Tomičić, dr.med**

**Split, rujna 2019.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Bolesti dišnog sustava.....	2
1.2. Akutne respiratorne infekcije gornjih dišnih puteva .....	2
1.3. Akutni nazofaringitis .....	4
1.4. Akutna upala sinusa .....	5
1.5. Akutna upala ždrijela i tonzila .....	6
1.6. Akutna upala srednjeg uha.....	7
1.7. Preporuke za liječenje ARI gornjih dišnih puteva .....	9
1.7.1. NICE smjernice za liječenje akutnih infekcija dišnog sustava .....	9
1.7.2. IDSA smjernice za liječenje akutnog sinusitisa i faringitisa.....	11
1.7.3. ISKRA smjernice za grlobolju .....	13
1.8. Važnost racionalnog propisivanja antibiotika .....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	16
3. MATERIJALI I METODE .....	18
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČAK .....	34
7. SAŽETAK.....	36
8. SUMMARY .....	38
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	46

## ZAHVALE

*Hvala mojoj obitelji na bezgraničnoj ljubavi i potpori tijekom cijelog života, a posebno tijekom mog školovanja. Vama pripisujem svaki svoj uspjeh.*

*Hvala mojim prijateljicama i prijateljima koji su me voljeli i razumjeli u najboljim i najgorim danima i sa mnom dijelili ovaj Put.*

*Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Marion Tomičić na strpljenju, vodstvu i stručnoj pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

## **POPIS KRATICA**

AOM – akutni otitis media

ARI – akutne respiratorne infekcije

BHS-A – beta hemolitički streptokok grupe A

CRP – C reaktivni protein

DKS – diferencijalna krvna slika

IDSA – Infectious Diseases Society of America

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

KKS – kompletna krvna slika

LOM – liječnici obiteljske medicine

MKB-10 – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OME – otitis media s efuzijom

## **1. UVOD**

## **1.1. Bolesti dišnog sustava**

Dišni je sustav u stalnoj komunikaciji s vanjskim okolišem pa ne čudi da su bolesti dišnog sustava među najčešćima u populaciji te su jedan od glavnih razloga posjeta u ordinacijama obiteljske medicine. Od akutnih respiratornih infekcija (ARI) odrastao čovjek u prosjeku oboli tri do pet puta godišnje, a djeca i do deset puta (1). U 2017. godini zabilježeni broj posjeta ordinacijama obiteljske medicine u Hrvatskoj iznosio je 37 324 960, a bolesti dišnog sustava činile su 15% ukupnog broja svih utvrđenih bolesti i stanja (2). Procijenjena godišnja potrošnja za ARI gornjih dišnih puteva doseže 22 milijarde dolara, a uzrok su i čestog izbivanja s posla u odraslih i izostanaka iz škole u djece pa predstavljaju velik socioekonomski teret (3).

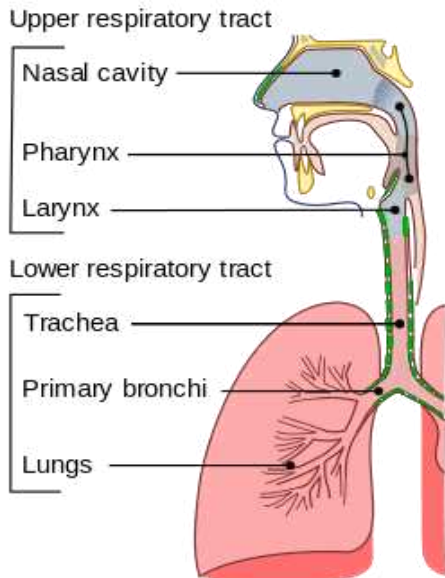
Uzročnici ARI lako se prenose kapljičnim putem, aerosolom ili dodirrom (4). Do sada je poznato više od 500 antigenski različitih tipova i podtipova mikroorganizama koji uzrokuju respiratorne infekcije. Među njima su najbrojniji i najzastupljeniji respiratorni virusi koji su odgovorni za više od 85% ARI. Naše su mogućnosti u liječenju i sprječavanju respiratornih infekcija skromne budući da ne postoje sigurni specifični antivirusni lijekovi, a antibiotici djeluju samo na bakterije (5). Unatoč tome, ARI su najčešći razlog propisivanja antibiotika pa se procjenjuje da je polovica propisanih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bila nepotrebna (6).

## **1.2. Akutne respiratorne infekcije gornjih dišnih puteva**

Gornji dišni sustav anatomske čine usna i nosna šupljina te ždrijelo, a funkcionalno im možemo pridružiti i grkljan i dušnik (7) (Slika 1).

Infekcije gornjih dišnih puteva uključuju upalu sluznice nosa, ždrijela, grkljana i dušnika te njihove komplikacije, upalu srednjeg uha i sinusa. Najčešće su blage kataralne infekcije gornjeg dijela dišnih puteva poput obične prehlade i febrilnog respiratornog katra uzrokovane virusima, dok su otitis i sinusitis posljedica bakterijske superinfekcije (1). ARI gornjih dišnih puteva uglavnom su kratkotrajne, samoizlječive i s vrlo dobrom prognozom. Dijagnoza se obično postavlja samo na temelju kliničke slike i epidemioloških podataka, svrstavajući bolest u neki klinički sindrom (1).





**Slika 1.** Anatomija dišnog sustava. Preuzeto sa: <https://bs.wikipedia.org/wiki/Prehlada>

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB – 10) akutne respiratorne infekcije gornjih dišnih puteva označene su šiframa bolesti J00-J06 te H65-H67 i to:

- J00 – akutni nazofaringitis (obična prehlada)
- J01 – akutna upala sinusa
- J02 – akutna upala ždrijela
- J03 – akutna upala tonzila
- J04 – akutna upala grkljana i dušnika
- J06 – akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija
- H65 – akutna serozna upala srednjeg uha
- H66 – supurativna i nespecificirana upala srednjeg uha
- H67 – upala srednjeg uha u bolestima svrstanim drugamo

### 1.3. Akutni nazofaringitis

Akutni nazofaringitis ili obična prehlada jedna je od najčešćih bolesti gornjeg dišnog sustava. To je akutna blaga upala gornjih dišnih puteva virusne etiologije. Pojavljuje se sezonski, u rano proljeće i jesen, sukladno pojavi rinovirusa koji su najzaslužniji za nastanak bolesti. Procjenjuje se da godišnje rinovirusi uzrokuju 30 – 50% svih slučajeva bolesti. Slijede ih koronavirusi, virus influenza, respiratorni sincicijski virus, adenovirusi i enterovirusi. Simptomi su rezultat djelovanja virusa na respiratornu sluznicu, a pojavljuju se unutar inkubacijskog perioda od 1 – 3 dana i obično traju 7 – 10 dana, rijetko i do tri tjedna. Simptomi uključuju grlobolju, kongestiju nosa, kihanje i kašalj (8,9).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Diferencijalno-dijagnostički kod obične prehlade najčešće govorimo o alergijskom rinitisu, influenci ili streptokoknoj angini. Predominantni simptomi alergijskog rinitisa jesu rinoreja ili kongestija nosa, ali ćemo rijetko kad naći grlobolju koja je česta kod nazofaringitisa. Kod infekcije virusom influenza uz simptome prehlade često postoji i mialgija, artralgija, povišenje tjelesne temperature, glavobolja i općenito, lošije stanje bolesnika nego kad je riječ o običnoj prehladi (9). Uz streptokokni tonzilofaringitis ne nalazimo prisutnost katra ili kašlja, postoji subfebrilitet i povećanje prednjih limfnih čvorova vrata (10).

Iako je obična prehlada samoograničavajuća bolest kratkog trajanja, ponekad je moguća bakterijska superinfekcija koja može komplicirati tijekom bolesti. Suprotno uvriježenom mišljenju, promjene u boji i konzistenciji nazalnog sekreta nisu povezane s promjenom nazofaringealne bakterijske flore i ne smatraju se uvijek indikatorom istovremene bakterijske infekcije nosne sluznice (8). Komplikacije poput akutne upale srednjeg uha ili sinusa česte su, osobito u dječjoj populaciji. Akutni otitis media javlja se u više od trećine slučajeva virusne upale gornjih dišnih puteva u djece (11). Studije su pokazale i povezanost virusne infekcije gornjeg dišnog sustava sa egzacerbacijom astme, podjednako u djece i u odraslih (8).

Akutni nazofaringitis liječi se simptomatski. Terapija se bazira na uporabi dekonjestiva poput fenilefrina, nesteroidnih antireumatika (NSAR) i analgetika koji osim na nazalnu kongestiju djeluju i na eventualnu vrućicu, rinoreju i kihanje (12). Kao antitusici koriste se preparati difenhidramina i antihistaminici. Svi navedeni lijekovi pokazuju slabu ili umjerenu učinkovitost u liječenju obične prehlade (13).

#### 1.4. Akutna upala sinusa

Od akutne upale sinusa godišnje u SAD-u oboli više od 30 milijuna ljudi (14). Prema novijim smjernicama sinusitis, odnosno, rinosinusitis definira se kao akutna upala sluznice nosa i paranazalnih šupljina karakterizirana s barem dva od navedenih simptoma: nosna začepljenost/kongestija, prednja nazalna hipersekrecija ili postnazalno slijevanje niz ždrijelo, bol, punoća ili pritisak u području lica te hiposmija ili anosmija (14 – 16). Prema trajanju simptoma klasificira se kao akutni (simptomi traju do 4 tjedna), subakutni (simptomi traju od 4 tjedna do 3 mjeseca) ili kronični rinosinusitis (traje duže od 3 mjeseca) (15).

Sinusitis može biti virusne, bakterijske ili gljivične etiologije ili alergijske naravi. Najčešće nastaje kao posljedica virusne upale gornjih dišnih puteva koja je podloga za sekundarno naseljavanje bakterijskih uzročnika. Iako do 90% bolesnika s virusnom ARI gornjeg dišnog sustava ima i prateći virusni sinusitis, tek ih oko 2% progredira u akutni bakterijski sinusitis. Najčešći su bakterijski uzročnici *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus* (14). Simptomi koji ukazuju na bakterijski sinusitis uključuju povećanje inteziteta boli u području lica i lateralizaciju boli uz gnojni nosni iscjedak. Anamnestički doznajemo o naglom pogoršanju stanja bolesnika nakon perioda lakše bolesti (15).

