

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

Liječenje pneumonija iz opće populacije

Treatment of Community Acquired Pneumonia

Ilija Kuzman¹, Ivan Puljiz¹, Neven Tudorić²

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

²Pulmološki odjel Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB Dubrava

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

Sažetak Etiološka dijagnostika pneumonija izuzetno je teška i komplicirana, pa se smjernice za liječenje temelje na empirijskom izboru antibiotika. 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 preporučuju se novi makrolidi (azitromicin, klaritromicin), doksiciklin ili respiratorni fluorokinoloni, a za hospitalizirane bolesnike beta-laktamski antibiotik, odnosno kombinacija s makrolidom ili monoterapijski fluorokinolonski antibiotik s dobrim učinkom na *S. pneumoniae*. Liječenje težih pneumonija u bolnici se započinje 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, uključujući već tradicionalno kliničko razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične, za učinkovito i racionalno liječenje treba prihvatiti vlastite smjernice na nacionalnoj razini. U načelu, bolesnike mlađe od 65 godina, bez kroničnih poticajnih bolesti, s kliničkom dijagnozom bakterijske pneumonije treba liječiti ambulantno, peroralnom primjenom beta-laktamskih antibiotika (amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom, 2. generacija cefalosporina), a makrolidima ako je riječ o atipičnoj pneumoniji. Respiratorne fluorokinolone treba primijeniti u bolesnika s težim oblikom bolesti, s težim poticajnim stanjima te ako postoji dovoljno podataka o infekciji rezistentnim sojem pneumokoka. Bolesnike starije od 65 godina i mlađe s poticajnim stanjima u pravilu treba hospitalizirati, a najčešće zahtijevaju parenteralnu primjenu antibiotika (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ceftriakson), katkad u kombinaciji s makrolidom. Monoterapijska alternativa jest primjena moksifloksacina. U većine bolesnika moguć je prijelaz s parenteralnog na peroralni oblik primjene lijeka, najčešće 48 do 72 sata nakon početka liječenja. Bolesnike koji zahtijevaju zbrinjavanje u jedinici intenzivne skrbi treba liječiti intravenskom primjenom beta-laktamskog antibiotika (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ceftriakson), u pravilu u kombinaciji s makrolidnim antibiotikom (azitromicin) ili kinolonom (ciprofloksacin, moksifloksacin).

Gljučne riječi: pneumonija, liječenje, smjernice, antibiotici

Summary As etiologic diagnosis of pneumonias is extremely difficult and complicated, treatment guidelines are based on the empirical choice of antibiotics. Nowadays, the use of antibiotics, which exert good effects on *Streptococcus pneumoniae* and atypical causative agents, is a generally accepted approach in the initial empirical treatment. New macrolides (azithromycin, clarithromycin), doxycycline or respiratory fluoroquinolones are used for outpatient treatment, while beta-lactam antibiotics, alone or in combination with macrolides, or a fluoroquinolone antibiotic exerting good effects on *S. pneumoniae* in monotherapy, are used in a hospital environment. The hospital treatment of severe pneumonias begins with parenteral administration of antibiotics, and it is followed by the oral switch therapy after the stabilization of the patient. Taking account of a number of factors in pneumonia management in Croatia, including the already traditional clinical classification of pneumonias into bacterial and atypical, national guidelines should be adopted in order to ensure efficient and rational treatment. In general, patients below 65 years of age, without chronic concomitant diseases and with a clinical diagnosis of bacterial pneumonia, should be treated in outpatient facilities with oral administration of beta-lactam antibiotics (amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, 2nd generation cephalosporins), or with macrolides in case of atypical pneumonia. Respiratory fluoroquinolones should be used in patients with severe disease forms and severe concomitant conditions, as well as in the case of sufficient information on infections with resistant pneumococcus strains. Patients above 65 years of age or younger patients with concomitant conditions should be generally hospitalized and they most often require parenteral administration of antibiotics (amoxicillin with clavulanic acid, ceftriaxone), sometimes in combination with macrolides. Moxifloxacin is an alternative monotherapy. In the majority of patients, parenteral therapy may be switched to oral, most often 48 to 72 hours following the onset of treatment. Patients in intensive care units should be treated with intravenous administration of beta-lactam antibiotics (amoxicillin with clavulanic acid, ceftriaxone), generally in combination with a macrolide antibiotic (azithromycin) or quinolone (ciprofloxacin, moxifloxacin).

