

Liječenje pneumonija: koliko su važne smjernice?

Treatment of Pneumonias: How Important Are the Guidelines?

Ilija Kuzman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Dijagnostika i posebno liječenje pneumonija, unatoč stalnomu napretku, i danas su praćeni brojnim kontroverzama. Algoritmi (hrvatski: postupnik, smjernice) daju sažete preporuke o brojnim praktičnim problemima pri dijagnosticiranju i liječenju pneumonija. Na izradu i provedbu smjernica utječu brojni i različiti čimbenici koji se bitno razlikuju u pojedinim sredinama. Moderni algoritmi za zbrinjavanje pneumonija, osim izbora antibiotika, propisuju i dijagnostičke postupke, kriterije za hospitalizaciju i duljinu liječenja, prijelaz s parenteralnog na peroralni način primjene antibiotika, preventivne mjere itd.

Najpoznatiji algoritmi (nekoliko američkih, kanadski, britanski, Europskog udruženja za plućne bolesti) temelje se na empirijskom liječenju pneumonija. Danas je općeprihvaćen stav da u inicijalnom empirijskom liječenju treba primijeniti antibiotik koji dobro djeluje na *Streptococcus pneumoniae* i na atipične uzročnike. Za ambulantno liječenje ovi algoritmi preporučuju makrolide, doksiciklin ili nove (respiratorne) fluorokinolone, a za hospitalizirane bolesnike betalaktamski antibiotik u kombinaciji s makrolidom ili fluorokinolonski antibiotik s dobrim učinkom na pneumokoka. Danas je uobičajena preporuka da se liječenje težih pneumonija započinje u bolnici parenteralnom primjenom antibiotika, a nakon stabilizacije stanja bolesnika prelazi se na peroralnu primjenu (switch therapy).

Respektirajući brojne čimbenike koji utječu na zbrinjavanje pneumonija u nas i polazeći od zatečenog stanja, uključujući već tradicionalno kliničko razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične, za učinkovito i racionalno liječenje pneumonija valja izraditi i prihvatiti vlastite smjernice na nacionalnoj razini. U članku se daje prijedlog smjernica za liječenje pneumonija.

Ključne riječi: pneumonija, liječenje, algoritmi, beta-laktamski antibiotici, makrolidi, fluorokinoloni

Summary Despite continuous progress, diagnostics and especially the treatment of pneumonias are accompanied with numerous controversies. Algorithms provide summary guidelines for numerous practical problems in diagnosis and treatment of pneumonias. Numerous factors, which differ to a significant extent among certain countries, affect the development and implementation of algorithms. In addition to the choice of an antibiotic, modern algorithms for the management of pneumonias define diagnostic procedures, criteria for hospitalisation and length of treatment, transfer from parenteral to oral administration of antibiotics, preventive measures, etc.

The most known algorithms (several American, Canadian, British, that of the European Respiratory Society) are based on empirical treatment of pneumonias. Nowadays it is generally accepted that the antibiotic efficient against *Streptococcus pneumoniae* and atypical pathogens should be administered in the initial empirical treatment. In outpatient treatment, these algorithms recommend macrolides, doxycycline or new (respiratory) fluoroquinolones. In hospital treatment, they recommend a beta-lactam antibiotic in combination with a macrolide or a fluoroquinolone antibiotic efficient against pneumococcus. The recommend algorithm for the treatment of more severe pneumonias is the onset of hospital treatment with parenteral antibiotic administration, followed by oral administration once the patient's status stabilises (switch therapy).

Respecting numerous factors affecting the management of pneumonias in Croatia and starting from the current status, while including the already traditional clinical classification of pneumonias into bacterial and atypical, national algorithms for efficient and rational treatment of pneumonias should be developed. This article suggests various algorithms for treatment of pneumonias.

Key words: pneumonia, treatment, algorithms, beta-lactam antibiotics, macrolides, fluoroquinolones

Polazne osnove

Dijagnostika i posebno liječenje pneumonija, unatoč stalnomu napretku, i danas su praćeni brojnim kontroverzama (1, 2). Prvi problem koji liječnik treba riješiti jest odgovor na pitanje - ima li bolesnik s respiratornim simptomima i/ili s povišenom temperaturom pneumoniju? Postavljanje dijagnoze pneumonije samo na osnovi kliničkih znakova nije sigurno ni uspješno, a taj problem obično rješava rendgenska slika pluća. Zatim slijedi odluka hoće li se bolesnik liječiti ambulantno ili će biti hospitaliziran te kliničko prepoznavanje najvjerojatnijeg uzročnika i, odmah, započinjanje antimikrobnog liječenja, uglavnom na empirijskoj osnovi (tablica 1) (1, 3).

Empirijska primjena antibiotika u liječenju pneumonija podliježe neprestanim promjenama, jer se izbor antibiotika komplicira sve učestalijom pojavom rezistencije bakterija i neučinkovitošću betalaktamskih antibiotika u liječenju atipičnih pneumonija.