Dijagnozu akutnog sinusitisa možemo postaviti ukoliko simptomi bolesti perzistiraju barem 10 dana ili ako je došlo do ponovnog pogoršanja stanja unutar 10 dana od inicijalnog poboljšanja. To je tzv. „dvostruki obrazac“ pojave bolesti karakterističan za sinusitis. Klinička je slika, prema modernim smjernicama, dovoljna za postavljanje dijagnoze. Ipak, u nekim se slučajevima može nadopuniti prednjom ili stražnjom rinoskopijom ili endoskopijom (16). Dodatna se radiološka obrada poput CT-a ili MR-a paranazalnih sinusa ne preporuča, osim u slučaju mogućih komplikacija. Ozbiljne, ali na sreću rijetke komplikacije uključuju meningitis, apsces mozga te apsces i celulitis orbite (17).

Terapija se virusnog sinusitisa bazira na otklanjanju simptoma. Preporuča se uporaba dekongestiva, antihistaminika, topičkih nazalnih kortikosteroida, analgetika, protuupalnih lijekova i mukolitika. Studije navode dva oblika liječenja akutnog bakterijskog sinusitisa. Jedan je od njih tzv. aktivno praćenje kod kojeg se antibiotska terapija propisuje tek kad u roku od 7 dana od početka bolesti nije došlo do poboljšanja stanja bolesnika ili se stanje pogoršalo u bilo kojem trenutku praćenja. Antibiotska terapija uključuje antibiotike iz skupine  $\beta$ -laktama, obično u trajanju od 5 – 10 dana. U otprilike 85% slučajeva dolazi do rezolucije simptoma unutar 7 – 15 dana i bez primjene antibiotika. Usprkos tome, za oko 90% bolesnika s

dijagnozom akutne upale sinusa propiše se antibiotik (14). U slučajevima kad medikamentozna terapija zakaže, a osobito ukoliko dođe do komplikacija, moguća je i kirurška intervencija.

### **1.5. Akutna upala ždrijela i tonzila**

Grlobolja je vrlo čest simptom zbog kojeg se bolesnici javljaju liječniku. Prema istraživanju provedenom 2016. godine u Splitu dijagnoze akutne upale ždrijela i akutne upale tonzila činile su 43% svih utvrđenih ARI (6).

Akutni faringitis i tonzilitis definiraju se kao upala ždrijela ili tonzila, a često se pojavljuju kao jedna bolest, odnosno tonzilofaringitis. Može biti uzrokovan virusima, bakterijama ili gljivicama ili pak biti neinfektivne geneze, primjerice zbog djelovanja iritansa, pušenja (18), kao posljedica pročišćavanja grla kašljem ili udisanja suhog zraka (19). U slučaju grlobolje infektivne etiologije, u većini slučajeva uzročnici su virusi i to adenovirus i virusi influence i parainfluence (20). Najvažniji je uzročnik bakterijske upale grla beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) koji uzrokuje 5% do 15% akutnih grlobolja (19).

Fizikalni pregled orofarinksa smatra se najboljom metodom za utvrđivanje dijagnoze upale ždrijela i tonzila, no nije dovoljan za utvrđivanje njene etiologije. Obično je ždrijelo hiperemično, na mekom nepcu mogu se naći petehije, a na tonzilama bjelkasti ili purulentni eksudat ili ulcerozne lezije (20). Diferencijalno-dijagnostički najvažnije je razlikovati bakterijski od virusnog tonzilofaringitisa. Klinički simptomi koji upućuju na streptokoknu grlobolju objektiviziraju se prema Centorovim kriterijima koji uključuju temperaturu  $>38^{\circ}\text{C}$ , eksudat na tonzilama, povećane i bolne prednje vratne limfne čvorove i odsutnost kašlja i kataralnih simptoma (19). Virusni tonzilofaringitis prezentira se s nešto umjerenijim simptomima bolesti i najčešće istovremeno sa simptomima i znakovima ARI gornjih dišnih puteva. Obično anamnestički doznajemo i epidemiološke podatke o pojavi sličnog stanja u osoba iz bolesnikove okoline, naročito u djece (20). Kako bi se potvrdila dijagnoza streptokokne upale grla radi se brzi test za dokaz streptokoknog antigena čija je specifičnost visoka, preko 90%. Mogući su i lažno negativni rezultati pa je svaki negativan rezultat testa potrebno potvrditi kulturom brisa grla (19,21). Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana, treba posumnjati na infektivnu mononukleozu. U tom slučaju najčešće pregledom nalazimo uvećanu slezenu i jetra, a krvne pretrage pokazuju  $>20\%$  atipičnih limfocita u krvi. Za potvrdu dijagnoze mogu se učiniti i serološki testovi (19).

Liječenje tonzilofaringitisa ovisi o uzročniku bolesti. Kako je već spomenuto, većina je tonzilofaringitisa virusna i stoga ne bi trebalo koristiti antibiotsku terapiju. U slučaju infekcije

BHS-A terapiju penicilinom potrebno je primjeniti kako bi se spriječila mogućnost nastanka supurativnih i nesupurativnih komplikacija. Supurativne komplikacije poput peritonzilarnog ili retrofaringealnog apscesa rijetke su, ali se u pedijatrijskoj populaciji bilježi porast incidencije (22). Najznačajnije nesupurativne komplikacije uključuju reumatsku vrućicu i poststreptokokni glomerulonefritis. Upravo zahvaljujući uporabi antibiotika u novije je vrijeme u zapadnim zemljama incidencija reumatske vrućice  $< 1/100000$  djece (23).

## 1.6. Akutna upala srednjeg uha

Akutna upala srednjeg uha (akutni otitis media – AOM) predominantno je bolest djece. Procjena globalne incidencije AOM – a je 10,85% ili otprilike 700 milijuna slučajeva godišnje od čega je više od 50% u djece mlađe od pet godina. Studije iz razvijenih zemalja pokazuju da će 80% djece do treće godine života imati barem jednu epizodu akutne upale srednjeg uha, a čak 40% će imati šest ili više ponovljenih infekcija do sedme godine života (24).

Akutni je otitis media najčešće posljedica virusne upale gornjih dišnih puteva koja se nađe kao predstojeće stanje u 70% slučajeva. Najčešće je riječ o običnoj prehladi tijekom koje nastaju promjene u nazofaringealnom sekretu i funkciji Eustahijeve tube. Zbog navedenog dolazi do umnožavanja patogena koji inače čine fiziološku floru nazofarinksa: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* i *Moraxella catarrhalis*. Upravo su oni i najčešće izolirani patogeni u AOM infekciji jer im je zbog disfunkcije Eustahijeve tube olakšan prolaz do srednjeg uha (25). U finskoj studiji provedenoj na 79 ispitanika, bakterijska i virusna koinfekcija pronađena je u 66% slučajeva (26).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda. Bolesnik se obično prezentira s jakim bolovima u uhu sa ili bez otoreje. Moguća je povišena tjelesna temperatura, gubitak apetita (27), letargija i iritabilnost te rjeđe nistagmus, vrtoglavica, tinitus i zaglušenost (28). Zbog infekcije i promjena na sluznici dolazi do efuzije i supuracije iz uha te, ukoliko se takvo stanje nastavi, do spontane perforacije bubnjića nakon čega bolesnik osjeti olakšanje simptoma (28). U ovom je slučaju potrebno razlučiti otitis media s efuzijom (OME) koji je tek posljedica virusne ARI gornjeg respiratornog sustava od akutne upale srednjeg uha uzrokovane bakterijskom infekcijom. Sama sekrecija iz uha bez drugih navedenih simptoma nije pouzdan znak AOM – a (29). Odsutnost tekućine u bubnjištu isključuje mogućnost ovog stanja. Zbog varijabilnosti i nepouzdanosti simptoma i znakova za točnu je dijagnozu ključan otoskopski pregled bubnjića (30). Otoskopski se nalazi zamućen ili hiperemičan bubnjić. Može biti ispupčen ili uvučen i najčešće je slabije pomičan (27) (Slika 2).

Moguće komplikacije akutne upale srednjeg uha mogu biti ekstrakranijalne (lokalne) i intrakranijalne. U lokalne komplikacije ubrajamo perforaciju bubnjića, mastoiditis, subperiostalni apsces, labirintitis i parezu facijalnog živca. Perforacija se bubnjića dogodi u 7% svih slučajeva i obično zacijeli spontano unutar 1 – 2 tjedna. Na intrakranijalne komplikacije treba posumnjati kod osoba koji imaju mučninu, povraćanje, dugotrajnu glavobolju i poremećaje svijesti.

Intrakranijalne komplikacije uključuju meningitis, apsces mozga, trombozu lateralnog sinusa i hidrocefalus (25).



**Slika 2.** Izgled bubnjića u AOM. Preuzeto sa:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965963/figure/F1/?report=objectonly>

Cilj je liječenja AOM – a otklanjanje simptoma bolesti i sprječavanje nastanka komplikacija. Akutni simptomi obično slabe u roku od 4 dana od pojave bolesti (25). Antibiotička se terapija za AOM propisuje u različitim postotcima u različitim zemljama svijeta i varira od 31% u Nizozemskoj do više od 90% u SAD-u, Australiji i Engleskoj (31). U nekim europskim zemljama za djecu stariju od dvije godine koja nemaju znakove bakterijske upale (temperatura niža od 38,5 °C bez povraćanja, bubnjić samo blaže rubno hiperemičan, a laboratorijski nalazi ne pokazuju bakterijsku upalu) sugerira se opservacija do 48 sati te se antibiotici ordiniraju samo ako ne dođe do spontanog smirivanja upale (28). S druge strane, bol u uhu mora se tretirati analgeticima bez odgode, u primjerenj dozi, neovisno o primjeni antimikrobne terapije. Paracetamol i ibuprofen smatraju se zlatnim standardom za analgeziju u AOM – u, dok se uporaba topičkih anestetika ne preporuča (30).

S obzirom na najčešće uzročnike bolesti, antibiotik je izbora u slučaju bakterijske upale srednjeg uha amoksicilin koji se primjenjuje kroz 7 – 10 dana (29 – 31). Nakon uvođenja

pneumokoknog cjepiva 2009. godine zabilježen je pad učestalosti izolata pneumokoka u gornjim dišnim putevima sa 45% na 12%, kao i smanjenje učestalosti komplikacija akutne upale srednjeg uha uzrokovane *S.pneumoniae* za 32% (32). Kirurška intervencija koja obično uključuje timpanotomiju primjenjuje se u kompliciranim i rekurentnim slučajevima AOM – a (25).