Key words: pneumonia, treatment, guidelines, antibiotics

Pneumonija iz opće populacije

Ovaj naziv obuhvaća akutnu upalu plućnog parenhima koju bolesnici stječu izvan bolnice, za razliku od pneumonije koja se stječe u bolnici (bolnička) te izuzimajući upale pluća u imunokompromitiranih bolesnika. U engleskoj se literaturi redovito upotrebljava naziv *community acquired pneumonia*, a u nas se još rabe nazivi domicilna i izvanbolnička pneumonija (1, 2).

Pneumonija je akutna, potencijalno teška bolest s brzim razvojem simptoma i brojnim komplikacijama pa je vrlo važan uzrok pobola i smrtnosti, osobito u starijih ljudi s kroničnim bolestima (1, 3). Zato se pri zbrinjavanju bolesnika sa pneumonijom kliničke odluke moraju donositi brzo i razborito, odnosno odmah pri postavljanju kliničke dijagnoze treba započeti antimikrobno liječenje (3-7). Zbog mnoštva uzročnika i njihove različitosti kliničku je dijagnozu pneumonije poželjno kompletirati i dokazom uzročnika. Samo je etiološka dijagnoza pouzdana i svrhovita, poglavito zbog učinkovitog i racionalnog antimikrobnog liječenja. Međutim, zbog prirode problema i drugih brojnih teškoća u svakodnevnom se praktičnom radu etiološka dijagnoza utvrđuje samo u malog broja pneumonija, uglavnom samo u hospitaliziranih bolesnika. No, i u njih dokaz uzročnika redovito uslijedi poslije nekoliko dana ili čak tjedana (npr. serološka dijagnostika) (3, 5, 8).

Ako je poznat uzročni mikroorganizam, lako je ordinirati odgovarajući antibiotik. Ali uzročnik je vrlo rijetko poznat na početku bolesti, kada se na temelju kliničke dijagnoze i iskustva liječnika započinje antimikrobno liječenje. Osnovne probleme, ali i smjernice za postupak u liječenju pneumonija iz opće populacije prikazuje ovaj slijed (4):

1. Ne postoji jedan antibiotik koji je učinkovit u liječenju svih pneumonija,
2. Etiologija se teško i rijetko utvrđuje,
3. Liječenje se bazira na etiologiji,
4. Antibiotici se najčešće određuju empirijski, slijedeći etiološko načelo.

Zbog poznatih teškoća etiološke dijagnostike, pri odluci o izboru antibiotika u razmatranje treba uključiti niz čimbenika i empirijskim postupkom slijediti etiološko načelo. Izbor antibiotika ovisi o najvjerojatnijem uzročniku i okolnostima pod kojima je pneumonija nastala, kliničkoj slici bolesti, rendgenskoj slici pluća te dobi bolesnika i pridruženim kroničnim bolestima. Osim toga, važno je mjesto i vrijeme nastanka pneumonije, a ključno je znanje i iskustvo te sustavan pristup liječnika (3-5).

Slijedom navedenih pokazatelja može se pretpostaviti najvjerojatniji uzročnik ili barem pneumoniju razvrstati u jedan od dva klinička sindroma – “bakterijska”, odnosno “atipična”. To je dostatno za osnovnu kliničku orijentaciju glede antimikrobnog liječenja, jer ove dvije skupine pneumonija zahtijevaju različit pristup. Tako se na osnovi kliničkog razvrstavanja, ali slijedeći etiološko načelo, može uspješno i racionalno započeti liječenje pneumonije (3, 4, 8, 9).