Tablica 1. Osnovna pitanja i odgovori pri zbrinjavanju pneumonija

Pitanje	Odgovor
Ima li bolesnik pneumoniju?	Rendgenska slika pluća
Gdje će se bolesnik liječiti?	Ovisno o težini bolesti (ambulantno, bolnički odjel, intenzivna skrb)
Koji je uzročnik pneumonije?	Mikrobiološka obrada (uzročnik nije poznat na početku liječenja)
Koji je antibiotik učinkovit?	Empirijsko liječenje (algoritmi) slijedeći etiološko načelo

Izrada i prihvaćanje smjernica

Algoritmi (hrvatski: postupnici, odnosno smjernice) jesu usklađeni, prihvaćeni i propisani, zato i preporučljivi, ali ne i posve obvezujućih postupci u dijagnostici i liječenju neke bolesti (tablica 2).

Tablica 2. Važnije radnje i njihov redoslijed pri izradi i implementaciji smjernica

1. Radna skupina: usuglašavanje eksperata i literature
2. Znanstveni temelji - *evidence based medicine*
3. Načela dobre kliničke prakse
4. Poštivanje nacionalnih (lokalnih) specifičnosti (uzročnici, rezistencija, antibiotici)
5. Prihvaćanje smjernica (stručna društva)
6. Publiciranje smjernica
7. Kontrola provedbe
8. Redovito dopunjavanje, odnosno osuvremenjivanje smjernica

Osnovni cilj izrade smjernica jest pomoć liječnicima u boljem i bržem dijagnosticiranju i racionalnom liječenju. Ujednačavanjem pristupa mogu se bitno racionalizirati postupci i znatnije smanjiti troškovi u dijagnostici i liječenju, a osobito hospitalizacija bolesnika. Dokazano je da se primjenom algoritama broj hospitalizacija može znatnije smanjiti, a trajanje hospitalizacije skratiti.

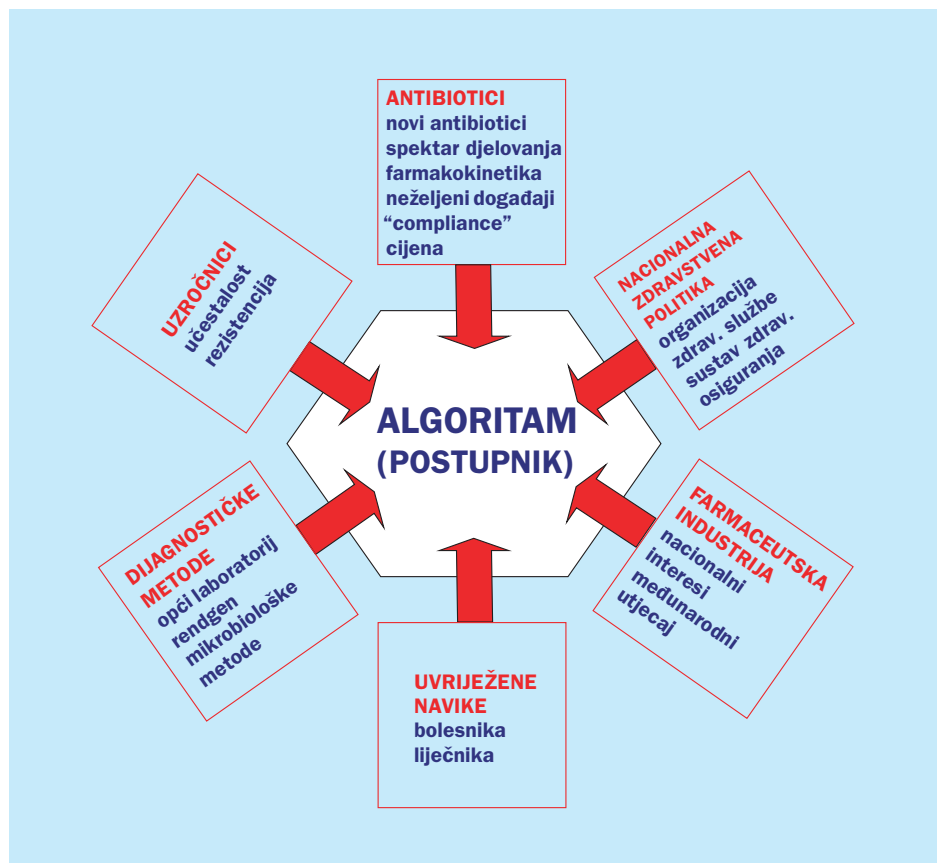
Na izradu i prihvaćanje algoritma za liječenje pneumonija utječu brojni i vrlo različiti čimbenici (slika 1). Osim pojave novih uzročnika i sve češće rezistencije bakterija te pronalaska novih antibiotika, važna je i mogućnost korištenja mikrobiološkim i drugim dijagnostičkim metodama, razvijenost i organizacija zdravstvene službe, sustav i financiranje zdravstvenog osiguranja, nacionalna zdravstvena politika te utjecaj farmaceutske industrije i ukorijenjene navike bolesnika i liječnika. Naravno, vrlo je važna cijena lijeka, njegova sigurnost i način primjene te suradljivost bolesnika (*compliance*). Zato se nerijetko algoritmi liječenja pneumonija mnogo razlikuju u pojedinim zemljama, regijama i bolnicama (4-6).

