

# Liječenje izvanbolničkih pneumonija

## Treatment of Community-Acquired Pneumonia

ZAGORKA BORAS, EMILIJA MARUNICA, VESNA TRKEŠ

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Jordanovac 104

**SAŽETAK** Pneumonija je akutna infekcija plućnog parenhima i važan uzrok pobola i smrtnosti diljem svijeta. Pojam izvanbolnička pneumonija, CAP (engl. *Community-acquired pneumonia*) odnosi se na upalu pluća stečenu izvan bolnice. Kamen temeljac liječenja CAP-a jest empirijska antibiotska terapija koju treba primijeniti što je prije moguće, optimalno u prva četiri do šest sati od postavljanja dijagnoze. Različita su mišljenja i preporuke za empirijsku terapiju CAP-a, a izbor ovisi o težini kliničke slike, komorbiditetima bolesnika, lokalnoj prevalenciji patogena i njihovoj očekivanoj rezistenciji na antibiotike. Sva se veća respiratorna društva slažu da empirijska antibiotska terapija treba biti primarno usmjerena na *Streptococcus pneumoniae* koji je vodeći uzročnik CAP-a. Ciljano antibiotsko liječenje treba primijeniti nakon mikrobiološke izolacije uzročnika bolesti. Za uspješan ishod CAP-a empirijska antibiotska terapija treba biti popraćena potpornim medicinskim mjerama. U novije se vrijeme istražuju i imunomodulatorni lijekovi čija će se učinkovitost, kao moguće dodatne terapije antibioticima, tek pokazati.

**KLJUČNE RIJEČI:** izvanbolnička pneumonija, *Streptococcus pneumoniae*, antibiotici, liječenje

**SUMMARY** Pneumonia is an acute infection of the pulmonary parenchyma and a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Community-acquired pneumonia (CAP) refers to pneumonia acquired outside of hospital. The cornerstone of treating CAP is empirical antibiotic therapy to be applied as soon as possible, immediately after the assessment of disease severity and the possible expected causes (within four to six hours of establishing the diagnosis). Recommendations for the introduction of empirical antibiotic therapy for CAP vary, and the choice depends on the severity of clinical presentation, comorbidities of patients, the prevalence of pathogens and their expected resistance to antibiotics. All major respiratory societies agree that empirical antibiotic therapy should be primarily focused on *Streptococcus pneumoniae*, the leading cause of CAP. The targeted antibiotic therapy should be prescribed after isolating microbial pathogens. For the successful outcome of CAP, empirical antibiotic therapy should be accompanied by supportive medical treatment. The immunomodulatory drugs have recently been investigated, and their efficiency, as well as possible additional antibiotic therapies, are yet to be confirmed in treating community-acquired pneumonia.

**KEY WORDS:** community-acquired pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, antibiotics, treatment



### Uvod

Pneumonija je akutna infekcija plućnog parenhima. Pojam izvanbolnička pneumonija, CAP (engl. *Community-acquired pneumonia*), odnosi se na upalu pluća stečenu izvan bolnice i vodeći je uzrok smrtnosti od zaraznih bolesti u razvijenim zemljama (1). Okosnica liječenja CAP-a jest rana primjena empirijske antibiotske terapije. Odgovarajuća empirijska antibiotska terapija ključna je za preživljavanje bolesnika s teškim CAP-om (2). Izbor antibiotika ovisi o mogućem očekivanom uzročniku, komorbiditetima, težini kliničke slike, podacima o alergiji na pojedine skupine antibiotika, prevalenciji patogena i njihovoj rezistenciji. Vrijedeće smjernice sugeriraju da empirijska antibiotska terapija treba biti primarno usmjerena na *Streptococcus pneumoniae* koji je vodeći uzročnik CAP-a (3 – 5). I dalje je u bolesnika s blagim i srednje teškim CAP-om otvoreno pitanje uvođenja dvojne empirijske terapije, kombinacije β-laktama i makrolida u odnosu prema monoterapiji β-laktamom (6). Dosadašnja istraživanja na tom području upućuju na to da bi makrolidi trebali biti sastavni dio dvojne

empirijske antibiotske terapije u hospitaliziranih bolesnika i u svih bolesnika s pneumokoknom pneumonijom (7, 8). Antibiotike treba dati što prije, preporučljivo u prva četiri do šest sati. Prema novim istraživanjima, bolji ishod bolesti postiže se ako se antibiotik primijeni u prva četiri sata od prezentacije bolesnika (7, 9). Trajanje antibiotske terapije CAP-a zahtijeva individualan pristup koji ovisi o uzročniku upale, kliničkom odgovoru i ev. nastalim komplikacijama tijekom liječenja (10).

