

OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO

REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W POZASZPITALNYCH ZAKAŻENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO 2010

Autorzy:

prof. dr hab. n. med. WALERIA HRYNIEWICZ

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

dr n. med. Tomasz Ozorowski

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Tadeusz M. Zielonka

Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Piotr Albrecht

Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Witold Lukas

Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski

Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

dr n. med. Paweł Grzesiowski

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

dr n. med. Józef Meszaros

Warszawski Uniwersytet Medyczny

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

Uniwersytet Medyczny, Białystok

prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Jan Kuś

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

CMKP, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) występuje u ok. 50–85% dzieci do 3 roku życia, ze szczytem zachorowań między 6 a 12 miesiącem życia [1]. Około 30% chorych na OZUŚ trafia do lekarza i choroba ta jest najczęstszą przyczyną porad lekarskich udzielanych dzieciom do 3 roku życia [2]. W zdecydowanej większości przypadków OZUŚ jest poprzedzane wirusowym nieżytem nosa, w związku z tym zapadalność na OZUŚ charakteryzuje zmienność sezonowa, ze szczytem zachorowań w okresie zimowym [3]. Zakażenie wirusowe nosogardła może prowadzić do obrzęku trąbki słuchowej i powodować zaburzenia wentylacji ucha środkowego, co sprzyja szerzeniu się drobnoustrojów patogennych pochodzących z nosogardła [4].

Podkreśla się znaczenie zakażenia wirusem RS i rinowirusem, stwierdzanymi najczęściej w nosogardle i jamie ucha środkowego w przebiegu OZUŚ, a następnie koronawirusów, wirusów grypy i paragrypy [5, 6]. Wirusy oprócz tego, że torują drogę bakteriom, mogą w OZUŚ odgrywać rolę kopatogenu, powodując cięższy przebieg i zwiększając ryzyko powikłań [7, 8].

Bakterie będące przyczyną OZUŚ kolonizują nosogardło i przez trąbkę słuchową dostają się do ucha środkowego [9]. Zdecydowana większość bakteryjnych OZUŚ jest powodowana przez *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* [10, 11].

Czynniki ryzyka wystąpienia OZUŚ obejmują [12, 13]:

- wiek < 2 r.ż.,
- ekspozycję na choroby infekcyjne dróg oddechowych,
- uczęszczanie do żłobka lub przedszkola,
- krótki okres karmienia piersią (poniżej 3 miesięcy),
- długotrwałe stosowanie smoczków,
- nikotynizm u rodziców,
- predyspozycje genetyczne,
- wady twarzoczaszki.

(Mag. ORL, 2011, 38, X, 51–57)

PRZEBIEG KLINICZNY

Analiza naturalnego przebiegu OZUŚ wykazała, że u ok. 2/3 chorych dolegliwości zaczynają ustępować samoistnie w ciągu 24 godz., a u ok. 80% w ciągu 2–7 dni [14, 15]. Do perforacji błony bębenkowej dochodzi u ok. 2–10% dzieci [16, 17]. Wysiłek w uchu środkowym (potwierdzany tympanometrycznie) utrzymuje się u około 40% dzieci po miesiącu i u ok. 30% po 3 miesiącach [16]. Nawrót choroby jest stwierdzany u ok. 40% dzieci leczonych antybiotykiem, z których blisko 10% ma więcej niż jeden epizod ponownego zakażenia w ciągu 90 dni [18]. Częstość nawrotów zależy od wieku dziecka i ciężkości pierwszego epizodu. U dzieci poniżej 2 r.ż. nawroty są stwierdzane u ok. 50%, a u dzieci powyżej 6 r.ż. wynoszą tylko ok. 10% [19]. Inne powikłania OZUŚ, głównie zapalenie wyrostka sutkowatego, zdarzają się bardzo rzadko, nawet w populacji nieleczonej antybiotykami [20].