Algoritmi daju sažete preporuke o brojnim praktičnim problemima pri dijagnosticiranju i liječenju pneumonija. Moderni algoritmi za zbrinjavanje pneumonija, osim izbora antibiotika, propisuju i dijagnostičke postupke, kriterije za hospitalizaciju i duljinu liječenja, prijelaz s parenteralnog na peroralni način primjene antibiotika, preventivne postupke itd. (1, 4, 6).

Kriteriji za hospitalizaciju bolesnika različiti su u pojedinim zemljama i regijama, odnosno bolnicama. Danas se uglavnom primjenjuje PORT score (Fine i sur.) kojim se procjenjuje težina bolesti i potreba za hospitalizacijom, odnosno načinom liječenja (7). U razvijenim zemljama u pravilu se hospitaliziraju samo teški bolesnici. U nas ti kriteriji još nisu prihvaćeni, a mogu se hospitalizirati i bolesnici sa srednje teškom kliničkom slikom, pa i mladi ljudi bez kroničnih bolesti (4, 8).

Otpornost pneumokoka na penicilin - kliničko značenje

Penicilin je od otkrića i kliničke primjene gotovo 50 godina bio lijek izbora za liječenje pneumokoknih infekcija. No, posljednjih 20-ak godina *Streptococcus pneumoniae* postupno postaje sve manje osjetljiv na penicilin. Rezistencija pneumokoka na penicilin i druge betalaktamske antibiotike te makrolide globalni je i stalno rastući problem. Danas se sojevi pneumokoka s MIK-om do 0,06 mg/L smatraju osjetljivim, oni s MIK-om 0,1-1,0 mg/L smanjeno osjetljivim ili umjereno rezistentnim, a sojevi s MIK-om >2,0 mg/L rezistentnima na penicilin. Iako je *S. pneumoniae* prirodno osjetljiv na mnoge antibiotike, osim penicilina razvio je otpornost i na većinu drugih antibiotika, ubrzo nakon njihove široke primjene. Tako se sada redovito registrira rezistencija na tetracikline, cefalosporine prve i druge generacije, ali i na nove makrolide i



Slika 1. Brojni utjecaji i njihov međudodnos pri izradi i pribivačanju algoritma za zbrinjavanje pneumonija

kinolone. *S. pneumoniae* redovito je osjetljiv na vankomicin, imipenem, rifampicin, a gotovo uvijek i na 3. generaciju cefalosporina i nove kinolone (1, 8).

Rezistencija na penicilin uvjetovana je spontanom genskom promjenom bakterijskih proteina koji vežu penicilin (PBP, od engl. *penicillin binding protein*). To su enzimi koji su uključeni u sintezu i funkciju stanične stijenke bakterije. Tako PBP u nekih sojeva pneumokoka smanjuju sposobnost stanične stijenke za vezanje s antibioticima, odnosno smanjuju njihovu učinkovitost. Rezistencija se pojavljuje selekcijom tih sojeva, koji zahtijevaju visoke koncentracije penicilina za zasićenje (saturaciju) svojih specifično promijenjenih proteina.

Tablica 3. Neka stanja koja povećavaju rezistenciju pneumokoka na antibiotike

- Prethodno liječenje betalaktamskim antibioticima
- Smještaj u gerijatrijskim ustanovama i u domovima umirovljenika
- Dječja dob
- Hospitalizacija
- HIV-pozitivne osobe
- Određeni serotipovi pneumokoka (23, 19, 9, 6)

Neki epidemiološki pokazatelji i klinička stanja s iznadprosječnom vjerojatnosti za pojavu rezistentnih sojeva pneumokoka prikazani su na tablici 3. Znatno je viši postotak rezistentnih sojeva u djece nego u odraslih (1, 8, 9). U Hrvatskoj je sada oko 30% umjereno rezistentnih sojeva pneumokoka, što je na razini europskoga prosjeka, a visokorezistentni sojevi pojavljuju se vrlo rijetko. U nas se bilježi sličan postotak rezistencije pneumokoka i na makrolide (10).

Klinička važnost rezistencije pneumokoka na penicilin danas je uistinu kontroverzna. U nekim istraživanjima dokazana je povezanost više stope smrtnosti pneumonija uzrokovanih rezistentnim pneumokokom, a u drugima nije (1). No, nova, opsežna klinička istraživanja rezistenciju ne smatraju važnim čimbenikom za ishod bolesti (11, 12), zato mnogo autora naglašava da penicilin još ima važno mjesto u liječenju pneumokoknih pneumonija. Naime, koncentracija penicilina u serumu je višestruko viša od MIK-ova rezistentnih sojeva pneumokoka. Sojevi pneumokoka s MIK-om do 2,0 mg/L, dakle, 20 puta višim od granične vrijednosti rezistencije, mogu se uspješno liječiti penicilinom (1, 4, 9). Međutim, takve se koncentracije ne postižu u likvoru, jer penicilin slabo prodire kroz moždane ovojnice, pa se gnojni meningitis uzrokovan otpornim sojevima pneumokoka ne može liječiti penicilinom.

