



HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA
CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS

BIBLIOTEKA VARIA

SVEZAK / DODATAK [3]

-
- **Uputa za uporabu terapijskih smjernica: grlobolja**
 - **ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice 2007**
 - **Preporučeni lijekovi [1]: za grlobolju**
 - **Ljekarničke bilješke [1]**
-

Zagreb, 2009.

Nakladnik:



HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA

Za nakladnika:

Mate Portolan, mr. pharm.

Urednik:

dr. sc. Vladimir Grdninić, red. prof. u m.



BIBLIOTEKA VARIA

Slog i tisak:

Denona d.o.o, Zagreb

Naklada:

2.900

Smjernice liječenja različitih bolesti predstavljaju preporuke koje su sastavljene na temelju što je moguće kvalitetnijih podataka, sa svrhom pomoći u vođenju i liječenju bolesnika. Oznaka ISKRA dolazi od *Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike*. **Smjernice** su usko povezane s medicinom utemeljenom na dokazima (eng. *evidence-based medicine*, EBM) i kao takve predstavljaju službene preporuke. **BIBLIOTEKA VARIA** povremeno će objavljivati one **smjernice** koje su važne i dobrodošle u ljekarničkoj praksi. Te će **smjernice** redovito u podrubnici imati dopunske podatke, odnosno sadržaje koje unosi HLJK [urednik **Biltena HLJK**: V. G.]. Izvorni tekst promijenjen je samo iznimno i to u pravopisnom i gramatičkom smislu, a zbog davanja prednosti hrvatskim izrazima mjestimično su unesene inačice stranim izrazima koji su upotrijebljeni u izvorniku (npr. terapija/liječenje, pacijent/bolesnik, test/ispitivanje). Valja naglasiti da tekst u podrubnici nije dio službenih **smjernica**. Uz tekst **smjernica** nastojat će se dodatno, vidljivo izdvojeno, objavljivati i drugi za ljekarnike zanimljivi, ali neslužbeni, podaci u zasebnim odjeljcima **BIBLIOTEKA VARIA**. Za izradbu tih i takvih odjeljaka pozivaju se kolegice i kolege ljekarnici na suradnju.

Uputa za uporabu terapijskih smjernica: grlobolja



Ljekarne često posjećuju pacijenti/bolesnici koji pate od grlobolje tražeći pritom savjet koji će im pomoći u bržem ozdravljenju. Pri davanju savjeta pacijentima/bolesnicima, ljekarnici bi se trebali pridržavati **hrvatskih nacionalnih smjernica 2007** za liječenje grlobolje.

Smjernice smo odlučili tiskati kao dodatak **Biltenu HLJK** upravo zato da bi se što više ljekarnika upoznao s njihovim sadržajem i da im se u praksi uvijek nađu pri ruci.¹ Nažalost, u smjernicama se ne iznose podaci o tome koji su sve proizvodi, među brojnim poznatim proizvodima, dokazano učinkoviti za liječenje grlobolje, a koji postoje na tržištu. U takvim okolnostima ljekarnici bi se prvenstveno trebali pridržavati **smjernica** u dijelu koji se dotiče njihove prakse. Drugim riječima, ljekarnici se trebaju pridržavati **smjernica** u dijelu koji govori o simptomatskoj terapiji grlobolje i uputa koje ljekarnici trebaju davati bolesnicima u svezi liječenja grlobolje.

HLJK smatra posebno važnim da za simptomatsko liječenje grlobolje analgeticima ljekarnici uvijek prvo preporuče pripravke s djelatnicom *paracetamol*, osim ako za to ne postoje druge okolnosti, posebice određena kontraindikacija.

 napisala: **Danijela Huml** / HLJK

¹ Vidjeti također članak *Terapijske smjernice u ljekarničkoj praksi* u ovom broju **Biltena HLJK**.



ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice 2007

Sadržaj

1.0 Uvod	5
2.0 Razvoj smjernica	7
2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRA-e	7
2.2 Radna grupa za izradbu smjernica	7
2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupanj preporuke	8
2.3.1 Pregled literature	8
2.3.2 Snaga dokaza	8
2.3.3 Stupanj preporuke	9
2.4 Savjetovanja i recenzije	9
2.4.1 Stručna društva i institucije koje podržavaju smjernice	9
2.4.2 Pokusna primjena smjernica	9
2.4.3 Međunarodni savjetnici	9
2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e	10
2.5 Obnavljanje smjernica	10
3.0 Dijagnoza grlobolje	10
3.1 Klinička dijagnoza	11
3.2 Mikrobiološko testiranje/ispitivanje	13
4.0 Terapija grlobolje	14
4.1 Simptomatska terapija grlobolje	14
4.2 Antimikrobno liječenje grlobolje	14
4.2.1 Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A	14
4.2.2 Rekurentne infekcije uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A	17
5.0 Tonzilektomija	18
5.1 Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih	19
6.0 Bitne napomene	20
7.0 Dodatak 1	23
8.0 Dodatak 2	24
9.0 Zahvala	25
10.0 Sukob interesa	26
11.0 Literatura	26



1.0 Uvod



Grlobolja¹ je vrlo čest simptom zbog kojeg se pacijenti/bolesnici javljaju liječniku, no samo mali broj njih zahtijeva antimikrobno liječenje.² Grlobolja, poglavito ona dugotrajnija, može biti posljedica čestog iščišćavanja grla kašljem ili inhalacije suhog zraka i dima. U slučaju grlobolje infektivne etiologije, u većini slučajeva uzročnici su virusi.

Najznačajniji uzročnik bakterijske upale grla je beta-hemolitički streptokok grupe A³ (BHS-A) koji uzrokuje od 5 % do 15 % akutnih grlobolja [1]. Iako i neke druge bakterije mogu rijetko uzrokovati grlobolju, u svakodnevnoj praksi od značaja je jedino BHS-A, te se pojam «bakterijske» ili «streptokone» infekcije grla u daljnjem tekstu odnosi na upale uzrokovane ovom bakterijom.

Infekcije uzrokovane streptokokom grupe A su samoograničavajuće, no preporuka je da se streptokone infekcije liječe antibiotikom, jer se time može skratiti tijek bolesti pri teškim kliničkim slikama te umanjiti mogućnost nastanka reumatske groznice⁴ za 10-25 % [2-3] Ia, A*.

Incidencija/upad reumatske vrućice je, međutim, u današnje doba u razvijenim zemljama izuzetno rijetka, ne zbog široke primjene antibiotika, već zbog poboljšanja higijenskih uvjeta i bolje ishrane stanovništva [4-7] III, C te promjene patogenih osobina streptokoka [7-9] III, C.

Prema tome, primjena antibiotika u razvijenim zemljama ima neznatan utjecaj na incidenciju reumatske vrućice. Primjena antibiotika, također, ima zanemariv učinak na prevenciju poststreptokoknog glomerulonefritisa [10-16] IIa, B.



napisali: **A. Tambić Andrašević, T. Baudoin, D. Bejuk, D. Puževski, D. Vukelić, S. Mimica Matanović, M. Abram, G. Tešović, Z. Grgurev, G. Tomac i I. Pristaš**

¹ **Grlobolja** – razgovorni izraz za bolove u ždrijelu, napose pri gutanju, koji se javljaju u unutrašnjosti vrata kod upalnih promjena tonzila ili sluznice ždrijela.

² Antimikrobni su lijekovi značajno promijenili sudbinu bolesnika oboljelih od različitih bakterijskih infekcija. Međutim, odviše se lako započinje s primjenom antimikrobnih lijekova i onda kada su prisutne tek neke manifestacije bolesti koje nisu posljedica bakterijske infekcije: povišena temperatura, poremećaj funkcije pojedinih organa, upala, povišena sedimentacija. Pretjerana primjena antimikrobnih lijekova, osim što može biti štetna za pojedinog bolesnika, pridonosi razvoju i selekciji rezistentnih mikroorganizama što sve više predstavlja teškoću u liječenju bakterijskih infekcija, naročito u hospitaliziranih bolesnika. U svrhu odgađanja razvoja rezistencije uzročnika bakterijskih infekcija na antimikrobne lijekove važno je ove lijekove primjenjivati racionalno. Prije propisivanja antimikrobnog lijeka trebalo bi: (1) **isključiti nebakterijski uzrok febriliteta** (npr. virusi, autoimune bolesti), (2) **uzeti uzorak za mikrobiološku dijagnostiku prije primjene antimikrobnog lijeka**, (3) **poznavati prevalenciju uzročnika u pojedinim infekcijama i razmotriti druge zdravstvene mjere** [*Farmakoterapijski priručnik* (ur. B. Vrhovac, Ž. Reiner), Zagreb, 2000, str. 270].

³ Beta-hemolitički streptokok serološke skupine A pripada grupi piogenih (koji stvaraju gnoj) hemolitičkih streptokoka (lat. *streptococci haemolytici pyogenes*), vrsti streptokoka koji proizvode beta-hemolizu na krvnom agaru, patogene su za čovjeka i/ili životinje te uzrokuje bolesti s upalnim gnojenjem. Toj skupini bakterija pripadaju: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus pneumoniae*.

⁴ Reumatska groznica ili **reumatska vrućica** (lat. *fibris rheumatica*) upalna je reumatska bolest, pretežito djece i mladeži nakon ponovljene infekcije beta-hemolitičkim streptokokom (uz utjecaj naslijeđa i faktora okoline). Glavna lezija je karditis, s posljedičnom srčanom manom.

* Oznake za *snagu dokaza i stupanj preporuke*, sukladno Tablici 1-1. i Tablici 1-2. u poglavlju **2.3.2** i **2.3.3**.



Kako prekomjerna uporaba antibiotika ima neželjene posljedice, i za pojedinca i za zajednicu, svrha je ovih smjernica pomoći u razlučivanju kliničke slike teške streptokokne infekcije, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike.

Svrha ovih smjernica je i navesti optimalno liječenje/terapiju streptokokne upale grla te razumne indikacije⁵ za tonzilektomiju.⁶

Nacionalne se smjernice nekih zemalja pri odluci o primjeni antibiotika kod akutne grlobolje uglavnom rukovode težinom kliničke slike (Nizozemska, Škotska) [17-18], dok neke zemlje, kao osnovni kriterij, uzimaju nalaz kulture BHS-A u ždrijelu (Finska) [19] ili dokaz BHS-A brzim testom/ispitivanjem (USA) [20]. U ovim će se smjernicama iznijeti stav tima stručnjaka o važnim kliničkim, epidemiološkim i dijagnostičkim kriterijima, te će se definirati indikacije i preporuke za liječenje i preveniranje streptokoknih upala grla.

Preporuke su namijenjene liječnicima koji zbrinjavaju bolesnike s grloboljom koji ne zahtijevaju hospitalizaciju. Indikacija za hospitalizaciju je nemogućnost uzimanja hrane i tekućine na usta, sumnja na pojavu lokaliziranog purulentnog⁷ procesa (peritonzilarni apsces, retrofaringealni apsces), te potreba za parenteralnom antibiotskom terapijom. Preporuke se odnose na bolesnike svake dobi. Imunosuprimirani⁸ bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Preporuke se odnose na akutnu grlobolju koja ne traje dulje od 14 dana i ne obuhvaćaju smjernice za grlobolju uzrokovanu traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Primjena ovih preporuka ne osigurava uspjeh liječenja svakog bolesnika i pristup bolesniku treba biti individualan, no od liječnika se očekuje da ove preporuke budu osnova njegove prakse i da se u iznimnim slučajevima argumenti za odstupanje od preporuka navedu u bolesnikovoj dokumentaciji.⁹

⁵ **Indikacija** (lat. *indicatio*) – svaki znak ili okolnost koja upućuje na potrebu primjene ili provedbe određenog lijeka, zahvata i tako redom.

⁶ **Tonzilektomija** (lat. *tonsillectomia*) – operativno uklanjanje krajnika.

⁷ **Purulentan** (lat. *purulentus*) – koji sadrži gnoj ili se sastoji od gnoja, gnojan.

⁸ **Imunosupresija** (lat. *immunosuppressio*) – potiskivanje imunoreaktivnosti kemijskim, fizičkim i/ili biološkim sredstvima.

⁹ Od ljekarnika se očekuje da je upoznat s liječničkom praksom i da u okviru svojih ovlasti pridonose da (1) bolesnici dobiju maksimalnu terapijsku korist od propisanih i uzetih lijekova dobivenih u ljekarni, (2) dadu krajnje kvalitetan savjet kako bi se osigurala sigurna i odgovorna samopomoć, uključujući, prema potrebi, samoliječenje i (3) općenito da ljekarnici ohrabruju bolesnike i druge u ljekarni provoditi zdraviji životni stil putem uspješnih zdravstvenih promocija i strategija zdravstvenoga odgoja. Vidjeti također: **Bolesnikova sigurnost: poboljšanje bolesnikove sigurnosti u Europi sigurnom uporabom lijekova**, HLJK, Zagreb, 2009.



2.0 Razvoj smjernica

2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRA-e

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije¹⁰ na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske potakla je razvoj nacionalnih smjernica o postupku s bolesnikom pri kliničkim slikama gdje antimikrobna terapija igra značajnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelih od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibiotske terapije uzeti su u obzir podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Smjernice su donesene koristeći načela AGREE (prema: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) metodologije [21].

2.2 Radna skupina za izradbu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradbu **smjernica za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice 2007.**

Članovi Radne grupe za grlobolju navedeni po abecednom redu:

- M. Abram, *Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske,*
- T. Baudoin, *voditelj radne grupe, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata,*
- D. Bejuk, *Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju,*
- Z. Grgurev, *Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu,*
- S. Mimica Matanović, *Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju,*
- D. Puževski, *Hrvatsko društvo za pedijatriju,*
- A. Tambić Andrašević, *Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike,*
- G. Tešović, *Hrvatsko društvo za infektivne bolesti,*
- D. Vukelić, *Hrvatsko društvo za kemoterapiju.*

¹⁰ **Rezistencija** (lat. *resistentia*) – otpornost (mikroorganizama ili bolesnika) na primijenjeni lijek.

2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

2.3.1 Pregled literature

Dokazi koji potkrjepljuju ove smjernice se temelje na sustavnom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG je koristila škotske [18], američke [10, 20], finske [19] te nizozemske [17] smjernice za dijagnozu i terapiju grlobolje uzrokovanu BHS-A.

Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskome jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: *Medline*, *Evidence Based Medicine Reviews*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Kod pretraživanja literature korištene su sljedeće ključne riječi: grlobolja, streptokok grupe A, dijagnoza, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija u Hrvatskoj dobiveni su od *Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike* Akademije medicinskih znanosti Hrvatske [22].

2.3.2 Snaga dokaza

Snaga dokaza prema *US Agency for Health Care Policy and Research* [23] opisana je u Tablici 1-1.

Tablica 1-1.

Snaga dokaza	kategorija dokaza
Ia	dokaz na temelju meta-analize ¹¹ randomiziranih ¹² kliničkih studija ¹³
Ib	dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi/tobožnje-eksperimentalne studije
III	dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao primjerice, komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja
IV	dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih skupina te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

¹¹ **Meta-analiza** – statistička analiza koja objedinjuje rezultate dvaju ili više sličnih studija s ciljem pružanja kvalitetnijih odgovora na određena medicinska pitanja.

¹² **Randomizacija** – proces preuređivanja ili perturbacije nekog uzorka, ulaznih podataka ili signala kako bi izgledali randomski ili rendomski (nasumični). Rendomski – bez posebnog obrasca ili namjene, slučajno, odnosno izabrano na način da svaki element nekog skupa ima istu vjerojatnost da bude odabran (npr. kako to izabire kompjutor).