ROZPOZNANIE KLINICZNE

Do ostrego zapalenia ucha środkowego najczęściej dochodzi 3–4 dni od wystąpienia objawów zakażenia nosogardła [21]. Rozpoznanie OZUŚ stawia się na podstawie ostrych objawów choroby, takich jak ból lub wyciek z ucha z równoczesnym stwierdzeniem płynu w uchu środkowym i zmian zapalnych błony bębenkowej. OZUŚ prawie w każdym przypadku zaczyna się ostrymi objawami zakażenia wirusowego. Najczęstsze objawy OZUŚ to katar, kaszel i gorączka, występujące w 70–96% przypadków, jednakże są one też najmniej swoiste [22]. Do objawów najbardziej charakterystycznych dla OZUŚ należy ból ucha lub jego pocieranie u małych dzieci, które najlepiej różnicuje OZUŚ z zapaleniem ucha z wysiękiem [23, 24]. W zależności od wieku, ból ucha objawia się różnorodnie, od poczucia dyskomfortu, poprzez niepokój, do bardzo dotkliwego bólu sygnalizowanego rozzwierającym krzykiem [24]. Ból ucha jest dość swoistym objawem dla OZUŚ (> 72%), ale występuje on jedynie u 50–60% chorych [22, 23]. Do innych objawów występujących w OZUŚ należą: nadmierny płacz, niepokój, bezsenność, zmniejszenie apetytu, wymioty i objawy zapalenia gardła.

Objawami świadczącym o ostrym zakażeniu, przydatnymi do oceny ewolucji choroby, są: ból ucha lub jego pocieranie u niemowląt, wyciek z ucha, drażliwość u niemowląt i małych dzieci oraz gorączka [25]. Wysoka gorączka, wymioty oraz wyciek z ucha to objawy, przy których najrzadziej dochodzi do samoistnego wyleczenia

[26]. Wywiad zebrany od rodziców wykazuje umiarkowaną czułość (71%) i swoistość (80%) w rozpoznawaniu OZUŚ [27].

Ze względu na nieswoiste objawy o rozpoznaniu decyduje obraz otoskopowy [28]. Na OZUŚ najbardziej wskazują objawy świadczące o płynie w uchu środkowym, takie jak uwypuklenie błony bębenkowej i widoczny poziom między płynem a powietrzem oraz zmiany na błonie bębenkowej (głównie zaczerwienienie) [29]. Niestwierdzenie tych zmian zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia OZUŚ do mniej niż 5% [30]. Dla lekarzy doświadczonych w wykonywaniu otoskopii, czułość tego badania w wykrywaniu wysięku w uchu środkowym wynosi 90%, a swoistość ok. 80% [31]. Badanie otoskopowe nie umożliwia oceny istotnego zaburzenia w OZUŚ, jakim jest ruchomość błony bębenkowej. Badania, które pozwalają na identyfikację wysięku w uchu środkowym poprzez ocenę ruchomości błony bębenkowej, takie jak otoskopia pneumatyczna lub tympanometria, zmniejszają o ok. 30% liczbę błędnych rozpoznań OZUŚ [32, 33].

Na podstawie analizy zachowań lekarzy rodzinnych oceniono, że głównymi problemami w rozpoznawaniu OZUŚ jest brak doświadczenia otoskopowego oraz słabe uwidocznienie błony bębenkowej w badaniu otoskopowym [34].

Rekomendacja 1

Objawy podmiotowe są zbyt mało swoiste, aby na ich podstawie stawiać rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego [EII].

Objawy podmiotowe wskazujące na zapalenie ucha środkowego, takie jak ból i wyciek z ucha, są zbyt mało czułe, aby przy ich niestwierdzeniu można było wykluczyć ostre zapalenie ucha środkowego [BII].

Rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego powinno być stawiane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego [AII].

LECZENIE

W leczeniu OZUŚ stosowane są leki łagodzące objawy, przede wszystkim środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a także zmniejszające proces zapalny w obrębie trąbki słuchowej, a w niektórych przypadkach antybiotyki.

Leczenie objawowe

Ból ucha jest objawem dominującym w pierwszych godzinach OZUŚ i zwykle ustępującym w ciągu 24–48 godzin. W tym okresie leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, tj. zastosowanie przede wszystkim paracetamolu lub ibuprofenu, staje się bardzo ważną częścią postępowania leczniczego. Ze względu na bezpieczeństwo działania wynikające z dużej różnicy między dawką terapeutyczną a toksyczną i jednoczesną skutecznością przeciwbólową oraz przeciwgorączkową, paracetamol jest lekiem powszechnie zalecanym w leczeniu bólu i gorączki w przebiegu OZUŚ. Dotyczy to także najmniejszych dzieci [35, 36, 37, 38]. Skuteczność paracetamolu i ibuprofenu jako leków łagodzących ból ucha w porównaniu z placebo została wykazana u dzieci chorych na OZUŚ [38, 39].