## **1.7. Preporuke za liječenje ARI gornjih dišnih puteva**

Preporuke za liječenje akutnih respiratornih infekcija razlikuju se u različitim državama svijeta. Njihova primjenjivost ovisi o dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih metoda, otpornosti mikroorganizama na antibiotike na određenom području, incidenciji bolesti i drugim čimbenicima pa postoje brojne smjernice za liječenje ARI. U nastavku će biti prikazane neke od najčešće korištenih preporuka u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine (LOM), a uključuju neke od europskih, američkih i hrvatskih smjernica.

### **1.7.1. NICE smjernice za liječenje akutnih infekcija dišnog sustava**

Britanski Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) na temelju dostupnih dokaza objavio je preporuke za dijagnostiku i liječenje respiratornih infekcija u Engleskoj i Walesu. Zadnje NICE smjernice objavljene su 2008. godine, a ažuriraju se svake godine sukladno novim saznanjima u medicini. Većina LOM – a u Hrvatskoj primjenjuje iste smjernice u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Smjernice uključuju sljedeće bolesti za koje je randomiziranim kontroliranim pokusima dokazana slaba učinkovitost antibiotika: akutni otitis media, akutni tonzilitis/faringitis, akutni rinosinuitis i obična prehlada. NICE preporuča tri strategije za procjenu i antibiotsko liječenje ARI: tzv. „no prescribing strategy“ ili strategija koja ne preporuča propisivanje antibiotika, odgođeno propisivanje antibiotika i neposredno propisivanje antibiotika. Za prethodno navedene bolesti NICE općenito ne preporuča uporabu antibiotika. Propisivanje antibiotske terapije treba biti razmotreno u slučaju bilateralne upale srednjeg uha u djece mlađe od 2 godine, kod djece s AOM i otorejom i kod bolesnika koji se prezentiraju sa simptomima grlobolje, a pregledom su utvrđena tri ili više Centorovih kriterija.

Antibiotike se preporuča uključiti u terapiju svim bolesnicima koji imaju visok rizik od razvoja komplikacija, odnosno svima u kojih se utvrdi sljedeće:

- 1) opće stanje bolesnika izrazito je loše;
- 2) simptomi i znakovi ukazuju na tešku bolest i/ili razvoj komplikacija (osobito pneumoniju,

mastoiditis, peritonzilarni apsces ili celulitis, intraorbitalne ili intrakranijalne komplikacije);  
3) postoji visok rizik od razvoja komplikacija zbog postojećih komorbiditeta (teže bolesti srca, pluća, bubrega, neuromuskularne bolesti, imunosupresija, cistična fibroza, prematurusi);  
4) bolesnik je stariji od 65 godina sa simptomima akutnog kašlja i dva ili više od navedenog, ili stariji od 80 godina sa simptomima akutnog kašlja i jednim ili više od navedenog: hospitalizacija u prethodnoj godini, dijabetes tip I ili II, kongestivna bolest srca, uporaba oralnih glukokortikoida.

Za ove je bolesnike jedina preporuka propisivanje antibiotika neposredno nakon uzimanja anamneze i obavljenog fizikalnog pregleda.

NICE ne preporuča uporabu antibiotika za liječenje akutnog kašlja kod kojeg je u pozadini najčešće obična prehlada ili gripa. Ukoliko bolesnik nije vrlo lošeg općeg stanja ili pod većim rizikom od razvoja komplikacija, preporuka je objasniti mu virusnu narav ARI gornjih dišnih puteva zbog koje antibiotici nisu korisni, naglasiti uobičajeno trajanje bolesti od 3 – 4 tjedna i uputiti na korištenje simptomatske terapije. Ako se radi o teškom slučaju bolesti ili postoji visok rizik od razvoja komplikacija, ili su se one već razvile, prema preporukama za neposredno propisivanje antibiotika liječnici mogu propisati doksiciklin kao lijek izbora za osobe starije od 18 godina ili amoksicilin za djecu i mlade do 18 godina starosti u trajanju od 5 dana.

U terapiji akutne upale sinusa ove smjernice kao prvi izbor preporučuju fenoksimetilpenicilin za djecu i za odrasle. Doza je fenoksimetilpenicilina za odrasle 500 mg četiri puta dnevno kroz 5 dana. Kod djece doza varira ovisno o dobi, a kreće se od 62,5 mg do 500 mg, četiri puta dnevno kroz 5 dana. U slučaju alergije na penicilin ili ako bolest perzistira nakon 2 – 3 dana od početka terapije, drugi izbor je koamoksiklav, klaritromicin i doksiciklin, a za trudnice još i eritromicin.

Lijek je izbora za grlobolju uzrokovanu akutnim tonzilitisom/faringitisom u odraslih fenoksimetilpenicilin u dozi 500 mg četiri puta dnevno ili 1000 mg dva puta dnevno kroz 5 – 10 dana. Za djecu je također izbor fenoksimetilpenicilin, a dozaža ovisi o dobi i kreće se od 125 mg dva puta dnevno za djecu do godine dana pa do 1000 mg dva puta dnevno kroz 5 – 10 dana za djecu od 12 – 17 godina. Lijekovi drugog izbora za djecu i za odrasle jesu klaritromicin i eritromicin, a u tom slučaju terapija traje 5 dana.

Prema NICE smjernicama prvi je izbor u liječenju akutne upale srednjeg uha amoksicilin koji se daje tri puta dnevno kroz 5 – 7 dana i to u dozi 125 mg za djecu do godine



dana, 250 mg za djecu od 1 – 4 godine i 500 mg za djecu od 5 – 17 godina. NICE smjernice ne govore o terapiji AOM – a u odraslih budući da je ovo stanje prema njihovim istraživanjima prije svega bolest djece. Ako postoji alergija ili intolerancija na penicilin, lijekovi su drugog izbora klaritromicin ili eritromicin. Ukoliko dođe do pogoršanja simptoma unutar 2 – 3 dana od primjene lijeka prvog izbora potrebno je mijenjati terapiju i u tom slučaju propisati koamoksiklav (33).

Britanske su smjernice u skladu s većinom smjernica drugih razvijenih zemalja kao i nekih zemalja u razvoju što pokazuje i studija iz 2017. godine kojom je ustanovljeno da je amoksisilin globalno prihvaćen kao prva linija liječenja za akutni otitis media (34).

### **1.7.2. IDSA smjernice za liječenje akutnog sinusitisa i faringitisa**

Američko društvo za infektivne bolesti ( Infectious Diseases Society of America – IDSA) sastavljeno od grupe liječnika različitih specijalizacija objavilo je 2012. godine smjernice za dijagnozu i empirijsko liječenje akutnog bakterijskog rinosinusitisa u djece i odraslih. Naglasak je na razlikovanju akutnog bakterijskog od virusnog rinosinusitisa kako bi se time izbjegla pretjerana i nepotrebna uporaba antibiotika kao i na pravovremenom propisivanju empirijske terapije u slučaju bakterijskog rinosinusitisa. Cilj je primjenom ovih smjernica utjecati na prevalenciju određenih uzročnika kao i profil antimikrobne osjetljivosti bakterijskih izolata povezanih s akutnim bakterijskim rinosinusitisom (35).

U diferencijalnoj dijagnozi virusnog i bakterijskog rinosinusitisa klinička slika koja govori u prilog bakterijskom uzročniku jedna je od tri navedene:

- a) simptomi i znakovi perzistiraju barem 10 ili više dana bez kliničkih znakova poboljšanja;
- b) bolesnik se prezentira težim simptomima ili znakovima uz temperaturu  $\geq 39$  °C i gnojni nosni iscjedak ili bol u licu koja traje barem 3 – 4 dana zaredom na početku bolesti; ili je
- c) početak bolesti karakteriziran novom pojavom vrućice, glavobolje ili obilnijeg nosnog iscjetka nakon tipične virusne ARI gornjeg respiratornog sustava koja je trajala 5 – 6 dana i prvotno je došlo do poboljšanja („dvostruki obrazac“ pojave bolesti).

Empirijska antibiotska terapija prema preporukama IDSA-e trebala bi biti uključena odmah po kliničkom utvrđivanju dijagnoze akutnog bakterijskog rinosinusitisa, a prema kriterijima navedenim ranije. Prva je linija terapije amoksisilin s klavulanskom kiselinom za djecu i za odrasle. Makrolidi, klaritromicin i azitromicin, ne preporučuju se kao alternativna terapija bakterijskog rinosinusitisa s obzirom na utvrđenu visoku rezistenciju *S.pneumoniae*

(oko 30%). Kao lijek drugog izbora preporuča se doksiciklin koji se pokazao učinkovit za respiratorne patogene, a ima i izvrsna farmakokinetička i farmakodinamička svojstva.

Preporučeno je vrijeme trajanja terapije kod nekompliciranog sinusitisa 5 – 7 dana za odrasle ili 10 – 14 dana za djecu. Kao dodatna terapija preporuča se intranazalna irigacija fiziološkom ili hipertoničnom otopinom i primjena intranazalnih kortikosteroida, prije svega u osoba s anamnezom alergijskog rinitisa. Nadalje, za sve slučajeve kod kojih dođe do pogoršanja simptoma unutar 48 – 72 sata od početka primjene empirijske antibiotske terapije ili ne dođe do vidnog poboljšanja stanja nakon 3 – 5 dana liječenja prvom linijom antibiotika, preporuka je pokušati s drugom linijom lijekova i razmotriti moguću rezistenciju patogena na antibiotik, neinfektivnu etiologiju bolesti, strukturne abnormalnosti i druge uzroke neučinkovitosti terapije (35).

Prema reviziji IDSA smjernica za dijagnostiku i liječenje streptokokne upale grla iz 2012. godine dijagnozu upale grla uzrokovane BHS-A potrebno je dokazati primjenom brzog antigen testa za detekciju streptokoka grupe A jer sami klinički kriteriji nisu uvijek dovoljni za razlikovanje streptokokne i upale grla druge etiologije. Pozitivan rezultat brzog testa visoko je specifičan za dijagnozu BHS-A faringitisa dok je negativan rezultat potrebno potvrditi kulturom brisa grla (36). Antibiotik je izbora za streptokoknu upalu grla penicilin zbog svoje dokazane učinkovitosti, sigurnosti, uskog spektra djelovanja i niske cijene. Kod djece se može umjesto penicilina V koristiti amoksicilin jednom dnevno u dozi 50 mg/kg do najviše 1000 mg. Pokazuje jednaku učinkovitost, a primjena jednom dnevno pridonosi suradljivosti bolesnika (36,37).

