

Liječenje infekcija donjih dišnih putova

The Treatment of the Lower Respiratory Tract Infections

Dina Vukičević-Baudoin

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

Sažetak Akutne infekcije donjih dišnih putova javljaju se kao tri osnovna klinička entiteta: akutni bronhitis, egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP) i pneumonije. U radu su prikazani načini liječenja tih entiteta, s naglaskom na pneumonijama. Obradene su upale pluća u ambulantnoj praksi u zdravih te u bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti. Unutar te vrste upala pluća izdvaja se i aspiracijska pneumonija. Potom su opisane pneumonije koje su se razvile u vrijeme hospitalizacije, razvrstane prema uzročniku, trajanju liječenja i nastanku možebitnih komplikacija.

Ključne riječi: akutne infekcije donjih dišnih putova, pneumonije u ambulantnoj praksi i bolnici, uzročnici, liječenje

Summary Acute infections of the lower respiratory tract appear as three main clinical entities: acute bronchitis, exacerbation of chronic obstructive lung disease (COLD) and pneumonia. In the paper are presented treatment procedures of these entities, with the accent on pneumonias. Pneumonias in otherwise healthy subjects and in patients with chronic diseases are investigated. Within these types of pneumonia is included aspirational pneumonia as well. Further are described pneumonias that develop during hospitalization, classified according to carrier, duration of treatment and the occurrence of potential complications.

Key words: acute infections of the lower respiratory tract, pneumonias in outpatient practice and hospital, carriers, treatment

Akutne infekcije donjih dišnih putova obuhvaćaju tri osnovna entiteta:

1. akutni bronhitis
2. egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP)
3. pneumonija

Liječenje akutnog bronhitisa

Akutni bronhitis je upala sluznice traheobronhalnog stabla. Najčešći su uzročnici respiratorni virusi - rinovirusi i koronavirusi, virusi influence i adenovirusi, a u djece i respiratorni sincicijski virus te virusi parainfluence (1).

Vrlo malen postotak uzrokovan je nevirusnim uzročnicima - *Mycoplasma pneumoniae* u djece i mladih bolesnika te *Chlamydia pneumoniae* u svim dobnim skupinama (2).

Antibiotska terapija, stoga, nije indicirana. Gnojni iskašljaj u sklopu akutnog bronhitisa nije indikacija za antibiotike (3).

Liječenje egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP)

Akutna egzacerbacija KOBP-a definira se pojavom simptoma akutne infekcije, obilna gnojnog iskašljaja i pogoršanjem dispneje kod bolesnika s KOBP-om. Dišni putovi takvih bolesnika kolonizirani su bakterijama i u mirnim fazama bolesti. U iskašljaju se najčešće nađu *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* te *Moraxella catarrhalis* (4).

Virusi su, međutim, vrlo česti uzročnici akutnih infekcija u KOBP-u; s njima se povezuje čak 25-50% slučajeva akutnih egzacerbacija (5), a u posljednje vrijeme češće se nalazi i *Chlamydia pneumoniae* (5). Korist antibiotske terapije kod akutne egzacerbacije KOBP-a smatra se dokazanom (6, 7).

Izbor lijeka ovisi o poznavanju lokalne rezistencije klica. U svijetu, u pojedinim zemljama, rezistencija na penicilin doseže i do 40% sojeva *Streptococcus pneumoniae* (npr. Mađarska, Španjolska) (8). U Hrvatskoj se prema podacima nekoliko laboratorija visoka rezistencija kreće

oko 30% dok je daleko češća umjerena 13%, a stvarna je čak manja od 1%. Rezistencija *Haemophilus influenzae* na amoksisilin kreće se od 30 do 45% (9); u Hrvatskoj je do 30% (10). Čak 90% sojeva *Moraxellae catarrhalis* proizvodi beta-laktamazu, pa su tako amoksisilin-rezistentni.