Za uspješan ishod CAP-a optimalna antibiotska terapija treba biti popraćena i potpornim (suportivnim) medicinskim postupcima poput nadoknade tekućine, korekcije elektrolita, kontrole aritmija, liječenja respiracijske insuficijencije, profilakse duboke venske tromboze i plućne embolije, prepoznavanja i liječenja ishemijske miokarda, liječenja hiperglikemije i tako dalje. Unatoč učinkovitoj antibiotskoj terapiji CAP je još znatan zdravstveni problem. Radi poboljšanja ishoda CAP-a u novije se vrijeme istražuju i različiti imunomodulatorni lijekovi čija će se uspješnost, kao dodatne terapije antibioticima, tek pokazati (11).

## Procjena težine bolesti

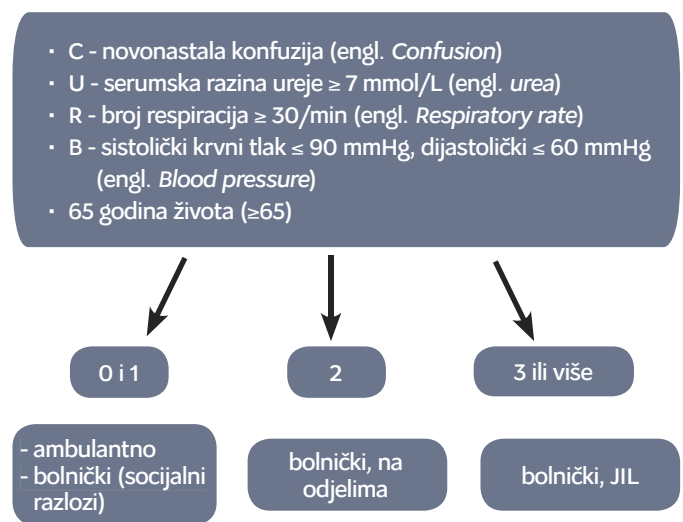
Važni koraci u liječenju izvanbolničkih pneumonija jesu njihovo rano otkrivanje i procjena stupnja težine bolesti. Temeljem njegove procjene odlučuje se o mjestu liječenja (dom, bolnica, jedinica intenzivnog liječenja), vrsti i putu primjene antibiotske terapije, stupnju praćenja vitalnih funkcija bolesnika i ostalih parametara koji pomažu pri procjeni kliničkog odgovora bolesnika na primijenjeno liječenje (3 – 5, 12). Radi olakšavanja procjene težine bolesti i rizika od smrtnog ishoda u bolesnika s CAP-om došlo je do razvoja različitih prognostičkih bodovnih sustava. Najčešće su u uporabi indeks procjene težine pneumonije putem PSI (engl. *Pneumonia Severity Index*) koji je predložilo Američko torakalno društvo, ATS (engl. *American Thoracic Society*) i CURB-65 koji je predložilo Britansko torakalno društvo, BTS (engl. *British Thoracic Society*). Oba bodovna sustava imaju dobru osjetljivost i specifičnost u predviđanju smrtnosti hospitaliziranih bolesnika s CAP-om, ali nisku osjetljivost i specifičnost u procjeni potrebe prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) (3). PSI se sastoji od 20 varijabla dobivenih temeljem nalaza kliničkog pregleda, prisutnosti komorbiditeta, laboratorijskih nalaza i demografskih podataka, a razdvaja bolesnike prema riziku od smrtnosti u pet klasa (13). Kompleksan je za izračunavanje i time neprikladan za svakodnevnu rutinsku kliničku praksu. CURB-65 je jednostavniji za svakodnevnu uporabu, a s pomoću njega dobro procjenjujemo stupanj težine bolesti.