¹³ **Klinička studija/ispitivanje** – svako ispitivanje na ljudima kojim se namjerava otkriti ili utvrditi klinički farmakološki i/ili drugi farmakodinamički učinak ispitivanoga lijeka i/ili utvrditi nuspojava, i/ili istražiti apsorpciju, razdiobu, metabolizam i izlučivanje lijeka s ciljem da se utvrdi sigurnost i/ili učinkovitost (vidjeti: *Osnove kliničke farmakologije* (ur. I. Francetić, D. Vitezić), Medicinska naklada, Zagreb, 2007, str. 297).



2.3.3 Stupanj preporuke

Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema *US Agency for Health Care Policy and Research* [23] opisan je u Tablici 1-2.

Tablica 1-2.

Stupanj	vrst preporuke
A	zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obraduje određeno područje
B	zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete/kakvoće

2.4 Savjetovanja i recenzije

2.4.1 Nacionalna društva i ustanove koje podržavaju smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2 delegirali su svoje predstavnike u radnu skupine za izradbu smjernica. Radna skupina izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz suglasje svih njenih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova su zamoljeni da obavijeste sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internet stranici ISKRA-e <http://iskra.bfm.hr> tijekom jednog i pol mjeseca. Liječnici su opće prakse bili obaviješteni o smjernicama i kroz mrežu predstavnika domova zdravlja zamoljeni su za komentare. Radna je skupina razmotrila sve dobivene komentare na prijedlog smjernica prije usvajanja konačne verzije dokumenta.

2.4.2 Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernice je u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista pedijatar, infektologa, otorinolaringologa i 47 liječnika obiteljske medicine. Liječnici koji su koristili smjernice u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik o primjenjivosti smjernica. Članovi su radne skupine razmotrili dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja završne verzije smjernica.

2.4.3 Međunarodni savjetnici

Tijekom izradbe smjernica pomoć je međunarodnih konzultanata bila stalno dostupna u sklopu MATRA projekta «Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini». Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. U izradbi smjernica sudjelovali su međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (eng. *The Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB*), Sveučilišta Trnava i Nizozemskog društva liječnika obitelj-

ske medicine koordinirani tvrtkom *Public Health Consultants*, Amsterdam. Međunarodni konzultanti potpomogli su pisanje smjernica kroz niz radionica o metodologiji pisanja preporuka te kroz osobne kontakte s članovima radne grupe.

2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

- A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRA-e, *Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike*,
- V. Stamenić, *Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske*,
- B. Aleraj, *Referentni centar za epidemiologiju*,
- Lj. Betica, *Hrvatsko društvo za infektivne bolesti*,
- T. Buble, *Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje*,
- I. Francetić, *Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju*,
- S. Kalenić, *Referentni centar za bolničke infekcije*,
- V. Madarić, *Hrvatsko društvo za kemoterapiju*,
- Lj. Maltar, *Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva*,
- M. Payerl Pal, *Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike*,
- J. Škrilin, *Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju*,
- A. Tomljenović, *Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske*,
- M. Vrca Botica, *Hrvatsko društvo obiteljske medicine*.

2.5 Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati svakih pet godina ili ranije, ukoliko bude postojao valjani razlog (npr. porast rezistencije, pojava novih antibiotika).

3.0 Dijagnoza grlobolje

Simptomi se streptokokne i virusne upale grla često preklapaju, iako postoje simptomi koji su više karakteristični za streptokoknu upalu te simptomi specifičniji za virusnu upalu.

Prema američkim standardima, u slučaju kliničke nedoumice primjenjuje se ispitni postupak dokazivanja BHS-A u kulturi ili dokazom antigena BHS-A u brisu ždrijela [20]. Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, odluka o primjeni antibiotika i bakteriološkom ispitivanju zasniva se na četiri tzv. Centorova kriterija [24] Ila, B.

U zapadnoeuropskim zemljama se odluka o primjeni antibiotika donosi isključivo na osnovi procjene težine kliničke slike i anamnestičkih podataka. [17-18] Stručnjaci ovih zemalja smatraju da ni blage streptokokne infekcije ne treba liječiti antibioticima, s obzirom da su samoograničavajućeg tijeka te da



je opasnost od razvoja poststreptokoknih sekvela¹⁴ u današnje doba u razvijenim zemljama minimalna. U Nizozemskoj se procjenjuje da je incidencija reumatske vrućice i poststreptokoknog glomerulonefritisa¹⁵ ispod 1:100 000 stanovnika godišnje [25]. Ovakav pristup uvažava i činjenicu da ni kultura, niti brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100 % osjetljivost niti specifičnost. Asimptomatsko¹⁶ kliconoštvo BHS-A može biti registrirano i u do 40 % zdravih ljudi [26-29] što umanjuje specifičnost nalaza BHS-A u slučajevima blage kliničke slike akutne grlobolje.

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice također vrlo niska u današnje doba. Na Reumatološkom odjelu Klinike za pedijatriju, KBC Šalata na kojem se hospitalizira najveći broj djece s takvom dijagnozom, hospitalizirano je u proteklih 10 godina osmero djece s akutnom reumatskom groznicom (usmena komunikacija).

Radna grupa, koja je sastavljala hrvatske smjernice, smatra da je njihova svrha da u svakodnevnoj praksi služe kliničaru kao pomoć pri razlikovanju virusne od teže streptokokne infekcije, te pri donošenju odluke treba li antibiotik primijeniti ili ne.

3.1 Klinička dijagnoza

Klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece su znaci opisani po Centoru [24] Ila, B. To su:

- temperatura > 38 °C
- eksudat¹⁷ na tonzilama/krajnicima
- povećani i bolni prednji cervikalni/vratni limfni čvorovi
- odsutnost kašlja i kataralnih¹⁸ simptoma.

Svaki znak boduje se jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju (0-4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje na osnovu ovih kliničkih kriterija bolesnike možemo podijeliti u tri skupine:

- (1) bolesnici s velikom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (4 boda)
- (2) bolesnici s umjerenom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (2-3 boda)
- (3) bolesnici s malom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (0-1 bod).

¹⁴ **Sekvela** – recidiv, ponovna pojava određenih znakova ili cjelovite bolesti (nakon što se bila smirila ili bila izliječena), a koja teži preći u kronično stanje.

¹⁵ **Glomerulonefritis** (lat. *glomerulonephritis*) – upalni proces u bubregu različita uzroka, naravi i tijeka (nefritis) obilježen upalom glomerula bubrega. Pojavljuje se u akutnom i kroničnom obliku. Može biti sekundarno očitovanje osnovne bolesti.

¹⁶ **Asimptomatsko** – prisutnost čega bez popratnih simptoma (bolesti).

¹⁷ **Eksudat** (lat. *exsudatum*) – izljev iz krvnih žila gustoće veće od 1020 g/L, koji se nakuplja u tkivu ili na njegovoj površini. Nastaje obično kod upale.

¹⁸ **Kataralan** (lat. *catarrhalis*) – koji ima značajke katara (npr. upala nosne sluznice s obilnim lučenjem iscjетка. **Kataralna angina** – oblik angine s crvenilom i lučenjem sluzi. **Kataralna upala** – akutna ili kronična upala sluznice pri kojoj se javlja obilan, sluzav, upalni eksudat.

Razlog da se klinička dijagnoza nadopuni i mikrobiološkom obradbom može se potkrijepiti rezultatima studija koje osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje procjenjuju na 55-75 % [30] IIb, B.

Dijagnoza streptokokne grlobolje na osnovi 3 ili 4 klinička kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu¹⁹ vrijednost od svega 40 – 60 % [10]. Taj podatak ukazuje da je dijagnoza streptokokne grlobolje precijenjena i da se među bolesnicima s 3 ili 4 boda po Centoru nalaze i bolesnici s grloboljom koja nije uzrokovana streptokokom te da takav sustav dijagnosticiranja ima visok postotak lažno pozitivne procjene [10] IV, C.

Bolesnici s grloboljom koji imaju jedan ili nijedan od navedenih kliničkih znakova po Centoru imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 80 %. Taj podatak ukazuje da je u odsutnosti kliničkih znakova prepoznavanje bolesnika koji nemaju streptokoknu grlobolju preciznije te da su lažno negativne procjene relativno rijetke [10] IV, C.

Ovi podaci upućuju na to da su Centorovi klinički kriteriji korisni u identificiranju bolesnika koji ne trebaju antibiotsku terapiju. Kriteriji, ipak, nisu dovoljno precizni za identifikaciju streptokokne infekcije.

Radna grupa za grlobolju preporučuje:

- za bolesnike sa zbrojem bodova od 0-1 po Centoru: ne preporuča se antibiotska terapija niti bakteriološko ispitivanje
- za bolesnike sa zbrojem bodova od 2-4 po Centoru: učiniti bakteriološko ispitivanje (brzi test ili kultura), prepisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnog bakteriološkog testa*

* kod teže kliničke slike se antibiotska terapija može početi i prije dokazanog BHS-A u kulturi. Ipak, u slučaju negativnog bakteriološkog nalaza dobivenog naknadno, potrebno je ukinuti antibiotsku terapiju!

Osim ovih osnovnih kriterija pri odluci o primjeni antibiotika treba uzeti u obzir i slijedeće podatke:

- dob 3-14 godina
[Streptokokne infekcije su znatno češće u dječjoj negoli odrasloj dobi. Rizik razvoja reumatske vrućice⁴ nakon neliječene streptokokne infekcije je u odrasloj dobi izuzetno nizak.]
- bliska ekspanzija BHS-A
- skarlatinoidni²⁰ osip.

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije u slučajevima:

- vrlo teškog općeg stanja
- sumnje na peritonozilarni infiltrat²¹ ili apsces²²
- reumatska vrućica⁴ u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Imunodeficijentni bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

¹⁹ **Predikacija** – postupak određivanja vrijednosti, obično pomoću uopćenih ili shematiziranih mjerila.

²⁰ **Skarlatiniforman** (lat. *scarlatiniformis*), **skarlatinoidan** – koji podsjeća na skarlatinu (šarlah, škrlat), obično osip.

²¹ **Peritonozilarni infiltrat** – nakupljanje tvari i stanica u tkivu krajnika.

²² **Peritonozilarni apsces** – nakupljanje gnoja u loži oko krajnika.



Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana treba posumnjati na infektivnu mononukleozu.²³ Pri infektivnoj mononukleozu uz limfadenopatiju²⁴ obično su povećane i slezena i jetra. Krvna slika u kojoj je prisutno ≥ 20 % atipičnih limfocita upućuje na dijagnozu. U nejasnim slučajevima mogu se učiniti serološka ispitivanja na infektivnu mononukleozu, koja će potvrditi dijagnozu.

3.2 Mikrobiološko testiranje/ispitivanje

Mikrobiološka obradba obriska ždrijela obuhvaća brzo ispitivanje za dokaz streptokoknog antigena i/ili standardnu kultivaciju na bogatim krvnim hranilištima, koja je i danas zlatni standard u potvrdi kliničke dijagnoze akutne grlobolje uzrokovane s BHS-A. Osjetljivost pravilno uzetog i korektno obrađenog obriska je 90-95 % [31] III, C.

Specifičnost brzog testa/ispitivanja za dokaz streptokoknog antigena je visoka (> 90 %) pa je pozitivan nalaz dobiven brzim ispitivanjem ili kultivacijom dovoljan da se u bolesnika s grloboljom postavi dijagnoza streptokokne infekcije i započne terapija/liječenje antibioticima [31] III, C.

Negativan rezultat brzog testa/ispitivanja u djece i adolescenata potrebno je potvrditi kultivacijom, kako bi se izbjegao mogući propust zbog lažno negativnog rezultata, što je moguće očekivati u brzih testova/ispitivanja manje osjetljivosti [32-33] IIb, B.

Kako se odrasli bolesnici razlikuju u epidemiološkim obilježjima od djece (mala incidencija streptokoknih infekcija i mali rizik reumatske groznice) negativan rezultat brzog ispitivanja u odraslih bolesnika nije potrebno provjeravati kultivacijom.

U nekih pacijenata BHS-A je prisutan u gornjem dijelu respiratornog trakta²⁵ nakon završetka antibiotske terapije/liječenja [34-35] IIb, B.

BHS-A kliconoštvo nije indikacija za antibiotsku terapiju, stoga nakon završetka antibiotske terapije grlobolje uzrokovane s BHS-A nije potrebno rutinski ponavljati kulturu obriska ždrijela u asimptomatskih¹⁶ bolesnika.

Kliconoštvo, međutim, treba eradicirati²⁶ u pacijenata/bolesnika koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu,⁴ u slučaju epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa¹⁵ te u slučaju da se među članovima obitelji izmjenjuju multiple rekurentne²⁷ streptokokne infekcije [20].

²³ **Infektivna mononukleozu** (lat. *mononucleosis infectiosa*) – akutna zarazna bolest koju uzrokuje Epstein-Barrov virus. Prenosi se kapljičnim putem i dodirom, u prvom redu slinom. Bolest se iskazuje vrućicom, anginom i povećanjem limfnih čvorova, jetre i slezene

²⁴ **Limfadenopatija** (lat. *lymphadenopathia*) – bolest obilježena povećanjem jednog ili više limfnih čvorova.

²⁵ **Trakt** (lat. *tractus*) – u medicini: dio organskog sustava ili organa, napose onaj izduženi (npr. probavni).

²⁶ **Eradikacija** (lat. *eradicatio*) – potpuno uništenje uzročnika zarazne bolesti koja time nestaje; iskorijeniti.

²⁷ **Multipla rekurentna** – višestruko povratna, koja se ponavljano vraća (npr. vrućica).

4.0 Terapija grlobolje

4.1 Simptomatska terapija grlobolje

U većini slučajeva akutne grlobolje dovoljno je simptomatsko liječenje²⁸ i odmaranje.²⁹ Bolesniku treba objasniti da je uzročnik vjerojatno virus, te da pri takvim infekcijama antibiotici nisu od koristi. Samo kod dokazane streptokokne etiologije uz simptomatsku terapiju potrebna je i antimikrobna terapija.

Prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je analgoantipiretik **paracetamol** [18]. Paracetamol se uobičajeno dozira 4 puta na dan, a iznimno se može dati i 6 puta dnevno. Ukupna dnevna doza paracetamola u djece ne smije prijeći 90 mg/kg zbog potencijalne hepatotoksičnosti lijeka.

U simptomatskoj terapiji²⁸ se mogu primijeniti i **nesteroidni protuupalni lijekovi** (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). **Acetilsalicilna kiselina** (ASK) se može primijeniti u odraslih, ali ne i u djece mlađe od 12 godina.

Grgljanje **slane vode** (¼ kuhinjske žlice natrijeva klorida otopljeno u 200 mL vode), **čaja od kadulje** ili antiseptične tekućine (**heksetidin**) može se preporučiti odraslim bolesnicima. Pastile koje sadrže **lokalne anestetike** također se mogu preporučiti bolesnicima odrasle dobi, kao i starijoj djeci.

4.2 Antimikrobno liječenje grlobolje

4.2.1 Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Antimikrobno liječenje grlobolje preporučuje se bolesnicima koji imaju pozitivan nalaz na BHS-A, potvrđen u kulturi ili brzim testom/ispitivanjem (*vidjeti: Dodatak 1, poglavlje 7.0*). Antibiotička terapija se sa sigurnošću može odgoditi i do devetog dana od početka simptoma, bez bojazni da bi se odgodom smanjila učinkovitost antibiotičke terapije na prevenciju reumatske vrućice [3].

U bolesnika s težom kliničkom slikom,³⁰ u bolesnika u kojih postoji sumnja na peritonozilarni infiltrat²¹ ili apsces,²² te u bolesnika koji navode reumatsku vrućicu u anamnezi, potrebno je dati antibiotičku terapiju bez obzira na bakteriološki nalaz BHS-A.

Kad mikrobiološko ispitivanje nije moguće provesti,³¹ antibiotici se propisuju u sljedećim slučajevima grlobolje:

- kod opravdane sumnje na infekciju BHS-A, koja uključuje prisutnost 3 do 4 Centorova kriterija
- u slučaju teške infekcije ždrijela (intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka vrućica)

²⁸ **Simptomatsko liječenje** – vrsta liječenja kod kojeg se, najčešće pomoću lijekova, odstranjuju simptomi i znakovi bolesti (npr. bolovi, povišena tjelesna temperatura, kolike). Sin.: simptomatska terapija.