W łagodzeniu bólu ucha stosowane są również leki miejscowo działające w postaci kropli do uszu, zawierające środki anestetyczne lub wyciągi z ziół, jednakże ich skuteczność w niedawno opublikowanej metaanalizie nie została potwierdzona [40].

Stosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa oraz przeciwhistaminowych w OZUŚ zostało poddane metaanalizie opartej na 15 badaniach z randomizacją, obejmujących 2695 pacjentów [41]. Nie wykazano wpływu na przyspieszenie ustępowania objawów lub zapobieganie powikłaniom, przy równoczesnym wyraźnym wzroście częstości występowania objawów niepożądanych. Szczegółowe informacje dotyczące tej grupy leków zawarte są w rozdziale dotyczącym stosowania leków objawowych w zakażeniach układu oddechowego. Nie wykazano wpływu glikokortykosteroidów podawanych doustnie (prednizolon 2 mg/kg/dobę przez 5 dni) na szybkość ustępowania objawów, jak również na częstość nawrotów choroby [42].

Rekomendacja 2

Ostre zapalenie ucha środkowego przebiegające z dolegliwościami bólowymi w okresie początkowym powinno być leczone ibuprofenem lub paracetamolem [AII].

Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność w ostrym zapaleniu ucha środkowego miejscowo podawanych leków przeciwbólowych [DIII].

Antybiotykoterapia

Celem leczenia antybiotykami OZUŚ jest przyspieszenie ustąpienia objawów, eradykacja bakterii z jamy ucha środkowego i zapobieganie ropnym powikłaniom zakażenia [43, 45, 46].

Skuteczność antybiotyków w OZUŚ oceniają 4 metaanalizy:

- pierwsza obejmująca 5400 dzieci [47]: antybiotykoterapia w porównaniu z placebo zwiększała częstość ustępowania objawów i zmian w badaniu otoskopowym o ok. 14% między 7 a 14 dniem od rozpoczęcia antybiotykoterapii (95% vs 81%);
- druga obejmująca 6 badań dotyczących dzieci między 7 m.ż. a 15 r.ż. [48]: antybiotyk w porównaniu z placebo nie wpłynął na ustępowanie bólu w ciągu pierwszych 24 godzin, nieznacznie zmniejszył częstość występowania bólu między 2 a 7 dniem od początku objawów, nieznacznie zmniejszył ryzyko zapalenia w drugim uchu, pozostał bez wpływu na częstość nawrotów;
- trzecia obejmująca 8 badań u 2287 dzieci [14]: antybiotyk nie wpływał na częstość występowania powikłań i nawrotów; zmniejszył o 7% częstość występowania dolegliwości między 2 a 7 dniem choroby;
- czwarta obejmująca 6 badań oceniająca, które z dzieci chorych na OZUŚ mogą odnieść korzyść z antybiotykoterapii [49]: wykazano wyraźną przewagę antybiotyku nad placebo w zmniejszeniu bólu u dzieci poniżej 2 r.ż. z obustronnym zapaleniem ucha środkowego oraz u dzieci chorych na OZUŚ z wyciekami z ucha. Wyniki tej metaanalizy zostały potwierdzone w innej metaanalizie, wykonanej przy analogicznych założeniach [50].

Z przedstawionych wyżej metaanaliz wynika, że stosowanie antybiotyków w OZUŚ nie ma wpływu na częstość powikłań oraz nawrotów choroby i może jedynie zmniejszać częstość występowania dolegliwości między 2 a 7 dniem choroby. Należy jednak leczyć ok. 15 dzieci, aby u jednego z nich uzyskać efekt rozumiany jako zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Brak wyraźnego wpływu antybiotykoterapii na przebieg OZUŚ oraz samoistne ustępowanie objawów w zdecydowanej większości przypadków były przyczyną przeprowadzenia badań dotyczących postępowania w OZUŚ wg zasady obserwacji i czujnego wyczekiwania (ang. *watchfull waiting*). W przynajmniej 3 badaniach z randomizacją wykazano, że taka strategia postępowania nie zwiększa czasu trwania

dolegliwości u dzieci, znacząco wpływa na zmniejszenie zużycia antybiotyków, nie pogarsza satysfakcji rodziców oraz zmniejsza ryzyko nosicielstwa pneumokoków opornych na penicylinę [26, 51, 52]. W jednym badaniu wykazano, że strategia obserwacji i czujnego wyczekiwania zwiększa częstość utrzymywania się objawów o ok. 9% w okresie 14 dni od początku choroby, pozostając bez wpływu na częstość nawrotów OZUŚ [53]. Należy zaznaczyć, że większość metaanaliz opierała się na badaniach przeprowadzonych u dzieci powyżej szóstego miesiąca życia.