Parametri za njegovo izračunavanje jesu: novonastala mentalna konfuzija, serumska razina ureje  $\geq 7$  mmol/L, frekvencija disanja  $\geq 30$ /min, sistolički krvni tlak  $\leq 90$  mmHg ili dijastolički krvni tlak  $\leq 60$  mmHg i dob  $\geq 65$  godina (4). Zbroj pojedinih parametara rezultira 5-bodovnim sustavom s tri prognostičke kategorije. Prognostička kategorija 0 – 1 pretpostavlja nizak rizik od smrtnog ishoda (za razred 0 iznosi 0,7%, a za razred 1 3,2%). Kategorija 2 pretpostavlja srednji rizik od smrtnog ishoda (iznosi 13%), a kategorije 3 i više imaju visok rizik od smrtnog ishoda (razred 3 sa 17%, razred 4 sa 41,5% i razred 5 sa 57%). Bolesnici čija je težina bolesti ocijenjena kao 0 ili 1 mogu se liječiti izvanbolnički, oni s 2 i više bodova trebaju biti hospitalizirani, s tim da procijenjenu težinu bolesti kao 3 i više treba liječiti u jedinici intenzivnog liječenja (slika 1.). Noviji podaci upućuju na to da su CURB-65 i njegova pojednostavnjena inačica CRB-65 podjednako dobri za procjenu težine bolesti i predviđanje rizika od smrtnosti (9).

## Načela antimikrobne terapije

Preporučena empirijska antibiotska terapija djelotvorna je u velikom postotku ambulantno liječenih bolesnika, stoga prema vrijedećim smjernicama, mikrobiološka analiza respiratornih uzoraka u ove skupine bolesnika nije potrebna. To je i najvažniji razlog zašto danas rijetko verificiramo

SLIKA 1. Procjena stupnja težine bolesti (CURB-65)



uzročnika pneumonije. Preporučeno vrijeme početka liječenja jesu prva četiri do šest sati od postavljanja dijagnoze. Odgađanje antibiotskog liječenja duže od 8 sati udruženo je s povišenim hospitalnim mortalitetom (7, 14).

Liječenje je usmjereno prema mogućem očekivanom uzročniku, a utemeljeno na lokalnoj epidemiološkoj slici s obzirom na prevalenciju uzročnika i njihovu rezistenciju (3 – 5). *Streptococcus pneumoniae* najčešći je uzročnik CAP-a neovisno o životnoj dobi, u oko 27,3% slučajeva (15, 16). Drugi česti uzročnici uključuju *Haemophilus influenzae* u oko 12%, a takozvane atipične bakterije (uključujući *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Legionella* spp.) u 22% slučajeva (16). Ne smiju se zanemariti ni drugi mogući uzročnici CAP-a poput aerobnih i anaerobnih bakterija iz orofaringealnog područja u sklopu aspiracijskih pneumonija te respiratorni virusi. U nekih se bolesnika kao uzročnici mogu izolirati i gram-negativne bakterije (*Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*). U rizične bolesnike ubrajamo one koji su u prethodna tri mjeseca liječeni antibiotskom terapijom, starije od 65 godina, prethodno hospitalizirane, liječene kortikosteroidima, imunosuprimirane ili bolesnike bilo s plućnim (bronhiektazije, KOPB...) i/ili drugim komorbiditetima (šećerna bolest, kronične bolesti srca i bubrega, alkoholizam...). U nekim se studijama pokazalo da su *community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), kao i influenza A (H1N1) sve češći uzročnici teškog CAP-a koji nalaže hospitalizaciju (17).

Uz procjenu mogućeg uzročnika pri odabiru empirijske terapije CAP-a treba imati u vidu i lokalnu rezistenciju pojedinih uzročnika na antibiotike. Rezistencija je velik problem pri odabiru antibiotika za empirijsko liječenje i varira prema geografskim regijama. S obzirom na to da je *S. pneumoniae* najčešći uzročnik CAP-a, procjena njegove rezistencije važna je za odabir empirijske terapije. Novije studije pokazuju da je rezistencija *S. pneumoniae* na peni-