S obzirom na to da je najčešći uzročnik egzacerbacije *Streptococcus pneumoniae*, da je rezistencija na peniciline relativno niska, farmakokinetičke osobine povoljne, kao i cijena, te da lijek postiže dovoljnu minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) za umjereno, pa i znatno rezistentne sojeve, preporuča se u terapiji akutne egzacerbacije KOBP-a amoksisilin (Amoxil, PLIVA) (10).

Glede rezistencije bakterija *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* može se primijeniti azitromicin (Sumamed, PLIVA) te amoksisilin s klavulanskom kiselinom (Klavocin, PLIVA), koji djeluju na sva tri uzročnika, ali su i znatno skuplji. Treba napomenuti da su u terapiji i prevenciji bolesti izuzetno važne i druge mjere kao prekid pušenja te pneumokokna vakcina i cijepljenje protiv gripe svakog bolesnika s KOBP-om (tablica 1).

Pneumonija

Pneumonija je akutna upala plućnog parenhima. Relativno je česta bolest; u SAD-u je incidencija od 1 do 1,5% (11), a u Hrvatskoj se godišnje registrira upala pluća u oko 60 000 bolesnih. U praksi to znači da od pneumonije u prosjeku tijekom života svaki čovjek oboli najmanje jedanput, što dijagnostiku i liječenje upale pluća čini čestim problemom liječničke prakse.

Kako se radi o akutnoj, potencijalno teškoj bolesti, odluke o terapiji donose se odmah nakon postavljanja kliničke dijagnoze, bez sigurne etiološke dijagnoze, pa je potrebno dobro poznavati empirijsku terapiju pneumonija.

Mikroorganizmi dopiru do pluća na nekoliko načina, a najvažniji su inhalacijom infektivnih čestica iz okoline te još češće aspiracijom sekreta iz usta i nazofarinksa. Normalna flora gornjih respiratornih putova je mješavina aerobnih bakterija (*Streptococcus species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species* i dr.) i anaerobnih bakterija lokaliziranih u gingivi.

Tablica 1. Doze i trajanje terapije akutne egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća

Lijek i trajanje terapije	Doza
amoksisilin (Amoxil, PLIVA) 7 dana	3 X 500 mg (20-50 mg/kg/dan)
amoksisilin + klavulanska kiselina (Klavocin, PLIVA) 7 dana	3 X 625 mg
azitromicin (Sumamed, PLIVA) 3 dana	1 X 500 mg

Plućne infekcije mogu uslijediti zbog novog, virulentnog soja u nazofarinksu ili neobično velikog inokuluma u plućima.

Normalna simbioza s bakterijama koje koloniziraju gornje dišne putove može biti poremećena brojnim stanjima domaćina. Pušenje i kronični bronhitis omogućuju kolonizaciju *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i drugim gram-negativnim bakterijama. Alkoholizam, šećerna bolest, zatajenje bubrega i prethodna upotreba antibiotika omogućuju prisutnost gram-negativnih bakterija. Hospitalizacija, postupci visoke medicinske tehnologije i terapije, kirurški zahvati i imunosupresivni lijekovi omogućuju brzu kolonizaciju potencijalno patogenim i rezistentnim mikroorganizmima. Bolničke pneumonije razvijaju se u zamjetnom broju takvih bolesnika, čak i do 25% (12).

Kako se uzročnici upale pluća znatno razlikuju u ambulantnim, izvanbolničkim i bolničkim uvjetima te kod raznih populacija bolesnika, tako se razlikuju i preporuke za empirijsku terapiju.

Ambulantna pneumonija u prethodno zdravih pacijenata

Ambulantne upale pluća (u angloameričkoj literaturi "community-acquired pneumonias") najčešće uzrokuju *Streptococcus pneumoniae* - u općoj populaciji 70-80% pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae* - 15%, *Chlamydia pneumoniae* - 10% te virusi, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* (4).