²⁹ Vidjeti posebni članak: **PREPORUČENI LIJEKOVI [1]: ZA GRLOBOLJU**

³⁰ Teškom kliničkom slikom smatra se ona u kojoj se javlja intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost te visoka vrućica.

³¹ Kad god je to moguće sumnju na streptokoknu infekciju treba potvrditi mikrobiološkim testiranjem, kako bi se spriječila nepotrebna primjena antibiotika i razvoj rezistencije bakterija u fiziološkoj mikrobioti bolesnika i njegovog okoliša.



- u slučaju peritonzilarnog infiltrata ili abscesa
- u slučaju povišenog rizika za nastanak komplikacija (reumatska vrućica u povijesti bolesti, osjetljivi bolesnici koji žive u zatvorenim zajednicama tijekom ustanovljene streptokokne epidemije).

Apsolutna učinkovitost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa³² uzrokovanog BHS-A je umjerena. Uz antibiotsko liječenje, simptomi bakterijskog tonzilofaringitisa se skraćuju u prosjeku za oko jedan dan. U razvijenim društvima s višim životnim standardom, utjecaj antibiotika na incidenciju supurativnih³³ i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane BHS-A je minimalan [36-39] Ia, A.

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, jer je antibiotik uskog spektra, dokazane učinkovitosti i neškodljivosti, te niske cijene. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provesti tijekom 10 dana [40-41] Ia, A.

Doza u odraslih je 1 500 000 i.j. tri puta dnevno [42] Ib, A, a u djece 40 000-80 000 i.j./kg (25-50 mg/kg) dnevno, podijeljeno u tri doze [43-47] Ib, A.

Ako očekujemo slabu suradljivost³⁴ bolesnika, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin®) u dozi 1 200 000 i.j. za odrasle bolesnike [48].

Doza za djecu do 27 kg tjelesne težine iznosi 600 000 i.j. jednokratno, a za djecu iznad 27 kg 1 200 000 i.j. jednokratno [48-49].

Tablica 1-3.

Terapija/liječenje grlobolje uzrokovane s BHS-A	
djeca	trajanje
penicilin V 40 000-80 000 i.j./kg (25-50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze	10 dana
ili	
benzatin penicillin G (Extencillin→) 600 000 i.j. i.m.* ≤ 27 kg**	jedna doza
benzatin penicillin G (Extencillin→) 1 200 000 i.j. i.m. > 27 kg**	
odrasli	trajanje
penicilin V 1 500 000 i.j. svakih 8 sati	10 dana
ili	
benzatin penicillin G (Extencillin→) 1 200 000 i.j.*	jedna doza

* intramuskularna injekcija – ubrizgavanje lijeka u mišić (ubodom kroz kožu)

** i drugi pripravci depo pripravaka benzilpenicilina u odgovarajućim dozama

³² **Tonzilofaringitis** (lat. *tonsillopharyngitis*) – istodobna upala krajnika, njihova okolnog tkiva, ždrijelno-nepčanog luka i mekog nepca.

³³ **Supurativan** (lat. *suppurativus*) – koji se gnoji, gnojan.

³⁴ **Suradljivost** – u liječenju [eng. *compliance drug*, prema *Farmakologija* (ur. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković), Medicinska naklada, Zagreb, 1999, str. 496] oznaka je bolesnikove spremnosti slijediti dobivene upute o liječenju. Nasuprot navedenome **nesuradljivost** je propust u uzimanju lijekova na vrijeme i u propisanim dozama. Bolesnikova suradljivost nije nužno vezana samo za lijekove. Radi se i o stupnju do kojega se bolesnik pridržava preporuka i uputa glede obavljanja kontrole zdravstvenog stanja kod liječnika i/ili kod kuće (npr. mjerenje krvnog tlaka, mjerenja koncentracije šećera u krvi), odlučnosti promijeniti životne navike (npr. ishrane, pušenja, tjelovježbe)

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je **azitromicin**. Doza azitromicina u liječenju streptokoknog faringitisa/upala sluznice grkljana u djece viša je nego za druge indikacije i iznosi ukupno 60 mg/kg: može se dati 20 mg/kg dnevno tijekom 3 dana ili 12 mg/kg tijekom 5 dana [41], [50] lb, A.

Radna se grupa, zbog bolje suradljivosti bolesnika i moguće bolje učinkovitosti viših pojedinačnih doza azitromicina, odlučila na terapiju 20 mg/kg dnevno tijekom 3 dana [51] la, A.

Preporučena doza azitromicina za odrasle je 500 mg dnevno tijekom 3 dana [51-52] la, A.

Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom dnevno, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide [53] la, A.

U Hrvatskoj je godine 2006. rezistencija na makrolide u BHS-A bila 11 % [22].

Alternativno se može primijeniti **klaritromicin**. Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 250 mg dva puta dnevno tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana [54-56].

U slučaju da preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog³⁵ tipa, mogu se upotrijebiti i **cefalosporni**. Cefalosporni I. generacije pokazuju veću križnu reakciju s penicilinom nego cefalosporni II. i III. generacije [57] la, A. Stoga radna grupa u slučaju preosjetljivosti kod grlobolje uzrokovane BHS-A preporuča cefalospore II ili III generacije u trajanju od 5-10 dana ovisno o pripravku. Za terapiju **cefuroxim aksetilom**³⁶ postoje randomizirane kontrolirane kliničke studije, koje su pokazale da je 5-dnevna primjena barem jednako učinkovita, ako ne i bolja od terapije penicilinom V u trajanju od 10 dana [52], [58-60] la, A.

Tablica 1-4.

Terapija/liječenje grlobolje uzrokovane s BHS-A u slučaju preosjetljivosti na penicilin	
djeca	trajanje
azitromicin, 20 mg/kg 1x na dan	3 dana
klaritromicin, 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze	10 dana
cefalosporni II ili III generacije	5 - 10 dana ovisno o pripravku
odrasli	trajanje
azitromicin, 500 mg 1x na dan	3 dana
klaritromicin, 250 mg dva puta dnevno	10 dana
cefalosporni II ili III generacije	5 - 10 dana ovisno o pripravku

Iako su dokazi o učinkovitosti **amoksicilina** i cefalosporena u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitni, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u normalnoj flori [40], [48], [53], [61-65] la, A, a u nekim slučajevima i zbog veće cijene.

³⁵ **Anafilaksija** (lat. *anaphylaxia*) – reakcija rane preosjetljivosti, tip I reakcije preosjetljivosti. Javlja se kad se protutijela IgE na mastocitima i bazofilima senzibilizirane osobe vežu s alergenom. To dovodi do oslobađanja farmakološki aktivnih tvari koje uzrokuju anafilaktičku reakciju: urtikariju, angioedem, vaskularni kolaps, šok.

³⁶ Prema iskustvu za cefuroksim aksetil preporučena je doza za odrasle 250 mg *per oralno* svakih 12 sati, dok se za djecu preporuča 20-30 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze u trajanju od 5 dana [52] la, A.



4.2.2 Rekurentne/povratne epizode grlobolje uzrokovane s BHS-A

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati briseve grla. Ako se bris grla, ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz BHS-A u asimptomatskog se bolesnika ne smatra relapsom,³⁷ već kliconoštvom.

Retestiranje na BHS-A potrebno je učiniti samo u bolesnika koji nakon nekoliko tjedana od završetka antibiotske terapije imaju simptome akutne grlobolje. U slučaju pozitivnog nalaza BHS-A, postoji nekoliko objašnjenja:

- slabo pridržavanje uputa o provođenju propisane terapije
- virusna infekcija u kliconoša BHS-A
- reinfekcija novim sojem BHS-A
- druga epizoda grlobolje uzrokovana istim sojem BHS-A.

Druga epizoda bolesti uzrokovana istim sojem BHS-A se događa vrlo rijetko, reinfekcija novim sojem je isto malo vjerojatna, a najčešći razlog ponovne grlobolje, posebice u djece školske dobi i adolescenata, je ne-streptokokna infekcija u kliconoša BHS-A [20, 35] IIb, B.

Ipak, u kliničkoj praksi je teško razlučiti ovakve slučajeve, te u slučaju da klinički kriteriji govore u prilog streptokokne infekcije, bolesniku je potrebno ponovo prepisati antibiotsku terapiju.

Iako rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana, nedjelotvornost penicilina se u nekih osoba može objasniti nedovoljnom apsorpcijom lijeka nakon peroralne primjene ili inaktivacijom lijeka beta-laktamazama koje proizvode druge bakterije, pripadnice fiziološke mikrobiote usne šupljine [66-67].

Zbog te male, ali postojeće mogućnosti da se radi o relapsu³⁷ zbog neuspjeha provedene terapije, kod rekurentnih/povratnih streptokoknih infekcija ne preporuča se primjena penicilina.

Radna grupa je odlučila da je lijek prvog izbora kod rekurentnih infekcija BHS-A kombinacija **amoksicilina i klavulanske kiseline**, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze u djece, te 1 g 2 puta dnevno u odraslih [17], [68] Ib, A.

Alternativni izbor u terapiji je **klindamicin**, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze u djece, te 300 mg 3 puta dnevno u odraslih [68-69] Ib, A.

Za eradikaciju²⁶ BHS-A kod asimptomatskih kliconoša (provodi se samo u strogo definiranim uvjetima; *vidjeti poglavlje 3.2*), radna grupa preporuča **klindamicin** ili **azitromicin** [70] IIa, B.

Tablica 1-5.

Terapija/liječenje rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje	
djeca	trajanje
amoksicilin s klavulanskom kiselinom, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze	10 dana
ili	
klindamicin, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze	10 dana

³⁷ **Relaps** (lat. *relapsus*) – ponovno javljanje bolesti više tjedana ili mjeseci nakon njezina prividnog nestajanja.

Terapija/liječenje rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje	
odrasli	trajanje
amoksisilin s klavulanskom kiselinom BID, 1g 2 puta dnevno	10 dana
ili	
klindamicin, 300 mg 3 puta dnevno	10 dana

Tablica 1-6.

Eradikacija/potpuno uništenje asimptomatskog ždrijelnog kliconošva BHS-A	
djeca i odrasli*	trajanje
klindamicin	10 dana
ili	
azitromicin	3 dana

* Doze identične kao za liječenje, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja.

5.0 Tonzilektomija

Tonzilektomija je kirurška metoda radi koje se bolesnik mora hospitalizirati. Zahvat se u djece provodi u općoj anesteziji, a u odraslih može i u lokalnoj anesteziji. Najčešća postoperacijska komplikacija je krvarenje (1-3 %). Postoperacijski oporavak traje 14 dana i za to vrijeme bolesnik izbiva iz škole ili s posla.

Do danas ne postoje primjerene studije, izrađene prema standardima na dokazima zasnovane medicini (eng. *evidence based medicine*, EBM), koje analiziraju uspješnost i opravdanost tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa/opetovanih upala krajnika. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontroliranih istraživanja koje pokazuju da je tonzilektomija superiornija od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon zahvata znatno manji nego u kontrolnoj neoperiranoj skupini ispitanika. Premda, kad se uspoređuje broj dana bolovanja zbog grlobolje, uključujući i postoperacijski oporavak, razlika između te dvije skupine nije tako znatna [71-74] Ib, A. Ne postoje randomizirane kontrolne studije rađene s odraslim ispitanicima.

Usprkos nedostatku EBM studija, postoje studije koje sugeriraju korisnost tonzilektomije u djece, ne samo u smanjenju broja grlobolja, nego i poboljšanju njihovog općeg zdravlja [75-76] IIa, B. Stoga, radna grupa preporučuje tonzilektomiju u indikacijama navedenim u **poglavlju 5.1**.



5.1 Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

□ Apsolutne indikacije

- grlobolja uzrokovana tonzilitisom uz zadovoljene slijedećih uvjeta:
 - 5 ili više epizoda grlobolje godišnje,
 - tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od sljedećih kriterija: pozitivan obri-sak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura ≥ 38 °C, limfadenitis³⁸ na vratu s barem jednim čvorom ≥ 2 cm,
 - epizode grlobolje utječu na opće stanje bolesnika i njegovo normalno funkcioniranje u sva-kodnevnom životu,
 - trajanje simptoma barem godinu dana
- komplikacije tonzilitisa (peritonzilarni³⁹ apsces, ⁴⁰ sepsa)
- trajna opstrukcija dišnih putova
- sindrom opstruktivne apneje⁴¹ u spavanju (eng. *obstrucive sleep apnea syndrome*, OSAS)
- poremećaji okluzije⁴²
- suspektni malignom tonzile

□ Relativne indikacije

- kronični tonzilitis je relativna indikacija – ako bolesnik kronično pati od grlobolje i lošeg zadaha i ako se simptomi ne smanjuju tijekom jednogodišnjeg razdoblja [18-19].

Prije odluke za tonzilektomiju preporuča se šestomjesečno razdoblje praćenja bolesnika [18]. Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti zahvat kako bi se polučio što veći uspjeh zahvata [18].

³⁸ Limfadenitis (lat. *lymphadenitis*) – upala jednoga ili više limfnih čvorova.

³⁹ Peritonzilarni (lat. *peritonsillaris*) – koji se nalazi oko krajnika.

⁴⁰ Apsces (lat. *abscessus*) – lokalizirana nakupina gnoja u nekom tkivu ili organu, ognjok.

⁴¹ Apneja (lat. *apnoea*) – zastoj u disanju.

⁴² Okluzija (lat. *occlusio*) – zatvaranje, prekrivanje.

6.0 Bitne napomene

6.1 Dijagnoza grlobolje ne podrazumijeva automatsku primjenu antibiotika

Grlobolja se najčešće javlja u sklopu virusne infekcije te je najčešće simptomatsko liječenje dovoljno. U pravilu jedini bakterijski uzročnik za koji je indicirana antibiotska terapija je streptokok grupe A. Drugi bakterijski uzročnici grlobolju uzrokuju iznimno rijetko uz prepoznatljivu kliničku sliku (npr. difterija,⁴³ Lemierrova bolest⁴⁴) ili uz benigni tijek (*Arcanobacterium haemolyticum*, non-A streptokoki).

6.2 Kod teškog općeg stanja pacijenta treba dati antibiotik bez obzira na bakteriološki nalaz

Osjetljivost propisno uzetog brisa grla je 90-95 % [31] i ovisi o načinu na koji je uzet, na koji je transportiran te je li pacijent/bolesnik prije učinjenog brisa ždrijela uzimao antibiotike.

Bris ždrijela se uzima s površine obje tonzile (ili tonzilarne udubine), te s površine stražnjeg zida ždrijela, bez dodirivanja jezika i ostalih područja orofarinksa.⁴⁵ U djeteta, koje ne surađuje, ponekad je problematično dobiti reprezentativni uzorak brisa.

Obrisak ždrijela do obradbe treba čuvati na sobnoj temperaturi i dostaviti ga što prije u mikrobiološki laboratorij, najviše unutar 24 sata od uzimanja brisa.

Negativan nalaz brisa, uz prisutnost jako izraženih simptoma bakterijske upale, prema tome, ne isključuje mogućnost streptokokne infekcije.

6.3 Antibiotike ne treba primjenjivati kod blagih kliničkih slika grlobolje samo zbog bojazni da neprepoznata streptokokna infekcija može dovesti do razvoja poststreptokoknih sekvela¹⁴ ili teških kliničkih slika

6.3.1 Sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa

Tradicionalno se smatralo da je glavni razlog liječenja grlobolje antibioticima sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa.¹⁵ Od 1950-tih godina u razvijenim je zemlja-

⁴³ Difterija (lat. *diphtheria*) – zarazna bolest koju uzrokuje bakterija *Corynebacterium diphtheriae*, većinom lokalizirana u ždrijelu (kao membranska angina). Može se pojaviti i u nosu i u grkljanu. Sin.: grla, zadavica.