Izbor antibiotika u liječenju pneumonija

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, i u ambulantnim i u bolničkim uvjetima rada, uzročnik pneumonije gotovo nikada nije poznat na početku bolesti, pri postavljanju kliničke dijagnoze. Budući da je pneumonija akutna, potencijalno teška bolest s brzim razvojem simptoma, potrebno je započeti liječenje antibiotikom odmah pri postavljanju kliničke dijagnoze. Izbor antibiotika ovisi o najvjerojatnijem uzročniku i o okolnostima pod kojima se pneumonija pojavila, odnosno o dobi bolesnika, njegovim pridruženim kroničnim bolestima i težini kliničkih simptoma (tablica 4) (1, 8).

Tablica 4. Antimikrobno liječenje pneumonija: priroda problema

- Ne postoji jedan antibiotik koji je učinkovit u liječenju svih uzročnika pneumonije
- Etiologija se teško i malokad utvrđuje, a gotovo nikad prije početka liječenja
- Liječenje se zasniva na etiologiji
- Liječenje treba započeti odmah pri postavljanju kliničke dijagnoze pneumonije
- Antibiotici se najčešće ordiniraju empirijski, slijedeći etiološko načelo

Tablica 5. Izbor antibiotika u liječenju pneumonija iz opće populacije

Uzročnik	Antibiotici
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilin G, amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporini, makrolidi, moksifloksacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporini, makrolidi, moksifloksacin
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporini, makrolidi, moksifloksacin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kloksacilin, vankomicin
Gram-negativne enterobakterije	Amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporini, kinoloni, aminoglikozidi
Anaerobne bakterije	Metronidazol, klindamicin, penicilin G
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Makrolidi, doksiciklin
<i>Legionella pneumophila</i>	Makrolidi, kinoloni, doksiciklin, rifampicin
<i>Chlamydia spp.</i>	Makrolidi, doksiciklin, kinoloni
<i>Coxiella burnetii</i>	Doksiciklin, makrolidi, kinoloni
Virusi influence	Zanamivir, oseltamivir, amantadin, rimantadin

Pneumonije se liječe različitim antibioticima, nerijetko i kombinacijom antibiotika. Ako je poznat uzročni mikroorganizam, vrlo je lako ordinirati odgovarajući antibiotik. Tablica 5. prikazuje najvažnije uzročnike pneumonija iz opće populacije i njihovu osjetljivost, odnosno preporuku za antimikrobno liječenje. Više antibiotika uz pojedinog uzročnika označuje redosljedom alternativni izbor prema prirodi i osjetljivosti uzročnika, poticajnim stanjima domaćina, alergiji te farmakokinetičkim osobinama i cijeni antibiotika.

Svakodnevna primjena antibiotika u liječenju pneumonija određena je temeljnom činjenicom o dobrom djelovanju betalaktamskih antibiotika na uzročnike bakterijskih pneumonija, jer oni sprječavaju sintezu stanične stijenke bakterija. No, betalaktamski antibiotici posve su neučinkoviti u liječenju atipičnih pneumonija, koje uzrokuju unutarstanični mikroorganizmi koji nemaju staničnu stijenku, odnosno ciljno mjesto za njihovo djelovanje. Na uzročnike atipičnih pneumonija djeluju antibiotici koji dobro prodiru u stanicu i sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina, a to su makrolidi, tetraciklini i kinoloni (tablica 6).

Tablica 6. Prednosti i nedostaci različitih antibiotika u liječenju pneumonija

Antibiotik	Prednosti	Nedostaci
Penicilin i amoksicilin	Dugo iskustvo Sigurnost primjene Cijena	Neučinkovitost na BL+ Rezistencija pneumokoka Atipični uzročnici
Amoksicilin s klavulanskom kiselinom	Učinkovitost na BL+ Sigurnost primjene	Rezistencija pneumokoka Atipični uzročnici
Cefalosporini	Širok spektar Sigurnost primjene	Rezistencija pneumokoka Atipični uzročnici
Makrolidi (azitromicin, klaritromicin)	Atipični uzročnici Kratko doziranje (azitromicin) Visoke koncentracije u granulocitima i monocitima (azitromicin)	Rezistencija pneumokoka Slabije djelovanje na <i>H. influenzae</i> (klaritromicin) Niske serumske koncentracije
Doksiciklin	Atipični uzročnici Sigurnost primjene Cijena	Rezistencija pneumokoka Bakteriostatski učinak
Fluorokinoloni; stariji	Atipični uzročnici	Slabiji učinak na <i>S. pneumoniae</i>
Respiratorni fluorokinoloni	Učinak na rezistentni <i>S. pneumoniae</i> Učinkovitost na BL+ Atipični uzročnici	Ne primjenjuju se u djece i trudnica

