

Marcin Dziekiewicz, Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Racjonalna antybiotykoterapia według Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków – wybrane zagadnienia

Rational antibiotic therapy according to the National Program for the Protection of Antibiotics – selected issues

Streszczenie

W przypadku pacjenta chorującego na szeroko pojęte zakażenie dróg oddechowych kluczowa jest decyzja, czy podjąć jedynie leczenie objawowe czy włączyć antybiotyk. W przypadku antybiotykoterapii nie mniej ważny jest właściwy dobór leku. Drogowskazem powinny być *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016* utworzone w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. W niniejszym artykule skupiono się na wybranych zagadnieniach w nich poruszanych. Zgodnie z *Rekomendacjami 2016* w większości zakażeń dróg oddechowych antybiotykiem pierwszego rzutu pozostaje amoksycylina. Wobec narastającej częstości występowania w Polsce szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę szalenie ważne jest, aby jej dawka była odpowiednio wysoka, tj. 90 mg/kg m.c./dobę u dzieci i 3–4 g/dobę u dorosłych. Dopiero w przypadku ogólnie pojętej nieskuteczności takiego leczenia pacjent może otrzymać amoksycylinę z kwasem klawulanowym, także w odpowiednio wysokiej dawce. Jako lek pierwszego rzutu może zaś być ona zalecana w leczeniu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Często stosowanym w naszym kraju antybiotykiem jest azytromycyna. *Rekomendacje 2016* zalecają ją głównie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc o etiologii

Abstract

Facing the patient with respiratory tract infections, the key decision is whether to take only symptomatic treatment, or also initiate antibiotics. However no less important is to choose the right antimicrobial agent. Consideration should be given to the Polish official guidelines – *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016* which were created as a part of the National Program for the Protection of Antibiotics. Our paper focuses on the chosen aspects of that document. According to them, in most respiratory tract infections first line antibiotic is amoxicillin. As the frequency of pneumococcal strains with reduced susceptibility to penicillin is increasing, extremely important is sufficiently high dosage, ie. 90 mg/kg/day for children and 3-4 g/day for adults. In the case of ineffectiveness of such treatment amoxicillin with clavulanic acid may be initiated, also in high dose. This antibiotic is recommended as a first-line treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In Poland one of the most commonly prescribed antibiotics is azithromycin. According to *Rekomendacje 2016* it should be used primarily for the treatment of community acquired pneumonia caused by atypical pathogens or as adjusted antibiotic therapy of streptococcal pharyngitis. Once again, particularly

atypowej lub skorygowanej antybiotykoterapii anginy paciorkowcowej. Również podczas tego typu leczenia, szczególnie w przypadku anginy, trzeba zadbać o wysoką dawkę leku, tj. 60 mg/kg m.c. (3 g u dorosłych) na kurację.

Słowa kluczowe

amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, azytromycyna, zakażenia dróg oddechowych

Wstęp

Jednym z najważniejszych elementów procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest właściwy, oparty na racjonalnych przesłankach dobór leków. Pozwala on na osiąganie najlepszych efektów leczenia, ograniczenie występowania działań niepożądanych, a także optymalne gospodarowanie zasobami finansowymi znajdującymi się nie tylko „w systemie”, lecz także „w kieszeni” pacjenta. Zagadnienie to nabiera szczególnego znaczenia, gdy dotyczy antybiotyków. Jest to bodaj największa i najważniejsza grupa leków stosowanych bez należytych wskazań (w chorobach o etiologii wirusowej), nieprawidłowo dobranych czy dawkowanych. Nie jest to zjawisko typowe jedynie dla Polski. Podobne obserwacje płyną z bardzo różnych rejonów świata. W Stanach Zjednoczonych nawet 60% zapaleń gardła leczonych jest antybiotykiem, podczas gdy szacunkowo w zaledwie 37% choroba ta jest wywoływana przez bakterie [1]. W Holandii w jednym z analizowanych okresów niemal połowa (46%) antybiotykoterapii zakażeń dróg oddechowych została zalecona niezgodnie z wytycznymi [2]. Analogiczne zjawisko stwierdzono także w Afganistanie [3]. Co ciekawe opisywane praktyki nie są typowe dla młodych, niedoświadczonych lekarzy – nie stwierdzono ich zmiany wraz z upływem lat szkolenia specjalizacyjnego [4].