Trajanje je terapije penicilinom obavezno 10 dana kako bi se osigurala potpuna eradikacija uzročnika. Osim oralne moguća je i intramuskularna primjena benzatin penicilina V. U osoba alergičnih na penicilin, a koje ne pokazuju anafilaktički tip preosjetljivosti mogu se, kao alternativna terapija, koristiti oralni cefalosporini uskog spektra djelovanja poput cefaleksina. S obzirom na nisku stopu rezistencije od oko 1% u SAD-u ove smjernice kao terapiju drugog izbora preporučuju i klindamicin. Također, u osoba alergičnih na penicilin preporuka je i korištenje eritromicina ili klaritromicina kroz 10 dana ili, pak azitromicina tijekom 5 dana (36).

### **1.7.3. ISKRA smjernice za grlobolju**

Hrvatske nacionalne smjernice za dijagnozu i liječenje grlobolje donešene su od strane Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), a cilj im je osigurati

optimalne mogućnosti liječenja oboljelih od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika i razviti strategiju za kontrolu širenja rezistentnih bakterija.

Unatoč tome što su infekcije uzrokovane streptokokom grupe A samoograničavajuće, ISKRA preporuča liječenje antibioticima jer se time može skratiti tijek bolesti i umanjiti mogućnost razvoja komplikacija poput reumatske vrućice za 10 – 25%. Preporuke se odnose na akutnu grlobolju koja traje dulje od 14 dana i ne uključuju grlobolju uzrokovanu traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom. Prema ovim smjernicama odluka o bakteriološkom testiranju i antibiotskoj terapiji donosi se na temelju Centorovih kriterija: temperatura  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , odsutnost kašlja i kataralnih simptoma, uvećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi i eksudat na tonzilama. Svaki se znak boduje jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju procjenjuje pouzdanost dijagnoze streptokokne grlobolje. Za bolesnike s velikom i umjerenom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju, odnosno zbrojem bodova 2 – 4 preporuka je učiniti bakteriološko testiranje i propisati antibiotsku terapiju. Bolesnici sa zbrojem bodova 0 – 1 ne trebaju bakteriološko testiranje niti antibiotik u terapiji.

Antibiotike u slučaju akutne grlobolje treba primjeniti bez obzira na Centorove kriterije ako je bolesnik vrlo lošeg općeg stanja, ako postoji sumnja na peritonzilarni apsces ili nalazimo reumatsku vrućicu u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Antibiotik izbora za streptokokni tonzilofaringitis prema hrvatskim je smjernicama penicilin V tijekom 10 dana, što je u skladu i s američkim i europskim smjernicama (33,35). Doza je u odraslih 1 500 000 i.j. tri puta na dan, a u djece 40 000 – 80 000 i.j./kg na dan, podijeljeno u tri doze. Također, ako očekujemo slabu suradljivost bolesnika može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G. Ukoliko postoji preosjetljivost na penicilin, preporuka je azitromicin u dozi 20 mg/dan za djecu ili 500 mg na dan za odrasle tijekom tri dana. Jednokratna je primjena azitromicina prikladna, ali ga svejedno treba izbjegavati u prvoj liniji zbog brzog razvoja otpornosti streptokoka na makrolide. Ako preosjetljivost nije anafilaktičkog tipa, preporuka su cefalosporini II. i III. generacije u trajanju od 5 – 10 dana.

Kod rekurentnih je infekcija prema hrvatskim smjernicama lijek izbora amoksicilin i klavulanska kiselina u dozi 1g dva puta dnevno u odraslih ili 45 mg/kg podijeljeno u dvije doze u djece. Kod rekurentnih akutnih tonzilitisa u djece može se učiniti i tonzilektomija (19).

## 1.8. Važnost racionalnog propisivanja antibiotika

Uporaba antibiotika nedvojbeno je utjecala na način na koji se danas odnosimo prema brojnim zaraznim bolestima. Era antibiotika dovela je do gotovo potpune eradikacije nekoć teških i čestih komplikacija koje su bile uzrok smrti kod naizgled bezazlenih bolesti. Osim infektivnih bolesti, uporaba antibiotika omogućila je i razvoj brojnih invazivnih terapijskih postupaka u različitim područjima medicine, od liječenja karcinoma do ugradnje umjetnih materijala u ljudski organizam. Ipak, infekcije i dalje ostaju glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Jedan od razloga za to jest brza prilagodba mikroorganizama na antibiotike. Rezistencija se uistinu počela razvijati gotovo istovremeno s uvođenjem antibiotika u kliničku praksu (38).

Procjena je Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) da godišnje gotovo 2 milijuna ljudi oboli od infekcija uzrokovanih patogenom koji je rezistentan na neki od antibiotika. Primarni je pokretač razvoja rezistencije upravo pretjerano propisivanje antibiotika (39). Neki od najčešćih mehanizama razvoja rezistencije uključuju modifikaciju molekule antibiotika, najčešće produkcijom enzima koji inaktiviraju lijek, zatim mehanizme koji smanjuju unos lijeka ili aktivno izbacuju lijek iz bakterijske stanice te promjenu specifičnog ciljnog mjesta djelovanja antibiotika. Mikroorganizmi mogu posjedovati više rezistencijskih mehanizama istovremeno. Ipak, većina bakterija koristi predominantno jedan način obrane od antibiotika. Na primjer, glavni je mehanizam rezistencije gram negativnih bakterija na  $\beta$ -laktame proizvodnja enzima  $\beta$ -laktamaza, dok istodobno gram pozitivne bakterije modificiraju specifično mjesto vezanja penicilina (penicilin-binding protein – PBP) (40).

Antibiotici su bez dvojbe jedni od najkorisnijih lijekova u upotrebi i nude brojne pogodnosti u liječenju infekcija, ali istraživanja pokazuju i da je u 30 – 50% slučajeva antibiotik propisan za pogrešnu indikaciju ili je propisana pogrešna vrsta ili trajanje terapije. Na taj je način bolesnik nepotrebno izložen većem riziku od razvoja nuspojava, a bez ikakvog terapijskog učinka (39). Neželjene reakcije na antibiotike brojne su i mogu zahvatiti bilo koji organski sustav. Neke od najčešćih jesu alergijski osip po koži, anafilaksija, encefalopatija, konvulzije, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, ototoksičnost, flebitis, gastrointestinalne smetnje i brojne druge (41). Ipak, gledajući širu sliku, nuspojave antimikrobnih lijekova rijetke su i potencijalna korist od korištenja lijeka premašuje moguće štetne učinke.

Čimbenici koji su doveli do javnozdravstvenog problema bakterijske rezistencije brojni su i uključuju različite razine zdravstvenog sustava kao i društva u cjelini. Povećano propisivanje antibiotika povezano je jednako sa znanjem liječnika i mogućnostima rada koliko i s očekivanjima i pritiscima od strane bolesnika. Bolesnici najčešće na temelju prethodnog iskustva ili vjerovanja da je njihova bolest bakterijske etiologije očekuju da će za istu dobiti antibiotsku terapiju. S druge strane, zbog straha od razvoja komplikacija, liječnici radije propišu antibiotsku terapiju i u slučajevima kada ona nije nužna ili propisana smjericama. Nadalje, vrijeme potrebno da se bolesnike educira o virusnoj naravi brojnih infektivnih bolesti često je nedostupno, osobito u ordinacijama LOM – a (42).

Oko 80% ukupne potrošnje za lijekove ostvari se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, najviše za lijekove koji se izdaju na liječnički recept pa je teret racionalizacije potrošnje na liječnicima obiteljske medicine. Liječnik obiteljske medicine pri propisivanju lijekova treba se voditi medicinom zasnovanom na dokazima te principima bolesniku usmjerene skrbi koji će osigurati suradljivost bolesnika i posljedično postizanje željenih ishoda u liječenju (43).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni je cilj ovog istraživanja bio prikazati pojavnost akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine te utvrditi postotak i vrstu propisanih antibiotika za navedene bolesti kao i ustanoviti prate li dobiveni rezultati propisane preporuke za liječenje ARI. Sporedni su ciljevi bili utvrditi utjecaj dobi, spola i laboratorijskih nalaza bolesnika na liječnikovu odluku o propisivanju antibiotika te utjecaj dobi, godina radnog staža i specijalizacije liječnika na odluku o propisivanju antibiotika.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Liječnici obiteljske medicine ne drže se smjernica za liječenje akutnih respiratornih infekcija gornjih dišnih puteva.
2. Na odluku o propisivanju antibiotika utječu dob i spol bolesnika te postojanje laboratorijskih nalaza.
3. Na odluku o propisivanju antibiotika utječu dob, godine radnog staža i specijalizacija liječnika obiteljske medicine.

### **3. MATERIJALI I METODE**



Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje o akutnim respiratornim infekcijama gornjeg dišnog sustava u razdoblju od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 9 ordinacija obiteljske medicine DZ SDŽ sa ukupno 11062 ispitanika.

Podatci su dobiveni pomoću programskog rješenja za vođenje ordinacije Softmed 2, Vegasoft d.d. (Rijeka, Hrvatska), a nakon prilagodbe prikazani su u obliku Excel tablice.

### **3.1. Osnovni podatci**

Timovi obiteljske medicine označeni su šifrom tima te su za njih prikupljeni podatci o godini rođenja liječnika, spolu, godinama radnog staža, specijalizaciji, lokaciji ordinacije (grad, selo ili otok) i ukupnom broju osiguranih osoba po timu.

Prikupljeni podatci o ispitanicima uključivali su matični broj osiguranika, spol i dob ispitanika, datum pregleda i šifre postupaka obavljenih tijekom tog pregleda. Dijagnoza bolesti upisana je prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB – 10). Pri svakom pregledu upisana je anamneza i fizikalni status ispitanika. Ukoliko je propisana antibiotska terapija za svaku je upisan generički naziv lijeka, broj pakovanja, oblik i doza. Nadalje, za svakog je ispitanika prikazano postojanje laboratorijskih nalaza koji su uključivali kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku (KKS i DKS) te C-reaktivni protein (CRP) kao i je li izdana uputnica za mikrobiološku dijagnostiku.

U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je u promatranom razdoblju u medicinski karton upisana neka od dijagnoza obuhvaćena šifrom J00-J06 i H65-H67 prema MKB – 10. Isključeni su svi slučajevi kod kojih se ista dijagnoza ponavljala u vremenskom periodu kraćem od 15 dana. Također, ukoliko je ispitanik prilikom istog pregleda imao upisanih više od jedne dijagnoze prema MKB – 10, odluka o tome koju dijagnozu uključiti kao relevantnu donesena je na temelju anamneze i fizikalnog statusa ispitanika te se potom ta dijagnoza smatrala glavnim slučajem bolesti dok su ostale bile isključene.