Uz stalno mijenjanje međuodnosa mikroorganizama i čovjeka s interakcijom okoliša, zbog izvanredno velikih teškoća etiološke dijagnostike te otkrića novih uzročnika, kao i novih antimikrobnih lijekova, u dijagnostici i liječenju pneumonija danas je aktualan još niz događanja. Zato već u pristupu problemu liječenja pneumonija treba uključiti sve ove čimbenike (3, 5, 6).

Epidemiološki pokazatelji i rizični čimbenici

Poznavanje epidemioloških prilika i aktualnosti u populaciji u određenom vremenu i prostoru uveliko može olakšati izbor antibiotika. Najmanje polovica pneumonija iz opće populacije jesu atipične (intersticijske), s mnogo češćom pojavnošću u mlađih ljudi, a bakterijske su češće u starijih s brojnim kroničnim poticajnim bolestima i stanjima. Kudikamo najvažniji uzročnik bakterijskih pneumonija iz opće populacije jest *Streptococcus pneumoniae* koji je odgovoran za više od 80% tih pneumonija, a zastupljen je u svim dobnim skupinama. Po učestalosti ga slijede *Haemophilus influenzae* te *Moraxella catarrhalis*, uzročnici pneumonija u starijih bolesnika, poglavito u onih s kroničnim bolestima pluća i srca. Ostale bakterije rijetko uzrokuju pneumonije u bolesnika iz opće populacije (8).

Istraživanja ambulantno liječenih bolesnika sa pneumonijom pokazuju velik udio intracelularnih (atipičnih) mikroorganizama koji uzrokuju atipične pneumonije, osobito u mlađih bolesnika (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). U nas se redovito pojavljuje i *Coxiella burnetii* (Q-groznicu) te znatno rjeđe *Chlamydia psittaci* (psitakoza) (8, 10). To su uglavnom primarne pneumonije, rijetko se kompliciraju i rjeđe hospitaliziraju od bakterijskih (8, 10, 11).

Učestalost i važnost pojedinih uzročnika pneumonije u odnosu na težinu bolesti, a posljedično tomu na mjesto i način liječenja prikazuje tablica 1. Isto tako, brojni rizični čimbenici koji uvjetuju nastanak, kliničku prezentaciju i ishod pneumonije mogu biti putokazom prema pojedinim uzročnicima i izboru antibiotika (tablica 2).

Tablica 1. Zastupljenost uzročnika pneumonije prema težini bolesti i mjestu liječenja

Ambulantno liječenje	Hospitalizirani bolesnici	Jedinica intenzivne skrbi
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Gram-negativni bacili
<i>H. influenzae</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>S. aureus</i>
Respiratorni virusi	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>C. burnetii</i>	<i>C. burnetii</i>	Anaerobne bakterije

Tablica 2. Rizični čimbenici i epidemiološke značajke karakteristični za uzročnike pneumonije

Rizični čimbenik	Vjerojatni uzročnici
Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i pušenje	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Alkoholizam	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , anaerobne bakterije
Aspiracija (epilepsija, disfagija, poremećaj svijesti)	Anaerobne bakterije, <i>K. pneumoniae</i>
Cistična fibroza	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Prethodna virusna infekcija	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Epidemija influence (porast smrtnosti u starijih osoba)	Influenza A, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Dodir sa pticama	<i>C. psittaci</i>
Dodir s ovcama	<i>C. burnetii</i>
Putovanje, boravak u hotelima	<i>L. pneumophila</i>
Epidemijska pojava u mlađih ljudi	<i>M. pneumoniae</i>
Smetenost, cerebelarna ataksija	<i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Proljev	<i>L. pneumophila</i>
Osip, Stevens-Johnsonov sindrom	<i>M. pneumoniae</i>

