

# Osobitosti pneumonija u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om)

## *Characteristics of Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*

**ANDREA VUKIĆ DUGAC, BLAŽENKA BARIŠIĆ**

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

**SAŽETAK** Pneumonije su jedna od najtežih komplikacija KOPB-a i ujedno jedna od najčešćih infekcija u bolesnika s njime, koja znatno pridonosi pogoršanju osnovne bolesti. Upale pluća u bolesnika s KOPB-om pokazuju određenu specifičnost u odnosu prema općoj populaciji ne samo u pogledu najčešćih uzročnika, simptoma bolesti i razine upalnog odgovora već i duljine liječenja i terapijskog pristupa. Pneumonije u bolesnika s KOPB-om treba pravodobno dijagnosticirati i liječiti te razlikovati od akutnih egzacerbacija KOPB-a, a unatoč tomu što dovode do težega kliničkog tijeka i duljeg liječenja s češćim hospitalizacijama ne utječu znatno na ukupni mortalitet bolesnika s KOPB-om.

**KLJUČNE RIJEČI:** pneumonija, KOPB, akutna egzacerbacija KOPB-a, smrtnost

**SUMMARY** Pneumonia is one of the most severe complications of COPD and also one of the most common infections in COPD patients, contributing significantly to the worsening of the underlying disease. Compared to the general population, pneumonia in COPD patients is differentiated not only by microbial etiology, clinical presentation and the level of the inflammatory response, but also by the length of treatment and the therapeutic approach. Pneumonia in COPD patients should be diagnosed and treated on time and it should be differentiated from the acute exacerbation of COPD in terms of baseline severity, microbiology, and inflammatory pattern. Despite worse clinical presentation and lengthier treatment with more frequent hospitalisations, the mortality rate of COPD patients is similar to that of non-COPD patients.

**KEY WORDS:** pneumonia, COPD, acute exacerbation of COPD, mortality

### Uvod



Pneumonija je jedna od najvažnijih i najtežih upalnih bolesti dišnog sustava iako čini samo jedan posto svih akutnih infekcija tog sustava (1). Prije otkrića antibiotika bila je ujedno i glavni uzrok smrti u ljudi a i danas, na početku 21. stoljeća, zauzima istaknuto mjesto u javnome zdravstvu i kliničkoj medicini te je peti vodeći uzrok smrti u Europi, odnosno deveti u svijetu (2, 3).

Pneumonije se i danas smatraju jednom od najčešćih infekcija u svijetu i velik su ekonomski izazov za javnozdravstveni sustav (1). Procjenjuje se da troškovi njihova liječenja u Europi iznose oko 10 milijarda eura na godinu (4). Incidencija pneumonija znatno se razlikuje od zemlje do zemlje i kreće se od 1,7 do 11,6 oboljelih na 1000 stanovnika na godinu, pri čemu je najviša incidencija opisana upravo u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) i iznosi 21,7 – 23,2 oboljela na 1000 stanovnika na godinu (5, 6, 7). Prema dostupnim podacima, u Europskoj uniji od pneumonija oboli oko 3,370.000 osoba na godinu od čega se oko milijun hospitalizira (8) a prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u nas se registrira 50.000

do 60.000 pneumonija na godinu, a hospitalizira se 8000 do 12.000 bolesnika.

Unatoč sve dostupnijoj medicinskoj skrbi pneumonije i dalje uzrokuju znatan mortalitet koji se u Europi kreće između 5 i 15%, a za bolesnike liječene u jedinicama intenzivnog liječenja čak 40% (9, 10). Štoviše, u hospitaliziranih bolesnika mortalitet dramatično raste i doseže čak 20 – 40% u prisutnosti određenih čimbenika rizika kao što su komorbiditeti, imunosupresija i starija životna dob (11). Među komorbiditetima koji znatno povećavaju rizik od lošeg ishoda liječenja ističu se kardiovaskularne bolesti i dijabetes te osobito KOPB (3).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jest bolest koju karakterizira smanjenje protoka zraka kroz dišne putove koje nije potpuno reverzibilno, obično je progresivno i povezano s neprimjerenim upalnim odgovorom pluća na štetne čestice ili plinove, a egzacerbacije i komorbiditeti pridonose ukupnoj težini bolesti (12).

Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju prevalencija i mortalitet od KOPB-a i dalje rastu. Prema posljednjim podacima iz 2012. g., KOPB je treći vodeći uzrok smrti u svijetu

tu, odmah iza kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara (13). U svijetu od KOPB-a boluje oko 328 milijuna osoba (14), što je velik ekonomski teret za zdravstveni sustav. Naime, u Europskoj uniji 56% cjelokupnih troškova liječenja respiratornih bolesti otpada na KOPB (38,7 milijarda eura) (15).

## Epidemiologija i incidencija pneumonija u KOPB-u

U odnosu prema drugim kroničnim bolestima KOPB je bolest koja se najčešće javlja povezana s pneumonijama (16 – 18). Dosadašnja istraživanja upućuju na to da čak 19% bolesnika koji se liječe zbog izvanbolničkih pneumonija ima KOPB (17), a za bolesnike koji se trebaju liječiti u jedinici intenzivnog liječenja zbog teške pneumonije KOPB je najčešće komorbidno stanje (18). Rizik od razvoja pneumonije u bolesnika s KOPB-om gotovo je 10 puta veći nego u općoj populaciji (7) i često upravo pojava pneumonije dovede do postavljanja dijagnoze KOPB-a (19).

Prema rezultatima relativno malenog broja dostupnih epidemioloških studija, incidencija pneumonija u bolesnika s KOPB-om kreće se od 8 (7) do čak 12,5% (20). Razlika u rezultatima pojedinih studija tumači se različitim postotkom uključenih bolesnika s težim oblicima KOPB-a (5 – 7). Veliko istraživanje Müllerove i suradnika pokazalo je da u razdoblju praćenja od 10 godina incidencija pneumonija u skupini bolesnika s blažim oblicima KOPB-a pokazuje određenu stabilnost za razliku od onih s teškim oblicima KOPB-a gdje se prati značajna varijabilnost u incidenciji od godine do godine (7).

## Uzročnici pneumonija u KOPB-u

Uzročnici pneumonija u bolesnika s KOPB-om brojni su i raznovrsni mikroorganizmi iz različitih skupina mikrobiološke klasifikacije (tablica 1.). Najčešće su upale pluća uzrokovane bakterijama, a rjeđe virusima i atipičnim mikroorganizmima kao što su *Mycoplasma pneumoniae* te klamidije i rikecija (9).

TABLICA 1. Uzročnici pneumonija s KOPB-om/bez KOPB-a

Pneumonija + KOPB	Pneumonija
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>

Dosadašnja istraživanja pokazala su da postoje određene razlike u zastupljenosti najčešćih uzročnika pneumonija između bolesnika s KOPB-om i opće populacije o čemu treba voditi računa prilikom odabira empirijske antimikrobne terapije (21).

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) najčešći je uzročnik pneumonija u bolesnika s KOPB-om, odgovoran za 80 – 95% svih bakterijskih pneumonija u ovih bolesnika (9, 20, 21). Ostali, mnogo rjeđi bakterijski uzročnici, jesu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* te anaerobne bakterije. Međutim, za razliku od opće populacije u kojoj je *Legionella pneumophila* drugi najčešći uzročnik, u bolesnika s KOPB-om to su *Haemophilus influenzae* i gram-negativne enterobakterije kao što su *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. te osobito *Pseudomonas aeruginosa* (20, 21).

Pneumonije uzrokovane gram-negativnim uzročnicima i aspiracijske pneumonije znatno su češće u bolesnika s KOPB-om. *Pseudomonas aeruginosa* najčešći je uzročnik iz skupine gram-negativnih bakterija u bolesnika s KOPB-om. Njegova učestalost u tih bolesnika koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) iznosi 7,1% u odnosu prema 0,6% u općoj populaciji (20, 21). Liječenje tih pneumonija u bolesnika s KOPB-om karakterizirano je pogreškama prilikom odabira antimikrobnog lijeka, što u konačnici rezultira visokim, i ranim i kasnim mortalitetom (21). Stoga infekciju s *P. aeruginosa* treba uzeti u obzir prilikom odabira inicijalne empirijske terapije u hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom i teškim KOPB-om, osobito ako se radi o bolesnicima koji su na kućnoj oksigenoterapiji ili su primljeni u JIL (21, 22).