### **3.2. Statistička obrada**

Statistička analiza podataka obavljena je korištenjem statističkog paketa IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY). Podatci su prikazani kvantitativno kao srednja vrijednost i standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon (IQR), a kvalitativno kao cijeli brojevi i postotci. Razlike između dobivenih vrijednosti kategorijskih

varijabli utvrđene su koristeći Hi-kvadrat test (Pearson  $\chi^2$ ). Razina statističke značajnosti određena je p vrijednošću  $<0,05$ .

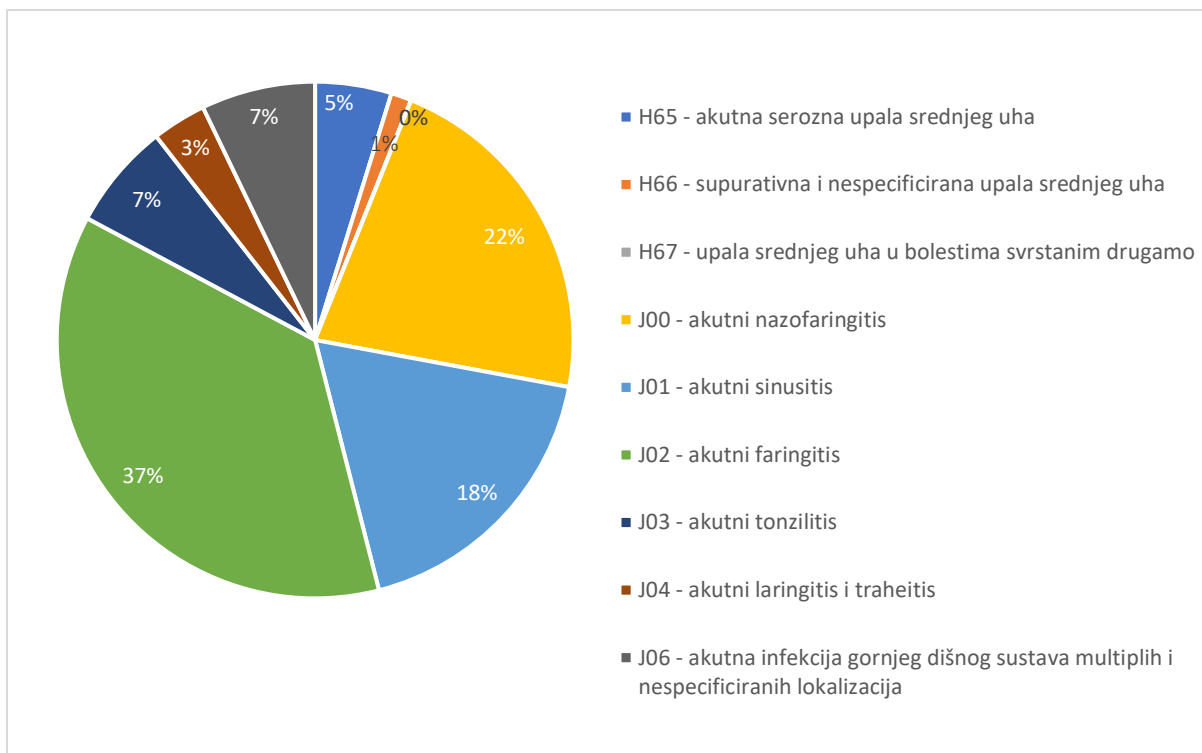
## **4. REZULTATI**

Istraživanje je provedeno u devet ordinacija obiteljske medicine. Prosječan broj osiguranih osoba po timu iznosio je 1229 osiguranika (min. 746, max. 1410). Od ukupno 9 timova obiteljske medicine, 5 je nositelja timova imalo specijalizaciju, a 4 nisu imala specijalizaciju iz obiteljske medicine. Prosječna dob liječnika bila je 55 godina (min. 46, a max. 65 godina), a prosječni radni staž iznosio je 23 godine (min. 14, a max. 37 godina). Sve su LOM bile žene.

Broj ispitanika uključenih u istraživanje iznosio je 4373 ispitanika od čega je 2468 (56,44%) žena i 1905 (43,56%) muškaraca. Medijan dobi ispitanika bio je 49 godina (IQR 30 – 64). Podatci su prikupljeni u razdoblju od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine.

Ukupno je u promatranom periodu upisano 10 969 slučajeva akutnih respiratornih infekcija. Nakon primjene kriterija isključenja zbog ponavljanja dijagnoze prema MKB – 10 unutar razdoblja od 15 dana i nakon odabira relevantne dijagnoze u slučajevima kada je upisano više od jedne šifre bolesti preostala su 8073 (73,59%) slučaja bolesti.

Najčešće dijagnosticirana ARI u periodu od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine bila je akutni faringitis, označen šifrom bolesti J02 prema MKB – 10. Akutni je faringitis zabilježen 2970 puta, odnosno u 36,8% svih slučajeva ARI. Na drugom je mjestu akutni nazofaringitis (obična prehlada) označen šifrom J00. Ukupno su zabilježena 1764 slučaja te bolesti, odnosno 21,9% svih zabilježenih ARI gornjih dišnih puteva (Slika 3).



**Slika 3.** Učestalost dijagnoza prema MKB – 10.

Za 58,4% akutnih respiratornih infekcija propisan je antibiotik. Ukupno je propisano 19 različitih antibiotskih terapija i to amoksisilin, amoksisilin+klavulanska kiselina, azitromicin, penicilin (benzatin fenoksimetilpenicilin, fenoksimetilpenicilin i fenoksimetilpenicilin kalij), cefaleksin, cefiksim, cefpodoksim, ceftibuten, cefuroksim, ciprofloksacin, klindamicin, doksiciklin, flukonazol, itrakonazol, klaritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, nitrofurantoin i sulfametoksazol+trimetoprim. Antibiotik nije propisan u ukupno 3355/8073 slučaja bolesti, odnosno 41,6%.

Najzastupljeniji antibiotik propisan za ARI gornjih dišnih puteva bio je amoksisilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (25,1%), a slijede ga azitromicin (16,8%) i amoksisilin (5,2%).

Zastupljenost svih antibiotika prikazuje Tablica 1. U tablici su postotci svih antibiotika koji pojedinačno ne prelaze prag propisivanja od 1% zbrojeni i smješteni u kategoriju „ostalo“.

**Tablica 1.** Zastupljenost propisanih antibiotika za ARI gornjeg dišnog sustava.

<b>Antibiotik</b>	<b>N slučajeva</b>	<b>%</b>
Nije propisan	3355	41,6
Amoksicilin+klavulanska kiselina	2024	25,1
Azitromicin	1358	16,8
Amoksicilin	421	5,2
Penicilin	112	1,4
Cefaleksin	103	1,3
Cefuroksim	145	1,8
Doksiciklin	215	2,7
Klaritromicin	246	3,0
Ostalo	94	1,1

Prema pojedinoj dijagnozi, antibiotska terapija najčešće je propisana u slučaju akutnog tonzilitisa (J03), ukupno 453 puta (84,4%). Za akutni faringitis (J02) propisana je 2176 puta (73,3%), a u slučajevima akutne infekcije gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija (J06) antibiotik je propisan 460 puta, tj 79,7% od ukupnog broja registriranih slučajeva te bolesti.

Propisivanje antibiotika prema pojedinoj dijagnozi označenoj šifrom bolesti prema MKB – 10 prikazuje Tablica 2.

**Tablica 2.** Učestalost propisivanja antibiotika prema pojedinoj dijagnozi MKB – 10.

MKB – 10	Antibiotik		Ukupno	N(%)
	Da	N(%)		
J00		48 (2,7)	1716 (97,3)	1764 (100)
J01		1106 (75,7)	355 (24,3)	1461 (100)
J02		2176 (73,3)	794 (26,7)	2970 (100)
J03		453 (84,4)	84 (15,6)	537 (100)
J04		137(50,0)	137 (50,0)	274 (100)
J06		460 (79,7)	117 (20,3)	577 (100)
H65		269 (69,7)	117 (30,3)	386 (100)
H66		68 (66,0)	35 (34,0)	103 (100)
H67		1 (100)	0 (0)	1 (100)

J00 – akutni nazofaringitis, J01 – akutni sinusitis, J02 – akutni faringitis, J03 – akutni tonzilitis, J04 – akutni laringitis i traheitis, J06 – akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija, H65 – akutna serozna upala srednjeg uha, H66 – supurativna i nespecificirana upala srednjeg uha, H67 – upala srednjeg uha u bolestima svrstanim drugamo, N – broj slučajeva bolesti

Za akutni nazofaringitis (J00) u najvećem broju slučajeva (51,1%) antibiotik nije propisan.

Za upalu sinusa (J01) antibiotik koji je najčešće propisivan bio je klaritromicin (67,5%), potom azitromicin (30,6%) i amoksisilin+klavulanska kiselina (19,6%).