Klinička prezentacija bolesti

Pokazatelji težine kliničke slike s eventualnim komplikacijama, dob bolesnika i poticajna stanja te neki laboratorijski parametri mogu dati korisne informacije za prepoznavanje vjerojatnih uzročnika koji indiciraju odgovarajuće antimikrobno liječenje. Čimbenici rizika za nastanak teške pneumonije s komplikacijama i visokim postotkom smrtnosti jesu: dob iznad 65 godina, septični šok, bakteriemija, poremećaj svijesti, hipoksija, teške kronične bolesti, obostrana pneumonija itd. (3, 5, 6, 12, 13). Zato pažljivo uzeta anamneza i analizirani svi klinički i laboratorijski pokazatelji mogu biti dobar vodič za prepoznavanje uzročnika i izbor antibiotika.

U pravilu, od težine bolesti zavisi gdje će se bolesnik liječiti, odnosno hoće li biti hospitaliziran. Kriteriji za hospitalizaciju bolesnika različiti su u pojedinim zemljama i regijama, odnosno bolnicama. Rabe se dva postupka za procjenu težine bolesti. Češće se rabi Pneumonia Severity Index (PSI) iako je kompliciran (14) i jednostavniji CURB-65 (15).

Rezistencija bakterija na antibiotike

Promjena osjetljivosti prema antibioticima najčešćih bakterijskih uzročnika pneumonije (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) postaje svakim danom sve veći globalni problem. Osobito je aktualna smanjena osjetljivost i rezistencija pneumokoka na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike. Rezistentnim se smatraju sojevi pneumokoka s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) > 0,06 mg/L. Većina je tih sojeva umjereno rezistentna, a standardnom primjenom beta-laktamskih antibiotika postižu se dobri rezultati u liječenju pneumonija (16, 17). Ipak, pojavljuju se i visokorezistentni sojevi pneumokoka na penicilin (MIK > 2,0 mg/L). Sojevi sa smanjenom osjetljivosti prema peni-

linu mahom su rezistentni i na druge antibiotike (tetraciklini, makrolidi, cefalosporini, neki kinoloni) (3, 5, 18).

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 (19).

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 (5). No, novija, opsežna klinička istraživanja rezistenciju ne smatraju važnim čimbenikom za ishod bolesti (20, 21), zato mnogo autora naglašava da penicilin još ima važno mjesto u liječenju pneumokoknih pneumonija (5, 7, 9, 21). Naime, koncentracija penicilina u serumu je višestruko viša od MIK-ova rezistentnih sojeva pneumokoka. No, važno je naglasiti da se takve koncentracije ne postižu u likvoru, pa se gnojni meningitis uzrokovan otpornim sojevima pneumokoka ne može liječiti penicilinom.

Neki epidemiološki pokazatelji i klinička stanja s iznadprosječnom vjerojatnosti za pojavu rezistentnih sojeva pneumokoka prikazani su na tablici 3.

Tablica 3. Stanja koja upućuju na mogućnost rezistencije pneumokoka na penicilin

Neuspjeh liječenja pneumonije
Prethodno liječenje antibioticima (posljednja tri mjeseca)
Prethodna hospitalizacija (posljednji mjesec)
Smještaj u gerijatrijskim ustanovama i u domovima umirovljenika
Teške kronične bolesti (KOPB, srčana dekompenzacija, dijabetes)
Imunosupresivno liječenje

Značajke antibiotika

Izbor antibiotika u liječenju pneumonija komplicira se sve učestalijom pojavom rezistencije bakterija i neučinkovitošću beta-laktamskih antibiotika u liječenju atipičnih pneumonija. Izbor je, inače, određen temeljnom činjenicom o dobrom djelovanju beta-laktamskih antibiotika na uzročnike bakterijskih pneumonija, jer sprječavaju sintezu stanične stijenke bakterija. No, oni su posve neučinkoviti u liječenju atipičnih uzročnika koji nemaju staničnu stijenku, odnosno ciljno mjesto za njihovo djelovanje (3, 5, 8, 9). Na uzročnike atipičnih pneumonija djeluju antibiotici koji dobro prodiru u stanicu i sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina, a to su makrolidi, tetraciklini i fluorokinoloni.