⁴⁴ Lemierrova bolest – postanginalna infekcija prozvana prema francuskom liječniku Andreu Lemieru uzrokovana bakterijom *Fusobacterium necrophorum*. Ta je bakterijska vrsta ustanovljena u prirodnim šupljinama, gnojnom sadržaju i nekrotičnom tkivu u ljudi i različitih životinja.

⁴⁵ Orofarings – predio usne šupljine i ždrijela.



ma došlo do pada incidencije⁴⁵ reumatske groznice i to ne zbog široke primjene antibiotika već zbog povećanja standarda života stanovništva [4-7]. Poststreptokokni glomerulonefritis je, također, izuzetno rijedak i primjena antibiotika ne utječe na učestalost ove komplikacije [10-16]. U Americi su tijekom 1980-tih opažene ponovne lokalizirane epidemije reumatske groznice [77-78].

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice vrlo niska te ovaj naputak vrijedi za sadašnju situaciju u Hrvatskoj. U slučaju izbijanja epidemije reumatske groznice opravdano je traženje kliconoša BHS-A i eradicacij²⁶ a kliconoštva reumatogenih ili nefritogenih sojeva.

6.3.2 Sprječavanje razvoja peritonzilarnog apscesa

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira je li antibiotska terapija primijenjena ili nije [10, 42, 79-80]. Antibiotici mogu spriječiti razvoj peritonzilarnog³⁹ apscesa,⁴⁰ no jedna retrospektivna studija, koja je obuhvatila više od 30 000 bolesnika i 71 bolesnika s peritonzilarnim apscesom, je pokazala da je 44 % bolesnika imalo kliničku sliku peritonzilarnog apscesa već pri prvom posjetu liječniku. Od ostalih 56 % kojima je razvoju peritonzilarnog apscesa prethodio tonzilo-faringitis,³² njih 67 % je primalo adekvatnu antibiotsku terapiju prije razvoja apscesa [81].

6.3.3 Sprječavanje invazivnih streptokoknih infekcija

Iako su se 1990-tih najavljivale epidemije invazivnih streptokoknih infekcija uzrokovanih virulentnim tipovima (naročito T1M1, T3M3), nekrotizirajući fascitis i toksični šok sindrom se i dalje javljaju rijetko i sporadično i vrlo rijetko se povezuju s prethodnom upalom grla, [82] IV, C, a tipovi koji uzrokuju invazivne/agresivne infekcije se razlikuju od tipova koji su česti pri upalama grla [83-87] IIb, B.

Nalaz BHS-A bakterijemije⁴⁶ također se vrlo rijetko povezuje s upalom grla [88].

6.4 Asimptomatske/nesimptomatske kliconoše BHS-A u pravilu ne treba ni tražiti, niti liječiti

Neke osobe i nakon završene odgovarajuće antistreptokokne terapije ostaju kliconoše streptokoka. S obzirom da se kliconoštvo ne liječi antibioticima, nepotrebno je uzimati kontrolne briseve grla nakon završene terapije.

Briseve grla ne treba uzimati kontaktima bolesnika koji ima streptokoknu infekciju grla. Kliconoštvo u članovima obitelji oboljelog je uobičajeno [28], ali ga ne treba tražiti niti liječiti.

Rijetki izuzeci su bolesnici koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, slučajevi opetovanih streptokoknih infekcija unutar obitelji te situacije epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa.¹⁵

⁴⁵ Incidencija – prema lat. *incidens* sa značenjem «nemio slučaj».

⁴⁶ Bakterijemija (lat. *bacteriemia*) – prisutnost bakterija u krvi, koja se dokazuje hemokulturom, kultivacijom krvi na raznim bakteriološkim hranilištima.

Kliconoše streptokoka nisu pod pojačanim rizikom razvoja ni supurativnih³³ niti nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije [89] IV, C.

Kliconoše streptokoka ne prenose BHS-A na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale [89] IV, C.

Kliconoštvo streptokoka se mnogo teže eradiciira²⁶ antibioticima negoli što se antibioticima eradiciira streptokok tijekom akutne infekcije. [67, 88] Ib, A.

Prijenos invazivnog soja BHS-A koji izaziva nekrotizirajući fascitis ili toksični šok sindrom (eng. *necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome*) treba spriječiti, te kod bliskih kontakata bolesnika koji boluju od invazivne streptokokne infekcije treba tretirati/obraditi kliconoštvo. Bolesnici s invazivnom streptokoknom bolesti nisu, međutim, predmet ovih smjernica.

6.5 Antistreptolizinski titar (ASO) u dijagnostici grlobolje

Rutinsko ispitivanje antistreptolizinskog⁴⁷ titra (ASO titar) u svrhu dijagnosticiranja streptokokne grlobolje se ne preporučuje IIa, B. Rezultati ponavljanih testiranja/ispitivanja ASO titra su kliničaru prekasno na raspolaganju da bi imali utjecaja na odluku o primjeni terapije [17] IV, C. Pojedinačni titar ASO nije dovoljno osjetljiv niti specifičan u dijagnosticiranju streptokokne grlobolje [90].

6.6 Virusne infekcije grla su česte u djece i nisu indikacija za tonzilektomiju

Opravdana je pretpostavka da se rekurentni/povratni streptokokni tonzilitis može prevenirati tonzilektomijom, ali tonzilektomija neće prevenirati/spriječiti rekurentne grlobolje uzrokovane drugim uzročnicima. Prije odluke za tonzilektomiju, dijagnoza rekurentnih streptokoknih tonzilitisa se mora potvrditi podacima iz anamneze i lokalnog statusa.⁴⁸

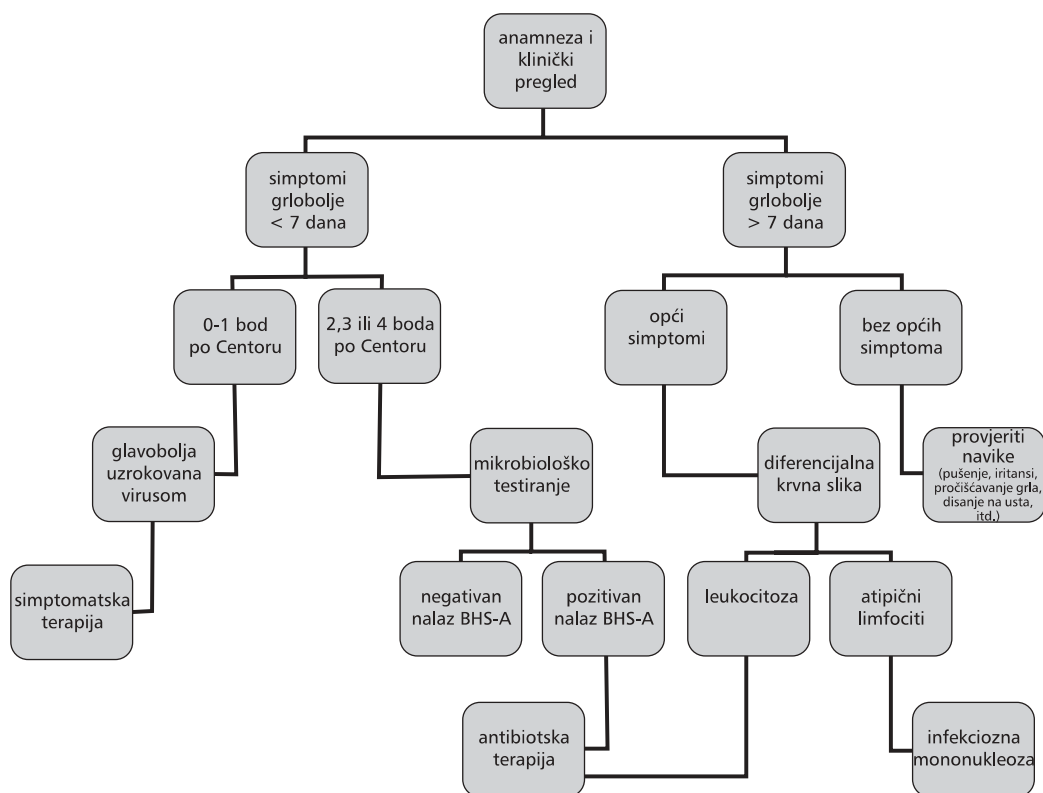
⁴⁷ **Antistreptolizin O** – protutijelo koje nastaje u ljudi slijedom zaraze streptokokima što proizvode streptolizin O. Ono sprječava hemolizno djelovanje streptolizina O i ta je pojava temelj za količinski pokus dokazivanja tih protutijela.

⁴⁸ **Lokalni nalaz** (lat. *status localis*) – stanje oboljelog dijela tijela (organa i sl.) utvrđeno liječničkim pregledom (bez dopunskih, npr. radioloških i drugih pretraga).



7.0 Dodatak 1

Dijagnostika i terapija grlobolje



■ Hrvatska ljekarnička komora donosi izvorni dijagram toka utvrđivanja i liječenja grlobolje.



8.0 Dodatak 2

Upute za bolesnike

<p>Što uzrokuje grlobolju?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U 85-90 % slučajeva grlobolju uzrokuju virusi, • glavni bakterijski uzročnik je beta hemolitički streptokok skupine A. 	<p>Kako se prenose infekcije gornjeg dišnog sustava i tko najčešće obolijeva?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najčešći put prijenosa je kapljični, tj. prigodom govora, kašljanja i kihanja. Zbog toga pri kihanju i kašljanju treba usta zakloniti maramicom te potom oprati ruke. Ako maramica nije pri ruci, kihati treba u rukav nadlaktice (tako se najmanje kontaminiraju ruke i okolne površine). Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje alkohola ili pranje ruku je najbolja zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje, • ljudi svih dobnih skupina mogu oboljeti od grlobolje, no ona je najviše učestala u male djece i mlađih odraslih osoba, • odrasli u pravilu imaju 2-3 grlobolje godišnje, mala djeca mogu oboljeti čak 6-7 puta na godinu.
<p>Kada posjetiti liječnika?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako grlobolja traje dulje od 7 dana, • u slučaju abnormalnog tijeka bolesti (pogoršanje boli, slabost i/ili poteškoće prigodom gutanja nakon 4-7 dana) • u slučaju povećanih i bolnih limfnih čvorova na vratu, • kod otežanog gutanja ili otvaranja usta, • u slučaju malaksalosti i ograničenja u obavljanju svakodnevnih zadataka, • ako se javi osip po tijelu, • u slučaju od prije preboljene reumatske vrućice, • u slučaju smanjene imunosti. 	<p>Liječenje?</p> <p>Većinu grlobolja nije potrebno liječiti antibioticima jer su uzrokovane virusima, a antibiotici ne djeluju na viruse. Većina grlobolja je samoograničavajućeg tijeka.</p> <p>Simptomatsko liječenje je najčešće dovoljno. Preporuča se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • piti dovoljno tekućine (čaj), • grgljati (ne gutati) toplu slanu vodu, čaj od kadulje (žalfije) ili antiseptične tekućine (heksetidin), • ako je temperatura povišena, te u slučaju lošeg općeg stanja ostatu kod kuće, • u slučaju temperature iznad 38 °C, potrebno je uzeti neki od anti-piretika: za djecu: paracetamol (Lupocet sirup, Plicet sirup itd.) u količini kako piše na uputama (prevelika količina je toksična!); za odrasle: paracetamol 1 tbl. 4 - 6 x dnevno, acetilsalicilatna kiselina (Andol, Aspirin itd.) 1-2 tbl. svakih 4-6 sati (u djece kontraindicirana!), • pastile protiv grlobolje - djeluju kao antiseptik, postoji više vrsta s raznim pomoćnim tvarima koje potpomažu njihovo djelovanje – mentol, eterična ulja paprene metvice i eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol) kao npr. Angal, Strepsils plus, Septotele plus i tako redom, • izbjegavanje cigaretnog dima.



<p>Zašto je pretjerana uporaba antibiotika štetna?</p>	<p>Bilješke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sami antibiotici često i pri opravdanoj primjeni imaju nuspojave ili neželjene pojave (osipi, mučnina, proljev, itd.) te ako nisu potrebni poželjno ih je izbjegavati, • antibioticima, osim na uzročnika bolesti, djelujemo i na tzv. «dobre bakterije» koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, crijeva, ...) te one postaju otporne na antibiotike. Takve otporne bakterije obitavaju u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih otpornih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama uzimala antibiotike, bilo kod osobe koja sama nije konzumirala antibiotike, ali su joj otporne bakterije prenesene svakodnevnim kontaktom s ljudima i okolišem, • antibiotici uništavaju «dobre bakterije» što može dovesti do raznih poremećaja u organizmu čovjeka kojemu nedostaju «dobre bakterije» (npr. nedostatak vitamina K koji je neophodan za zgrušavanje krvi, a nastaje nakon uništenja crijevne mikroflore antibioticima), • antibiotici su jedini lijek koji imaju učinak ne samo na pojedinca već i na čitavu zajednicu, jer se otporne bakterije lako šire u zajednici, • ako se antibiotici «potroše» na infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (npr. česte virusne infekcije gornjih dišnih putova) nećemo te dragocjene lijekove imati na raspolaganju kod bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije otporne na sve raspoložive antibiotike su zasada rijetke, ali opisane kao uzročnici bolesti.
---	---

9.0 Zahvala

Zahvaljujemo se Nizozemskoj vladi na podršci u pisanju hrvatskih nacionalnih smjernica o potrošnji antibiotika preko MATRA projekta «Praćenje antimikrobne rezistencije u kliničkoj medicini». Posebno zahvaljujemo dr. Jaap Koot-u koji je organizirao nekoliko radionica za pisanje hrvatskih smjernica, te također članovima nizozemske radne skupine za primjenu antibiotika (*The Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB*), Sveučilištu Trnava i Nizozemskom društvu liječnika obiteljske medicine za njihovu pomoć pri strukturiranju smjernica. Također se posebno zahvaljujemo Maji Vučetić na prenošenju svojega znanja i iskustva liječnice obiteljske medicine, na potpori u procesu stvaranja smjernica, te na iznimno korisnim komentarima vezanim za problematiku uvođenja smjernica u kliničku praksu.

10.0 Sukob interesa

Nije bilo sukoba interesa.

11.0 Literatura

- [1] Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
- [2] Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5:11.
- [3] Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950; 143:151-3.
- [4] Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med* 2007; 357:439-41.
- [5] Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust* 2007; 186: 557-8.
- [6] Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11:928-53.
- [7] Kassem AS, Zaher SR. An international comparison of the prevalence of streptococcal infections and rheumatic fever in children. *Pediatr Ann* 1992; 21:835, 839-42.
- [8] Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med* 2002; 93:371-87.
- [9] Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? *Indian Heart J* 2001; 53:25-34.
- [10] Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134:509-17.
- [11] Taylor JL, Howie JGR. Antibiotics, sore throats and acute nephritis *J R Coll Gen Pract* 1983; 33:783-786.
- [12] Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC. Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. *N Engl J Med* 1963; 268:687-94.
- [13] Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961; 265:559-66.
- [14] Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin. A controlled trial in young soldiers. *Lancet* 1957; 1:8-11.
- [15] Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. *N Engl J Med* 1954; 251:466-71.
- [16] Brink WR, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10:300-8.
- [17] Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. Acute Sore Throat 1999. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/guidelines2/E11.htm>
- [18] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) . Clinical Guidelines -Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. 1999; 34:1-23.