Bakteriemija je rijetko prisutna u bolesnika s KOPB-om, s izuzetkom one uzrokovane s *P. aeruginosa* (20, 21). Visok postotak bolesnika kod kojih je provedena vakcinacija pneumokoknim cjepivom među bolesnicima s KOPB-om jedno je od mogućih objašnjenja za rjeđu pojavnost bakteriemije uzrokovane sa *S. pneumoniae* u ovoj skupini bolesnika, a moguće objašnjenje daju i rezultati pojedinih istraživanja koji upućuju na to da se pneumokokni serotipovi izolirani u bolesnika s KOPB-om mogu razlikovati od onih izoliranih u drugim skupinama bolesnika (21).

## Osobitosti pneumonija u bolesnika s KOPB-om

Pneumonija je česta pridružena bolest u KOPB-u, koja vodi težemu kliničkom tijeku bolesti, produžuje hospitalizaciju i intenzivno liječenje te utječe na smrtnost (17). Uzroci, međutim, koji dovode do povećane učestalosti pneumonija u bolesnika s KOPB-om nisu do danas potpuno poznati i objašnjeni, pri čemu je dostupan relativno malen broj objavljenih radova.

Poznato je da bolesnici s KOPB-om pokazuju određene anatomske i patohistološke promjene bronhalne sluznice koje stvaraju preduvjete za ubranu kolonizaciju pluća potencijalno patogenim mikroorganizmima i na taj način mogu dovesti do češće pojave pneumonija (22). Kod bolesnika s KOPB-om, već u ranim stadijima bolesti, respiratorni je sustav koloniziran infektivnim čimbenicima, čime se ujedno

povećava i rizik od respiratorne infekcije, a svaka nova infekcija vodi slabljenju plućne funkcije (23).

KOPB je bolest s promijenjenim imunskim odgovorom koju karakterizira kronična upala dišnih putova (21), a pojedina istraživanja upućuju na to da bolesnici mogu imati promjene u lokalnom i sistemskom imunskom odgovoru. Istraživanje Crisafullija i suradnika pokazalo je da postoji razlika u ranom upalnom odgovoru između bolesnika s pneumonijom koji ujedno boluju i od KOPB-a i onih koji ne boluju od njega. Autori su pokazali da je u ranoj fazi bolesti sistemski odgovor na bakterijsku infekciju u bolesnika s KOPB-om slabiji, s nižim vrijednostima TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6, što se samo djelomično može objasniti primjenom kortikosteroida (24).

### Inhalacijski kortikosteroidi i pneumonije u bolesnika s KOPB-om

Povećana učestalost pneumonija u bolesnika s KOPB-om u posljednje se vrijeme sve češće nastoji objasniti primjenom inhalacijskih kortikosteroida. Kao što je već poznato, prema postojećim smjernicama za farmakološko liječenje KOPB-a, inhalacijski kortikosteroidi u fiksnoj kombinaciji s dugodjelujućim bronhodilatatorima čine osnovu liječenja težih oblika bolesti. Nažalost, ova kombinacija lijekova često se neprimjereno rabi izvan postojećih smjernica i u liječenju blažih stadija KOPB-a. Opservacijske i randomizirane kliničke studije pokazale su da primjena inhalacijskih kortikosteroida znatno povećava rizik od pneumonija i učestalost hospitalizacija zbog pneumonija u bolesnika s KOPB-om za 34 – 60% (25, 26). Sam mehanizam koji leži ispod ove poveznice nije do kraja objašnjen, iako je moguće da je povećan rizik rezultat lokalnog immunosupresivnog i protupalnog učinka inhalacijskih kortikosteroida u dišnim putovima (27, 28). S obzirom na različita farmakokinetička svojstva lijekova, između inhalacijskih kortikosteroida postoji razlika i u sigurnosnom profilu, osobito između budesonida i flutikazona, čime se može objasniti i znatno manji rizik od pneumonija koji se veže uz budesonid u odnosu prema ostalim inhalacijskim kortikosteroidima (26, 27).

Primjena inhalacijskih kortikosteroida i kompleksnost njihova učinka u bolesnika s KOPB-om još su predmet brojnih istraživanja. Nedavno objavljeni rezultati metaanalize govore u prilog protektivnoj ulozi inhalacijskih kortikosteroida. Naime, ova je studija pokazala znatno manji mortalitet od pneumonija u skupini bolesnika s KOPB-om koji su liječeni inhalacijskim kortikosteroidima (29).