Rekomendacja 3

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane [BI]:

- u dzieci poniżej 6 miesiąca życia;
- u dzieci z wysoką gorączką i wymiotami;
- u dzieci poniżej 2 roku życia z obustronnym zapaleniem ucha środkowego;
- u chorych z wyciekiem z ucha.

W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest stosowanie zasady czujnego wyczekiwania bez podawania antybiotyku [BII].

Antybiotyk stosowany w OZUŚ powinien być skuteczny wobec *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Uwzględniając profil lekooporności tych drobnoustrojów w Polsce (patrz: „Zasady ogólne” – ORL, Nr 36) lekiem z wyboru powinna być amoksycylina [54]. Za jej skutecznością przemawia wysoka aktywność wobec pneumokoków, w tym również szczepów o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę, stosunkowo rzadkie występowanie w Polsce szczepów *H. influenzae* produkujących beta-laktamazy oraz wykazana porównywalna skuteczność z antybiotykami o szerszym spektrum działania [54, 55]. Amoksycylina jest nie tylko najszerzej ocenionym pod względem skuteczności klinicznej antybiotykiem w OZUŚ, ale również został zbadany jej wpływ na eradykację bakterii z jamy ucha środkowego. Wpływ kliniczny korelowano z efektem bakteriologicznym ocenianym w badaniu mikrobiologicznym wysięku z ucha środkowego przed i po kilku dniach leczenia amoksycyliną. Stosowana przez 10 dni w standardowych dawkach amoksycylina eradykowała całkowicie pneumokoki wrażliwe na penicylinę ($MIC \leq 0,12 \mu\text{g/ml}$), w 70% pneumokoki o obniżonej wrażliwości

($MIC \leq 1,0 \mu\text{g/ml}$), a u ok. 80% chorych pałeczki hemofilne beta-laktamazo-ujemne [55].

Skuteczność amoksycyliny wobec pneumokoków zależy od dawkowania. Wykazano, że lek w dawce 80–90 mg/kg/dobę eradykował 92% pneumokoków, wśród których 75% wyizolowanych bakterii stanowiły pneumokoki o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę [56]. Podobnie dobre wyniki po zastosowaniu dużych dawek amoksycyliny uzyskano u dzieci chorych na OZUŚ, porównując działanie dużych dawek amoksycyliny z azytromycyną stosowaną w jednej dawce [57].

W Polsce konieczność stosowania coraz większych dawek amoksycyliny wynika z gwałtownego wzrostu częstości występowania pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (z 15 do 30%) i to przede wszystkim szczepów z wysokim MIC dla tego antybiotyku [54]. Wymusza to stosowanie dawek amoksycyliny wynoszących u dzieci do 12 r.ż. 75–90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godz., a u dzieci starszych i u dorosłych 1500–2000 mg co 12 godzin, tak aby uzyskać aktywność w stosunku do pneumokoków o $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$.

Optymalny czas antybiotykoterapii w OZUŚ jest nadal przedmiotem dyskusji. W metaanalizie wykazano porównywalną skuteczność pięciodziesięciodniowej antybiotykoterapii [58]. Wykazano przewagę terapii 10-dniowej u dzieci poniżej 2 r.ż. [59]. Stwierdzono, że w wyniku leczenia OZUŚ u dzieci wysokimi dawkami amoksycyliny (90 mg/kg/dobę) przez 5 dni pozostaje znacznie mniejszy odsetek pneumokoków opornych na penicylinę (24%) niż w wyniku stosowania małych dawek (40 mg/kg/dobę) przez 10 dni (32%) [60].

Rekomendacja 4

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

Amoksycylina powinna być podawana:

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

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

Leczenie skorygowane

- a. Alergia na beta-laktamy
- b. Niepowodzenie leczenia I rzutu
- c. Nawrót choroby

U chorych z późną nadwrażliwością na amoksylicynę alternatywnymi lekami o udowodnionej skuteczności w OZUS są cefalosporyny. W badaniach oceniających efekt kliniczny i bakteriologiczny za pomocą podwójnej paracentezy wykazano między innymi, że aksetyl cefuroksymu w dawce 30 mg/kg/dobę podawanej co 12 godz., zgodnie z przewidywaniami wynikającymi z farmakokinetyki i farmakodynamiki, znamienne lepiej eradkuje patogeny w OZUS niż cefaklor i nie gorzej niż amoksylicyna [61, 62, 63]. Ceftriakson zastosowany w cięższych przypadkach OZUS w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni okazał się także lekiem o wysokiej skuteczności [64, 65].