- [19] Finnish Medical Society Duodecim. Sore Throat and Tonsillitis. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2005.
- [20] Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25.
- [21] The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. <http://www.agreecollaboration.org/>
- [22] Tambic T, Tambic Andrasevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006.
- [23] US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), 1992, pp. 115-127. <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
- [24] Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284:2912-2918.
- [25] Hoogendoorn D. Acute rheumatism and glomerulonephritis; current clinical incidence and mortality in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989 25;133:2334-8.
- [26] Caplan C. Case against the use of throat culture in the management of streptococcal pharyngitis. *J Fam Pract* 1979; 8: 485-90.
- [27] Feery BJ, Forsell P, Gulasekharan M. Streptococcal sore throat in general practice - a controlled study. *Med J Aust* 1976; 1: 989-91.
- [28] Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, eds. *Illness in the home*. Cleveland: Case Western Reserve University Press, 1964:97-119.
- [29] Canterin AA, Donadon V, Cignacco GB, Santini GF, Chiaradia V, Manicardi GC, Menin A. Epidemiology of group A beta-hemolytic streptococcus in the school population of Pordenone Province. *Arch Sci Med (Torino)*. 1978; 135:623-36.
- [30] Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz, DL. Concordance of clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Acad Emerg Med* 2000; 10:1104-09.
- [31] Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8:820-4.
- [32] McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low D. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587-95.
- [33] Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004; 114:182-6.
- [34] Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:576-9.
- [35] Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981; 98:326-35.
- [36] Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4):CD000023.
- [37] Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106:870-5.
- [38] Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988; 113:1089-94.
- [39] Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocar-

- ditis, and Kawasaki Disease on the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96: 758-64.
- [40] Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866-82.
- [41] Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Inf Dis J* 2004; 23:S129-134.
- [42] Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM, Gubbels JW, Hoes AW, Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320:150-154.
- [43] Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 635-43.
- [44] Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 589-93.
- [45] El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:126-30.
- [46] Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253:1271-4.
- [47] Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-5.
- [48] Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 333: 205-211.
- [49] Pickering L, Baker CJ, Overturf GD, Prober CG. Red Book, 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
- [50] Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M. 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.
- [51] Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1748-55.
- [52] Vrhovac B, ed. Farmakoterapijski prirucnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
- [53] Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 275-81.
- [54] Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN, et al. Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:857-65.
- [55] Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:421-9.
- [56] Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:337-44.
- [57] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. *Otolaryngol Head Neck Sur* 2007; 136:340-347.



- [58] Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd- generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:127-130.
- [59] Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. results depending on the children's age. *Chemotherapy*. 2004; 50:51-4.
- [60] Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24:909-17.
- [61] Bisno AL. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. A practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997; 25:574-83.
- [62] Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1526-34.
- [63] Pichichero ME, Casey JR. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006, 25: 354-64.
- [64] Strömberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 37-46.
- [65] Gooch WM 3rd, McLinn SE, Aronovitz GH, et al. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 159-63.
- [66] Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:917-23.
- [67] Gerber MA. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104:911-7.
- [68] Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther* 2006; 28:99-109.
- [69] Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalén C, Kamme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994; 6:535-41.
- [70] Morita JY, Kahn E, Thompson T, et al. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:41-6.
- [71] Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH. Efficacy of adenoidectomy in recurrent otitis media. Historical overview and preliminary results from a randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980; 89:319-21.
- [72] Mckee WJ. The part played by adenoidectomy in the combined operation of tonsillectomy with adenoidectomy. Second part of a controlled study in children. *Br J Prev Soc Med* 1963; 17:133-40.
- [73] Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adeno-tonsillectomy in children. *J Laryngol Otol*. 1967; 81:777-90.
- [74] Roydhouse N. A controlled study of adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol* 1970;92:611-6.
- [75] Camilleri AE, MacKenzie K, Gatehouse S. The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20:153-7.
- [76] Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104(4):509-16.

- [77] Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and tristate area. *Pediatrics* 1987; 80:371-4.
- [78] Veasy LG, Wiedemeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987; 316:421-7.
- [79] Howe RW, Millar MR, Coast J, Whitfield M, Peters TJ, et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997; 47:280-4.
- [80] Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46:589-93.
- [81] Webb KH, Kurtz SR. Use of high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year's experience. *J Fam Pract* 2000; 49:34-8.
- [82] Pichichero ME. Group A Beta-hemolytic Streptococcal Infections. *Pediatr Rev* 1998; 19:291-302.
- [83] Talkington DF, Schwartz B, Black CM, Todd JK, Elliott J, Breimann RF et al.. Association of Phenotypic and Genotypic Characteristics of Invasive Streptococcus pyogenes Isolates with Clinical Components of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Infect Immun* 1993; 61:3369-3374.
- [84] Pontes T, Antunes H. Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock. *Acta Med Port* 2004;17:395-8.
- [85] Eriksson BKG, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Henriques Normark B. Group A Streptococcal Infections in Sweden: A Comparative Study of Invasive and Noninvasive Infections and Analysis of Dominant T28 emm28 Isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1189-93.
- [86] Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH. Opsonization of T1M1 Group A Streptococcus: Dynamics of Antibody Production and Strain Specificity. *Clin Infect Dis* 2001; 32:24-30.
- [87] Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, Pettersson H, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis* 2007; 45:450-8.
- [88] Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:1-7.
- [89] Kaplan EL. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *J Pediatr* 1980; 97:337-45.
- [90] Gray GC, Struewing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL. Interpreting a Single Antistreptolysin O Test: A Comparison of the Upper limit of Normal and Likelihood Ratio Methods. *J Clin Epidemiol* 1993; 10:1181-1185.



Preporučeni lijekovi [1]: za grlobolju



Farmaceutski pripravci za grlobolju čine heterogenu skupinu raznorodnih lijekova. Lijekovi te skupine (npr. paracetamol, acetilsalicilatna kiselina) modificiraju učinke lokalnih hormona, tzv. autakoida,¹ i djeluju centralno utjecajem na hipotalamus.

1-1. Analgoantipiretici i nesteroidni protuupalni lijekovi

Lijekovi navedene skupine smanjuju osjet boli, snižavaju povišenu temperaturu i djeluju protuupalno. Neki lijekovi iz te skupine, da bi se razlikovali od steroidnih protuupalnih glukokortikoida, nazivaju se često *nesteroidnim protuupalnim lijekovima* (NAIL, prema: nesteroidni antiinflamacijski lijekovi), a drugi se pak nazivaju *neopioidni analgetici*, kako bi se naglasilo da protubolni učinak izazivaju ne vezujući se na opioidne receptore. Kako se isti lijekovi rabe i za liječenje reumatskih bolesti nazivaju se još i *antireumatici*. Najpoznatiji predstavnik ove skupine lijekova jest acetilsalicilatna kiselina (Aspirin, Andol). Iako NAIL pripadaju različitim kemijskim skupinama, lijekovi te skupine pokazuju neke zajedničke farmakološke učinke i nuspojave zahvaljujući ponajprije svojstvu da blokiraju sintezu prostaglandina koji, primjerice, povisuju tjelesnu temperaturu, smanjuju prag na mehaničke i kemijske podražaje pa se pojavljuje bol. NAIL imaju analgetski učinak i djeluju antipiretski i protuupalno.²

Lijek	poluvrijeme u plazmi [h]*	učinci		
		analgetski	antipiretski	protuupalni
derivati paraaminofenola				
paracetamol	2-4	+	+	-
salicilati				
acetilsalicilatna kiselina	3-5	+	+	+
derivati octene kiseline				
indometacin	2	+	+	++
derivati propionske kiseline				
ibuprofen (Ibuprofen)	2	+	+	+
ketoprofen (Knavon)	2	+	+	+
naproksen (Nalgesin)	13	+	+	+
oksikami				
piroksikam (Lubor)	50	+	+	++

* vrijeme potrebno da se koncentracija lijeka smanji na upola manju vrijednost ($t_{1/2}$)



napisali: **Mate Portolan, Vladimir Grdinić, Marija Lakić, Katarina Fehir Šola, Željka Barlović Ferenčak**

¹ **Autakoidi** (lat. *autacoida*) – tvari intenzivna farmakološkog djelovanja koje se stvaraju u organizmu. Sudjeluju u nizu fizioloških i farmakoloških procesa. To su, primjerice, histamin (hormonoid), serotonin (biogeni amin, vazokonstriktor, kontraktor glatkoga mišićja te medijator, koji djeluje u središnjemu živčanom sustavu), angiotenzin (vazokonstriktor i potiče lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde), kinini (skupina kratkih peptida uključeni u niz procesa – rad srca i krvnih žila, neurotransmisija, aktivacija prohormona), prostaglandini (ciklopeptanske nezasićene masne kiseline s 20 ugljikovih atoma i druge tvari s brojnim biološkim, fiziološkim i farmakološkim djelovanjem), atriopetidi (atrijski natriuretski faktor).

² Podaci korišteni iz *Medicinska farmakologija* (ur. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković, Zagreb, 1999, str. 258).



Nesteroidni protuupalni lijekovi u prvom se redu rabe za bol i upalu u reumatskim bolestima, a ne za liječenje grlobolje. Protuupalno djelovanje, primjerice, indometacina i ibuprofena je prevladavajuće, mada te tvari imaju i protubolno i antipiretičko djelovanje. Stoga, pobliže će biti opisani samo paracetamol i acetilsalicilna kiselina.

1-1.1 Paracetamol

Paracetamol je *N*-(4-hidroksifenil)acetamid (*Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima*, str. 196, *European Pharmacopoeia 5.0*, str. 2184-2185). Prema ATK klasifikaciji pripada skupini ostalih analgetika i antipiretika (šifra farmakoterapijske skupine: **N02BE01**). Rabi se za liječenje mišićnih i koštanih bolova te povišene temperature. Protubolno djelovanje neopijatnih analgetika je znatno slabije od djelovanja opijatskih analgetika. Mehanizam se protubolnog i protuupalnog djelovanja temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina (ciklooksigenaze), a antipiretskog preko centra za regulaciju temperature u hipotalamusu. Podaci za *indikacije, upozorenje, nuspojave* i *doza* navedeni su u *Farmakoterapijski priručnik*, 5. izdanje (ur. B. Vrhovac, Ž. Reiner), str. 504. Od ostalih neopioidnih analgetika izdvaja se po tome što ne uzrokuje gastrointestinalne tegobe pa se najčešće rabi kao analgetik i antipiretik u bolesnika koji ne podnose acetilsalicilatnu kiselinu. **Paracetamol je za grlobolju prvi lijek izbora.**

VAŽNO: Pacijenta svakako treba pitati da li možda već koristi neki od analgoantipiretika, osobito neki od bezreceptnih lijekova koji sadrže paracetamol kako bi se izbjeglo dupliranje terapije te moguća toksičnost velikih doza paracetamola.

Doziranje: analgetička doza paracetamola je 500-1000 mg, a trajanje je djelovanja 4 do 6 sati (ukupna dnevna doza 4 g). To se odnosi na odrasle i djecu stariju od 12 godina.

Djeca u dobi ispod 3 mjeseca (po preporuci liječnika) 10 mg/kg (5 mg/kg kod novorođenačke žutice). Dob od 3 mjeseca do 1 godine: 60-120 mg; 1-5 godina: 120-250 mg; 6-12 godina: 250-500 mg. Ove se doze mogu, po potrebi, ponoviti svakih 4-6 sati (maks. 4 doze u 24 sata). Izvor: *Farmakoterapijski priručnik 5*.

Kontraindikacije: teži poremećaji bubrežne i jetrene (akutni hepatitis, akutni kronični hepatitis) funkcije, genski manjak glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze u eritrocitima, preosjetljivost na paracetamol, porfirija. Izvor: *Farmakoterapijski priručnik 5*.

GOTOVI LIJEKOVI/PRIPRAVCI

Naziv	sastav	farmaceutski oblik/veličina pakiranja	izdavanje napomene	
Lupocet	paracetamol	Lupocet Teen, kapsule 20 × 300 mg	BR	A
		Lupocet 500, tablete 10 i 20 × 500 mg	BR	A
		Lupocet Junior, sirup 100 mL (5 mL/120 mg)	BR	A
		Lupocet Baby, čepići 10 × 120 mg	BR	A
		Lupocet 250, čepići 10 × 250 mg	BR	A
Paracetamol Jadran	paracetamol	sirup 150 mL (5 mL/120 mg)	BR ■	A, B
Plicet	paracetamol	tablete 10 i 20 × 500 mg	BR	A
		sirup 100 mL (5 mL/120 mg)	BR ■	A



Efferalgan	paracetamol	šumeće tablete 16 × 500 mg, 8 × 1 g	BR	A
		otopina za (per)oralnu primjenu za djecu 90 mL (1 mL/30 mg)	BR	A
		čepići 10 × 80, 150, 300 i 600 mg	BR	A
Efferalgan plus vitamin C	paracetamol + askorbatna kisel.	šumeće tablete 10 komada (1 tbl./330 + 200 mg)	BR	A
Lekadol	paracetamol	Lekadol 500 , tablete 20 × 500 mg	BR	A, B
		Lekadol 500 filmom obložene , tablete 18 × 500 mg	BR	A, B
		Lekadol direkt , raspadljive tablete za usta 12 × 500 mg	BR	A, B
Lekadol plus C	paracetamol + askorbatna kisel.	granule za (per)oralnu otopinu 10 i 20 vrećica × 5 g (1 vrećica/500 + 300 mg)	BR	A, B
Panadol	paracetamol	tablete 12 i 16 × 500 mg	BR	A, B
		Panadol Rapid , film tablete 10 × 500 mg	BR	A, B
		Panadol Baby , suspenzija za (per)oralnu primjenu 100 i 300 mL (5 mL/120 mg)	BR	A, B
Panadol Extra	paracetamol + kofein	tablete komada 12, 24 i 48 (1 tbl./500 + 65 mg)	BR	A, B
Daleron	paracetamol	tablete, 12 × 500 mg	BR	A, B
		(per)oralna suspenzija, 100 mL (5 mL/120 mg)	BR	A, C
Daleron C	paracetamol + askorbatna kisel.	granule za (per)oralnu otopinu 10 vrećica × 5 g (1 vrećica/500 + 20 mg)	BR	A, D
		Junior , granule za (per)oralnu otopinu 10 vrećica × 5 g (1 vrećica/120 + 10 mg)	BR	A, E
		šumeći prašak 10 vrećica × 5 g (1 vrećica/600 mg)	BR	A, D

A – doziranje paracetamola kod (per)oralne primjene – pojedinačna doza 0,5-1,0 g, dnevna doza 2,0-4,0 g s time da se ne preporuča prekoračiti iskazanu količinu, a kod rektalne primjene – pojedinačna doza 0,5 g, dnevna doza najviše 0,5-1,5 g (**Pharmacopoea Bohemica 1997**); za pojedini vidjeti u **Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**; **B** – razmak između pojedinih doza najmanje 4-6 sati; **C** – suspenzija se daje priloženom brizgalicom u usta ili na žlicu; **D** – sadržaj vrećice prelije se sa 150 mL vruće vode ili čaja, promiješa i toplo popije; **E** – dvije vrećice otopljene u 100 mL vruće vode.

1-1.2 Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina (dalje: ASK) je 2-(acetiloksi)benzoatna kiselina (*Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima*, str. 18, *European Pharmacopoeia 5.0*, str. 917-918). Prema ATK klasifikaciji pripada skupini ostalih analgetika i antipiretika (šifra farmakoterapijske skupine: **N02BA01**). Djeluje analgetski (centralni i periferni učinci), protuupalno (visoke doze), antireumatski, antipiretski, inhibira agregaciju trombocita, ima vazodilatacijsko djelovanje. Mehanizam djelovanja srodan je paracetamolu. Rabi se za liječenje glavobolje, mijalgija, artralgijske, a slabije djeluje na boli utrobnih organa i srca. Pad povišene temperature uzrokovan ASK-om praćen je obilnim znojenjem. Upotrebljava se za simptomatsko liječenje reumatskog artritisa i reumatske vrućice, jer smanjuje bolnu oteklinu zglobova, a ne utječe na sam tijek bolesti. Male se doze rabe za sprečavanje agregacije trombocita radi sprječavanja srčanog infarkta ili težih poremećaja u moždanom krvotoku (cerebrovaskularni inzult). Podaci za *indikacije, upozorenja, nuspojave* i *doza* navedeni su u *Farmakoterapijski priručnik*, 5. izdanje (ur. B. Vrhovac, Ž. Reiner), str. 502-503. Sinteza je lijeka (Aspirina) patentirana davne godine 1899.