### Čimbenici rizika od razvoja pneumonija u KOPB-u

Osim već poznate poveznice povećanog rizika od pneumonija i primjene inhalacijskih kortikosteroida rijetke epidemiološke studije otkrile su i druge čimbenike rizika od razvoja pneumonija u bolesnika s KOPB-om (tablica 2.).

TABLICA 2. Čimbenici rizika od razvoja pneumonija u bolesnika s KOPB-om

<b>Starija dob (<math>\geq 65</math>)</b>	<b>Povijest prethodnih pneumonija</b>
<b>Pušenje</b>	<b>Primjena ICS-a</b>
<b>Muški spol</b>	<b>Komorbiditeti</b>
<b>Nizak BMI</b>	- demencija
<b>Težina KOPB-a</b>	- refluks
<b>Lošija plućna funkcija</b>	- kongestivna srčana insuficijencija

Epidemiološke studije pokazale su važnost općih čimbenika rizika kao što su dob, pušenje, muški spol te brojni komorbiditeti za razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om. Starija životna dob jedan je od najvažnijih čimbenika rizika tako da kod bolesnika s KOPB-om starijih od 65 godina incidencija pneumonija znatno raste. Bolesnici koji imaju niži BMI, skloni su alkoholizmu ili su već prethodno liječeni od pneumonija također imaju povećan rizik (18, 20, 21, 30).

Sve dosadašnje studije ističu težinu KOPB-a kao jedan od najvažnijih čimbenika rizika te što je teži oblik KOPB-a i lošija plućna funkcija, viši je i rizik od pojave pneumonija. Također, komorbidna stanja, i plućna (bronhiektazije, karcinom bronha) i sistemska (šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti) važni su čimbenici rizika od razvoja pneumonija (18, 20, 21, 30).

Kardiovaskularne bolesti jedan su od najčešćih komorbiditeta u KOPB-u, a ujedno i jedan od glavnih uzroka mortaliteta i morbiditeta. Kongestivna srčana insuficijencija česta je kod hospitaliziranih bolesnika s KOPB-om te je važan prediktor (navješćivač) mortaliteta od pneumonija (30).

S obzirom na učestalost i važnost pneumonija kojima je uzročnik *P. aeruginosa* (PA), važno je istaknuti specifične čimbenike rizika. Pneumonije uzrokovane s PA češće se javljaju u bolesnika s kroničnom renalnom bolesti, koji su na dugotrajnoj terapiji oralnim kortikosteroidima, kao i kod bolesnika s težim stupnjevima KOPB-a (GOLD III i IV) i koji su na kućnoj oksigenoterapiji (18, 20, 21, 30).

### Simptomi pneumonije u bolesnika s KOPB-om

Kliničke manifestacije pneumonija u bolesnika s KOPB-om pokazuju određene razlike u odnosu prema bolesnicima koji ne boluju od njega. Podležeci kronični upalni proces u KOPB-u, uz čestu kolonizaciju pluća potencijalno patogenim mikroorganizmima i hipertrofija mukoznih žlijezda bronhalnog epitela objašnjavaju češću pojavu kašlja i gnojnog iskašljaja (17). Izostanak febriliteta češće se viđa kod bolesnika s KOPB-om i pneumonijama, a može se djelomično objasniti poznatom činjenicom da je u bolesnika starije životne dobi češće prisutna apireksija. Isto tako, primjena kortikosteroida u velikog broja bolesnika može pridonositi apireksiji, a po-

znato je da se bolesnici s težim oblicima KOPB-a, kao i tijekom akutnih egzacerbacija, liječe između ostaloga i primjenom oralnih kortikosteroida (17).

Prilikom prijema bolesnika s KOPB-om i bez njega, bolesnici s KOPB-om prezentirali su se češće kašljem, iskašljajem i respiratornom insuficijencijom, a febrilitet, opsežni radiološki infiltrati ili pleuralni izljevi nađeni su znatno rjeđe. Ove razlike mogu se objasniti prethodnom primjenom antibiotika i steroida u bolesnika s KOPB-om, kao i činjenicom da će oni prije potražiti liječničku pomoć (17, 24).