cilinske antibiotike u svijetu 21%, a na makrolide do 39% (18). U Republici Hrvatskoj rezistencija *S. pneumoniae* na penicilinske antibiotike za 2014. iznosi 23%, a na makrolide 34% (19). Također je česta i rezistencija *M. pneumoniae* na makrolide. Prema novijoj Kanadskoj studiji ona iznosi 12% (20). Podataka o rezistenciji *M. pneumoniae* u Republici Hrvatskoj zasad nema. Rezistencija *S. pneumoniae* na penicilinsku grupu antibiotika i makrolide u posljednje je vrijeme stabilna. Uvođenje konjugirane pneumokokne vaccine u djece smanjuje incidenciju invazivnih slučajeva rezistentnih na penicilin, međutim, infekcija serotipovima koji se ne nalaze u cjepivu u porastu je (16). Isto je tako važno pri odabiru empirijske antibiotske terapije procijeniti i faktore rizika od pneumokokne rezistencije. To su bolesnici koji su prethodna tri mjeseca liječeni beta-laktamima, makrolidima ili fluorokinolonima, imunosuprimirani, stariji od 65 godina i oni u kojih su prisutni drugi komorbiditeti te alkoholizam (3).

### Izbor empirijske antibiotske terapije

Sva se respektabilna respiratorna i infektološka društva: ATS, BTS, Američko infektološko društvo, IDSA (engl. *Infectious Diseases Society of America*), Europsko respiratorno društvo, ERS (engl. *European Respiratory Society*) i Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i zarazne bolesti, ESCMID (engl. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) slažu da odabir empirijske antibiotske terapije za CAP treba biti temeljen na mogućem očekivanom uzročniku, individualnim faktorima rizika, farmakokinetici/farmakodinamici antibiotika, prethodnoj uporabi antibiotika, komorbiditetima, alergiji, prevalenciji patogena i njihovoj rezistenciji (3 – 5). Empirijska terapija treba biti primarno usmjerena na *Streptococcus pneumoniae* koji je vodeći uzročnik CAP-a. Izbor empirijske antibiotske terapije CAP-a i mjesta liječenja (ambulantno, hospitalno na bolničkim odjelima ili u jedinici intenzivnog liječenja) temelji se na procjeni stupnja težine bolesti.

Ambulantno liječenje CAP-a u mlađih bolesnika bez komorbiditeta, s blagom i srednje teškom pneumonijom, obično se provodi monoterapijom jednim peroralnim antibiotikom (tablica 1.). Smjernice ATS/IDSA, u tih bolesnika, naglašavaju potrebu empirijskog liječenja antibioticima koji djeluju i na atipične uzročnike CAP-a, a ERS/ESCMID i BTS takav pristup liječenju prihvaćaju kao mogućnost (9, 21). Također je u toj skupini oboljelih s CAP-om nejasna pozicija doksiciklina. Pojedine studije naglašavaju prednost uzimanja doksiciklina u bolesnika alergičnih na penicilinske antibiotike, a u odnosu prema makrolidima i respiratornim kinolonima (22). Prednosti navedenog lijeka jesu u sprječavanju širenja rezistencije pneumokoka na makrolide, zadovoljavajući učinak lijeka na atipične patogene i njegova učinkovitost poput makrolida i respiratornih kinolona.

TABLICA 1. Liječenje izvanbolničkih pneumonija

Skupine bolesnika s CAP-om	Farmakoterapija
Ambulantni bolesnici bez komorbiditeta	$\beta$ -laktam ili makrolid ili tetraciklin/doksiciklin
Ambulantni bolesnici s komorbiditetima ili rizikom od bakterijske rezistencije	$\beta$ -laktam + makrolid ili respiratorni fluorokinolon
Bolesnici hospitalizirani na bolničkim odjelima	$\beta$ -laktam + makrolid ili respiratorni fluorokinolon
Bolesnici hospitalizirani u JIL-u (bez rizika od <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	$\beta$ -laktam iv. (poželjno cefalosporin 3. generacije) <b>plus</b> makrolid iv. (poželjno azitromicin) ili respiratorni fluorokinolon iv.
Bolesnici hospitalizirani u JIL-u (s rizikom od <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Antipseudomonasni $\beta$ -laktam iv. <b>plus</b> Ciprofloksacin iv./levofloksacin iv. ili aminoglikozid iv. i makrolid iv.
Rizici od CA-MRSA	Vankomicin iv. Alternativa je linezolid iv. i teikoplanin iv