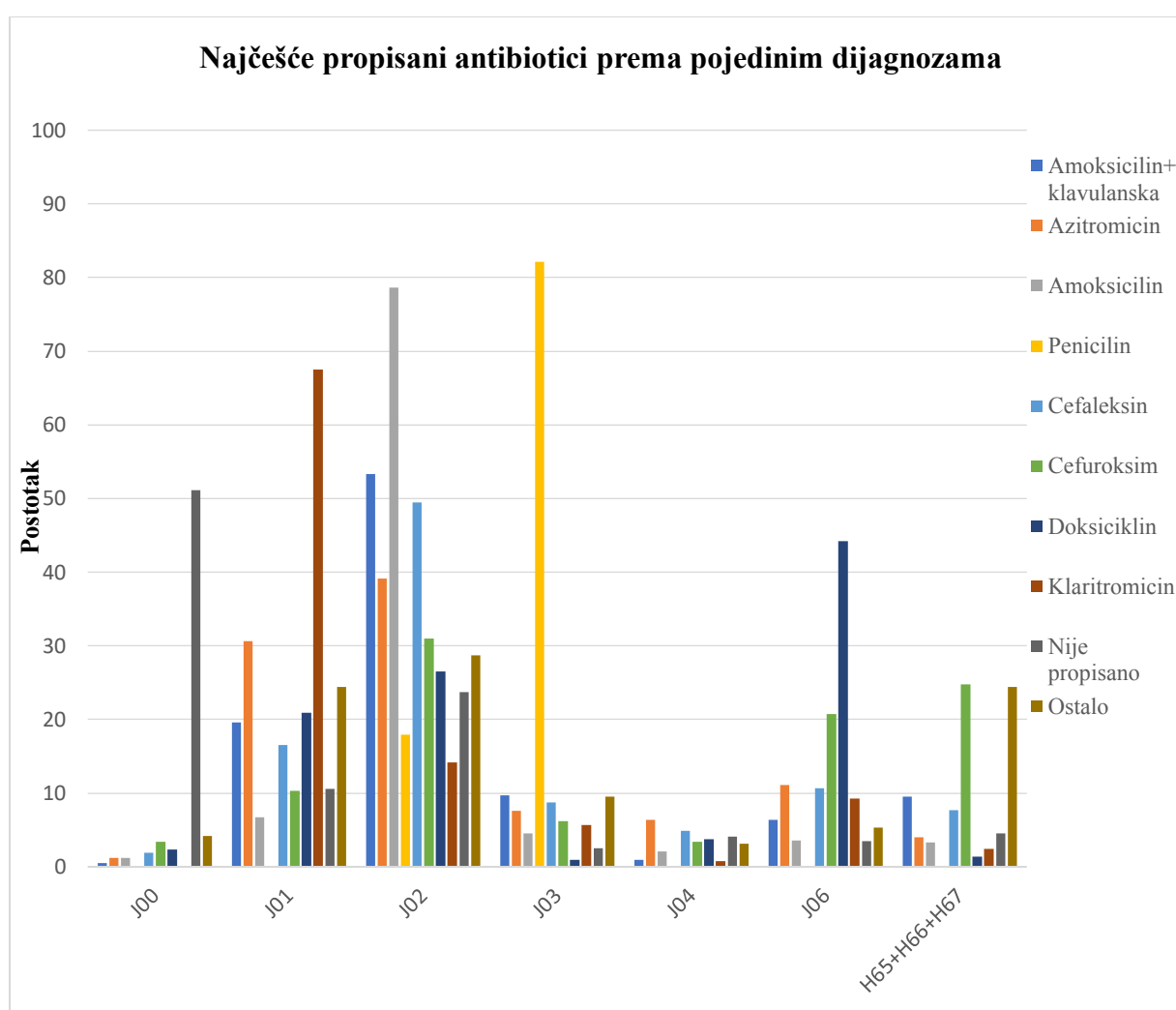
Akutna upala ždrijela (J02) najčešće je liječena amoksicilinom (78,6%). Slijede ga amoksisilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (53,3%) i cefaleksin (49,5%).

Najčešće propisivan antibiotik za akutnu upalu tonzila (J03) bio je penicilin i to kao benzatin fenoksimetilpenicilin, fenoksimetilpenicilin i fenoksimetilpenicilin kalij (82,1%). Amoksisilin uz klavulansku kiselinu propisan je u 9,7%, a cefaleksin u 8,7% slučajeva.

U slučaju akutne upale grkljana i dušnika (J04) najčešće je propisan azitromicin (6,4%), cefaleksin (4,9%) i doksiciklin (3,7%).

Akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija (J06) liječena je doksiciklinom (44,2%), cefuroksinom (20,7%) i azitromicinom (11,1%).

Najčešće propisivan antibiotik kod upale srednjeg uha bio je cefuroksim sa ukupno 24,8% u svim varijantama te bolesti (H65, H66 i H67). Amoksisilin uz klavulansku kiselinu propisan je u 9,5% slučajeva, a cefaleksin u 7,7% (Slika 4).



**Slika 4.** Postotak propisivanja antibiotika prema pojedinim dijagnozama po MKB – 10. (J00 – akutni nazofaringitis, J01 – akutni sinusitis, J02 – akutni faringitis, J03 – akutni tonzilitis, J04 – akutni laringitis i traheitis, J06 – akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija, H65 – akutna serozna upala srednjeg uha, H66 – supurativna i nespecificirana upala srednjeg uha, H67 – upala srednjeg uha u bolestima svrstanim drugamo)



Utvrđena je statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika prema dobnim kategorijama ispitanika ( $p < 0,01$ ). Antibiotik je najčešće propisan ispitanicima starijim od 65 godina (63,4%). U dobnoj skupini od 45 – 65 godina propisan je za ukupno 62,1% ARI, dok je najmanje propisivan ispitanicima od 7 – 18 godina, ukupno 45,6%.

Spol ispitanika nije imao utjecaj na odluku LOM – a o propisivanju antibiotika ( $p < 0,12$ ).

Statistički je značajno manje antibiotik propisan bolesnicima koji su imali nalaze laboratorijskih pretraga KKS, DKS i CRP (37,6%) nego onima koji nisu imali nalaze laboratorijskih pretraga (62,2%) ( $p < 0,01$ ).

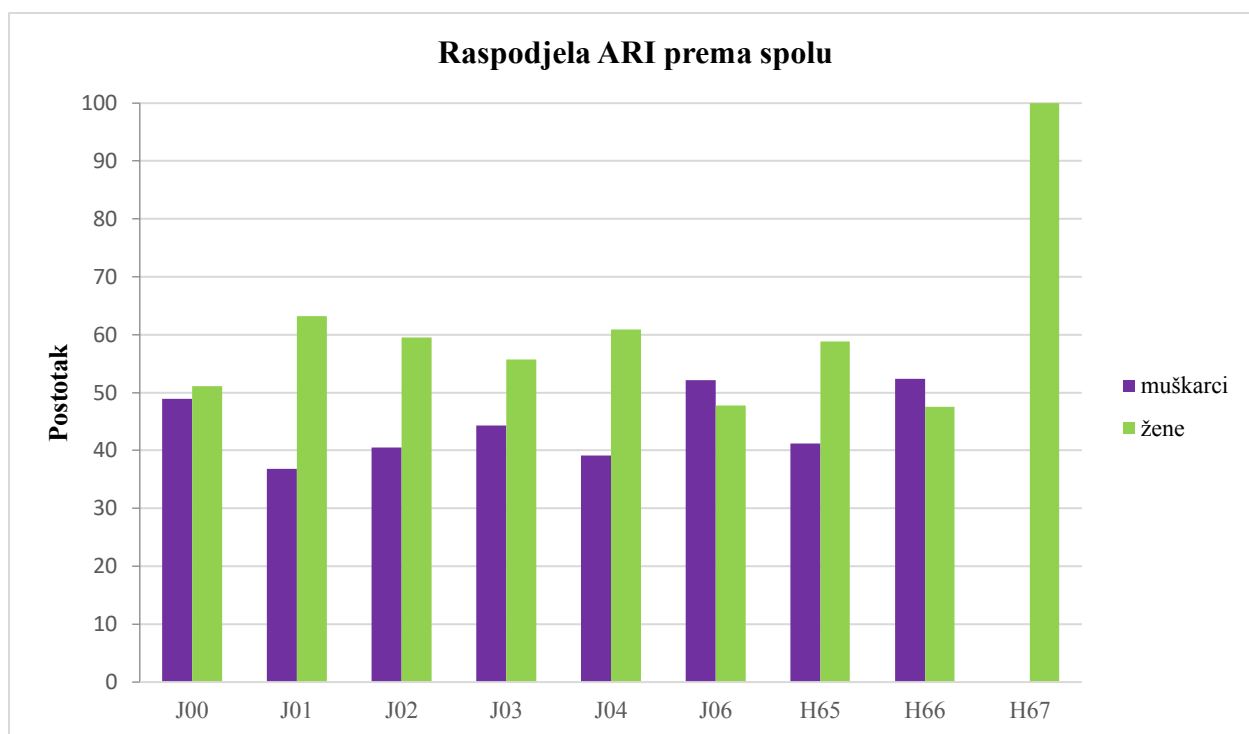
Kategorije dobi i spola ispitanika te postojanje laboratorijskih nalaza u odnosu na propisivanje antibiotika prikazane su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Propisivanje antibiotika s obzirom na dob, spol i postojanje laboratorijskih nalaza

Promatrano obilježje	Kategorija	N slučajeva za koje je propisan AB (%)	N slučajeva za koje nije propisan AB (%)
<b>Dob</b>	7 – 18 godina	535 (45,6)	637 (54,4)
	18 – 45 godina	1547 (57,6)	1141 (42,4)
	45 – 65 godina	1537 (62,1)	937 (37,9)
	>65 godina	1092 (63,4)	630 (36,6)
<b>Spol</b>	Žene	2729 (59,2)	1882 (40,8)
	Muškarci	1989 (57,5)	1473 (42,5)
<b>Ima KKS/DKS/CRP</b>	Da	465 (37,6)	773 (62,4)
	Ne	4253 (62,2)	2582 (37,8)

KKS – kompletna krvna slika, DKS – diferencijalna krvna slika, CRP – C reaktivni protein, AB – antibiotik

U promatranom periodu žene su statistički značajno češće oboljevale od ARI gornjih dišnih puteva, osim u slučaju dijagnoza H66 i J06 ( $\chi^2$  81,97,  $p < 0,01$ ) (Slika 5).



**Slika 5.** Raspodjela akutnih respiratornih infekcija prema spolu.

(J00 – akutni nazofaringitis, J01 – akutni sinusitis, J02 – akutni faringitis, J03 – akutni tonzilitis, J04 – akutni laringitis i traheitis, J06 – akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija, H65 – akutna serozna upala srednjeg uha, H66 – supurativna i nespecificirana upala srednjeg uha, H67 – upala srednjeg uha u bolestima svrstanim drugamo)

Statistički značajna razlika postoji u propisivanju antibiotika s obzirom na godine radnog staža liječnika obiteljske medicine ( $p < 0,01$ ). LOM sa najmanje godina radnog staža (14 godina) propisao je antibiotik za ukupno 69% ARI, dok je za LOM – a sa najvećim brojem godina radnog staža (37 godina) utvrđeno da je antibiotik propisan u 44,3% slučajeva.

Statistički su značajno više LOM sa specijalizacijom propisivali antibiotsku terapiju (61,2%) od LOM bez specijalizacije (55,8%) ( $p < 0,01$ ).

Statistički su značajno češće antibiotik propisivale mlađe liječnice od starijih ( $p < 0,01$ ). Najveći postotak propisanih antibiotika za ARI ima LOM sa 48 godina starosti (Tablica 4).