Legenda:

BL+ = bakterije koje luče beta-laktamaze

Eritromicin se danas vrlo rijetko upotrebljava u liječenju respiratornih infekcija jer su ga potisnuli novi makrolidi (azitromicin, klaritromicin) sa svojim boljim farmakokinetičkim osobinama i širim spektrom djelovanja te boljom podnošljivošću i jednostavnošću primjene (1, 8). Usto, azitromicin (Sumamed®, PLIVA) odlikuje se i vrlo kratkim i jednostavnim doziranjem (jedna dnevna doza tijekom tri dana). Od tetraciklina danas se upotrebljava isključivo doksiciklin (Hiramicin®, PLIVA). Moksifloksacin je jedini respiratorni kinolon koji se upotrebljava u Hrvatskoj, za sada samo u peroralnom obliku. Tetraciklini i kinoloni ne ordiniraju se djeci i trudnicama. Sve ove praktične napomene treba imati u vidu pri propisivanju antibiotika i izradi nacionalnih smjernica (3, 4, 8).

Temeljne postavke algoritama

Zbog brojnih teškoća s etiološkom dijagnostikom pneumonija, svi poznati algoritmi za liječenje pneumonija 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 (5, 6).

Tako se bolesnici sa pneumonijom iz opće populacije razvrstavaju na mlađe i starije od 60 ili 65 godina, na one s pridruženim kroničnim bolestima (kronična opstruktivna plućna bolest - KOPB, srčana dekompenzacija, zloćudne bolesti, dijabetes, kronične bolesti jetre i bubrega) i one bez njih. Na osnovi težine bolesti određuje se mjesto i način liječenja bolesnika - ambulantno, na bolničkom odjelu ili u jedinici intenzivne skrbi. Bolesnici se razlikuju i prema mjestu boravka, jer štićenici gerijatrijskih ustanova i bolesnici iz umirovljeničkih domova imaju poseban rizik za stjecanje neuobičajenih i rezistentnih uzročnika. Takav rizik imaju i bolesnici koji su bili hospitalizirani ili su često liječeni antibioticima u nekoliko prethodnih mjeseci (1, 7, 13-18). U nas je uobičajeno, vrlo korisno i racionalno razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične, na osnovi kliničkih simptoma, auskultacijskog nalaza pluća, rendgenske slike pluća, osnovnih laboratorijskih nalaza (broj leukocita, sedimentacija, CRP) te epidemiološke anamneze (3, 4, 8).

Danas je općeprihvaćen stav da u inicijalnom empirijskom liječenju pneumonija treba primijeniti antibiotik koji dobro djeluje na *S. pneumoniae* i na atipične uzročnike. Zato se za ambulantno liječenje preporučuju makrolidi, doksiciklin i respiratorni fluorokinoloni, a za hospitalizirane bolesnike betalaktamski antibiotici u kombinaciji s makrolidom ili fluorokinolonski antibiotik s dobrim djelovanjem na *S. pneumoniae* (1, 14-16, 19).

Anglosaksonski algoritmi (nekoliko američkih, kanadski) zasnivaju se na razvrstavanju bolesnika prema težini bolesti (PORT score) i mjestu, odnosno načinu liječenja. Ambulantni bolesnici liječe se peroralnom

primjenom makrolida, tetraciklina i respiratornih fluorokinolona. Za hospitalizirane bolesnike preporučuje se parenteralna primjena cefalosporinskih antibiotika (uglavnom iz 3. generacije) u kombinaciji s makrolidima, odnosno monoterapija respiratornim kinolonima (levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin). Bolesnici u jedinici intenzivne skrbi liječe se betalaktamskim antibioticima (cefalosporin iz 3. generacije) ili betalaktamskim antibiotikom s inhibitorom beta-laktamaza u kombinaciji s makrolidima ili kinolonima (tablica 7) (1, 7, 9, 14-16).

Tablica 7. Načela anglosaksonskih algoritama za liječenje pneumonija iz opće populacije

Ambulantno liječenje	Bolnički odjel	Intenzivna skrb
makrolidni antibiotik ¹	3. generacija cefalosporina	3. generacija cefalosporina
ili	+	ili
respiratorni fluorokinolon ²	makrolidni antibiotik	betalaktam s inhibitorom beta-laktamaza
	ili	+
	respiratorni fluorokinolon	makrolidni antibiotik
		ili
		respiratorni fluorokinolon

¹Azitromicin, klaritromicin

²Levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin

Posebno liječenje preporučuje se pri sumnji na upalu pluća koju uzrokuje *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidim, ciprofloksacin, aminoglikozidi, imipenem), odnosno pri sumnji na aspiracijsku pneumoniju (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, klindamicin, metronidazol) (14-16).