Prilagođeno prema: referencijama 3 i 5

Za ambulantno liječenje bolesnika s komorbiditetom ili s povišenim rizikom od infekcije s bakterijama rezistentnim na antibiotik, uključujući i rezistentni *Streptococcus pneumoniae*, DRSP (engl. *Drug-Resistant Streptococcus Pneumoniae*) i u onih hospitaliziranih na bolničkim odjelima smjernice sugeriraju primjenu kombinacije makrolida i beta-laktama ili monoterapiju respiratornim fluorokinolonom. Put primjene antibiotske terapije u bolesnika hospitaliziranih na bolničkim odjelima zavisi od procjene stupnja težine bolesti i specifičnosti samog bolesnika. Stajalište o dvojnjoj antibiotskoj terapiji u tim skupinama bolesnika još nije jednoznačno prihvaćeno u stručnim društvima. Dosadašnji su podaci o primjeni monoterapije  $\beta$ -laktamima u odnosu prema kombinaciji  $\beta$ -laktama i makrolida kontroverzni (9). Naime, neki su autori zabrinuti zbog povišenoga kardiovaskularnog rizika u bolesnika koji primaju makrolide i razvoja rezistencije na makrolide i fluorokinolone (16). S druge strane, novije studije iz tog područja daju prednost kombiniranoj terapiji  $\beta$ -laktamima i makrolidima u odnosu prema monoterapiji  $\beta$ -laktamom. Bolesnici s CAP-om, hospitalizirani na bolničkim odjelima, liječeni kombiniranom antibiotskom terapijom po-

stigli su raniju kliničku stabilizaciju i imali bolji ishod. Takav se ishod pripisuje baktericidnom učinku antibiotika i mogućem imunomodulatornom učinku makrolida (8, 23).

Bolesnici s teškom izvanbolničkom pneumonijom, smješteni u JIL, dobivaju antibiotsku terapiju intravenskim putem. Oni bez rizika od infekcije sa *Pseudomonas aeruginosa* ili MRSA trebaju dobiti kombinaciju potentnih antipneumokoknih beta-laktama (ceftriakson, cefotaksim, ceftarolin, ampicilin-sulbaktam) s makrolidom (azitromicin) ili respiratornim fluorokinolonom (levofloksacin ili moksifloksacin). Bolesnicima s povišenim rizikom od infekcije sa *Pseudomonas aeruginosa*, odnosno rezistentnim patogenima (KOPB, bronhiektazije, imunosuprimirani i oni koji često dobivaju antibiotike) i koji se liječe u JIL-u preporučuje se primjena kombinacije antipseudomonasnog  $\beta$ -laktama (piperacilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, cefepim) s antipseudomonasnim fluorokinolonom (ciprofloksacin ili visoke doze levofloksacina). U obzir dolazi i trojna kombinacija  $\beta$ -laktama, aminoglikozida i azitromicina, odnosno respiratornog fluorokinolona (3, 10). Empirijska terapija vankomicinom parenteralno iv. trebala bi biti primijenjena u bolesnika sa sumnjom na izvanbolnički stečenu infekciju meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA. To su bolesnici s teškom kliničkom slikom (bolesnici s nekrotizirajućim ili kavitirajućim infiltratima ili empijemom). Alternativa vankomicinu jesu linezolid i teikoplanin. Linezolid ima prednost pred vankomicinom u bolesnika koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju. Bolesnici s CAP-om u kojih se sumnja na infekciju virusom influence ili kod kojih je potvrđena infekcija tim virusom trebali bi biti liječeni antivirusnom terapijom, a oni sa sumnjom na aspiracijsku pneumoniju terapijom za anaerobne uzročnike. Budući da je CAP i dalje velik zdravstveni problem, a uz to postoji i problem razvoja rezistentnih sojeva bakterija, u posljednje se vrijeme razvija nekoliko novih antibiotika, s obećavajućim rezultatima. To su antibiotici iz skupine cefalosporina, ketolida i kinolona (17). *Ceftarolin*, peta generacija parenteralnog cefalosporina, ima širok spektar učinkovitosti prema gram-pozitivnim i gram-negativnim patogenima i to je prvi odobreni cefalosporin s *in vitro* aktivnosti za infekcije MRSA-om. *Ceftobiprol*, cefalosporinski parenteralni antibiotik širokog spektra koji je učinkovit protiv tipičnih uzročnika CAP-a uključujući i MRSA. *Cetromicin*, novi oralni antibiotik iz skupine ketolida, koji su podskupina makrolida, za liječenje blagog do umjereno teškog CAP-a. Solitromicin iz skupine ketolida još u početnim fazama istraživanja. *Nemolnoksacin*, novi nefluorirani kinolon, pokazuje aktivnost protiv uzročnika CAP-a, kao i prema DRSP-u. Zabofloksacin, fluorokinolonski antibiotik, u preliminarnim rezultatima za liječenje blagog do srednje teškog CAP-a.