Nadużywanie antybiotyków ma wiele negatywnych konsekwencji. Najpoważniejszą z nich jest wpływ na rejestrowane na całym świecie narastanie antybiotykooporności [5, 6]. Zjawisko to ma określone następstwa kliniczne. Jak wykazano, ryzyko zgonu z powodu zakażenia jest blisko 2-krotnie wyższe, jeśli spowodowane zostało przez szczep antybiotykooporny [6]. Z drugiej strony w ostatnim czasie nie opracowano żadnego nowego leku o działaniu bakteriobójczym, który mógłby zastąpić te stosowane obecnie, z coraz słabszym efektem.

W celu przeciwdziałania opisywanym zjawiskom w 2004 r. w Polsce rozporządzeniem Ministra Zdrowia powołany został Narodowy Program Ochrony

in the case of pharyngitis, high dose of antibiotic is recommended (60 mg/kg up to 3 grams per treatment).

Key words

amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, azithromycin, respiratory tract infections

Antybiotyków. W jego ramach podejmowanych jest wiele inicjatyw mających na celu monitorowanie i analizowanie zużycia antybiotyków oraz narastania antybiotykooporności w Polsce, a także podejmowanie odpowiednich interwencji. Jedną z nich jest przygotowywanie aktualizowanych co kilka lat *Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego* (dalej *Rekomendacje 2016*) [7]. Warto nadmienić, że dokument ten jest przygotowywany zgodnie ze standardami medycyny opartej na potwierdzonych danych naukowych (*evidence based medicine* – EBM).

W niniejszym artykule zostaną omówione niektóre zagadnienia poruszane w *Rekomendacjach 2016*, szczególnie istotne z punktu widzenia lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Autorzy skupili uwagę na trzech najczęściej wykorzystywanych antybiotykach: amoksycylinie, amoksycylinie z kwasem klawulanowym i azytromycynie.

Racjonalna antybiotykoterapia

Decyzja o podaniu pacjentowi antybiotyku powinna być dokładnie przemyślana. Oczywiście pierwszym i podstawowym zagadnieniem jest ustalenie właściwego rozpoznania zakażenia o podłożu bakteryjnym, a nie – jak jest najczęściej – wirusowym. Umiejętność różnicowania etiologii choroby odgrywa kluczową rolę, jednak tylko częściowo ma ona związek z doświadczeniem lekarza. Dowiedzono np., że badanie podmiotowe i badanie przedmiotowe są zbyt mało swoiste i czułe w odróżnianiu etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła [8]. Często więc własna wiedza powinna zostać wsparta dodatkowymi narzędziami, jak choćby skalą Centora/McIsaac'a w przypadku zapalenia gardła czy badaniami pomocniczymi. Zagadnienie to, choć bardzo istotne, nie będzie tematem niniejszego opracowania.

Rozpoczynając leczenie antybiotykiem, lekarz powinien wziąć pod uwagę szereg cech, które taki lek powinien mieć. Przede wszystkim musi być on ak-

tywny w stosunku do patogenu najczęściej powodującego określone zakażenie. Musi także dobrze penetrować w miejsce zakażenia oraz skutecznie eradykować dany drobnoustroj. Idealny antybiotyk powinien być bezpieczny, wygodny w stosowaniu i możliwie tani. Co nie mniej ważne, powinien być stosowany w odpowiednio wysokiej dawce i wystarczająco długo, aby ryzyko generowania szczepów opornych było minimalne. Jak z tego wynika, dobranie odpowiedniego antybiotyku wymaga bardzo szerokiej wiedzy, trudnej do osiągnięcia dla przeciętnego lekarza. Tym większe znaczenie ma posługiwanie się w codziennej praktyce wytycznymi, takimi jak *Rekomendacje 2016*.