Posljednjih godina, međutim, raste broj pneumonija uzrokovanih *Mycoplasma pneumoniae* pa se postotak ambulantno liječenih bolesnika s navedenim uzročnikom povećava i do 37% (13). U Klinici za infektivne bolesti "Fran Mihaljević" od hospitaliziranih bolesnika s ambulantno dobivenim pneumonijama od 1989. do 1992. god. postotak upala pluća uzrokovanih *Mycoplasma pneumoniae* kretao se od 21,2 do 39,5% (14).

Etiologija se djelomično razlikuje i po dobi. Tako je kod djece od 5. do 9. te od 10 do 14 godina i mladih odraslih bolesnika do 35 godina u 30-60% slučajeva uzročnik *Mycoplasma pneumoniae*, a u ostalih prethodno zdravih pacijenata s upalom pluća u sličnom postotku uzročnik je *Streptococcus pneumoniae*. Iznad 70 godine *Mycoplasma pneumoniae* je znatno rjeđi uzročnik, tek oko 2%.

Pri razmišljanju o terapiji treba uzeti u obzir i kliničku sliku. **Tipična, piogena bakterijska pneumonija** počinje naglo zimicom, tresavicom, visokom temperaturom, kašljem i, često, pleuralnom boli. **Atipična pneumonija** počinje prodromalnim simptomima, kao opća slabost, glavobolja, mišićni bolovi s postupnim porastom temperature, uglavnom bez boli. Simptomi se mogu preklapati, pa se definitivna dijagnoza postavlja laboratorijski, radiološki i mikrobiološki. Terapiju, međutim, moramo početi odmah.

Ambulantne pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata liječe se, na osnovi pretpostavljenog patogena,

penicilinom G ili peroralno amoksicilinom. Usprkos srednjoj rezistenciji *Streptococcus pneumoniae* u Hrvatskoj od oko 13% i penicilin G i amoksicilin (Amoxil, PLIVA) u standardnim dozama postižu dostatne minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za liječenje umjereno, pa i znatno rezistentnih sojeva.

Pneumokoki s MIK-om za penicilin iznad 4 mg/L izuzetno su rijetki. Kliničke studije s usporedbom penicilinske terapije u pneumonijama uzrokovanim na penicilin osjetljivim i na penicilin rezistentnim (PRP) sojevima ni kod djece (15) ni kod odraslih (16) nisu pokazale razliku u izlječenju kod trenutnih razina penicilinske rezistencije.

Doza za odrasle bolesnike je 500-1000 mg svakih 8 sati za amoksicilin i 2-4 milijuna i. j. svaka 4 sata za penicilin G, a za djecu amoksicilin 40-50 mg/kg svakih 8 sati, penicilin G 50000 i. j. svakih 6 sati.

Kod alergije na penicilin primjenjuje se eritromicin 500 mg četiri puta na dan, s tim da za eritromicin postoji više izvješća o neuspješnosti terapije kod pneumonija uzrokovanih rezistentnim klicama (17). Kod djece je doza eritromicina 10 mg/kg peroralno, četiri puta na dan.

Terapija pneumokokne pneumonije standardno traje 3-5 dana nakon pada temperature na normalu (tablica 2).

U slučaju kliničke slike koja govori za **atipičnu pneumoniju**, mlade odrasle i dječje dobi uz eventualno pozitivnu epidemiološku anamnezu treba dati azitromicin (Sumamed, PLIVA) 500 mg jednom na dan tijekom 3 dana, a djeci 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana. Kod odraslih bolesnika može se dati i doksiciklin (Hiramicin, PLIVA) 2 X 100 mg, koji je, međutim, potrebno davati čak 14 i više dana.