Nekoliko komparativnih kliničkih istraživanja, a i retrogradno učinjene analize pokazale su da je u bolničkom liječenju pneumonija kombinacija betalaktamskih antibiotika s makrolidima bila uspješnija u smanjenju mortaliteta i skraćivanju hospitalizacije u odnosu na bolesnike koji nisu dobivali makrolide (20, 21). Povrh toga, dokazana je superiornost ove kombinacije i pri liječenju pneumokoknih bakterijskih pneumonija (22). Osim učinka na atipične uzročnike i sinergističkog djelovanja pri dvojnim infekcijama, makrolidima se pripisuje i antiinflamatorni i imunomodulacijski učinak u procesu upale.

Osobitosti i specifičnosti hrvatskog algoritma

Ovdje valja još jedanput istaknuti da su kriteriji za hospitalizaciju bolesnika vrlo različiti u različitim zem-

ljama, a u nas su u odnosu na razvijene zemlje mnogo blaži, pa se u nas ne mogu primijeniti anglosaksonski kriteriji razvrstavanja i primjene antibiotika prema mjestu liječenja bolesnika. Naše smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije, zbog učinkovite i racionalne primjene antibiotika, treba temeljiti na potrebi i mogućnosti kliničkog razvrstavanja pneumonija na bakterijske i atipične, bez obzira na to liječe li se bolesnici ambulantno ili u bolnici. Dakle, preporuke za izbor antibiotika u ambulantnom i bolničkom liječenju nisu različite, dapače vrlo su slične (3, 4, 8).

Prema tome, budući da se u nas svi teži bolesnici sa pneumonijom hospitaliziraju, u ambulantnom liječenju gotovo nikada ne treba primjenjivati kombinaciju betalaktamskih antibiotika s makrolidima. Pri nemogućnosti kliničkog razvrstavanja pneumonija na bakterijske i atipične i pri neuspjehu liječenja betalaktamskim antibioticima, prednost uvijek treba dati makrolidima (Sumamed®, PLIVA), a kod teških oblika pneumonije ordinirati fluorokinolonski antibiotik (moksifloksacin). Isto tako, hospitalizirane bolesnike s blažim i srednje teškim oblikom bolesti ne treba uvijek liječiti kombinacijom antibiotika, nego bakterijske pneumonije samo betalaktamskim antibiotikom, a atipične makrolidima ili doksiciklinom. Nemogućnost kliničkog razvrstavanja rješava se primjenom makrolida ili moksifloksacina, ako se bolesnici mogu liječiti peroralno (za sada u nas nema parenteralnog oblika), a u težih bolesnika i u onih koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi dopustiva je kombinacija betalaktamskog antibiotika s makrolidom, odnosno kinolonom (3, 8).

Respektirajući brojne čimbenike koji utječu na zbrinjavanje pneumonija u nas i polazeći od zatečenog stanja, uključujući već tradicionalno kliničko razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične, učinkovito i racionalno liječenje pneumonija treba propisati na nacionalnoj razini vlastitim postupnikom. U načelu, bolesnici mlađi od 65 godina, bez kroničnih poticajnih bolesti mogu se liječiti ambulantno, peroralnom primjenom betalaktamskih antibiotika (amoksicilin – Amoxil®; amoksicilin s klavulanskom kiselinom – Klavocin®; 2. generacija cefalosporina – Novocef®) ako imaju kliničku dijagnozu bakterijske pneumonije, a novim makrolidima (azitromicin – Sumamed®; klaritromicin) ako je riječ o atipičnoj pneumoniji. Alternativa može biti doksiciklin – Hiramycin® (osobito pri sumnji na Q-groznicu) i moksifloksacin (4, 8).

Respiratorni fluorokinolon valja primijeniti kod klinički težih oblika bolesti, u bolesnika s težim poticajnim stanjima (srčana dekompenzacija, teži oblici KOPB-a), u onih s prethodnim neuspjehom liječenja, u bolesnika koji često primaju antibiotike i koji su bili hospitalizirani, u bolesnika s boravkom u gerijatrijskim ustanovama i umirovljeničkim domovima, odnosno ako se očekuje rezistencija bakterija te kod alergije na betalaktamske antibiotike i makrolide i pri nemogućnosti kliničkog razvrstavanja bakterijskih i atipičnih pneumonija (3).

Bolesnike starije od 65 godina i mlađe s poticajnim

stanjima, u pravilu, treba hospitalizirati, a najčešće zahtijevaju parenteralnu primjenu antibiotika (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, 2. ili 3. generacija cefalosporina), odnosno makrolidni antibiotik ili moksifloksacin ako se mogu liječiti peroralno. Ako postoji dovoljno dokaza da se radi o pneumoniji uzrokovanoj pneumokokom, još uvijek je (unatoč rezistentnim sojevima) najbolje provesti liječenje penicilinom. U starijih bolesnika s kroničnim bolestima, u onih s težom kliničkom slikom i pri sumnji na legionarsku bolest, uz betalaktamski preporučljivo je ordinirati i makrolidni antibiotik (parenteralni oblik azitromicina). U većine bolesnika moguć je prijelaz s parenteralnog na peroralni oblik primjene lijeka (*switch therapy*) kada se stanje bolesnika stabilizira (najčešće 48 do 72 sata nakon početka liječenja) (3, 4, 8).