Doziranje: analgetička i antipiretička doza ASK-a je od 0,3-0,9 g svakih 4 do 6 sati. Maksimalna dnevna doza je 4 g/dan. Primjena u djece se ne preporučuje. Izvor: *Farmakoterapijski priručnik 5*.

Kontraindikacije: ASK je kontraindicirana u djece mlađe od 12 godina (osim juvenilnog artritisa) i tijekom dojenja, u bolesnika s ulkusnom anamnezom, onih s povećanom sklonošću krvarenjima (hemofilijari), u bolesnika s anamnezom hipersenzitivne reakcije (nastup astme, angioedema, rinitisa ili urtikarije) na ASK ili drugi nesteroidni protuupalni lijek, zadnja tri mjeseca trudnoće. Izvor: *Farmakoterapijski priručnik 5*.

GOTOVI LIJEKOVI/PRIpravci – ANALGOANTIPIRETIČCI

Naziv	sastav	farmaceutski oblik/veličina pakiranja	izdavanje	napomene
Andol	ASK	tablete 20 × 300 mg	BR	A, B
		Andol 100 , tablete 20 × 100 mg	BR	A, C
Andol C	ASK + askorbatna kisel.	šumeće tablete 10 i 25 komada (1 tbl./400 + 240 mg)	BR	A, B, D
Aspirin 500	ASK	tablete 20 × 500 mg	BR	A
		tablete 50 × 500 mg	R	A
		Aspirin 100 , 20 × 100 mg	BR	A, C
		Aspirin Direkt , tablete za žvakanje 10 × 500 mg	BR	A
Aspirin plus C	ASK + askorbatna kisel.	šumeće tablete 10 i 20 (1 tbl./400 + 240 mg)	BR	A
Upsarin plus vitamin C	ASK + askorbatna kisel.	efervete 10 komada (1 efr./300 + 200 mg)	BR	A

A – (per)oralno doziranje ASK: pojedinačna doza 0,5-1,0 g, dnevna doza do 4 g (**Pharmacopoea Bohemica 1997**); za pojedinosti vidjeti u **Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**; **B** – razmak između pojedinih doza najmanje 4-6 sati; **C** – samo za sprečavanje moždane kapi, koronarne tromboze nakon srčanog infarkta i u sličnim slučajevima; **D** – tableta se otapa u 100 mL vode.

Racionalna je kombinacija malih doza ASK ili paracetamola s opijatnim analgetikom (kodein) jer je time pojačan protubolni učinak.

1-2. Pripravci za usnu sluznicu

Pripravci za usnu sluznicu (lat. *preparationes buccales*) kruti su, polukruti ili tekući pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari. Namijenjeni su za primjenu u usnoj šupljini i/ili grlu radi postizanja lokalnog ili sustavnog učinka (*Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima*, str. 343, *European Pharmacopoeia 5.0*, str. 611-614). Pripravci su namijenjeni za sustavni učinak i za određeno mjesto, primjerice, za desni, usta i ždrijelo. Načinjeni su tako da se prvenstveno apsorbiraju na jednom ili više mjesta u usnoj sluznici. Kod pripravaka za usnu sluznicu obično se manji dio djelatne, odnosno djelatnih tvari, proguta i koji se resorbiraju kroz želučanocrijevni trakt. Razlikuje se nekoliko skupina pripravaka za usnu sluznicu: (1) pastile (lat. *pastilli*) ili tablete za sisanje (2) grgljače, (3) vodice za usta, (4) otopine i suspenzije za usnu sluznicu, i tako redom.



Tablete za sisanje kruti su ljekoviti pripravci namijenjeni za lokalno djelovanje na sluznicu usta i grla. Rabe se za dezinfekciju i anesteziju usne šupljine i ždrijela. Oblika su okrugla ili eliptična s ravnim ili ispupčenim površinama i zaobljenim bridovima. Pripravci se ne gutaju niti razgrizu, već ih treba što je moguće polaganije rastapati u ustima. Sadržavaju pored šećera kao vehikuluma, obično jednu ili više djelatnih, mirisnih i osvježavajućih tvari. Mogu sadržavati oralne antiseptike i lokalne anestetike, kao i druga sredstva. Potreban je oprez u bolesnika sa šećernom bolesti budući da tablete za sisanje obično sadržavaju šećer. Sin.: usne tablete, pastile, oriblete, kolutići.

1-2.1 Pastile s antiseptikom

Pastile s antiseptikom ili kombinacijom antiseptika protumikrobna su sredstva. Primjenjuju se lokalno na sluznici. Prema ATK klasifikaciji lijekova svrstani su u dvije skupine: **A01A** Stomatološki pripravci (**A01AD** Ostali pripravci za lokalnu oralnu terapiju, npr. Tantum Verde i Tantum Lemon koji zbog benzidamina u svome sastavu ima antiseptički i antiinflamatorni učinak) i **R02A** Pripravci za liječenje bolesti grla (**R02AA** Antiseptici i **R02AD** Lokalni anestetici).

Bolesnici sa šećernom bolesti: pojedine se tablete za sisanje proizvode i bez šećera, primjerice, Strep-sils, Neo-angin, Septolete D, Tantum Verde, Tantum Lemon.

GOTOVI LIJEKOVI/PRIpravci – LOKALNI ANTISEPTICI

Naziv	sastav	farmaceutski oblik/veličina pakiranja	izdavanje	napomene
Holiplant Sep togal	benzalkonijev klorid, mentol, [timol], eterično ulje eukaliptusa i paprene metvice	pastile 30 komada (1 past./0,5 + 3 + 0,6 + 1 + 0,6 mg)	BRX	A, B
		bez šećera , pastile 30 komada (1 past./0,5 + 3 + 1 + 0,6 mg)	BRX	A, B
Septolete	benzalkonijev klorid, mentol, timol, eterično ulje eukaliptusa i paprene metvice	pastile 30 komada (1 past./1 + 1,2 + 0,6 + 0,6 + 1 mg)	BRX	A, B
		D (bez šećera) , pastile 30 komada (1 past./1 + 1,2 + 0,6 + 0,6 + 1 mg)	BRX	A, B
Septolete	cetilpiridinijev klorid + aroma	divlja trešnja , pastile 18 × 1,2 mg	BRX	A, B
		zelena jabuka , pastile 18 × 1,2 mg	BRX	A, B
		limun , pastile 18 × 1,2 mg	BRX	A, B
Strep-sil	amilmetakrezol + diklorbenzilni alkohol	original , pastile 24 (1 past./0,6 + 1,2 mg)	BRX	A, B
		limun bez šećera , pastile 16 (1 past./0,6 + 1,2 mg)	BRX	A, B
		medi i limun , pastile 12 i 24 (1 past./0,6 + 1,2)	BRX	A, B
		mentol i eukaliptus , pastila 24 (1 past./0,6 + 1,2 + 8 mg levomentola)	BRX	A, B
		naranča s vitaminom C , pastila 24 (1 past./0,6 + 1,2 + 100 mg askorbatne kiseline)	BRX	A, B
Neo-angin	mentol + diklorbenzilni alkohol + pentilkrezol	pastile, 24 (1 past./5,9 + 1,2 + 0,6 mg)	BRX	A, B
		bez šećera , pastile 24 (1 past./5,9 + 1,2 + 0,6 mg)	BRX	A, B

Tantum	benzidamin	Verde/Lemon, pastile 20 × 3 mg	BR	A
		Verde sprej 0,15 % i 0,30 %, za usnu sluznicu, 30 mL i 15 mL	BR	A, C

A – oralno doziranje: benzalkonijev klorid – dnevna doza 4-8 mg, cetilpiridijev klorid – dnevna doza do 10 mg, amilmetakrezol – dnevna doza do 7,2 mg, diklorbenzilni alkohol – dnevna doza do 14,4 mg, pentilkrezol – dnevna doza do 4,8 mg, benzidamin – dnevna doza do 9 mg (**Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**, str. 179, 234, 245, 251); za druge pojedinosti vidjeti također u **Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**; **B** – lagano otopiti u ustima svaka 2-3 sata; **C** – odrasli 4-8 uštrcaja (0,15 %), odnosno 2-4 uštrcaja (0,30 %).

Važno je znati da se uporaba benzidamina ne preporuča kod bolesnika koji su preosjetljivi na ASK ili na druge nesteroidne protuupalne lijekove! Također treba naglasiti da se preporučena doza od 3 pastile dnevno ne smije povećavati na svoju ruku.

1-2.2 Pastile s lokalnim anestetikom

Lokalni anestetik reverzibilno prekida prijenos podražaja u perifernim živcima na mjestu primjene. Posljedica je toga analgezija određenog područja. Najprije je zahvaćen osjet boli, a zatim osjet topline i hladnoće, pa osjet dodira. Uobičajena je uporaba pastila s benzokainom ili lidokainom. Benzokain je etil 4-aminobenzoat (*Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima*, str. 36, *European Pharmacopoeia 5.0*, str. 1072), a lidokain je 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamid (*Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima*, str. 158, *European Pharmacopoeia 5.0*, str. 1913-1914) i pripada skupini amidnih lokalnih anestetika. Benzokain (raniji naziv: anestezin) zbog dobre liposolubilnosti prodire kroz sluznicu (ili ranu) do osjetljivih završetaka, te uzrokuje dugotrajnu anesteziju. Ne podražuje sluznicu i relativno je netoksičan. Pastile s lokalnim anestetikom razvrstane su prema ATK klasifikaciji u skupinu **R02A** Pripravci za liječenje bolesti grla (**R02AA** Antiseptici i **R02AD** Lokalni anestetici).

GOTOVI LIJEKOVI/PRIpravci – LOKALNI ANESTETICI

Naziv	sastav	farmaceutski oblik/veličina pakiranja	izdavanje	napomene
Septotele Plus	benzokain + cetilpiridinijev klorid	pastile 30 komada (1 past./1 + 5 mg)	BR	A, B
Strepsils Plus	amilmetakrezol + diklorbenzilni alkohol + lidokain	pastila 24 (1 past./0,6 + 1,2 + 10 mg lidokaina)	BR	A
Angal	klorheksidindiacetat + lidokain	pastile, 20 komada (1 past./5 + 1 mg) S sprej za grlo , 30 mL (1 mL/2 + 0,5 mg)	BR	A, B A, C
Trachisan	lidokain	pastile 20 × 8 mg	BR	A, D

A – oralno doziranje: benzokain – dnevna doza 6-8 mg, lidokain – dnevna doza do 80 mg, klorheksidindiacetat – dnevna doza do 50 mg, (**Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**, str. 235); za druge pojedinosti vidjeti također u **Registar lijekova u Hrvatskoj 52/2009**; **B** – lagano otopiti u ustima svaka 2-3 sata; **C** – za pojedinačnu dozu 3-5 puta uzastopno pritisnuti raspršivač; **D** – ne dulje od tri dana, ne djeci do 12 godina pa ni adolescentima (12-17 god.), provjeriti moguće interakcije s drugim lijekovima.



1-2.3 Grgljače

Grgljača (lat. *gargarisma*) je tekućina ili otopina ljekovitih tvari, odnosno vodena iscrpina biljnih droga s lokalnim učinkom, a koja se primjenjuje na sluznicu usta i ždrijela. Ljekovita sredstva u pripravku mogu biti kisele ili lužnate reakcije, adstringencije, antiseptici i sluzne tvari (lat. *mucilaginoso*). Priprema se obično neposredno prije uporabe ili razrjeđivanjem ranije pripremljene koncentrirane otopine. **Heksetidin** je antiseptik za lokalnu oralnu terapiju sa širokim antibakterijskim i antimikotičkim spektrom. Otopine s heksetidinom rabe se kao oralni antiseptici za ispiranje i grgljanje. Doziranje: obično se uzima 2-3 puta po 10-15 mL otopine i grglja približno po 30 sekundi (ujutro i uvečer, nakon jela). Otopina se kompleksnog spoja povidona (polivinilpirolidona) i joda rabi za ispiranje usta i grla. Antiseptičko djelovanje zasniva se na svojstvu joda koji se brzo i dugotrajno oslobađa iz kompleksnog spoja tako da otopina ima djelotvorno baktericidno, fungicidno, virucidno i trihomonacidno djelovanje (*Farmakoterapijski priručnik*, Peto izdanje, str. 255). Ne smije se izdavati bolesnicima preosjetljivim na jod i djeci do 2 godine starosti. Ti su preparati prema ATK klasifikaciji razvrstani u skupine **A01A** Stomatološki preparati (**A01AB** Antiinfektivni za lokalnu oralnu terapiju, **A01AD** Ostali preparati za lokalnu oralnu terapiju, te **D08A** Antiseptici i dezinficijensi (**D08AG** Preparati joda).

GOTOVI LIJEKOVI/PRIPREMCI – GRGLJAČE

Naziv	sastav	farmaceutski oblik/veličina pakiranja	izdavanje	napomene
slana voda	natrijev klorid	otopina 200 mL (¼ kuhinjske žlice soli)		A
kaduljin čaj	tujon i druge biljne tvari	oparak/infuz 250 mL		B
Belosept	heksetidin	otopina 200 mL (1 mL/1 mg)	BRX	C
Hexoral	heksetidin	otopina (0,1 %), 200 mL (1 mL/1 mg) sprej za usnu sluznicu (0,2 %), 40 mL (1 mL/2 mg)	BRX	C
Betadine	povidon, jodirani	otopina za usnu šupljinu (1 %), 100 mL (1 mL/10 mg)	BR ■	D
Tantum Verde	benzidamin	Verde otopina za grgljanje, za usnu sluznicu, 60, 150 i 1000 mL (100 mL/0,15 g)	BR	E

A – 1 velika (kuhinjska) žlica je približno 15 mL; **B** – pripremiti s 2 pune male (čajne ili kavene, približno 5 mL) žlice kadulje; za grgljanje se može pomiješati kadulja s kamilicom pripremljenom na isti način, a u omjeru 1:1; **C** – čašicu priloženu uz lijek napuniti nerazrijeđenom otopinom i grgljati ili ispirati usta s time da se otopina u ustima zadržava oko pola minute, a zatim obvezatno ispljune; uporaba ujutro i uvečer poslije jela; **D** – ispiranje usta i grla s 1 malom žlicom nerazrijeđene otopine ili razrijeđene s pola čaše vode; **E** – grgljati 2-3 puta dnevno s 15 mL nerazrijeđene otopine 20-30 sekundi.

Oparci (lat. *infusum*) su svježje vodene iscrpine najčešće nježnih dijelova biljnih droga. Vrelom vodom prelije se biljka, ostavi stajati oko 20 min uz povremeno miješanje, odnosno dok se oparak ne ohladi. Zatim se oparak procijedi. Rabe se (npr. oparak ljekovite kadulje), između ostalog, za ispiranje i grgljanje u liječenju upale usne šupljine, upale zubnog mesa, ždrijela, protiv gingivitisa i angine. Sin.: infuz.

Kaduljin oparak. Dokazano je da oparak kadulje djeluje protuupalno, antiseptički i stezajuće (adstringentno – ograničeno zgrušavanje staničnih bjelančevina i stezanje tkiva). Novija istraživanja izvještavaju o fungistatskom i virustatskom učinku (D. Kuštrak, *Farmakognozija – fitofarmacija*, 2005, str. 276). Svi



se ti učinci pripisuju kombiniranom djelovanju eteričnog ulja i trijeslovina, a prema nekim autorima i djelovanju gorkih tvari. Kadulja (*Salvia officinalis* L.) prema biljnoj ATK klasifikaciji pripada posebnim skupinama biljnih tvari: (1) stomatološka biljna sredstva sa smolom ili eteričnim uljem i (2) antihidrotici, s pripadajućim šiframa farmakoterapijske skupine: **HA01WC5003** i **HD11AA5001**. **VAŽNO:** Unutarnja je primjena većih količina čaja od kadulje opasna.