Osim razlike u simptomima postoje i određene razlike u laboratorijskim nalazima, odnosno u stupnju upalnog odgovora. Kod bolesnika s KOPB-om i pneumonijama nađene su niže vrijednosti leukocita i neutrofila, kao i određenih serumskih biomarkera, što također može objasniti ove kliničke razlike (24).

## Kako razlikovati akutne egzacerbacije od pneumonija u bolesnika s KOPB-om?

Dosadašnja istraživanja pokazala su da su pneumonije u bolesnika s KOPB-om česte, a praćene su pogoršanjem osnovne bolesti, težim kliničkim tijekom i duljim periodom liječenja (19, 20). Međutim, valja napomenuti važnost razlikovanja pneumonija u bolesnika s KOPB-om od akutne egzacerbacije bolesti iako se egzacerbacije KOPB-a često javljaju istodobno s pneumonijama (31).

Akutne egzacerbacije KOPB-a prema Anthonisenovim kriterijima definiramo kao stanje koje se klinički prezentira pogoršanjem dispneje, pojačanim i učestalijim kašljanjem, povećanom produkcijom sputuma ili promjenom njegova karaktera, dok je radiogram pluća nepromijenjen, uz tahipneju i smanjenje plućne funkcije kao tipične znakove akutne egzacerbacije (32).

Uzroci akutnih egzacerbacija mogu biti različiti. Većina znanstvenika smatra da je 80% egzacerbacija KOPB-a uzrokovano infekcijama donjih dišnih putova te da 50 – 60% patogena koji uzrokuju egzacerbacije čine bakterije (33). Međutim, čak u trećini slučajeva nemoguće je utvrditi uzroke egzacerbacija. Akutne egzacerbacije važne su ne samo zbog toga što pridonose znatnom padu plućne funkcije, već su ujedno jedan od vodećih uzroka hospitalizacija u bolesnika s KOPB-om te su povezane s visokim mortalitetom i socioekonomskim troškovima (34).

S druge strane, pneumonije u KOPB-u infektivna su bolest s visokom prevalencijom i, klinički gledano, ne smatraju se egzacerbacijom KOPB-a. U kliničkoj praksi katkad nije jednostavno determinirati kada bolesnik s KOPB-om ima pneumoniju ili bronhalnu infekciju u sklopu akutne egzacerbacije.

Rezultati istraživanja upućuju na to da između akutnih egzacerbacija KOPB-a i pneumonija postoji razlika ne samo u kliničkoj slici već i u etiologiji te terapijskom pristupu (31, 34).

Najčešći uzročnici akutnih egzacerbacija KOPB-a jesu *P. aeruginosa* i *H. influenzae*, a pneumonija *S. pneumoniae* i *P. aeruginosa* (31) o čemu treba voditi računa prilikom odabira antibiotske terapije.

Egzacerbacije KOPB-a i pneumonije obično uzrokuju pojavu brojnih respiratornih simptoma. Klinički gledano, bolesnici s pneumonijom imaju višu prevalenciju simptoma kao što su groznica, zimice, purulentni iskašljaj i pleuritička bol uz auskultatorni nalaz krepitacija (31). S druge strane, postotak bolesnika koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) zbog sepse ili potrebe za neinvazivnom mehaničkom ventilacijom uz češće recidive hospitalizacije, mnogo je veći u bolesnika s akutnim egzacerbacijama KOPB-a (31). Unatoč svim razlikama između ove dvije skupine bolesnika s KOPB-om nema značajne razlike u mortalitetu (31). Vrijednosti upalnih parametara također se znatno razlikuju pa su tako vrijednosti CRP-a, TNF- $\alpha$  i IL-6 značajno više kod bolesnika s KOPB-om i pneumonijama (31).

Kada govorimo o liječenju bolesnika s KOPB-om, vrlo je važno razlikovati radi li se o akutnoj egzacerbaciji bolesti ili o komplikaciji bolesti kao što je pneumonija. Naime, za razliku od pneumonija koje nalažu ponajprije ciljano antimikrobno liječenje, liječenje akutnih egzacerbacija ne mora se nužno bazirati na primjeni antibiotika, jer nije svaka akutna egzacerbacija KOPB-a rezultat infektivnoga bakterijskog zbivanja (31). Ako se ipak odlučimo za antimikrobnu terapiju akutnih egzacerbacija KOPB-a, tada je prvi izbor primjena  $\beta$ -laktama ili makrolida (npr. azitromicin), odnosno kod bolesnika s čimbenicima rizika primjena respiratornih fluorokinolona (npr. moksifloksacin).