Bolesnike koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi treba liječiti intravenskom primjenom betalaktamskog antibiotika (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ceftriakson), u pravilu, u kombinaciji s makrolidnim antibiotikom (azitromicin) ili kinolonom (ciprofloksacin, moksifloksacin). Novi fluorokinoloni s dobrim djelovanjem na *S. pneumoniae* (moksifloksacin, kada bude u nas dostupan u intravenskom obliku) mogu biti alternativni monoterapijski izbor u empirijskom liječenju svih navedenih skupina bolesnika (3, 4, 8). Cjelovite smjernice za liječenje odraslih bolesnika sa pneumonijom iz opće populacije u nas prikazuje tablica 8.

Trajanje liječenja i način primjene antibiotika

Osim teškoća pri izboru antibiotika, u liječenju pneumonija nije točno određena duljina primjene antibiotika. U svakodnevnom praktičnom radu postoje velike razlike u različitim zemljama, regijama i bolnicama, uvelike se razlikuju i preporuke stručnih društava te preporuke u standardnim udžbenicima. U udžbenicima su vrlo kratke informacije o ovom problemu, a najčešće posve izostaju (1, 8). U svakodnevnoj je praksi slična situacija i s danas općeprihvaćenim stavom da se parenteralno liječenje može bez rizika zamijeniti peroralnim oblikom istog ili sličnog antibiotika (*switch therapy*), kada se steknu uvjeti za to.

Načelno, bakterijske pneumonije bez komplikacija treba liječiti betalaktamskim antibioticima 10 dana, s tendencijom skraćivanja na 7 do 8 dana, a atipične i do 14 dana, odnosno legionarsku bolest do 3 tjedna (američki, kanadski i neki europski algoritmi) (1, 13-18, 23). Naše iskustvo pokazuje da je dovoljno 10-dnevno liječenje atipičnih pneumonija, odnosno azitromicinom samo tri dana, uključujući i legionarsku bolest (3, 4, 8, 24). Bolesnici s komplikacijama pneumonije (pleuralni izljev, empijem, bakteriemija), stariji bolesnici s kroničnim bolestima i oštećenom imunošću te opsežnim pneumoničnim infiltratima zahtijevaju dulje liječenje (1).

Tablica 8. Prijedlog hrvatskih smjernica za liječenje pneumonija u odraslih

Klinički sindrom ¹	Antibiotik: doza i trajanje liječenja
A. BAKTERIJSKA PNEUMONIJA - mladi od 65 godina, bez kroničnih bolesti - stariji od 65 godina i mladi s kroničnim bolestima	Penicilin G ² , 4x1,000.000 i.j. iv./10 dana ili Prokain-penicilin ³ , 1x1,600.000 i.j. im./10 dana Ko-amoksicilin ⁴ , 3x1,2 g iv./10 dana ili Cefuroksim ⁵ , 3x1,5 g iv./10 dana ili Ceftriakson ⁶ , 1x2 g iv./10 dana
B. ATIPIČNA PNEUMONIJA	Azitromicin, 1x500 mg po./3 dana ili Klaritromicin, 2x500 mg po./10 dana ili Doksiciklin ⁷ , 2x100 mg po./10 dana
C. TEŠKA PNEUMONIJA - liječenje u jedinici intenzivne skrbi ili na odjelu s primjenom kisika	Ko-amoksicilin, 3x1,2 g iv./10 dana ili Ceftriakson, 1x2,0 g iv./10 dana + (kombinacija) Azitromicin ⁸ , 1x500 mg iv./2-5 dana Ciprofloksacin, 2x400 mg iv./10 dana

iv. = intravenski; po. = peroralno, im. = intramuskularno; i.j. = internacionalne jedinice; ko-amoksicilin = amoksicilin s klavulanskom kiselinom

¹Moksifloksacin (1x400 mg po.) u ovim stanjima - bakterijska rezistencija, neuspjeh liječenja, teže kronične bolesti, nemogućnost klasifikacije, alergija na betalaktamske antibiotike i makrolide

²Nakon normalizacije temperature prijelaz na prokain-penicilin (1x1,600.000 i.j. im.) ili po. primjenu amoksicilina (3x500 mg) ili ko-amoksicilina (2x1 g)

³Nakon normalizacije temperature prijelaz na po. primjenu amoksicilina (3x500 mg) ili ko-amoksicilina (2x1 g). Bolesnici s blažim oblikom bolesti mogu se od početka liječiti po. primjenom amoksicilina ili ko-amoksicilina

⁴Nakon normalizacije temperature prijelaz na po. primjenu ko-amoksicilina (2x1 g)