U ranoj dječjoj dobi, od 4 mjeseca do 3-4 godine, u etiologiji treba razmišljati i o *Haemophilus influenzae*, jer je u toj dobi nešto češći nego kod odraslih, ali u novije vrijeme broj infekcija tom bakterijom pada te uzrokuje svega 2% dječjih pneumonija. Liječi se, uglavnom, cefalosporinima druge, eventualno treće, generacije - ceftriaksonom zbog povoljne jednokratne primjene s manjom traumatizacijom djeteta. Na *Haemophilus influenzae* djeluje i azitromicin.

Kad se radi o nejasnoj kliničkoj slici, može se uz amoksicilin dodati azitromicin, čime smo obuhvatili sva 4 najčešća uzročnika. Azitromicin, sâm izliječit će i većinu klasičnih pneumokoknih pneumonija, ali zbog niske serumske koncentracije nije idealan lijek za navedenu pneumoniju, zbog čestih bakteriemija kod takvih bolesnika (25-50%).

Velik dio pneumonija kod izvanbolničke, prethodno zdrave populacije može se liječiti ambulantno, pogotovo ako se radi o atipičnoj pneumoniji koja se rijetko komplicira i bez dodatnih dijagnostičkih postupaka.

Kod dijela bolesnika pneumonija se, nažalost, komplicira, pa ih je potrebno hospitalizirati. Prepoznati ih možemo služeći se rizičnim faktorima donesenim u preporukama Američkoga torakalnog društva za postupke u ambulantnim pneumonijama (18). Od niza rizičnih čimbenika donosimo jedan dio koji se odnosi na prethodno

Tablica 2. Doze i trajanje terapije ambulantne pneumonije (u prethodno zdravih)

Lijek	Doza	Trajanje terapije
penicilin G		
<i>odrasli</i>	2-4 milijuna i. j.	svakih 4-6 sati
<i>djeca</i>	50000 i. j./kg/dan podijeljeno u 4 doze	3-5 dana nakon pada temperature na normalu
amoksicilin (Amoxil, PLIVA)		
<i>odrasli</i>	500-1000 mg	svakih 8 sati
<i>djeca</i>	50 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze	3-5 dana nakon pada temperature na normalu
eritromicin		
<i>odrasli</i>	500 mg	svakih 6 sati
<i>djeca</i>	30-40 mg/kg/dan podijeljeno u 3-4 doze	3-5 dana nakon pada temperature na normalu
azitromicin (Sumamed, PLIVA)		
<i>odrasli</i>	500 mg	svaka 24 sata
<i>djeca</i>	10 mg/kg/dan u 1 dozi	tijekom 3 dana

zdrave pacijente, prilagođen našim mogućnostima ambulantne dijagnostike, a to su:

1. dob iznad 65 godina,
2. hospitalizacija u prethodnih 12 mjeseci,
3. promijenjeno stanje svijesti (dezorijentiranost, konfuznost),
4. hipotermija,
5. frekvencija disanja iznad 30/min i
6. krvni tlak ispod 90/60 mmHg.

Većinom se komplicira klasična bakterijska pneumonija, vrlo rijetko *Mycoplasma pneumoniae* izazvana atipična pneumonija, a teži klinički tijek može imati i upala pluća izazvana *Legionella pneumophila*, kada se uz terapiju azitromicinom, koji će izliječiti sam većinu takvih bolesnika, u terapiju dodaje i rifampicin (Rimactan, PLIVA).

Ako nakon 48-72 sata nema pozitivnoga kliničkog odgovora, bolesnik se najčešće hospitalizira, te se primijeni cefalosporin treće generacije i makrolid (azitromicin) ili kinolon, koji će pokriti širi spektar uzročnika, pa i većinu visoko rezistentnih pneumokoka i atipične patogene.

Ambulantne pneumonije kod prethodno bolesnih pacijenata

Kod ambulantnih pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti, kao što su KOBP, alkoholizam, dijabetes,

kronično bubrežno zatajenje, srčana dekompenzacija, kronična bolest jetre, imunosupresivna terapija i dr., uzročnici upala pluća donekle se razlikuju. I dalje je najčešći uzročnik *Streptococcus pneumoniae* (20-60%), ali su češći i drugi patogeni - *Haemophilus influenzae* (3-10%), *Moraxella catarrhalis* (1-3%), *Mycoplasma pneumoniae* (2-30%) te koliformne bakterije (3-10%) (4).