## Liječenje pneumonija u KOPB-u

Zbog brojnih teškoća s etiološkom dijagnostikom pneumonija svi poznati algoritmi za njihovo liječenje zasnivaju se na empirijskom izboru antibiotika, ali slijede etiološko načelo o kliničkom prepoznavanju najvjerojatnijih uzročnika, ovisno o dobi bolesnika, njegovim pridruženim kroničnim bolestima, težini kliničke slike i epidemiološkim osobitostima (9, 35). Stoga se i liječenje pneumonija u bolesnika s KOPB-om provodi u skladu s postojećim svjetskim smjernicama kojima se posebno regulira liječenje bolesnika s komorbiditetima kamo spada i KOPB (tablica 3.) (9, 35).

Danas je općeprihvaćeno stajalište da u inicijalnom empirijskom liječenju pneumonija u bolesnika s KOPB-om treba primijeniti antibiotik koji dobro djeluje na *S. pneumoniae* i na atipične uzročnike. Stoga se za ambulantno liječenje pneumonija u bolesnika s KOPB-om preporučuje primjena kombinacije  $\beta$ -laktama i makrolida (azitromicin) ili pak monoterapija respiratornim fluorokinolonom (moksifloksacin), a za bolničko liječenje njihova parenteralna primjena. Bolesnici u jedinici intenzivne skrbi liječe se  $\beta$ -laktamskim antibioticima (cefalosporini 3. generacije) ili  $\beta$ -laktamskim

TABLICA 3. Terapija pneumonija u KOPB-u

<b>Ambulantno</b>	kombinacija $\beta$ -laktama i makrolida ili monoterapija respiratornim fluorokinonom
<b>JIL</b>	$\beta$ -laktamski antibiotik (cefalosporin 3. generacije)
	$\beta$ -laktamski antibiotik s inhibitorom $\beta$ -laktamaza + makrolidi ili respiratornim kinolonima
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	antipseudomonasni $\beta$ -laktam (piperacilin + tazobaktam, cefepim, imipenem, meropenem) + ciprofloksacin ili levofloksacin
	$\beta$ -laktam + aminoglikozid + azitromicin
	$\beta$ -laktam + aminoglikozid + antipneumokokni fluorokinolon

antibiotikom s inhibitorom  $\beta$ -laktamaza u kombinaciji s makrolidima ili respiratornim kinolonima.

Svakako treba voditi računa o mogućnosti da je uzročnik *P. aeruginosa* te je u tom slučaju prvi lijek izbora antipseudomonasni  $\beta$ -laktam (piperacilin + tazobaktam, cefepim, imipenem, meropenem) u kombinaciji s kinonom (ciprofloksacin ili levofloksacin), ili  $\beta$ -laktam u kombinaciji s aminoglikozidom i makrolidom ili  $\beta$ -laktam u kombinaciji s aminoglikozidom i antipneumokoknim fluorokinonom.

### Ishod liječenja pneumonija u bolesnika s KOPB-om

S obzirom na postojeće epidemiološke, kliničke i analitičke rezultate, valja očekivati da je liječenje pneumonija u bolesnika s KOPB-om praćeno lošijim ishodom, pri čemu su starija životna dob, kronična primjena oralnih kortikosteroida, demencija, kronična renalna insuficijencija, multilobarna pneumonija, bakteriemija i septički šok najvažniji čimbenici rizika od letalnog ishoda (20, 21). U odnosu prema općoj populaciji bolesnici s KOPB-om i pneumonijom češće trebaju hospitalizaciju i dulje bolničko liječenje iako nije nađena razlika u vremenu potrebnom za postizanje kliničke stabilnosti (18, 20, 21, 30).