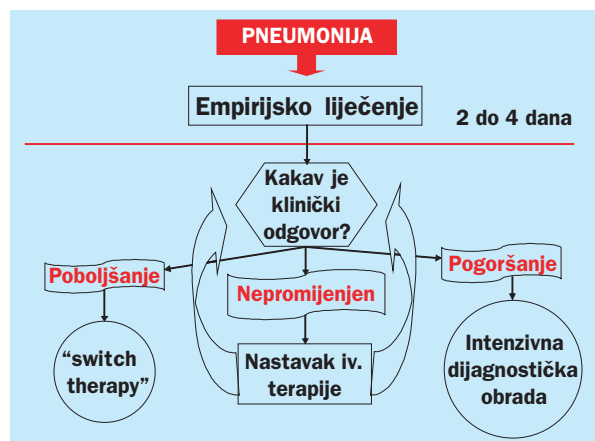
⁵Nakon normalizacije temperature prijelaz na po. primjenu cefuroksim aksetila (2x500 mg)

⁶Nakon normalizacije temperature prijelaz na po. primjenu cefiksima (1x400 mg)

⁷Antibiotik izbora u liječenju Q-groznice

⁸Nakon normalizacije temperature nastaviti liječenje po. oblikom (1x500 mg, 3 dana)

Neobično je važno što prije započeti liječenje nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije, jer se u hospitaliziranih bolesnika pokazalo da je to jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika. Inicijalno liječenje pneumonije treba započeti unutar četiri sata nakon prijma bolesnika u bolnicu (1, 14-16, 25).



Slika 2. Postupak i praćenje liječenja u hospitaliziranih bolesnika sa pneumonijom

Danas je uobičajena preporuka da se liječenje pneumonije započinje u bolnici parenteralnom primjenom antibiotika, a nakon stabilizacije stanja bolesnika (normalizacija temperature, stabilni vitalni parametri - stanje svijesti, respiracija, tlak i puls, normalizacija broja leukocita i nepostojanje zapreka u probavnom sustavu) prelazi se na peroralnu primjenu antibiotika (1, 14-17, 23, 26, 27). Većina hospitaliziranih bolesnika stječe ove kriterije 48 do 72 sata nakon početka liječenja (slika 2). Ovakav postupak liječenja ("switch therapy") omogućuje skraćivanje hospitalizacije i smanjenje troškova liječenja te druge pogodnosti (tablica 9).

Tablica 9. Višestruke prednosti postupka "switch therapy" u liječenju pneumonija

1. Skraćivanje hospitalizacije
2. Izbjegavanje neželjenih događaja (bolničke infekcije, tromboflebitis)
3. Smanjenje cijene (peroralni antibiotici jeftiniji su od parenteralnih)
4. Udobnost bolesnika
5. Ušteda rada medicinskog osoblja

Literatura

1. DONOWITZ GR, MANDELL GL. Acute pneumonia. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., ur. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. izd. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 819-45.
2. TICE AD. Community-acquired pneumonia: Recent insights into an old disease. *Infect Med* 2003; 20:352-6.
3. KUZMAN I. Liječenje akutnih respiratornih infekcija u svakodnevnoj praksi. *Glasnik br. 13*. Zagreb: Pliva učilište. 2005.
4. KUZMANI. Akutne respiratorne infekcije - dijagnostički i terapijski algoritmi. *Glasnik br. 8*. Zagreb: Pliva učilište. 2002.
5. WOODHEAD MA. Community-acquired pneumonia guidelines an international comparison: A view from Europe. *Chest* 1998; 113:183-7.
6. RHEW DC. Overview of recent guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *J Clin Out Man* 2002; 9:381-9.
7. 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.
8. KUZMAN I. Liječenje. U: Kuzman I. (ur.) *Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 113-28.
9. HEFFELFINGER JD, DOWELL SF, JORGENSEN JH i sur. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
10. TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. godini Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2005.
11. MANDELL LA. Relationship of penicillin resistance to mortality in pneumococcal pneumonia. *Curr Infect Dis Resp* 2001; 3:9-12.
12. BROWN RB, IANNINI P, GROSS P, KUNKEL M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123:1503-11.
13. BARTLETT JG, DOWELL SF, MANDELL LA, FILE TM, MUSHER DM, FINE MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
14. MANDEL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, MUSHER DM, WHITNEY C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
15. American Thoracic Society. 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.
16. MANDELL LA, MARRIE TJ, GROSSMAN RF, CHOW AW, HYLAND RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
17. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2001; 56(Suppl 4):1-64.
18. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998; 11:986-91.
19. MARRIE TJ, PEELING RW, FINE MJ i sur. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101:508-15.
20. WATERER GW, SOMES GW, WUNDERINK RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-42.
21. STAHL JE, BARZA M, DesJARDIN J i sur. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2576-80.
22. MARTINEZ JA, HORCAJADA JP, ALMELA M i sur. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389-95.
23. CASSIERE HA, FEIN AM. Duration and route of antibiotic therapy in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Switch and step-down therapy. *Semin Resp Infect* 1998; 13:36-42.
24. SCHÖNWALD S, KUZMAN I, OREŠKOVIĆ K i sur. Azithromycin: Single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome – A randomized study. *Infection* 1999; 27:198-202.
25. BATTLEMAN DS, CALLAHAN M, THALER HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
26. BALL P, BAQUERO F, CARS O i sur. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:31-40.
27. RAMIREZ JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:219-23.