**Tablica 4.** Propisivanje antibiotika s obzirom na dob, specijalizaciju i godine radnog staža liječnika.

<b>Promatrano obilježje</b>	<b>Kategorija</b>	<b>N slučajeva propisan AB (%)</b>	<b>N slučajeva nije propisan AB (%)</b>
<b>Specijalizacija</b>	Da	2402 (61,2)	1520 (38,8)
	Ne	2316 (55,8)	1835 (44,2)
<b>Godine starosti</b>	45 – 55 godina	2179 (65,5)	1149 (34,5)
	55 – 65 godina	3002 (55,3)	2424 (44,7)
<b>Godine staža</b>	14 godina	1428 (69)	643 (31)
	15 godina	288 (50)	288 (50)
	16 godina	463 (68)	218 (32)
	21 godina	587 (48)	636 (52)
	29 godina	306 (73,2)	112 (26,8)
	30 godina	612 (52,8)	548 (47,2)
	34 godine	654 (60,2)	433 (39,8)
	37 godina	380 (44,3)	477 (55,7)

AB – antibiotik

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su učestalost akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava u razdoblju od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine te udio ARI liječenih antibioticima. Ispitali smo koji antibiotik liječnici obiteljske medicine najčešće propisuju za ARI gornjih dišnih puteva i drže li se pritom hrvatskih i svjetskih smjernica. Ispitano je utječu li dob i spol ispitanika i postojanje laboratorijskih nalaza na odluku liječnika o propisivanju kao i postoji li utjecaj godina radnog iskustva i specijalizacije LOM – a na njihovu odluku o propisivanju antibiotika.

Iako je poznato da je glavnina ARI virusne etiologije, naše istraživanje pokazuje da je u 58,4% slučajeva za njih propisan antibiotik. To je u skladu sa rezultatima studije provedene u Splitu 2015. godine koja također pokazuje da je za većinu ARI propisan antibiotik (81,46%) (6). Studije pokazuju da je korist od propisivanja antibiotika većini ljudi koji se prezentiraju simptomima akutnih respiratornih infekcija mala ili nikakva, ali unatoč tome ARI su još uvijek najčešći razlog propisivanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (44). Rezultati našeg istraživanja nisu u skladu sa NICE smjernicama koje za ARI ne preporučuju rutinsko propisivanje antibiotika ili predlažu strategiju odgođenog propisivanja lijekova (33,45).

Ovakvi se rezultati mogu pokušati objasniti nedovoljnim mogućnostima LOM – a da u svakodnevnom radu razluči nekolicinu težih slučajeva bolesti sa potencijalom razvoja komplikacija od većine koja ima nekomplikiran tijek i kod koje dolazi do rezolucije simptoma bez antibiotske terapije (45). Navedeno se odnosi na nemogućnost brze i precizne dijagnostike ARI u ordinaciji i nemogućnost utvrđivanja etiologije te čestu nedostupnost laboratorija u svakom trenutku. Nadalje, velik broj bolesnika po timu i nemogućnost liječnika da svakom bolesniku posveti dovoljno vremena zasigurno ima utjecaj na odluku o terapiji. U takvim se uvjetima liječnici radije odlučuju na propisivanje antibiotika kako bi izbjegli moguće komplikacije bolesti.

U izvješću o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj iz 2017. godine najčešće propisivani antibiotici za ARI bili su penicilini širokog spektra u kombinaciji s beta – laktamazama među kojima najviše amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (46). To je u skladu s našom studijom u kojoj je također najzastupljeniji antibiotik bio amoksicilin+klavulanska kiselina (25,1%).

Za akutni sinusitis najčešće propisani antibiotici bili su klaritromicin (67,5%) i azitromicin (30,6%) što je u suprotnosti s europskim i američkim smjernicama. Naprotiv, preporuka je da se klaritromicin i azitromicin zbog razvoja rezistencije izbjegavaju u prvoj liniji

terapije (35). Nesklad između kliničke prakse i dostupnih smjernica može se objasniti rezultatima studija koje govore o izvrsnoj kliničkoj učinkovitosti makrolida prilikom empirijskog liječenja tonzilofaringitisa, akutne upale srednjeg uha i akutnog sinusitisa (47). U kliničkim komparativnim istraživanjima azitromicin pokazuje jednaku učinkovitost i sigurnost primjene u usporedbi s drugim antibioticima (48).

Za akutnu upalu ždrijela najpropisivaniji je antibiotik bio amoksicilin (78,6%). Prema reviziji IDSA smjernica amoksicilin se uz penicilin preporuča kao prva linija terapije za liječenje streptokoknog faringitisa (36). Istraživanje pokazuje da se u liječenju akutne upale tonzila liječnici drže hrvatskih ISKRA smjernica koje kao prvu liniju liječenja propisuju fenoksimetilpenicilin (19). Penicilinima, propisanim u ovom slučaju kao fenoksimetilpenicilin, fenoksimetilpenicilin kalij ili benzatin fenoksimetilpenicilin, liječeno je 82,1% slučajeva akutnog tonzilitisa. Rezultati se razlikuju od istraživanja iz 2018. godine u kojem je streptokokna upala grla najčešće liječena amoksicilinom uz klavulansku kiselinu (34,4%) i to vjerojatno zbog većeg uzorka nego u našem istraživanju (49).

U liječenju akutne upale srednjeg uha najčešće korišten antibiotik u terapiji bio je cefuroksim (24,8%). Amoksicilin, koji je prema preporukama iz europskih smjernica predložen kao prva linija terapije (33), korišten je u tek 3,3% slučajeva. Objašnjenje za propisivanje cefuroksima možda leži u tome što se akutna upala srednjeg uha često javlja tek kao komplikacija akutne upale ždrijela za koju smjernice u alternativnoj terapiji predlažu cefalosporine II. generacije kao antibiotike visoke učinkovitosti i širokog spektra djelovanja. Moguće je da upravo zbog širokog spektra djelovanja, a u nedostatku informacija o etiologiji akutne upale srednjeg uha, liječnici obiteljske medicine propisuju cefuroksim. Ipak, ovaj antibiotik prema smjernicama treba koristiti tek u trećoj liniji terapije zbog razvoja rezistencije i, u nekim slučajevima, visoke cijene (19).

U svim dobnim skupinama, osim u skupini od 7 do 18 godina, liječnici su se radije odlučili na propisivanje antibiotske terapije za ARI (Tablica 3). Antibiotik je najčešće propisan ispitanicima starijim od 65 godina (63,4%), neovisno o spolu, što se može objasniti postojanjem komorbiditeta i većeg rizika za komplikacije u toj životnoj dobi. Rezultati su suglasni sa preporukama NICE (33). LOM su se rjeđe odlučivali na propisivanje antibiotske terapije kad su im rezultati laboratorijskih pretraga bili dostupni nego u slučaju kad su terapiju propisivali empirijski. Skupini ispitanika koji su imali nalaze krvnih pretraga i CRP – a liječnici su manje propisivali antibiotsku terapiju (37,6%) nego ispitanicima koji nisu imali laboratorijske nalaze (62,2%). Oslanjanje na fizikalni pregled i anamnezu radije nego na nalaze rezultira češćom

uporabom antibiotika u terapiji akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava. Australaska studija pokazala je da na ovakvu odluku LOM – a utječe i očekivanje bolesnika o načinu na koji bi se njegovo stanje trebalo liječiti. Rezultati pokazuju da su liječnici gotovo tri puta češće propisali terapiju ukoliko je bolesnik i očekivao da će dobiti lijek nakon posjete. Izgledi da će iz ordinacije ponijeti recept za neki lijek bili su deset puta veći ako su liječnici znali za očekivanja bolesnika (50). S druge strane, metaanalizom je pokazano kako korištenje CRP – a pridonosi smanjenju stope propisivanja antibiotika u ordinacijama obiteljske medicine što je u skladu i s našim istraživanjem (51).

Nedostatci ove studije su što smo se kod primjene kriterija isključenja u slučaju kad je ispitaniku na istom pregledu upisano više dijagnoza oslanjali samo na vlastitu procjenu u odabiru glavne dijagnoze, a na temelju anamneze i fizikalnog statusa iako postoji mogućnost preklapanja simptoma i znakova kod različitih akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava. Drugi je nedostatak taj što je uzorak LOM – a bio premalen da bismo mogli poopćiti rezultate na sve liječnike obiteljske medicine.

Rezultati ovog istraživanja govore nam da se LOM ne drže u potpunosti smjernica za liječenje akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava. Neprimjereno propisivanje antibiotika za većinom virusne ARI gornjih dišnih puteva nisu samo problem u Hrvatskoj nego i u drugim europskim zemljama (52). Pretjeranu i neprimjerenu uporabu antibiotika studije pokušavaju objasniti nedovoljnim znanjem i iskustvom liječnika. Također, pokazano je da liječnička odluka ovisi o brojnim čimbenicima kao što su edukacija liječnika i utjecaj farmaceutske industrije, očekivanja i zahtjevi bolesnika pri svakoj posjeti ordinaciji LOM – a te kulturološki i socioekonomski faktori (53).

Liječnicima obiteljske medicine potrebno je omogućiti primjerene radne uvjete u kojima će biti moguća što preciznija klinička procjena bolesti i stanja. Naglašavamo važnost i edukacije javnosti o virusnim infekcijama i primjerenom pristupu liječenju istih kako ne bi imali nerealne zahtjeve od svojih liječnika i kako bi se pokušao smanjiti problem pretjerane uporabe antibiotika i posljedično razvoja rezistencije.

## **6. ZAKLJUČAK**



1. Liječnici obiteljske medicine drže se ISKRA smjernica za liječenje akutnog tonzilofaringitisa, a ne drže se NICE smjernica za liječenje akutnih respiratornih infekcija i IDSA smjernica za liječenje akutnog sinusitisa i faringitisa.

2. Na odluku o propisivanju antibiotika utječe dob bolesnika i postojanje laboratorijskih nalaza te godine radnog staža i specijalizacija liječnika obiteljske medicine.

3. Na odluku o propisivanju antibiotika ne utječe spol bolesnika.

## **7. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj je ovog istraživanja bio ispitati navike propisivanja antibiotika za akutne respiratorne infekcije gornjeg dišnog sustava kod liječnika obiteljske medicine i utvrditi ovisi li odluka o propisivanju o obilježjima bolesnika i liječnika.