Amoksycylina

Dominującym czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnych bakteryjnych zakażeń układu oddechowego jest *Streptococcus pneumoniae* [7]. Patogen ten jest odpowiedzialny zarówno za pozaszpitalne zapalenia płuc (PZP), zapalenia nosogardła i zatok przynosowych (OZNZP), jak i ostre zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Zdecydowanie mniejsze znaczenie, szczególnie w dobie obowiązkowych szczepień ochronnych, ma w walce z *Haemophilus influenzae*, izolowanym z dróg oddechowych zaledwie u 10% pacjentów, czy *Moraxella catarrhalis*. Skuteczna antybiotykoterapia powinna zatem opierać się na leku aktywnym przede wszystkim względem pneumokoka. W Polsce oporność tej bakterii na antybiotyki narasta. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w odniesieniu do makrolidów, linkozamidów, kotrimoksazolu i tetracyklin. Wrażliwość szczepów *S. pneumoniae* na każdy z wymienionych antybiotyków spadła poniżej 70%, w związku z czym nie powinny być one stosowane w leczeniu zakażeń o tej etiologii.

Inaczej jest z amoksycyliną. Jest to lek o wysokiej skuteczności względem pneumokoków, ale także *H. influenzae*, który w Polsce wciąż stosunkowo rzadko syntezuje β -laktamazy. Co jednak bardzo ważne, skuteczność niskich dawek amoksyliny, tj. 40 mg/kg m.c./dobę u dzieci i 500 mg 3 razy na dobę u dorosłych, jest wyraźnie obniżona. Odsetek szczepów wrażliwych wynosił zaledwie 72%. Wynika to z szybkiego narastania w naszym kraju częstości występowania szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Zjawisko to jest stymulowane właśnie przez podawanie niskich dawek β -laktamów [9]. Zwiększenie dawki leku do 90 mg/kg m.c./dobę pozwala jednak przełamać oporność i zmniejszyć ją do niespełna 6% [10].

Wyraźnie zatem należy zaznaczyć, że w racjonalnej antybiotykoterapii pozaszpitalnych bakteryjnych zakażeń dróg oddechowych nie ma miejsca dla niskich dawek amoksyliny. Profil lekooporności w Polsce wymusza w każdej sytuacji stosowanie dawek 90 mg/kg m.c./dobę u dzieci i 3–4 g/dobę u dorosłych.

Azytromycyna

Lekiem bardzo często stosowanym w Polsce w ambulatoryjnym leczeniu pozaszpitalnych zakażeń dróg oddechowych jest azytromycyna. W dużym stopniu wynika to z wygody dawkowania (jeden raz na dobę) oraz krótkiego czasu leczenia (3–5 dni). Jakkolwiek ma ona swoje miejsce w terapii zakażeń, korzystanie z niej wymaga pewnych uwag.

Najwięcej dowodów na skuteczność azytromycyny dostępnych jest dla leczenia paciorkowcowego zapalenia gardła. Wykazano, że skutecznie eradykuje ona szczepy *Streptococcus pyogenes* z nosogardła [11, 12]. Efekt ten jest jednak bardzo wyraźny zależny od dawki. Zazwyczaj azytromycyna stosowana jest w dawce 10 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni. Terapię taką cechuje jednak wyraźnie niższa skuteczność zarówno kliniczna, jak i eradykacyjna, a także większa częstość nawrotów w porównaniu z antybiotykiem pierwszego rzutu, czyli penicyliną [13]. Aby osiągnąć dobry efekt leczenia, sumaryczna dawka azytromycyny musi zostać podwojona do 60 mg/kg m.c. (3 g u dorosłych) na kurację, czy to w schemacie 20 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni czy też 12 mg/dobę przez 5 dni [14]. Mimo wygody stosowania azytromycyny nie należy zapominać o narastającej w Polsce oporności szczepów bakteryjnych na makrolidy. Według danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów w Polsce w 2005 r. oporność na te leki szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych z zapaleniem gardła sięgała aż 15% [15]. Co więcej, w naszym kraju, inaczej niż na przykład w Stanach Zjednoczonych, oporność wykształca się zazwyczaj w mechanizmie typu MLS_B (związanym z produkcją metylaz). Wiąże się on z powstawaniem oporności nie tylko na wszystkie makrolidy, lecz także linkozamidy i streptograminy B. Warto zatem zarezerwować azytromycynę na wyjątkowe sytuacje, np. wystąpienie nadwrażliwości natychmiastowej na β -laktamy, a i wtedy – niech wybrzmi to raz jeszcze – musi być stosowana w wysokiej, podwójnej dawce.