1-3. Antimikrobni lijekovi za (per)oralnu terapiju

Glavnu skupinu ovih lijekova čine antibiotici (uz sulfonamide, antivrotike, antifungicide i antiparazitičke) namijenjeni liječenju sustavnih infekcija. Kod primjene antibiotika treba voditi računa o dobi bolesnika, ostalim njegovim bolestima, epidemiološkoj situaciji i lokalnoj mikrobiološkoj flori. Baktericidna sredstva (npr. penicilini, cefalosporini, makrolidi) izravno ubijaju mikroorganizme i mogu izliječiti infekciju i kad se bolesnikov organizam ne može sam braniti. Antibiotici se primjenjuju u liječenju respiratornog sustava, primjerice kod tonzilofaringitisa (streptokoknog). Poznata su četiri temeljna mehanizma kemoterapijskog djelovanja (vidjeti: *Medicinska farmakologija*, 1999, str. 405-409) kojima antimikrobne tvari mogu utjecati na životne procese u stanicama mikroorganizama: (1) ometanje sinteze stanične stjenke, (2) povećanje propusnosti stanične membrane, (3) ometanje sinteze bjelančevina i (4) inhibicija sinteze nukleinskih kiselina. **VAŽNO:** Akutne infekcije gornjeg respiratornog sustava u više od 50 % slučajeva virusnog su podrijetla. Primjena antimikrobnih lijekova u tim i takvim je slučajevima nepotrebna. Također, kliconoše betahemolitičkog streptokoka skupine A (BHSGA) ne treba liječiti antibioticima, jer su rijetko izvor infekcija. Naime, izolirana povišena vrijednost antistreptolizinskog titra nije indikacija za lječidbenu primjenu antimikrobnog lijeka.

Za racionalnu uporabu antibiotika potrebno je poznavanje njihovih farmakokinetičkih svojstava. Radi održavanja stalne lječidbene koncentracije u organizmu potrebno je odrediti odgovarajuću shemu za doziranje, tj. odabrati najpovoljniju dozu i najpogodniji interval doziranja. Pri odabiru toga intervala najvažnije je poznavanje poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) antibiotika. Prosječno vrijeme poluvremena eliminacije nekih antibiotika prikazano je tablično.³

Lijek*	poluvrijeme eliminacije [h]
amoksicilin	1,1
azitromicin	~ 70
benzilpenicilin/penicilin G	0,5
cefuroksim	1,1
eritromicin	2,5
fenoksimetilpenicilin/penicilin V	0,7
klindamicin	2,5

* Uz antibiotike navode se poluvremena eliminacije (u zagradi) i nekih, za grlobolju primjenjivih, drugih lijekovitih tvari: paracetamol (2,5), acetilsalicilatna kiselina (4), indometacin (2), lidokain (2), klavulanska kiselina (0,9).

³ Prema: F. Plavšić, A. Stavljenić, B. Vrhovac, *Osnove kliničke farmakokinetike*, školska knjiga, Zagreb, 1992, str. 140-143 i W. A. Ritschel, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, 1976, str. 320-323.



Prije odluke o primjeni antimikrobnoga lijeka trebalo bi odgovarati na sljedeća pitanja:⁴

- Je li antimikrobni lijek potreban prema kliničkoj slici ili se može pričekati da se klinička slika razjasni u smjeru jasne bakterijske infekcije ili odsutnosti iste?
- Jesu li uzeti odgovarajući uzorci za mikrobiološku dijagnozu?
- Koji su najvjerojatniji uzročnici bakterijske infekcije bolesnika?
- Postoje li adekvatni dokazi (klinički terapijski pokus) da je primjena antimikrobnoga lijeka korisna za bolesnika?

Pri izdavanju antimikrobnih lijekova ljekarnik će više pozornosti posvetiti upozorenjima u pogledu na uzimanje antibiotika i na njihovo doziranje nego na farmaceutske oblike i veličine pakiranja takvih lijekova. Stoga će tablični prikazi u poglavljima od 1-3.1 do 1-3.3 biti što je moguće više prilagođeni ljekarničkoj praksi.

1-3.1 Penicilini i ostali beta laktamski antimikrobni lijekovi

Izrazom penicilin obuhvaćen je velik broj beta laktamskih antimikrobnih lijekova iz skupine penicilina (npr. **benzilpenicilin** ili penicilin G, **fenoksimetilpenicilin** ili penicilin V i **amoksicilin**) i ostalih beta laktamskih antimikrobnih lijekova, primjerice, cefalosporina (npr. **cefaleksinaksetil**). Obje skupine, i penicilini i cefalosporini, inhibiraju ukriženo povezivanje i mrežasto isprepletanje pentapeptida, jer koče reakcije transpeptidaze (npr. reakcije transpeptidacije u *Staphylococcus aureus*), enzime koji su nužni za taj proces.⁵ Mehanizam djelovanja penicilina je ometanje sinteze stanične stjenke.

Penicilini proširenog spektra (šifra farmakoterapijske skupine: **J01CA**, npr. **amoksicilin**), penicilini osjetljivi na beta laktamate (šifra farmakoterapijske skupine: **J01CE**, npr. **benzilpenicilin** i **fenoksimetilpenicilin**) preporučeni su lijekovi za liječenje grlobolje.

GOTOVI LIJEKOVI/PRIPRAVCI S AMOKSICILINNATRIJEM [1], AMOKSICILINOM UZ KLAVULANSKU KISELINU [2] I S FENOKSIMETILPENICILIN, BENZATINOM [3]

Naziv	upozorenje	doziranje	izdavanje
[1] Amoksicilin, Almacin, Ospamox	<ol style="list-style-type: none"> 1. uzimati na pun ili prazan želudac, 2. tableta se guta s vodom, 3. može se dispergirati u čaši vode te popiti kao suspenzija 	odrasli: 3 × 250-500 mg djeca: 3 × 1 žlica sirupa odrasli: 2 × 1 g	R ■
[2] Klavocin, Klavocin bid, Klavax, Klavax bid, Augmentin	<ol style="list-style-type: none"> 1. uzimati na početku obroka 	odrasli: 2 × 1 g djeca: 2 × 25 – 45 mg/kg	R ■
[3] Silapen	<ol style="list-style-type: none"> 1. uzimati na pun ili prazan želudac, 2. suspenziju promućkati prije uzimanja 	odrasli: 3-4 × 500-750 mg djeca: 4 × 62,5 mg (do 1 godine starosti), 125 mg (1-5 g.) i 250 mg (6-12 g.)	

⁴ Prema: *Osnove kliničke farmakologije* (ur. I. Francetić, D. Vitezić), Medicinska naklada, Zagreb, 2007, str. 228.

⁵ Prema: *Medicinska farmakologija* (ur. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković), Zagreb, 1999, str. 406-407.



Valjana kombinacija dvaju beta laktamskih antibiotičkih sastavnica (šifra farmakoterapijske skupine: **J01CR**) je **smjesa amoksicilina i klavulanske kiseline**. U toj kombinaciji klavulanska kiselina ima vrlo slabo antibiotičko djelovanje ali zato inhibira djelovanje većeg broja betalaktamaza. Takva kombinacija omogućava osnovnom antibiotiku djelovanje i na sojeve koji luče betalaktamaze. Indikacije: infekcije sa stafilokokom koji stvara penicilinazu.

VAŽNO: Glavi predstavnik skupine – benzilpenicilin ili penicilin G je lijek niske toksičnosti, uskog ali pouzdanog antimikrobnog spektra, jednostavne primjene i njegova dobrog prodiranja u tkiva. Međutim, dolazi samo u obliku bočica praška lijeka za otopinu za injekcije. Srodan je lijek benzatin benzilpenicilin, depo pripravak penicilina G kojim se kroz 2-3 tjedna postižu koncentracije djelotvorne na streptokoke.

Skupini ostalih beta laktamskih antimikrobnih lijekova pripadaju cefalosporini i srodne tvari (šifra farmakoterapijske skupine: **J01DA**). Cefalosporini su polusintetični beta laktamski antimikrobni lijekovi, a mehanizam djelovanja i metabolizam sličan je penicilinskim lijekovima. **Cefuroksimaksetil** pripada drugoj generaciji cefalosporina. To je ester cefuroksima koji se nakon peroralne primjene deesterificira u crijevnoj sluznici i apsorbira kao **cefuroksim**.

GOTIVI LIJEKOVI/PRIpravci S CEFALEKSINOM [1], CEFUROKSIMAKSETILOM [2], CEFPROZILOM [3], CEFTIBUTENOM [4], CEFIKSIMOM [5] i CEFADROKSILOM [6]

Naziv	upozorenje	doziranje	izdavanje
[1] Cefalexin, Cefaleksin Alkaloid, Cefalin	1. uzimati na pun ili prazan želudac	odrasli: 3 × 250-500 mg	R ■
[2] Novocef, Efox, Zinnat, Novuroksim, Xorimaks	1. uzimati nakon jela, 2. ne uzima se s lijekovima koji smanjuju kiselost želuca, 3. tabletu treba cijelu popiti, ne lomiti	2 × 125-500 mg (najviše 4 g/dan)	R ■
[3] Cefzil	1. neovisno o jelu	1-2 × 500 mg ovisno o Indikaciji	R □
[4] Cedax	1. bez obzira na vrijeme obroka	odrasli: 1 × 400 mg djeca: 9 mg/kg/dan	R □
[5] Cefixim	1. neovisno o jelu	odrasli: 400 mg/dan jednokratno ili podijeljeno u dvije doze djeca: 8 mg/kg/dan	R ■
[6] Duracef	1. kao jednokratna doza kof faringitisa ili tonzilitisa	odrasli: 1-2 g/dan u 1 ili 2 doze djeca: 25-50 mg/kg/dan, u 2 2 doze	R ■



1-3.2 Tetraciklini

Tetraciklini su bili prva skupina antibiotika sa širokim spektrom djelovanja. Rezultat široke primjene bio je razvoj rezistencije. Tetraciklini obuhvaćaju većinu gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija uključujući djelovanje na anaerobe, spirohete, mikoplazme, klamidije, brucele i mikobakterije. Tetraciklini djeluju i na *Entamoeba histolytica* te na plazmodije. **VAŽNO:** Ne preporuča se primjena tijekom trudnoće, osobito druge polovine zbog moguće hepatotoksičnosti, nastanka trajne obojenosti zuba, pojave hipoplazije cakline te smanjenja rasta kostiju u noktiju u ploda. Kontraindiciran je i kod dojenja.

GOTOVI LIJEKOVI/PRIPRAVCI S DOKSICILINOM

Naziv	upozorenje	doziranje	izdavanje
Hiramicin, Doksiciklin	1. piti s punom čašom vode jedan sat prije jela ili dva sata poslije jela	2 × 100 mg (najviše 300 mg/dan)	R ■

1-3.3 Makrolidi

Makrolidi (šifra farmakoterapijske skupine: **J01FA**) ometaju sintezu bjelančevina uzročnika bolesti i to djelujući na njegove ribosome. Spektrom djelovanja obuhvaćen je niz Gram pozitivnih, Gram negativnih i anaerobnih bakterija. Makrolidi (npr. azitromicin, eritromicin, klindamicin) ometaju sintezu bjelančevina tako da se vežu se za receptor 23S rRNK na ribosomima i koči reakcije translokacije. Azitromicin dobro djeluje na intracelularne uzročnike infekcije i posjeduje osebujne farmakokinetičke osobine zbog kojih je i njegova primjena, kao i doziranje, drugačije. Nakuplja se unutar stanice, uključujući neutrofile i makrofage, te se zbog toga nalazi u visokim koncentracijama na mjestu infekta. Koncentracije u tkivima i do deset puta nadmašuju koncentraciju azitromicina u serumu.

VAŽNO: Uobičajena terapija azitromicinom je 1 × 500 mg/dan tijekom tri dana. Eritromicin se primjenjuje za liječenje streptokoknih infekcija posebno kao zamjena za penicilin u osoba preosjetljivih na penicilin.

Za liječenje grlobolje preporučena su protumikrobna sredstva: **azitromicin, eritromicin, klaritromicin i klindamicin.**

GOTOVI LIJEKOVI/PRIPRAVCI S AZITROMICINOM [1], ERITROMICINOM [2], KLARITROMICINOM [3] i KLINDAMICINOM [4]

Naziv	upozorenje	doziranje	izdavanje
[1] Summamed, Azibiot, Azimed, Azitrim, Azitromicin Lek	1. tablete treba cijele progutati neovisno o jelu, 2. kapsule i sirup treba uzimati jedan sat prije jela ili dva sata nakon jela	1 × 500 mg 10 mg/kg/dan	R ■
[2] Eritromicin	1. dva sata prije ili dva sata nakon jela	4 × 250 mg (najviše 4 g/dan)	R ■
[3] Clarexid, Fromilid, Lekoklar, Lekoklar XL,	1. tablete ne lomiti, 2. uzeti s puno vode neovisno o jelu, 3. uz jelo (Fromilid uno),	2 × 250-500 mg 1 × 500 mg	R ■



**Makcin, Makcin SR,
Fromilid, Fromilid uno**
[4] **Klimicin, Dalacin C**

1. neovisno o jelu s mnogo tekućine

odrasli: 4 × 150-450 mg R ■
djeca: 8-25 mg/kg/dan
u 3-4 doze

1-3.4 Dodatni podaci

Dodatni podaci za antimikrobne lijekove nalaze se u literaturi, primjerice, u priručnim knjigama navedenim u tablici.

LJEKOVITE TVARI

Naziv	na stranicama: ①	②	③	④
amoksicilin trihidrat	280-281	25	992-994	422
amoksicilin/klavulanska kiselina	286	–	–	426
benzilpenicilinkalij	282-283	35	1078-1080	418
benzilpenicilin, prokain	282	35	1080-1082	[133]
fenoksimetilpenicilin	283-284	90	2224-2226	418
cefuroksimnatrij	291-292	45	1223-1224	424
cefuroksimaksetil	291-292	45	1222-1223	424
azitromicin	300-301	29-32	1039-1040	433-434
eritromicin	301	74-77	1518-1520	433-434
klaritromicin	302	135	1309-1311	433-434

① Farmakoterapijski priručnik (ur. B. Vrhovac, Ž. Reiner), Treće izdanje, Med-ekon, Zagreb, 2000.

② Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima (ur. S. Tomić), HFD, Zagreb, 2007.

③ European Pharmacopoeia 5.0, Peto izdanje, Council of Europe, Strasbourg, 2004.

④ Medicinska farmakologija (ur. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković), Drugo izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 1999.

1-4. Liječenje

Ljekarnici će pomoći bolesnicima savjetom i lijekovima da uspješno provedu samoliječenje u svom domu:

- grgljati (ne gutati) toplu slanu vodu, čaj od kadulje (žalfije) ili antiseptične tekućine (heksetidin)
- **za djecu:** paracetamol (Lupocet sirup, Plicet sirup itd.) u količini kako piše na uputama (prevelika količina je toksična!)
- **za odrasle:** paracetamol 1 tableta 4 - 6 puta dnevno; acetilsalicilna kiselina (Andol, Aspirin itd.) 1-2 tabletu svakih 4-6 sati (u djece kontraindicirana!)
- pastile protiv grlobolje – djeluju kao antiseptik, postoji više vrsta sa raznim pomoćnim tvarima koje potpomažu njihovo djelovanje - mentol, eterična ulja metvice, eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol), primjerice, Angal, Strepsils plus, Septolete plus, Septogal oriblete i drugi lijekovi.