Empirijska antibiotska terapija mora obuhvatiti širi spektar te se preporučaju cefalosporin druge generacije, cefuroksim (Ketocef, PLIVA), zajedno s azitromicinom u standardnim dozama (10).

Američko torakalno društvo, osim cefalosporina druge generacije, kao alternativnu terapiju navodi sulfametoksazol s trimetoprimom (Sinersul, PLIVA), što je jeftina terapija, ili pak beta-laktamski antibiotik s inhibitorom beta-laktamaze (npr. amoksicilin-klavulanska kiselina) (Klavocin, PLIVA) s makrolidom ili bez njega, što je skupa terapija (18).

Kako se pneumonije kod takvih pacijenata i češće kompliciraju, dio bolesnika zahtijeva hospitalizaciju i mikrobiološke i ostale analize u pokušaju točnog otkrivanja uzročnika (tablica 3).

Tablica 3. Doze i trajanje terapije ambulantne pneumonije (u prethodno bolesnih)

Lijek	Doza	Trajanje terapije
cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA)		
odrasli	500 mg	svakih 12 sati kroz 10 dana
djeca	20-30 mg/kg/dan	podijeljeno u 2 doze
azitromicin (Sumamed, PLIVA)		
odrasli	500 mg	svaka 24 sata kroz 3 dana
djeca	10 mg/kg/dan	u 1 dozi

Aspiracijska pneumonija

Kao posebni entitet unutar ove vrste upala pluća može se izdvojiti aspiracijska pneumonija. Javlja se češće kod alkoholičara, bolesnika s neurološkim bolestima koje dovode do smetnji gutanja ili poremećuju refleks kašlja, promjena stanja svijesti ili bolesti koje mijenjaju ezofagealnu peristaltiku. Uzročnici su oralne, anaerobne bakterije pa je lijek izbora penicilin G 8-12 milijuna i. j. na dan, podijeljeno u 6 doza; eventualno amoksicilin-klavulanska kiselina (koja će djelovati i na gram-negativne aerobne uzročnike), a za bolesnike alergične na penicilin klindamicin (tablica 4).

Tablica 4. Doze i trajanje terapije aspiracijske pneumonije

Lijek	Doza	Trajanje terapije
Penicilin G		
odrasli	1,5-2 mil. i. j.	svaka 4 sata tijekom 10 dana
djeca	33000 i. j./kg/dan	podijeljeno u 4 doze
amoksicilin - klavulanska kiselina (Klavocin, PLIVA)		
odrasli	- 625 mg p.o. - 1,2 g i. v.	svakih 8 sati svakih 8 sati tijekom 10 dana
djeca	50 mg amoksicilina/kg/dan	podijeljeno u 3 doze
klindamicin		
odrasli	-300 mg p. o. - 600 mg i. v.	svakih 6 sati svakih 8 sati tijekom 10 dana
djeca	-20-30 mg/kg/dan p. o. -25-40 mg/kg/dan i. v.	podijeljeno u 3 doze podijeljeno u 3 doze

Bolnička pneumonija

Kao bolnička upala pluća definira se pneumonija nastala barem 72 sata nakon hospitalizacije.

Pneumonija je česta komplikacija hospitaliziranih bolesnika, s 18% svih infekcija (19) na drugom je mjestu među bolničkim zarazama, odmah iza urinarnih, ali je na prvom mjestu po smrtnosti koja iznosi čak do 50% (20). Tako visoka smrtnost uvjetovana je s jedne strane bolesnicima koji mahom boluju od nekoliko kroničnih bolesti, imunosno su često kompromitirani i podvrgnuti brojnim agresivnim dijagnostičkim i terapijskim zahvatima, uključivši primjenu kombinacija antibiotika široka spektra.