W przypadku reakcji uczuleniowej typu natychmiastowego podawanie antybiotyku beta-laktamowego należy niezwłocznie przerwać i zastosować makrolid. Skuteczne makrolidy w leczeniu OZUS to klarytromycyna oraz azytromycyna, natomiast inne makrolidy: erytromycyna, roksytromycyna i spiromycyna nie działają na *H. influenzae*. Klarytromycyna jest podawana u dzieci w dawce 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, a u dzieci starszych i osób dorosłych 250–500 mg co 12 godzin [66, 67, 68, 69]. Skuteczność azytromycyny w OZUS została wykazana u dzieci w trzech schematach dawkowania: 5- i 3-dniowego oraz w dużej dawce jednorazowej [70, 71, 72, 73, 74]. W pracach z podwójną paracentezą nie wykazano wystarczającej skuteczności eradkacyjnej przy dawkowaniu 10 mg/kg przez 3 dni [76, 77, 78]. Natomiast azytromycyna stosowana w jednej wysokiej dawce 30 mg/kg wykazała dostateczną zdolność eradkacyjną [73].

Rekomendacja 5

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

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

poniżej 40 kg w dawce 50 mg/kg raz na dobę przez 3 dni podawany dożylnie lub domięśniowo [AII].

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

- klarytromycyny przez 10 dni: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250–500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych;
- azytromycyny u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w jednorazowej dawce 30 mg/kg.

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego po 48–72 godzinach stosowania terapii lub nawrotu choroby w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia, przyczyny upatruje się w nieskutecznym antybiotyku, podawanym w nieodpowiednich dawkach, w zbyt krótkim czasie leczenia lub występowaniu dolegliwości utrudniających jego przyjmowanie, np. wymiotów.

Niepowodzenie terapeutyczne przejawia się gorączką, utrzymującym się bólem ucha, zmianami zapalnymi w badaniu otoskopowym lub ropnym wyciekami z ucha. Jeżeli pacjent był leczony amoksylicyną, to brak skuteczności tego antybiotyku należy upatrywać w zakażeniu pneumokokami o wysokiej oporności na penicylinę lub w zakażeniu powodowanym przez *M. catarrhalis* lub *H. influenzae* produkującym beta-laktamazy. W takich przypadkach do antybiotyków charakteryzujących się wysoką skutecznością wobec pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę oraz drobnoustrojów produkujących beta-laktamazy należą amoksylicyna z klawulanianem oraz ceftriakson. Za stosowaniem amoksylicyny z klawulanianem przemawiają silne przesłanki teoretyczne, natomiast skuteczność ceftriaksonu została potwierdzona w badaniach klinicznych [64, 75]. Duże dawki amoksylicyny, tj. 90 mg/kg/dobę w kombinacji z małymi dawkami, tj. 6,5 mg/kg/dobę, kwasu klawulanowego, skuteczniej eradkują *S. pneumoniae* i *H. influenzae* z jamy ucha środkowego w porównaniu z dawkami mniejszymi amoksylicyny w kombinacji z tą samą dawką klawulanianu [76, 77]. Równocześnie tak dobrany stosunek amoksylicyny z klawulanianem powoduje zmniejszenie częstości występowania objawów ubocznych [78, 79]. W przypadkach niepoddających

się leczeniu pierwszego rzutu lub przy nawrocie OZUŚ wykazano skuteczność azytromycyny w dużej dawce, tj. 20 mg/kg/dobę, podawanej przez 3 dni [80]. ●