1-4.1. Posebne upute bolesnicima liječenim antibioticima

- (1) Sami antibiotici često i pri opravdanoj primjeni imaju nuspojave ili neželjene pojave (osipi, mučnina, proljev, ...) te ako nisu potrebni poželjno ih je izbjegavati
- (2) Antibioticima, osim na uzročnika bolesti, djelujemo i na tzv. «dobre bakterije» koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, crijeva, ...) te one postaju otporne na antibiotike. Takve otporne bakterije obitavaju u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih otpornih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama konzumirala antibiotike, bilo kod osobe koja sama nije konzumirala antibiotike, ali su joj otporne bakterije prenesene svakodnevnim kontaktom s ljudima i okolišem.
- (3) Antibiotici uništavaju «dobre bakterije» što može dovesti do raznih poremećaja u organizmu čovjeka kojem nedostaju «dobre bakterije» (npr. nedostatak vitamina K koji je neophodan za zgrušavanje krvi, a nastaje nakon uništenja crijevne mikroflore antibioticima).

1-5. Dezinfekcija ruku i predmeta

Najčešći put prijenosa grlobolje je kapljični, tj. prigodom govora, kašljanja i kihanja. Kako spriječiti širenje grlobolje (također: prehlade i gripe) u obitelji? Pranje ruku sapunom je najjednostavniji i vrlo djelotvoran način sprečavanja rinovirusnih prehlada. Ljekarnik će uz to savjetovati dezinfekciju ruku utrljavanjem otopine **alkohola**. Preporučit će da se, što je manje moguće, dodiruju nos i oči. Osobe koje su prehladene trebaju obvezatno kihati i kašljati u **papirnatu maramicu** i potom maramicu baciti na za to određeno mjesto. Ljekarnik će skrenuti pozornost na činjenicu da treba izbjegavati bliske i dugotrajne dodire u kući s prehladenom osobom. Preporučit će da se češće prozračuje stambeni prostor, a da se površine kućnih predmeta, koji su «na dohvat ruke», povremeno čiste s dezinfekcijskim sredstvom⁶ koje ubija viruse.⁷

Razrijeđeni etanol (lat. *aethanolum dilutum*, 70 postotni etanol) djeluje brzo (za 1-2 min) baktericidno, virucidno (na većinu virusa) i fungicidno, dok na bakterijske spore djeluje slabo. Učinak je posljedica taloženja proteina u mikroorganizmima. U višim i nižim koncentracijama manje je djelotvoran ili potpuno nedjelotvoran. **VAŽNO:** Koncentrirani etanol (96-postotni) može se prodavati u ljekarni samo u izvornom pakovanju sa svim pripadajućim prirezima, maržom te s obračunanim porezom na dodanu vrijednost.

Antiseptici i dezinficijensi protumikrobna su sredstva koja oštećuju ne samo mikroorganizme, posebice patogene, već i druge stanice. Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje **alkohola** ili pranje ruku je najbolja zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje.

⁶ Najnoviji su Plivini alkoholni antiseptici: PLIVasept blue i PLIVasept lucid. Pripravci su baktericid (uključujući za *Staphylococcus aureus*, MRSA i *Staphylococcus epidermidis*, MRSE), tuberkulocid, fungicid i virucid. Plivasept blue je alkoholni antiseptik za ruke na bazi klorheksidina (0,8 % klorheksidin glukonat u 80 %-tnom etanolu) produžena djelovanja (do 6 sati). Plivasept lucid je polialkoholni antiseptik za ruke (46 g etanola i 25 g izopropilnog alkohola) i brzog je djelovanja.

⁷ Rinovirusi mogu preživjeti i do tri sata izvan nosnih putova na predmetima i na koži.



1-6. Režim izdavanja lijeka

Režim izdavanja lijeka naveden je u pravilu kod svakoga lijeka, kao i je li HZZO snosi troškove. Kratice za režim izdavanja su: R – samo na liječnički recept (*prescription medicine*); BR – bez liječničkog recepta/ručna prodaja (*nonprescription medicine*); BRX – lijek se može izdavati bez liječničkog recepta u ručnoj prodaji, kako u ljekarni tako i u specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima i medicinskim proizvodima/biljnim ljekarnama (*nonprescription medicine in pharmacies and drugstores*); BL – na *Bolničkoj listi* lijekova; ■ – lijek na Osnovnoj listi HZZO-a; □ – lijek na Dopunskoj listi HZZO-a. OTC (eng. *Over the Counter*) lijekovi u ručnoj prodaji koji potpadaju pod režim označen BR.



Ljekarničke bilješke [1]



Upalna reakcija jedna je od najpoznatijih i najbolje proučiranih reakcija organizma. Bit je upale u obrani organizma. Upalni agens može biti živa tvar (mikrob) ili neživa (otrov). Upalno je zbivanje vrlo kompleksno.¹ Upala pojedinih tkiva ili organa označuje se imenom organa i dodatkom «itis», primjerice *laringitis*, gdje je larinks (lat. *larynx*) grkljan. Istodobna upala sluznice grkljana i ždrijela (*laringofaringitis*), najčešće u sklopu zaraznih bolesti dišnog sustava, nastupa kada se upalni proces iz grkljana proširi i na ždrijelo. *Laringotraheitis* jest istodobna, površna ili duboka, upala sluznice grkljana i dušnika, različite etiologije i tijeka. Često je povezana sa specifičnim zarazama virusne ili druge etiologije. *Tonzilitis* ili upala krajnika, većinom je nepčanih tonzila, rjeđe onih u ždrijelu. *Tonzilofaringitis* jest istodobna upala krajnika, njihova okolnog tkiva, ždrijelno-nepčanog luka i mekog nepca.

Grkljan i ždrijelo. *Grkljan* (larinks) je šuplji organ građen od hrskavice, sluznice i mišića. Nalazi se između ždrijela (farinksa) i dušnika (traheje). Sprječava ulazak zalogaja u dišne organe, a služi i da se u njemu stvara glas pomoću glasiljki ili glasnica (lat. *plica vocalis*). Grkljanska šupljina (lat. *cavum laryngis*) oralno se spaja sa šupljinom ždrijela, a kaudalno prelazi u šupljinu dušnika. *Ždrijelo*, zajednički organ dišnog i probavnog sustava, je cijev koja leži uz bazu lubanje, a povezuje usnu i nosnu šupljinu s jednjakom i grkljanom. Razlikuju se gornji (nosni), srednji (usni) i donji (grkljanski) dio ždrijela.

Grlobolja. Razgovorni izraz za bolove u ždrijelu, napose pri gutanju, koji se javljaju u unutrašnjosti vrata kod upalnih promjena tonzila ili sluznice ždrijela. Stručno je to angina (lat. *angina*), što je opći naziv za različita stanja s osjećajem stezanja i tjeskobe. Označava smetnje u grlu, u području srca i trbuha. U užem smislu **angina** se poistovjećuje s akutnom upalom nepčanih tonzila (sin.: davnica, stezanje). Česta je i **ždrijelna angina** (lat. *angina pharyngealis*), tj. suženje ždrijela zbog gnojnog procesa u sluznici ždrijela i okolnim limfnim čvorovima (sin.: **faringitis**). Ta je vrlo česta upala ždrijela uzrokovana različitim virusima i bakterijama. **Streptokokna angina** (lat. *angina streptococcica*) jest angina koju uzrokuju streptokoki, najčešće *Streptococcus pyogenes*. **Difteričnu anginu** (lat. *angina diphtheritica*) uzrokuje bakterija *Corynebacterium diphtheriae*. Lokalno se nalaze pseudomembranozne naslage koje ne prelaze na okolicu krajnika. Naslage su prljave, sivožute boje, čvrsto prirasle za podlogu. **Septička angina** (lat. *angina septica*) jest angina s lokalnim (npr. otitis media, mastoiditis, sinusitis, gnojni limfadenitis) ili općim komplikacijama (bakterijama). Upala sluznice ždrijela često je u vezi s infekcijom gornjih dišnih putova ili zaraznim bolestima. **Laringitis**, akutna ili kronična upala sluznice grkljana uzrokovana bakterijskom ili virusnom infekcijom. Bolesno se stanje očituje u smetnjama disanja ili u proizvodnji glasa i govora. Oboljelo stanje larinksa, naročito one upalne prirode,



napisao: **Vladimir Grdinić**

¹ Upala ovisi o količini i vrsti *nokse* (uzroka bolesti, štetni čimbenik koji može izazvati patološke procese), o mjestu gdje je noksa napala organizam, o prirodnoj otpornosti organizma, o stanju imuniteta organizma, o stanju prehrane i o depoiima proteina i vitamina, o stanju endokrinih žlijezda, koštane moždine i drugih organa, o interferenciji reakcija organizma, o dobi organizma, o stanju srca i tako redom. Zato je svaka upala individualan doživljaj i prognoza se mora postavljati prema poznatim činiteljima pojedinca koji je obolio.



moгу se očitovati i u obliku bola i kašlja. Početni simptomi akutnog laringitisa pojavljuju se u obliku škakljanja, koje bolesnik nastoji odstraniti hrakanjem i kašljanjem. Glas postaje prigušen, zamor se osjeća već poslije kratkotrajnog govora. Slijedećih dana pojačava se pečenje i grebanje u grlu a mogu nastupiti i boli kod govora. Razvija se promuklost, koja može doći i do afonije. **Akutna upala sluznice** ždrijela obično je popratna pojava upale nosa, paranazalnih šupljina, grla ili dušnika, ili je pak samo simptom različitih infektivnih bolesti (npr. gripa, ospice). Glavni je simptom otežano gutanje, naročito gutanje naprazno, kada se osjeća bol i stezanje. Ako je upala ždrijela samostalno oboljenje, obično pacijent nema temperaturu i opće stanje nije poremećeno. Akutni faringitis je najčešće udružen s tonzilitisom.

Liječenje ždrijelne angine (faringitisa): mirovanje, analgetici, a po potrebi antimikrobiци. Treba bolesnom organizmu omogućiti nesmetano svladavanje infekta (mirovanje u krevetu, tekuća hrana) i olakšavati bol analgeticima. Hladni oblozi oko vrata i ispiranje ustiju. Grgljanje se ne preporučuje jer se zbog rada ždrijelnog mišića može pojačati upalni proces. **Liječenje akutnog faringitisa:** Lokalno liječenje raznim grgljačama dolazi manje u obzir. Najpogodnije je sredstvo ispiranje kamilicom, ili ako postoji izražena suhoća sluznice, ispiranje jednom miksturom (solutio Bresgen). Više dolaze u obzir inhalacije parâ slanah ili alkaličnih voda, ili ako je jače izražena lokalna reakcija – inhalacije efedrina ili penicilina. Izbor antibiotika ovisit će o prirodi i težini infekcije, o objektivnom nalazu i kliničkoj slici bolesti.

Liječenje upale grkljana (laringitisa): dijaforetici, antibiotici, kortikosteroidi, inhalacije i aerosolska terapija. Banalni laringitis je sklon kao i druge slične upale dišnih putova spontanom izlječenju. U liječenju se na prvom mjestu moraju otkloniti svi štetni agensi, kao što su nikotin i alkohol te boravak u zadimljenim i prašnim prostorijama. Potrebno je mirovanje organa koje se postiže uzdržavanjem od govora. U samom početku, naročito ako je laringitis dio opće pojave prehlade, kure znojenja mogu, kao i sređenje stolice (laksans), skratiti tijek bolesti. Acetilsalicilatna kiselina i srodne tvari vrlo dobro pomažu. U virusnoj su fazi bolesti sulfonamidi i antibiotici bez djelovanja, a indicirani su u kasnijem, bakterijskom stadiju. Potrebno je preporučiti obilno uživanje tekućine u obliku toplih napitaka limunova, narančina ili ribizlova soka. Za suzbijanje kašlja mogu se oprezno uzimati pripravci kodeina ili sličnih tvari. Blago djelovanje ima toplo mlijeko s medom. Inhalacijska terapija pruža u striktno indiciranim slučajevima dobre rezultate. Grgljanja ljekovitih tekućina koriste ako je s laringitisom udružen i tonzilo-faringitis. Bilo kakvo mazanje sluznice larinksa kod ovog je oboljenja bez svrhe pa čak i štetno.

Gnojna upala. Gnojna upala je razvijena ako u eksudatu prevladavaju leukociti i ako raspadom leukocita i tkivnih elemenata nastaju gnojna tjelešca. Gnojna upala uzrokovana je najčešće streptokokima i stafilokokima, no i brojne druge bakterije prave gnojnu eksudaciju. Upala povećava bazalni metabolizam, povisuje se postotak šećera u krvi, a istodobno se snizuje broj limfocita, razina kolesterola u krvi i alkalijska rezerva krvi. Zbog povišenog bazalnog metabolizma pojačava se promet proteina, raste gubitak dušika zbog povećanih potreba koje nastaju pri propadanju tkiva i pri umnožavanju tkiva. Upaljeno područje potiče mijelopoezu koštane moždine i proizvodnju leukocita. Budući da upala zahtijeva velike rezerve hrane, posebice proteina, to manjkavo ishranjen i iscrpljen organizam



loše reagira na upalu. U anaboličkoj fazi upale organizam treba hranu bogatu proteinima (za opskrbu aminokiselinama) i vitaminima.

Kliničko-kemijski pokazatelji. Pri upali raste brzina sedimentacije krvi. U serumu pada količina albumina, a raste količina alfa i beta globulina. U početku upale pada količina gama-globulina, kasnije ona raste. Ukupna količina proteina u krvi ne pada, nego raste. Albumine treba tkivo za svoju prehranu, zato oni propadaju kad god je bazalni metabolizam povišen ili kad god se mora stvarati novo tkivo. Ove promjene proteina krvi, povećanje ukupnih proteina i pojava proizvoda raspada proteina dovodi kod kreneičnih upala² do povišenja ostatnog dušika u krvi i do povećanog izlučivanja proteina kroz glomerule bubrega.

Određivanje koncentracije C-reaktivnoga proteina (CRP),³ broja leukocita i sedimentacije eritrocita osnovno je za otkrivanje upalnoga procesa te za praćenje uspješnosti liječenja. Promjene serumskih proteina u akutnoj i kroničnoj upali prikazane su tablično.⁴

Pretraga	akutna upala	kronična upala
sedimentacija	↑	↑↑
broj leukocita	↑ bakterijska, ↓ virusna	N, ↑ (monociti, limfociti)
C-reaktivni protein	↑↑ bakterijska, N virusna	N, ↑
alfa-1, alfa-2 globulini	↑↑ bakterijska, N, ↑ virusna	N
ceruloplazmin	N	↑
heptoglobin	N	↑
transferin	N	↑
gama-globulini	N	↑
sadržaj IgG (najzastupniji)	N	↑
sadržaj IgA (sekretorni)	↑	↑
sadržaj IgM (pentamerni)	↑	N, ↑

Kratice: L – normalna vrijednost, ↑ – povećanje vrijednosti, ↓ – smanjenje vrijednosti, Ig – imunoglobulin

Serumski imunoglobulini označavaju humoralnu imunost. IgM se povećava u primarnom odgovoru na akutnu upalu, a IgG kao sekundarni odgovor na upalu. Istodobno se povećava koncentracija serumskog IgA.

Mogu se učiniti i neke dodatne pretrage, ali one nisu nužne.

² **Kreneična upala** – čini se da upalu treba dovesti u svezu s uporabom kapsula Kreona i Panaze, lijekova u kojima se nalaze pankreasni enzimi (lipaza, amilaza i proteaza), a koji se obično propisuje kod kronične upale gušterače (pankreatitisa), odnosno kod nesposobnosti ili nedovoljne sposobnosti gušterače (pankreatične insuficijencije).

³ **C-reaktivni protein** je bjelančevina plazme, ubraja se u reaktante akutne faze.

⁴ Prema podacima: I. Čepelak, B. Štraus, S. Dodig, B. Labar, *Medicinsko-biokemijske smjernice*, Medicinska naklada, Zagreb, 2004, str. 94.

■ Ova je tiskovina dodatak časopisu **Bilten HLJK** broj 2009-1/2 s posebno obilježenim brojkama stranica. Međunarodni standardni serijski broj tiskovine, ISSN 1846-1794, istovjetan je Biltenu.