Drugim obszarem potencjalnego wykorzystania azytromycyny są wybrane sytuacje w leczeniu

PZP u dzieci i dorosłych. Antybiotyk ten może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Pierwsza sytuacja dotyczy dzieci w wieku 5–15 lat i młodych dorosłych, gdy choroba przebiega łagodnie i nie są obecne choroby współistniejące. U tych pacjentów poza pneumokokiem czynnikiem etiologicznym PZP mogą być bakterie atypowe, na przykład *Mycoplasma pneumoniae*, względem której lekami z wyboru są makrolidy. Jeśli jednak choroba przebiega ciężko, konieczny jest antybiotyk skuteczny wobec *S. pneumoniae*. W tej sytuacji do antybiotyku β -laktamowego powinien być dodany makrolid, np. azytromycyna. Analogicznie, w przypadku braku wyraźnej poprawy po zastosowaniu amoksycyliny lub amoksycyliny z klawulanianem i podejrzeniu atypowej etiologii PZP należy do stosowanego leczenia dodać makrolid. Wobec braku dowodów naukowych *Rekomendacje 2016* zalecają niższą dawkę azytromycyny, tj. jednorazową dawkę 10 mg/kg m.c. w pierwszej dobie i następnie 5 mg/kg m.c. przez 4 dni. Pytanie, czy dawka podwójna nie ograniczyłaby generowania oporności na makrolidy, pozostaje otwarte. Nie wykazano natomiast skuteczności azytromycyny w leczeniu OZUŚ. Stosowana w dawce 10 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni nie różniła się od placebo pod względem aktywności w stosunku do pneumokoków i *H. influenzae* [16, 17]. Z tego powodu azytromycyna w ogóle nie powinna być stosowana w OZUŚ [7]. Podobnie jest w OZNZP. Brakuje co prawda badań naukowych bezpośrednio oceniających skuteczność azytromycyny w tej chorobie, jednak odwołując się do wzmiankowanych wyżej prac dotyczących OZUŚ – lek ten nie powinien być stosowany także w ostrym zapaleniu zatok przynosowych u dzieci [7].

Amoksycylina z kwasem klawulanowym

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest antybiotykiem stosowanym w zakażeniach dróg oddechowych być może częściej niż sama amoksycylina [18]. Warto uświadomić sobie zatem, czym różnią się te dwa leki. Kwas klawulanowy to organiczny związek syntezowany przez bakterie *Streptomyces clavuligerus* i z nich izolowany. Wiąże się on w sposób trwały z miejscem aktywnym β -laktamaz, uniemożliwiając ich interakcję z antybiotykiem. β -laktamazy natomiast to enzymy bakteryjne, które hydrolizują pierścień β -laktamowy w cząsteczce antybiotyków, takich jak naturalne penicyliny, amino- i ureidopenicyliny, tym samym dezaktywując je.

Zdolność do syntezy β -laktamaz nie jest powszechna wśród bakterii. Nie posiada jej najczęstszy patogen odpowiedzialny za bakteryjne pozaszpitalne zakażenia dróg oddechowych – *Streptococcus pneumoniae*, a także główny czynnik etiologiczny bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków – *S. pyogenes*. W niewielkim stopniu problem ten dotyczy *Haemophilus influenzae*, drugiej co do częstości przyczyny OZUŚ i OZNZP oraz najczęstszej przyczyny zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Badania prowadzone w Polsce w latach 2009–2014 wykazały, że β -laktamazy syntezuje mniej niż 10% izolowanych szczepów tej bakterii [19]. Inaczej jest w przypadku zakażeń *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* czy pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae*. Bakterie te powszechnie produkują β -laktamazy i są odporne na takie antybiotyki, jak np. amoksycylina.