Pneumonije se liječe različitim antibioticima, nerijetko i kombinacijom antibiotika, što ponajprije proizlazi iz njihove složene etiologije, ali i drugih aktualnih značajki mikroorganizama koji se stalno mijenjaju, te kondicije i poticajnih stanja bolesnika.

Relativno novi antibiotici u kliničkoj primjeni – makrolidi (azitromicin, klaritromicin) i fluorokinoloni s dobrim djelovanjem na *S. pneumoniae* (moksifloksacin, levofloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin), olakšavaju inicijalno empirijsko liječenje pneumonija, zbog širine spektra djelovanja na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije te atipične uzročnike, kao i posebnih farmakokinetičkih osobina. Posebna je prednost azitromicina vrlo kratka primjena (jedna dnevna doza tijekom tri dana). Moksifloksacin je jedini respiratorni fluorokinolon koji se rabi u nas. Tetraciklini i kinoloni ne ordiniraju se djeci, trudnicama i dojiljama. Sve ove praktične napomene treba imati u vidu pri liječenju pneumonija i izradi smjernica.

Najvažniji uzročnici pneumonija s preporukom za antimikrobno liječenje navedeni su na tablici 4. Više antibiotika uz pojedinog uzročnika označuje prvi i alternativne izbore prema kliničkim karakteristikama pneumonije, kronič-

nim bolestima i poticajnim stanjima bolesnika, alergiji i rezistenciji uzročnika, odnosno karakteristikama antibiotika (podnošljivost, farmakokinetika, cijena). Tablica 5. prikazuje praktično pozicioniranje, odnosno prednosti i nedostatke pojedinih skupina antibiotika u empirijskom liječenju pneumonija.

Duljina liječenja

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, a uvelike se razlikuju i preporuke stručnih društava te preporuke u standardnim udžbenicima. U udžbenicima se nalaze vrlo kratke informacije ili posve izostaju (3-5, 9).

Načelno, pneumonije bez komplikacija i bez težih pridruženih kroničnih bolesti treba liječiti 7-10 dana, s tendencijom skraćivanja na pet ili sedam dana (1, 3, 22). Zbog posebnih farmakokinetičkih osobina liječenje azitromicinom traje još kraće (tri dana) (23). U liječenju atipičnih pneumonija danas se primjenjuju isti kriteriji, a uglavnom su napuštene prijašnje preporuke o potrebi liječenja atipičnih uzročnika tijekom 2-3 tjedna. Antibiotik treba ordinirati još najmanje 2-3 dana nakon što bolesnik postane afebrilan i klinički stabilan (1, 3, 6, 7). Bolesnici s komplikacijama pneumonije (pleuralni izljev, pijem, bakteremija), stariji bolesnici s kroničnim bolestima i oštećenom imunošću te opsežnim pneumoničnim infiltratima, kao i posebni uzročnici (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) zahtijevaju dulje liječenje (3, 5-7, 9).

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. Suvremeni je stav da liječenje antibiotikom treba započeti u prvih šest sati nakon prijma bolesnika u bolnicu (3, 24).