Spektar uzročnika hospitalnih pneumonija potpuno se razlikuje od onog u općoj populaciji. Najčešći su uzročnici aerobni gram-negativni bacili, koji uzrokuju 60% infekcija, i to *Pseudomonas aeruginosa* 17%, *Enterobacter sp.* 10%, *Klebsiella pneumoniae* 7,4%, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia marcescens* te *Staphylococcus aureus* s 15% infekcija, i to većinom na meticilin rezistentan (MRSA) (21). Nešto rjeđi uzročnik je *Legionella pneumophila*.

Učestalost infekcija pojedinim uzročnicima donekle se razlikuje u pojedinim medicinskim centrima, pa je prilikom odluke o terapiji potrebno poznavati lokalne

Tablica 5. Doze i trajanje terapije stečenih pneumonija

Lijek	Doza	Trajanje terapije
ceftazidim (Mirocef, PLIVA)		
odrasli	2 g iv.	svakih 8 sati tijekom 21 dana i dulje (do 42 dana) ovisno o komplikacijama (apsces)
djeca	150 mg/kg/dan iv.	podijeljeno u 2 doze
imipenem s cilastatinom		
odrasli	500 mg iv.	svakih 6 sati tijekom 21 dana i dulje (do 42 dana) ovisno o komplikacijama (apsces)
djeca	50 mg/kg/dan iv.	podijeljeno u 4 doze
ciprofloksacin		
odrasli	400 mg iv.	svakih 12 sati tijekom 21 dana i dulje (do 42 dana) ovisno o komplikacijama (apsces)
djeca	30 mg/kg/ iv.	(samo kod cistične fibroze) podijeljeno u 2-3 doze

prilike i čestoću pojedinih uzročnika, a i rezistenciju na antibiotike. Nužno je inzistirati na mikrobiološkoj dijagnozi, a za prvu, empirijsku terapiju obično se preporuča cefalosporin treće generacije, i to najčešće ceftazidim (Mirocef, PLIVA) (u dozi od 2 do 3 X 2 g, djeca 30-150

mg/kg/dan u 2-3 doze), zbog djelovanja i na *Pseudomonas*, kao vrlo čestog i visoko smrtonosnog uzročnika ili ciprofloksacin iz istih razloga, a i zbog dobrih farmakokinetičkih osobina - visoka koncentracija u plućima (10). Neki autori preporučuju primjenu imipenema (2 - 4 X 500 mg, djeca iznad 3 mjeseca 50 mg/kg/dan u 4 doze) ili meropenema (3 X 500-1000 mg, djeca 10-20 mg/kg/dan svakih 8 sati), koji djeluju na sve navedene uzročnike, uključujući i multiplo rezistentni *Acinetobacter*, ili pak antipseudomonasni penicilin s aminoglikozidom (4).

Vankomicin se u empirijskoj terapiji ne upotrebljava, zbog mogućeg stvaranja na vankomicin rezistentnog i na metilicilin rezistentnog *Staphylococcus aureus*. Izuzetak su sredine s vrlo učestalim MRSA pneumonijama i bolničke epidemije MRSA infekcija.

Uz adekvatnu terapiju već nastale infekcije, vrlo su važne i mjere sprječavanja bolničkih pneumonija, od kojih navodimo samo dobro dokazane:

1. izbjegavanje nepotrebne upotrebe antibiotika (u "profilaksi" infekcija) (22)
2. temeljito pranje ruku osoblja koje se brine za pacijenta (23)
3. nošenje i promjena rukavica (24)
4. poluspravni položaj bolesnika - uzdignuto uzglavlje (25)
5. ograničenje profilakse stresnog ulkusa na visoko rizične bolesnike (26) (upotrebljavati sukralfat u tu svrhu)
6. redovita i temeljita higijena usne šupljine
7. uporaba enteralne sonde za prehranu bolesnika, da bi se izbjegla prekomjerna distenzija želuca.