Wobec powyższego *Rekomendacje 2016* zarezerwowały amoksycylinę z kwasem klawulanowym do wybranych sytuacji klinicznych. Jeszcze do niedawna (patrz *Rekomendacje 2010*) antybiotyk ten był zalecany w razie nawrotu paciorkowcowego zapalenia gardła bez zidentyfikowanej przyczyny. W nowej edycji wytycznych usunięto to wskazanie. Było to podyktowane nie brakiem skuteczności takiego leczenia, ale chęcią ograniczenia oporności bakterii na amoksycylinę. Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest natomiast wskazana w przypadku wczesnego nawrotu OZUŚ (do 7 dni od zakończenia kuracji) lub nieskutecznego leczenia amoksycyliną. Trzeba pamiętać, że także tutaj dawka leku powinna być na tyle wysoka, aby dawka amoksycyliny wynosiła 70–90 mg/kg m.c./dobę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg i 3000–4000 mg dla ważących więcej. Lek stosowany jest w dwóch dawkach podzielonych przez 10 dni. Zbliżone wskazania obowiązują u dzieci i dorosłych chorujących na OZNZP oraz dzieci powyżej 5. roku życia i dorosłych z PZP. W tych sytuacjach amoksycylinę z kwasem klawulanowym w leczeniu skorygowanym mogą otrzymać chorzy przyjmujący w ostatnich czterech tygodniach antybiotyk, szczególnie amoksycylinę, chorzy, u których amoksycylina okazała się nieskuteczna, oraz chorzy z wczesnym nawrotem choroby. **Dawkowanie jest analogiczne jak w OZUŚ z tą różnicą, że w przypadku zapalenia płuc lepszy efekt przynosi podawanie leku w trzech dawkach podzielonych (co 8 godzin).**

Jako lek empiryczny pierwszego rzutu amoksycylina z kwasem klawulanowym może być zaś stosowana w leczeniu ambulatoryjnym zaostrzenia POChP.

Rekomendacje 2016 dopuszczają także podawanie jej małym dzieciom (< 5. roku życia) z produktywnym, przewlekającym się powyżej 4 tygodni kaszlem o niemalejącym nasileniu, po wykluczeniu innych przyczyn. W takiej sytuacji rozpoznaje się przewlekłe bakteryjne zapalenie oskrzeli, a leczenie może trwać 10–14 dni [20].

Podsumowanie

Prowadzenie racjonalnej antybiotykoterapii pozaszpitalnych zakażeń dróg oddechowych jest umiejętnością, którą powinien posiadać każdy lekarz, szczególnie praktykujący w POZ. Nie ogranicza się ona jedynie do podjęcia decyzji o podaniu antybiotyku, ale obejmuje także wybór leku właściwego dla danego wskazania i jego odpowiednie dawkowanie. Opisane powyżej amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym oraz azytromycyna mogą być potężną bronią w walce z zakażeniami bakteryjnymi, jednak nie w każdej sytuacji klinicznej. Każdy z tych leków ma odrębne, wyraźnie określone wskazania. Ogromne ważne jest także podawanie ich w odpowiednio wysokich dawkach, co może pomóc w ograniczeniu rozwoju antybiotykooporności.

Piśmiennictwo

1. Dooling KL, Shapiro DJ, Van Beneden C i wsp. Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997-2010. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1073-1074.
2. Dekker AR, Verheij TJ, Van Der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract* 2015; 32: 401-407.
3. Bajis S, Van Den Bergh R, De Bruycker M i wsp. Antibiotic use in a district hospital in Kabul, Afghanistan: are we overprescribing? *Public Health Action* 2014; 4: 259-264.
4. Dallas A, Van Driel M, Morgan S i wsp. Antibiotic prescribing for sore throat: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early-career doctors in family practice. *Fam Pract* 2016; 33: 302-308.
5. Goossens H, Ferech M, Vander stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-587.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO, Genewa 2014.
7. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016; <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf>
8. Ebell MH, Smith MA, Barry HC i wsp. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912-2918.
9. Guillemot D, Carbon C, Balkau B i wsp. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-370.
10. Zielnik-Jurkiewicz B, Bielicka A. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media treatment failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 2129-2133.
11. Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 304-308.
12. Still JG, Hubbard WC, Poole JM i wsp. Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (12 Suppl. 3): S134-S141.
13. Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A i wsp. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1005-1008.
14. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F i wsp. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 297-303.
15. Hryniewicz W, Kadłubowski M, Skoczyńska A. Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
16. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E i wsp. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 525-532.
17. Dagan R, Johnson CE, McClinn S i wsp. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95-104.
18. Niemczyk E, Dębska M, Zawadzka-Głós L. Ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci hospitalizowanych w roku 2014 w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. *N Ped* 2015; 19: 87-92.
19. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Waško I i wsp. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 377-383.
20. Marchant J, Masters IB, Champion A i wsp. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012; 67: 689-693.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Albrecht
ul. Żwirki i Wigury 63 A
02-092 Warszawa
tel./faks: +48 22 317 94 51, +48 22 317 95 62
e-mail: dr.piotr.albrecht@gmail.com