## Prelazak s intravenske terapije na oralnu

Intravenska se antibiotska terapija primijenjena u hospitaliziranih bolesnika s CAP-om nakon određenog vremena može prebaciti na peroralnu. Većina je tih bolesnika s po-

voljnim kliničkim tijekom bolesti (40 – 60%) sposobna za prebacivanje na oralnu antibiotsku terapiju (tzv. *switch to oral therapy*) nakon dva do tri dana liječenja. Točno vrijeme za prelazak na peroralnu antibiotsku terapiju još nije usuglašeno. Opće je prihvaćeno da, prije prelaska na peroralnu terapiju, mora biti zadovoljena klinička stabilnost bolesnika, povlačenje akutnih respiracijskih znakova, sposobnost peroralnog uzimanja lijekova, normalno funkcioniranje gastrointestinalnog sustava i smanjenje broja leukocita u perifernoj krvi (tablica 2.) (24). Antibiotici izbora za prelazak s intravenske terapije na oralnu isti su oni kojima je bolesnik već liječen, a ako parenteralno primijenjen antibiotik nema oralni oblik, može se zamijeniti antibiotikom iz iste klase lijekova. Bolesnici koji su liječeni kombinacijom makrolida i beta-laktama, kod kojih je prisutan rizični čimbenik od DRSP-a trebali bi rabiti visoke doze beta-laktama tijekom cijelog vremena liječenja, a bolesnici bez rizika od infekcije

TABLICA 2. Prelazak s intravenske terapije na oralnu u bolesnika s CAP-om

Izvor podataka	Definicija	Kriteriji
ERS/ ESCMID 2011.	Kriteriji za prelaženje s intravenske terapije na oralnu antibiotsku	Povlačenje najvažnijih kliničkih znakova bolesti prisutnih pri prijemu bolesnika u bolnicu
ATS/IDSA 2007.	Kriteriji za kliničku stabilnost	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>T \leq 37,8</math> °C</li> <li>- Otkucaji srca <math>\leq 100</math>/min</li> <li>- Broj respiracija <math>\leq 24</math>/min</li> <li>- Sistolčki krvni tlak <math>\geq 90</math> mmHg</li> <li>- Saturacija arterijske krvi kisikom <math>\geq 90\%</math> ili <math>pO_2^* \geq 60</math> mmHg</li> <li>- Sposobnost peroralnog uzimanja terapije</li> <li>- Normalan mentalni status</li> </ul>
BTS 2009.	Klinički znakovi koji upućuju na odgovor inicijalne empirijske intravenske terapije, a koji dopuštaju razmatranje prelaska na peroralnu antibiotsku terapiju	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bez povišene tjelesne temperature <math>&gt; 24</math> h</li> <li>- Otkucaji srca <math>&lt; 100</math>/min</li> <li>- Nestanak tahipneje</li> <li>- Klinička hidriranost i sposobnost oralnog uzimanja tekućina</li> <li>- Povlačenje hipotenzije</li> <li>- Nepostojanje hipoksije</li> <li>- Poboljšanje broja bijelih krvnih stanica</li> <li>- Nepostojanje bakteriemije</li> <li>- Nema mikrobioloških dokaza za prisutnost infekcije legionelom, stafilokokima ili gram-negativnim enteričkim bacilima</li> <li>- Funkcioniranje gastrointestinalnog sustava</li> </ul>

\*Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

DRSP-om uobičajene doze beta-laktama. Alternativa ovim lijekovima je makrolid kod bolesnika bez rizičnog čimbenika za DRSP.