Tablica 4. Izbor antibiotika u liječenju pneumonija (redosljed izbora u odnosu na praktičnost primjene)

Uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilin G, amoksicilin	Ko-amoksicilin*, cefalosporini, makrolidi**, moksifloksacin***
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksicilin	Ko-amoksicilin, cefalosporini, makrolidi, moksifloksacin
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ko-amoksicilin	Cefalosporini, makrolidi, moksifloksacin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kloksacilin	Vankomicin
Gram-negativne enterobakterije	Ko-amoksicilin	Cefalosporini, fluorokinoloni, aminoglikozidi
Anaerobne bakterije	Klindamicin	Penicilin G, metronidazol
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Makrolidi	Doksiciklin, fluorokinoloni
<i>Legionella pneumophila</i>	Makrolidi	Fluorokinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin), rifampicin
<i>Chlamydomphila spp.</i>	Makrolidi	Doksiciklin, fluorokinoloni
<i>Coxiella burnetii</i>	Doksiciklin	Makrolidi, fluorokinoloni
Virusi influence	Oseltamivir	Zanamivir

*Amoksicilin s klavulanskom kiselinom

**Novi makrolidi (azitromicin, klaritromicin)

***Jedini antipneumokokni fluorokinolon u uporabi u Hrvatskoj

Tablica 5. Pregled i pozicioniranje antibiotika u empirijskom liječenju pneumonija

Antibiotik	Prednosti	Nedostaci
Penicilin i amoksicilin	<ul style="list-style-type: none"> dugo iskustvo sigurnost primjene cijena 	<ul style="list-style-type: none"> rezistencija pneumokoka gram-negativne bakterije atipični uzročnici
Ko-amoksicilin*	<ul style="list-style-type: none"> gram-negativne bakterije 	<ul style="list-style-type: none"> rezistencija pneumokoka atipični uzročnici
Cefalosporini	<ul style="list-style-type: none"> širi antimikrobni spektar sigurnost primjene 	<ul style="list-style-type: none"> rezistencija pneumokoka atipični uzročnici
Makrolidi (azitromicin, klaritromicin**)	<ul style="list-style-type: none"> atipični uzročnici kratko doziranje (azitromicin) 	<ul style="list-style-type: none"> rezistencija pneumokoka bakteriemija
Doksiciklin***	<ul style="list-style-type: none"> atipični uzročnici sigurnost primjene cijena 	<ul style="list-style-type: none"> rezistencija pneumokoka bakteriemija gram-negativne bakterije
Ciprofloksacin***	<ul style="list-style-type: none"> atipični uzročnici 	<ul style="list-style-type: none"> slabiji učinak na <i>S. pneumoniae</i> cijena
Antipneumokokni fluorokinoloni*** (moksifloksacin)	<ul style="list-style-type: none"> djeluje i na rezistentne sojeve pneumokoka gram-negativne bakterije atipični uzročnici 	<ul style="list-style-type: none"> cijena

*Amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ** Klaritromicin se ne primjenjuje u trudnica, *** Antibiotici koji se ne primjenjuju u djece, trudnica i dojilja

Uspjeh liječenja pneumonije procjenjuje se na temelju normalizacije tjelesne temperature uz povlačenje ostalih simptoma te potpune ili djelomične regresije infiltrata na rendgenskoj slici pluća. Liječenje se smatra učinkovitim ako bolesnik postane afebrilan unutar 48 ili najdulje 72 sata od početka primjene antibiotika. Ako do tada ne nastupi kliničko poboljšanje, inicijalnu terapiju treba korigirati prema raspoloživim pokazateljima (rezultati mikrobioloških pretraga, klinički pokazatelji, komplikacije, laboratorijski nalazi, rendgenska slika) i po potrebi proširiti obradu intravazivnim metodama.

Sekvencijsko liječenje

Danas je općeprihvaćena praksa 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, uz normalizaciju broja leukocita i nepostojanje zapreka u probavnom sustavu) prelazi se na peroralnu primjenu antibiotika (3, 6, 7, 25-27). Većina hospitaliziranih bolesnika stječe ove kriterije nakon 48 do 72 sata od početka liječenja (tablica 6). Ovakav postupak sekvencijskog liječenja (*switch therapy*) omogućuje bitno skraćivanje hospitalizacije i smanjenje troškova liječenja.