Rekomendacja 6

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

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

PIŚMIENNICTWO

1. Teele D., Klein J., Rosner B.: Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in great area Boston: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83–94.
2. Armstrong G., Pinner R.: Outpatients visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996. *Arch Intern Med* 1999;159:2531–36.
3. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A., et al.: Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:94–9.
4. Bluestone C.: Pathogenesis of otitis media: role of the Eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:281–91.
5. Klein B., Dollette F., Yolken R.: The role of respiratory syncytial virus and other viral pathogens in acute otitis media. *J Pediatr* 1998;101:16–20.
6. Pitkaranta A., Virolainen A., Jero J., et al.: Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998;102:291–5.
7. Chonmaitree T.: Viral and bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:24–30.
8. Heikkinen T., Chonmaitree T.: Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:230–41.
9. Murphy T.: Bacterial otitis media: pathogenic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:9–16.
10. Bluestone C., Stephenson J., Martin L.: Tenyear review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992;8:7–11.
11. Carey J., Pichichero M.: Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:824–8.
12. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M.: A metaanalysis review of risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis J* 1996;22:1079–83.
13. Niemela M., Pihakari O., Pokka T., et al.: Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of parantal conseling. *Pediatrics* 2000;106:483–8.
14. Glasziou P., del Mar C., Hayem M.: Antibiotics for acute otitis media in children. *The Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: No. CD000219.
15. Rosenfeld R.: What to expect from medical therapy. In: Evidence based otitis media. Rosenfeld R., Bluestone C. eds. Hamilton, Canada: Decker, 1999 pp. 179–205.
16. Burke P., Bain J., Robinson D., et al.: Acute red ear in children: controlled trial of nonantibiotic treatment in general practice. *BMJ* 1991;303:558–62.
17. Mygind N., Meistrup-Larsen K., Thomsen J., et al.: Penicillin in acute otitis media: a double blind placebo controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1981;6:5–13.
18. Mandel E., Casselbrand M., Rockette H., et al.: Efficacy of 20 versus 10 day antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatrics* 1995;96:5–13.
19. Kaleida P., Bluestone C., Rockette H., et al.: Amoxicillinclavulanate potassium compared with cefaclor for acute otitis media in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:265–71.
20. Van Buchen F., Peeters M., Van't Hof M.: Acute otitis media a new treatment strategy. *BMJ* 1985;290:1033–7.
21. Koivunen P., Kontiokari T., Niemela M., et al.: Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:303–5.
22. Niemela M., Uhari M., Jounio-Ervasti K., et al.: Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:765–8.
23. Heikkinen T., Ruuskanen O.: Signs and symptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1985;139:721–3.
24. Wald E.: Acute otitis media: more trouble with diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:103–4.
25. Marcy M.: Management of acute otitis media. Rockville M.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001 pp. 1–159.
26. Little P., Moore M., Warner G., et al.: Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002;325:1–6.
27. Kontiokari T., Koivunen P., Niemela M., et al.: Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:676–9.
28. Pelton S.I.: Otoscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:540–3.
29. Karma P., Penttila M., Siplia M., et al.: Oscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and nonacute otitis media. *Int J Otorhinolaryngol* 1989;17:37–49.
30. Rothman R., Ownes T., Simel D.: Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003;290:1633–40.
31. Bluestone C., Cantekin E.: Design factors in the characterization and identification of otitis media and certain related conditions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(Suppl. 60):13–28.
32. Blomgren K., Pitkaranta A.: Is it possible to diagnose acute otitis media accurately in primary health care? *Fam Pract* 2003;20:524–7.
33. Spiro D., King W., Arnold D., et al.: A randomized clinical trial to assess the effects of tympanometry on the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;114:177–81.
34. Jensen P., Lous J.: Criteria, performance and diagnostics problems in diagnosing acute otitis media. *Fam Pract* 1999;16:262–68.
35. Shann F.: Paracetamol; when, why, and how much? *J Pediatr Child Health* 1993;29:84–5.
36. Rumack BH., Mattew H.: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871–3.
37. Penna A., Buchanan N.: Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:143–9.
38. Bertin L., Pons G., d'Athis P., et al.: A randomized, double blind, multicentre trial on ibuprofen, acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:387–92.
39. Goldman R.D., Karen K., Linnet L., et al.: Antypiretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother* 2004;38:146–50.
40. Foxlee R., Johansson A., Wejfalk J., et al.: Topical analgesia for acute otitis media. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3; No: CD005667.
41. Coleman C, Moore M.: Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001727. DOI: 10.1002/14651858.CD001727.pub4.