Nekoliko epidemioloških i kliničkih studija provedeno je s

ciljem da se ispita utjecaj KOPB-a na mortalitet i morbiditet u bolesnika s pneumonijama. Pojedine studije našle su poveznicu između KOPB-a i povećanog mortaliteta od pneumonija, kao i prolongiranoga bolničkog liječenja (36), dok određen broj studija nije pokazao da je KOPB povezan sa znatnim mortalitetom, duljim boravkom u bolnici ili češćim prijemom u JIL kod bolesnika s pneumonijom (30).

Nedavno su objavljeni rezultati velike metaanalize 9 najvažnijih studija pneumonija u bolesnika s KOPB-om koja nije našla dokaze da je KOPB povezan s povećanim mortalitetom u bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonija. Nije utvrđena ni značajna povezanost između KOPB-a i produženog boravka u bolnici, češćeg prijema u JIL i veće potrebe za mehaničkom ventilacijom (37, 38).

## ZAKLJUČAK

Pneumonije su jedna od najtežih komplikacija KOPB-a i ujedno jedna od najčešćih infekcija u bolesnika s njime te ih je važno razlikovati od akutnih egzacerbacija. Karakteriziraju ih ne samo razlike u najčešćim uzročnicima već i u samoj kliničkoj prezentaciji, duljini liječenja i u pristupu liječenju, a unatoč svemu ne utječu bitno na krajnji mortalitet bolesnika s KOPB-om.

## LITERATURA

- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619–28.
- Mortensen EM, Coley CM, Singer DE i sur. Causes of death for patients with community acquired pneumonia: Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162:1059–64.
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010;122:130–41.
- European Respiratory Society European Lung Foundation. Pneumonia. *European Lung White Book*. 2. izdanje. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2003, str. 55–65.
- Ewig S, Birkner N, Strauss R i sur. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in health-care quality. *Thorax* 2009;64:1062–9.
- Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M i sur. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: A population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274–84.
- Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW i sur. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med* 2012;106:1124–33.
- Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: The new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013;42:559–63.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. 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.
- Niederman M, Mandell LA, Anzueto A i sur. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
- Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:910–4.
- Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organization. Dostupno na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. Datum pristupa: 22. 1. 2016.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M i sur. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016;21:14–23.
- Mannino DM, Davis KJ, Kiri VA. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. *Respir Med* 2009;103:224–9.
- Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139–44.
- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A i sur. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.
- Falguera M, Martin M, Ruiz-González A, Pifarré R, García M. Community acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying disease. *Am J Med* 2005;118:378–83.
- Lin SH, Ji BC, Shih YM i sur. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1638–44.
- Gomez-Junyent J, Garcia-Vidal C, Viasus D i sur. Clinical Features, Etiology and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2014;9:e105854. doi: 10.1371/journal.pone.0105854.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A i sur. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20.
- Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006;61:86–8.
- Crisafulli E, Menendez R, Huerta A i sur. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD. *Chest* 2013;143:1009–17.
- Janson C, Larsson K, Lisspers KH i sur. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306. doi: 10.1136/bmj.f3306.
- Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011;65:764–74.
- Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407–16. doi: 10.1001/jama.2008.717.
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219–29. doi: 10.1001/archinternmed.2008.550.
- Gupta E, Bansal V, Scanion PD, Festic E. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Incident Pneumonia And Mortality In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *ATS; thematic poster. D37. HELP: ADVANCES IN COPD THERAPEUTICS*. May 1, 2015, A5777–A5777.

30. Liapikou A, Polverino E, Ewig S i sur. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012;39:855–61.
31. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R i sur. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics. *Chest* 2013;144:1134–42.
32. Pauwels R, Calverley P, Buist AS i sur. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med* 2004;98:99–107.
33. COPD Exacerbation and Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care* 2011;56:1818–24. doi:10.4187/respcare.00915.
34. Wouters EF. The burden of COPD in the Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97:51–9.
35. Woodhead M, Blasi F, Ewig S i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1–59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.
36. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346–51. doi: 10.1183/09031936.06.00131905.
37. Rellon J, Rodriguez A, Torres A i sur. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:1210–6.
38. Jiang HL, Chen HX, Liu W i sur. Is COPD associated with increased mortality and morbidity in hospitalized pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2015;20:1046–54. doi: 10.1111/resp.12597.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Dr. sc. Andrea Vukić Dugac, dr. med.  
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“  
KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Jordanovac 104  
e-mail: adugac71@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

9. 1. 2016. / January 9, 2016

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

4. 2. 2016. / February 4, 2016