**MATERIJALI I METODE:** U istraživanje je uključeno 4373 ispitanika kojima je u periodu od 01. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2016. godine upisana neka od dijagnoza akutnih respiratornih infekcija. Dijagnoze su označene šiframa bolesti prema MKB – 10, a uključivale su šifre J00-J06 i H65-H67. U promatranom periodu ukupno je zabilježeno 8073 slučaja bolesti. U istraživanju je sudjelovalo 9 ordinacija obiteljske medicine sa prosječnim brojem od 1229 osiguranika (min. 746, max. 1410). Promatrana obilježja bolesnika bila su dob, spol i postojanje laboratorijskih nalaza, a obilježja liječnika dob, spol, godine radnog staža i specijalizacija LOM.

**REZULTATI:** Antibiotik je propisan za 58,4% akutnih respiratornih infekcija. Najčešće propisana vrsta antibiotika bio je amoksicilin+klavulanska kiselina (25,1%), potom azitromicin (16,8%) i amoksicilin (5,2%). Za akutni nazofaringitis (J00) u najvećem broju slučajeva (51,1%) antibiotik nije propisan. Za upalu sinusa (J01) najčešće propisivan antibiotik bio je klaritromicin (67,5%). Akutna upala ždrijela (J02) najčešće je liječena amoksicilinom (78,6%). Najčešće propisivan antibiotik za akutnu upalu tonzila (J03) bio je penicilin (82,1%). Najčešće propisivan antibiotik kod upale srednjeg uha (H65,H66,H67) bio je cefuroksim (24,8%). Utvrđena je statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika za ARI s obzirom na dob i spol bolesnika i postojanje laboratorijskih nalaza kao i s obzirom na godine radnog iskustva i specijalizaciju liječnika.

**ZAKLJUČAK:** Liječnici obiteljske medicine ne pridržavaju se smjernica za liječenje akutnih respiratornih infekcija gornjeg dišnog sustava, osim u slučaju akutnog faringitisa i tonzilitisa. Na odluku o propisivanju utječu dob ispitanika i postojanje laboratorijskih nalaza te dob, specijalizacija i radni staž liječnika.

## **8. SUMMARY**

**TITLE:** Acute upper respiratory tract infections in everyday work of family physicians.

**OBJECTIVES:** Objective of this research was to examine family physicians' habits of antibiotic prescribing for upper airway respiratory tract infections and to determine whether their decision depends on factors related to patients and doctors.

**MATERIALS AND METHODS:** 4373 patients were included in this research. The data was collected in the period from January 1<sup>st</sup> 2015. to December 31<sup>st</sup> 2016. There was a total of 8073 cases that had one of the diagnosis marked as J00-J06 or H65-H67. The research included nine family medicine practices with an average of 1229 patients (min. 746, max. 1410). Observed characteristics of patients were age, gender and the existence of laboratory findings and observed characteristics of doctors were age, gender, work experience and specialization.

**RESULTS:** Antibiotics were prescribed for 58.4% of acute upper respiratory tract infections. The most common antibiotic prescribed was amoxicilin+clavulanic acid (25.1%) followed by azithromycin (16.8%) and amoxicilin (5.2%). For most cases of acute nasopharyngitis (J00) antibiotic was not prescribed (51.1%). For the acute sinusitis (J01) the most common antibiotic prescribed was clarithromycin (67.5%). Acute pharyngitis (J02) was most commonly treated with amoxicilin (78.6%). The most common antibiotic for acute tonsillitis (J03) was penicilin (82.1%). For acute middle ear infection (H65, H66, H67) the most common antibiotic was cefuroxime (24.8%). There was a statistically significant difference in antibiotic prescribing with respect to patients' age, gender and laboratory findings as well with respect to physicians' work experience and specialization.

**CONCLUSION:** Family physicians do not adhere to recommended guidelines in treatment of acute upper respiratory tract infections except in cases of acute pharyngitis and tonsillitis. Prescribing decisions are influenced by patients' age and gender and the existence of laboratory findings as well as physicians' age, work experience and specialization.

## **9. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kuzman I. Infekcije gornjih dišnih puteva. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb. Naklada Ljevak; 2008.
2. Stevanović R, Capak K. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
3. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:487-94.
4. Lucijanić J, Šimunović R. Propisivanje antibiotika za akutne respiratorne infekcije kod radno aktivne populacije. U: Zbornik/XXV. kongres obiteljske medicine. Zagreb. HUOM; 2018.
5. Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* [Internet]. 2005;14:19-25. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18819>
6. Cindro MV, Tomičić M, Runtić Vukadin K, Zokić N, Pavelin LJ, Petric D. Propisivanje antibiotika za akutne dišne infekcije u obiteljskoj medicini u Splitu. *Med Fam Croat.* 2016;24:11-7.
7. Morris IR. Functional anatomy of the upper airway. *Emerg Med Clin North Am.* 1988;6:639-69.
8. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet.* 2003;361:51-9.
9. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ.* 2014;186:190-9.
10. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158:75-83.
11. Armengol CE, Hendley JO, Winther B. Occurrence of acute otitis media during colds in children younger than four years. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:518–20.
12. van Driel ML, Scheire S, Deckx L, Gevaert P, De Sutter A. What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ.* 2018;363:k3786.
13. Woo T. Pharmacology of cough and cold medicines. *J Pediatr Health Care.* 2008;22:73-9.
14. Rosenfeld RM. Acute sinusitis in adults. *N Eng J Med.* 2016;375:962-70.
15. Morcom S, Phillips N, Pastuszek A, Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician.* 2016;45:374-7.

16. Kalogjera L. Akutni rinosinusitis. *Medicus* [Internet]. 2005;14:63-70. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18817?lang=hr>
17. Rosenfeld RM i sur. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:S1-S39.
18. Gereige R, Cunill-De Sautu B. Throat infections. *Pediatr Rev.* 2011;32:459-68.
19. Andrašević AT, Baudoin T, Vukelić D, Matanović SM, Bejuk D, Puzevski D i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup. *Liječ Vjesn.* 2009;131:181-91.
20. Di Muzio F, Barucco M, Guerriero F. Diagnosis and treatment of acute pharyngitis/tonsillitis: a preliminary observational study in general medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:4950-4.
21. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35:113-25.
22. Cabrera CE, Deutsch ES, Eppes S, Lawless S, Cook S, O'Reillz JS. Increased incidence of head and neck abscesses in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:176-81.
23. Van Brusselen D, Vlieghe E, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, Laffut W, Van de Voorde P. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014;173:1275-83.
24. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, VecchiBrumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *Plos One.* 2012;7:e36226
25. Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Acute otitis media. *Postgrad Med.* 2015;127:386-90.
26. Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M, Osterback R, Eerola E, Allander T, Niesters H, Heikkinen T, Ruuskanen O. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1417-22.



27. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131:964-99.
28. Maričić M, Bošnjak Z, Branica S. Upala srednjeg uha. *Liječ Vjesn*. 2015;137:311-8.
29. Dickson G. Acute otitis media. *Prim Care Clin Office Pract*. 2014;41:11-8.
30. Thomas JP, Berner R, Zahnert T, Dazert S. Acute otitis media – a structured approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:151-60.
31. Toll EC, Nunez DA. Diagnosis and treatment of acute otitis media: review. *J Laryngol Otol*. 2012;126:976-83.
32. Littorin N, Ahl J, Udden F, Resman , Riesbeck K. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* in upper respiratory tract cultures and a decreased incidence of related acute otitis media following introduction of childhood pneumococcal conjugate vaccines in a Swedish county. *BMC Infect Dis*. 2016;16:407.
33. National Institute for Health and Care Excellence (2008) [Internet]. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics (NICE guideline CG69). Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/chapter/Introduction>
34. Ovnat Tamir S, Shemesh S, Oron Y, Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. *Arch Dis Child*. 2017;102:450-7.
35. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72-e112.
36. Schulman 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:e86-e102.
37. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011;33:48-58.

38. Martinez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci.* 2014;119:68-77.
39. Lushniak BD. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep.* 2014;129:314-6.
40. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4:4-21.
41. Southwick F. Antimikrobno liječenje. U: *Infektivne bolesti (kratki klinički tečaj)*. Prvo hrvatsko izdanje. Split. Placebo d.o.o.; 2017.
42. Grover ML, Mookadam M, Rutkowski RH, Cullan AM, Hill DE, Patchett DC, Simon EO, Mulheron M, Noble BN. Acute respiratory tract infection: a practice examines its antibiotic prescribing habits. *J Fam Pract.* 2012;61:330-5.
43. Tabak D, Tabak V, Bukmir L, Zavidčić T, Cerovečki V. Propisivanje lijekova – svakodnevnica u radu obiteljskog liječnika. *Med Fam Croat.* 2017;25:45-55.
44. Petersen I, Hayward AC. Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:43-7.
45. Stanton N, Francis NA, Butler CC. Reducing uncertainty in managing respiratory tract infections in primary care. *Br J Gen Pract.* 2010;60:e466-75.
46. Tambić Andrašević A i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. g. Prvo izdanje. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2017.
47. Penezić A, Gašparić M, Kolumbić-Lakoš A, Matrapazovski-Kukuruzović M, Kovačić D, Baršić B. Učinkovitost i sigurnost azitromicina u liječenju infekcija gornjeg dijela dišnog sustava. *Infektološki glasnik* [Internet]. 2015;35:17-25. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/149986>
48. Kuzman I. Azitromicin: i nadalje nezaobilazan antibiotik u liječenju respiratornih infekcija. *Medicus* [Internet]. 2018;27:127-33. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/214604>
49. Čepnija T, Tomičić M, Vrebalov Cindro M, Žužić Furlan S, Rađa M. Liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa u ambulantama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije. *Medicina familiaris Croatica* [Internet]. 2018;26:5-12. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/212328>

50. Cockburn J, Pitt S. Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations--a questionnaire study. *BMJ*. 1997;315:520-3.
51. Verbakel JY, Lee JJ, Goyder C, Tan PS, Ananthakumar T, Turner PJ, Hayward G, Van den Bruel A. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:1-9.
52. Rún Sigurðardóttir N, Nielsen AB, Munck A, Bjerrum L. Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in general practice: Comparison between Denmark and Iceland. *Scand J Prim Health Care*. 2015;33:269-74.
53. Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *CMAJ*, 2007;177:877-83.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSNOVNI PODATCI:**

Ime i prezime: Kristina Ramljak

Datum i mjesto rođenja: 07.09.1994., Split

Adresa: A. Mihanovića 36, Koprivno

Email: kike.ramljak@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2001. – 2009. Osnovna škola „Petar Kružić“ Klis

2009. – 2013. IV. gimnazija „Marko Marulić“ Split

2013. – 2019. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

**DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:**

Koordinatorica projekta „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“ za Split pri udruzi CroMSIC Split