42. Chonmaitree T, Saeed K, Uchida T, et al.: A randomized placebocontrolled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. *J Pediatr* 2003;143:377-85.
43. Howie V.M.: Eradication of bacterial pathogens from middle ear infection. *Clin Infect Dis J* 1992;14(Suppl. 2):209-10.
44. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg B., et al.: Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:776-82.
45. Dagan R., Klugmman K.P., Craig W.A., et al.: Evidence to support the rationale that bacterial eradications is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrobiol Chemother* 2001;47:129-40.
46. Ball P., Baquero F., Cars O., et al.: Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infections. *J Antimicrobiol Chemother* 2002;49:31-40.
47. Rosenfeld R., Vertress J., Carr J., et al.: Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124:355-67.
48. Del Mar C., Glasziou P., Hayem M.: Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media. *BMJ* 1997;314:1526.
49. Rovers M., Glasziou P., Appelman C., et al.: Antibiotics for acute otitis media: a metaanalysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35.
50. Rovers M., Glasziou P., Appelman C., et al.: Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: A metaanalysis of individual patient data. *Pediatrics* 2007;119:579-85.
51. McCormick D., Chonmaitree T., Pittman C., et al.: Nonsevere acute otitis media: A clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005;115:1455-65.
52. Spiro D., Tay K., Arnold D., et al.: Wait and see prescription for the treatment of acute otitis media. *JAMA* 2006;296:1235-41.
53. Le Saux N., Gaboury I., Baird M., et al.: A randomized double blind controlled noninferiority trial of placebo versus amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years. *CMAJ* 2005;172:335-41.
54. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waško I., et al.: Resistance pattern of selected respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:377-8.
55. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al.: Bacteriologic response in acute otitis media comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. Abstract k-103 In:37 th ICAAC, Toronto Canada 1997.
56. Piglansky L., Leibovitz E., Raiz S.: Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:405-12.
57. Arguedas A., Emparanza P., Schwartz R.H., et al.: A randomised multicenter double blind double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153-61.
58. Kozyrskyj A., Hildes-Ripstein G., Longstaffe S., et al.: Short course antibiotics for acute otitis media. *The Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 2; Art. No: CD001095.
59. Cohen R., Corinne L., Boucherat M., et al.: Five versus ten days of antibiotics therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:458-63.
60. Schrag S., Pena C., Fernandez J.: Effect of shortcourse, highdose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286:49-56.
61. Dagan R., Abramson O., Leibovitz R., et al.: Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:980-5.
62. Dagan R., Abramson O., Leibovitz E., et al.: Bacteriologic response to oral cephalosporins: are established susceptibility breakpoints appropriate in case of acute otitis medias? *J Infect Dis* 1997;176:1253-9.
63. Gooh W.M., Blair E., Puopolo A., et al.: Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:157-69.
64. Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., et al.: Bacteriologic efficacy of three day intramuscular ceftriaxone regimen in unresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1126-31.
65. Bradley J.S.: Oral vs intramuscular antibiotic therapy for acute otitis media: Which is the best? *Pediatr Infect Dis J* 1992;18:1147-51.
66. McCarty J., Philips A., Wissanen R.: Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl. 3):S122-7.
67. Aspin M., Hoberman A., McCarthy J., et al.: Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Pediatr* 1994;125:136-51.
68. Pukander J.S., Jero J.P., Kaprio E.A., et al.: Clarithromycin vs amoxicillin suspension in the treatment of pediatric patients with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:118-21.
69. Goch W.M., Vantaya N.G., Corder W.T., et al.: Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:128-33.
70. Arguedas A., Loaiza C., Herrera M., et al.: Comparative trial of three days azithromycin versus 10 days of amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Int J Antimicrobiol Agents* 1996;6:233-8.
71. McLinn S.: A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/ clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(Suppl. 9):S20-3.
72. Khurana C.: A multicenter, randomized open label comparison of azithromycin an amoxicillin/clavulanate in acute otitis media among children attending day care or school. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(Suppl. 9):S24-9.
73. Arguedas A., Loaiza C., Soley C.: Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:108-14.
74. Murray J.L., Emparanza P., Lesinskas K., et al.: Efficacy and safety of a novel, single dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:194-201.
75. Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., et al.: Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1040-5.
76. Dagan R.: The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Dec;30 Suppl 2:S127-30.
77. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E., et al.: Large dosage amoxicillin/clavulanate compared with azithromycin for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *PID J* 2005;24:525-32.
78. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J., et al.: Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:463-70.
79. Bottenfield G.W., Burch D.J., Hedrick J.A., et al.: Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg /day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin ®) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:963-8.
80. Arritea A., Arguedas A., Fernandez P., et al.: High dose azithromycin vs high dose amoxicillin/clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrobiol Agents Chemother* 2003;47:3179-86.