## Trajanje antibiotske terapije

Trajanje bi antibiotske terapije, prema europskim smjernicama, trebalo biti jednako ili kraće od osam dana u bolesnika koji odgovaraju na početnu antibiotsku terapiju (24, 25). Kraće trajanje liječenja, *short course therapy*, ima prednosti u odnosu prema produljenom liječenju, *long term therapy*. Tako se smanjuje rizik od razvoja rezistentnih bakterija, rizik od razvoja nuspojava poput gastrointestinalnih tegoba uzrokovanih s *Clostridium difficile*, a smanjuje se i rizik od nazofaringealnog kliconoštva *S. pneumoniae* rezistentnim na penicilin. Prema posljednjim smjernicama IDSA/ATS liječenje CAP-a trebalo bi trajati najmanje pet dana, a prije prestanka terapije bolesnici bi trebali biti afebrilni 48 – 72 sata i klinički stabilni. U bolesnika kod kojih nije došlo do kliničkog odgovora na inicijalnu antibiotsku terapiju, koji imaju bakteremiju, izvanplućne infekcije ili nekrotizirajuću pneumoniju trajanje liječenja može biti produženo (25). Svakako duljinu liječenja treba prilagoditi svakom bolesniku individualno s obzirom na klinički odgovor i prisutnost komplikacija.

Pomoć u donošenju odluke kada i koliko dugo liječiti CAP antibioticima te razlikovanje bakterijskih infekcija od virusnih ili neinfektivnih bolesti kao što je srčano popuštanje može biti i određivanje serumske razine biomarkera. U vezi s tim pitanjem najviše obećava procalcitonin (PCT). PCT je marker koji olakšava identifikaciju sistemske bakterijske infekcije za koju je visoko osjetljiv i koji je koristan u ranoj diferencijaciji od drugih neinfektivnih bolesti (npr. srčano popuštanje). Jednako je tako koristan kao dobar vodič kroz liječenje antibiotskom terapijom pri donošenju odluke kada započeti, intenzivirati ili prekinuti liječenje, što u konačnici smanjuje troškove liječenja i nuspojave. Vrijednosti PCT-a niže od 0,25 trebale bi biti *cut-off* vrijednost za ukidanje antibiotske terapije (26).

## Potporne i pomoćne terapijske mjere u CAP-u

Da bismo poboljšali ishod CAP-a, potrebno je, uz osnovno antibiotsko liječenje, primijeniti i ostale dostupne potporne mjere. To uključuje nadoknadu tekućina i elektrolita, liječenje hipoksije, korigiranje aritmije, liječenje respiracijske insuficijencije (uključujući prepoznavanje retencije CO<sub>2</sub>), profilaksu duboke venske tromboze i plućne embolije, prepoznavanje i liječenje ishemijske miokarda i liječenje hiperlikemije i anemije.

Sve je veći broj studija usmjeren na istraživanje mogućih pomoćnih terapijskih mjera koje bi poboljšale imunosnu reakciju organizma i time poboljšale učinkovitost samih

antibiotika u liječenju CAP-a (11). Uporaba kortikosteroida u liječenju CAP-a još je prijeporna. Iako se zna da je njihov osnovni učinak antiinflamatoran i imunosupresivan, kortikosteroidi poboljšavaju komponente imunosnog sustava organizma poput ekspresije receptora sličnog Tollu na nekim stanicama i povećanje razine surfaktanta uključujući kolektine i surfaktantni protein A i D. Dosadašnja istraživanja upućuju na to da uporaba kortikosteroida u liječenju bolesnika s teškim CAP-om ipak poboljšava ishod bolesti (11). Isto se tako provode intenzivna istraživanja o imunomodulatornom utjecaju makrolida koji djeluju na promjenu funkcije leukocita, ekspresiju citokina, apoptozu i proizvodnju sluzi. Bolesnici kojima su u antibiotsku terapiju uključeni i makrolidi imaju bolji ishod CAP-a (27). Inhibitori prostaglandina (indometacin i acetilsalicilna kiselina) poboljšavaju izmjenu plinova u hipoksičnih bolesnika tako što inhibiraju pulmonalnu vazokonstrikciju induciranu hipoksijom. Za aktivator proteina C (drotrekogin alfa), imunoglobuline, statine, antikoagulantnu terapiju te stimulirajući faktor granulocita nije dokazana dobrobit u liječenju CAP-a (11).