U budućnosti će, možda, svoje mjesto u sprječavanju nozokomijalne pneumonije imati i vakcina. U tijeku je procjena djelotvornosti vakcine za infekcije uzrokovane *Pseudomonasom*, *Klebsiellom* i *Staphylococcusom* (27).

Literatura

1. KUZMAN I. Akutni bronhitis U: Kuzman I. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1995: 341-5.
2. BOLDY DAR, SKIDMORE SJ, AYRES JG. Acute bronchitis in the community: Clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamin. *Respir Med* 1990; 84:377-85.
3. GONZALES R, SANDE M. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 1995; 345:665.
4. GILBERT DN, MOELLERING RC, SANDE MA: The Sanford Guide to antimicrobial therapy. Vienna: Antimicrobial therapy Inc., 1998; 26-27.
5. KUZMAN I: Kronični bronhitis i akutna infektivna egzacerbacija U: Kuzman I. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1995: 346-52.
6. SAINT S, BENT S, VITTINGHOFF E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
7. NIEDERMAN MS. Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Resp Infect* 2000; 15 (1): 59-70.
8. APELBAUM PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
9. DOERN GV, BRUEGGEMANN AB, PIERCE G, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 292-7.
10. FRANCETIĆ I, SCHÖNWALD S, BORČIĆ B, BARŠIĆ B: Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija U: Vrhovac B, Reiner Ž. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-Ekon d.d. 2000: 274-5.
11. ROSENBERG HM, VENTURA SJ, MAURER JD, et al. Births and deaths: United States, 1995. Hyattsville, Maryland: US Department of Health and Human services, Public Health Service, CDC, National Center for Health Statistics 1996; 45: (Suppl 2).
12. PEMINGTON E. Hospital-acquired pneumonias. *Semin Resp Infect* 1987; 2:1.
13. BERNTSSON E, LAGERGARD T, STRAUNEGARD O, et al. Etiology of community acquired pneumonia in out patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1986; 5: 446-7.
14. KUZMAN I. Učestalost pneumonija u općoj populaciji U: Kuzman I. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1995: 25.
15. FRIEDLAND IR, KLUGMAN KP. Antibiotic-resistant disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 920-3.
16. PALLARES R, LINARES I, VADILLO M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *New Eng J Med* 1995; 333: 474-80.
17. KLUGMAN KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96.
18. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: Diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
19. EMORI TG, BANERJEE SN, CULVER DH, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. *Am J Med* 1991: Suppl 3B: 289-93.
20. BENTLEY DW, MYLOTTE JM. Epidemiology of respiratory infections in the elderly U: Niedermann MS. *Respiratory infections in the elderly*. New York: Raven Press 1991: 1-23.
21. CRAVEN DE, STEGER KA, BAROT LM, et al. Nosocomial pneumonia: Epidemiology and infection control. *Intensive Care Med* 1992; 18: 510-7.
22. GOLDMAN DA, WEINSTEIN RA, WENZEL OC, i sur. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
23. SIMMONS B, BRYANT B, NEIMAN K, i sur. The role of handwashing in preventing of endemic intensive care unit infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 11: 589-94.
24. HARTSTEIN AI, DENNY MA, MORTHLAND VH, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 405-11.
25. TORRES A, SERRA-BATTLES J, ROS E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-3.
26. COOK DJ, FULLER HD, GUYATT GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Eng J Med* 1994; 330: 377-81.
27. CAMPBELL WN, HENDRIX E, CRYZ S, et al. Immunogenicity of a 24-valent *Klebsiella capsular polysaccharide* vaccine and an 8-valent *Pseudomonas O-polysaccharide conjugate vaccine* administered to victims of acute trauma. *Clin Infect dis* 1996; 23: 179-81.