## ZAKLJUČAK

Izvanbolničke pneumonije vodeći su uzrok smrtnosti od infekcija u razvijenim zemljama. Unatoč moćnim antibioticima i primjeni dodatne i potporne terapije terapijski su izazov i u 21. stoljeću, a važan razlog toga jest sve veća pojava rezistentnih mikrobioloških uzročnika. Kada započeti antibiotsku terapiju, kako pravilno odabrati odgovarajuću terapiju i duljinu njezine primjene svakodnevna su pitanja kliničara koji se susreću s liječenjem CAP-a. Inicijalni koraci u pravilnom odabiru liječenja jesu procjena težine bolesti i promptno uvođenje empirijske antibiotske terapije. Odabir te terapije temeljen je prema najvjerojatnijim lokalnim mogućim uzročnicima, procjeni faktora rizika i komorbiditeta i prema faktorima rizika od postojanja antimikrobne rezistencije pojedinih patogena. Dobar vodič kroz liječenje antibiotskom terapijom, osim kliničke procjene stabilnosti bolesnika, može biti i određivanje serumske razine biomarkera (personalizirano liječenje). Procjena duljine antibiotskog liječenja i vremena prelaska s intravenske terapije na peroralnu važna je i radi smanjenja pojave rezistentnih patogena, nuspojava antibiotskog liječenja, trajanja hospitalizacije i troškova liječenja. Iako su antibiotici okosnica liječenja CAP-a, terapijske mogućnosti usmjerene imunosnoj reakciji domaćina još su nedovoljno istražene i pružaju veliku nadu u budućnosti za poboljšanje ishoda u liječenju CAP-a. Razvoj nekoliko novih antibiotika iz skupine cefalosporina, ketolida i kinolona također za sada pokazuje obećavajuće rezultate.

## LITERATURA

- World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet N° 331. Dostupno na: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/). Datum pristupa: 14. 3. 2015.
- Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615–24.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(suppl 2):27–72.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC i sur. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(suppl 3):iii1–55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
- Woodhead M, Blasi F, Ewing S i sur. Joint Taskforce of European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(suppl 6):1–59.
- National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. NICE guidelines, 2014. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>. Datum pristupa: 14. 3. 2015.
- Gattarello S, Borgatta B, Sole-Violan J i sur. Investigators Cls. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013). *Chest* 2014;146:22–31. doi: 10.1378/chest.13-1531.
- Garin N, Genne D, Carballo S i sur. Beta-lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1894–1901. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4887.
- Carbonara S, Monno L, Longo B, Angarano G. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:261–73. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283287c3f.
- Remington B, Sligl IW. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:215–24. doi: 10.1097/MCP.0000000000000052.
- Wunderink RG, Mandell L. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(3):311–8. doi: 10.1055/s-0032-1315643.
- Waterer G, Bennett L. Improving outcomes from community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:219–25. doi: 10.1097/MCP.0000000000000155.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM i sur. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
- Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P i sur. Early administration on the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. *Int J Infect Dis* 2013;17:e293–e298. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.021.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71–79. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015;386:1097–108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratala J. Advances in Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:209–15. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f1c0b.
- Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. AWARE Ceftazolin Surveillance Program (2008–2010): trends in resistance patterns among *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55(suppl 3):187–93. doi: 10.1093/cid/cis561.
- Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Payerl Pal M, Bukovski S, Butić I, Šoprek S. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Klinika za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ i Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014. g. Monografija. Zagreb, 2015.
- Eshaghi A, Memari N, Tang P i sur. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in humans, Ontario, Canada, 2010–2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1525–7. doi: 10.3201/eid1909.121466.
- Irfan M, Farooqi J, Hasan R. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2013;9:198–208. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f1d12.
- Ludlam HA, Enoch DA. Doxycycline or moxifloxacin for the management of community-acquired pneumonia in UK? *Int Antimicrob Agents* 2008;32:101–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.003.
- Postma DF, van Werkhofen CH, van Elden LJ i sur. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312–23. doi: 10.1056/NEJMoa1406330.
- Aliberti S, Giuliani F, Ramirez J, Blasi F. How to choose the duration of antibiotic therapy in patients with pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:177–84. doi: 10.1097/QCO.0000000000000140.

25. Scalera N, File TM Jr. How long we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:177-81.
26. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decision in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infec Dis*. 2013;26:159-67. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835d0bec.
27. Muler-Redetzky H, Lienau J, Suttorp N, Witzernath M. Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *Eur Respir Rev*. 2015 Sep;24(137):516-24. doi: 10.1183/16000617.0034-2015.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Prim. dr. sc. Zagorka Boras, dr. med.  
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb  
Jordanovac 104, 10000 Zagreb  
e-mail: zagorka.boras@kbc-zagreb.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

6. 2. 2016. / February 6, 2016

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

7. 3. 2016. / March 7, 2016