Smjernice za liječenje pneumonija

Sve smjernice za liječenje pneumonija zasnivaju se na empirijskoj primjeni antibiotika (3, 4, 7). Pri tomu se bolesnici razvrstavaju prema dobi, pridruženim kroničnim bolestima i težini kliničkih simptoma, odnosno prema kriterijima za ambulantno ili bolničko liječenje. Tako se bolesnici sa pne-

Tablica 6. Kriteriji za prijelaz s parenteralne na peroralnu primjenu antibiotika pri liječenju pneumonija

Nakon normalizacije temperature; 8-12 sati
Poboljšanje osnovnih simptoma (zaduha, kašalj)
Isključenje visokorizičnih uzročnika (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)
Normalizacija broja leukocita
Stabilizacija općeg stanja (vitalni parametri; RF < 24/min)
Nepostojanje komplikacija bolesti
Ako ne postoje smetnje u probavnom sustavu

umonijom iz opće populacije razvrstavaju u skupine mlađih i starijih od 60 ili 65 godina, na one s pridruženim kroničnim bolestima (kronična opstruktivna plućna bolest, 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, odnosno smještaju, jer štitičnici gerijatrijskih ustanova i bolesnici iz umirovljeničkih domova imaju poseban rizik od stjecanja neuobičajenih i rezistentnih uzročnika. Takav rizik imaju i bolesnici koji su bili hospitalizirani ili su liječeni antibioticima u nekoliko prethodnih mjeseci (3-7, 9).

Anglosaksonski algoritmi (nekoliko američkih, kanadski) (1, 3, 5, 28) zasnivaju se na razvrstavanju bolesnika prema težini bolesti (PORT score) (14) i mjestu, odnosno načinu liječenja, a britanske smjernice (6, 7, 29) za procjenu težine bolesti i hospitalizaciju rabe CURB-65 sustav

(15). Prema američkim smjernicama ambulantni bolesnici se liječe peroralnom primjenom makrolida, tetraciklina ili respiratornih fluorokinolona, prema britanskim amoksicilinom, a samo u posebnim prilikama makrolidima. Za hospitalizirane bolesnike američke smjernice preporučuju parenteralnu primjenu beta-laktamskih antibiotika (uglavnom 3. generacija cefalosporina) u kombinaciji s makrolidima, odnosno monoterapiju respiratornim fluorokinolonima (levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin), a britanske najčešće amoksicilin ili respiratorni fluorokinolon. Bolesnici u jedinici intenzivne skrbi liječe se beta-laktamskim antibioticima (3. generacija cefalosporina, odnosno beta-laktamski antibiotik s inhibitorom beta-laktamaze) u kombinaciji s makrolidima ili fluorokinolonima (3, 5-7).

Posebno liječenje preporučuje se pri sumnji na upalu pluća koju uzrokuje *P. aeruginosa* (ceftazidim, ciprofloksacin, aminoglikozidi, imipenem), *S. aureus* (kloksacilin, van-komicin), odnosno pri sumnji na aspiracijsku pneumoniju (klindamicin, metronidazol, amoksicilin s klavulanskom kiselinom) (3, 5-7, 28).

Nekoliko komparativnih prospektivnih kliničkih istraživanja, a i retrogradno učinjene analize pokazali su da je u bolničkom liječenju pneumonija kombinacija beta-laktamskih antibiotika s makrolidima bila uspješnija u smanjenju mortaliteta i skraćivanju hospitalizacije u odnosu na bolesnike koji nisu dobivali makrolide (30, 31). Osim toga, dokazana je superiornost ove kombinacije i pri liječenju pneumokoknih bakterijskih pneumonija (32). Jednaka razlika zabilježena je i pri liječenju fluorokinolonima u usporedbi s beta-laktamskim antibioticima (33). Osim učinka na atipične uzročnike i sinergističkog djelovanja pri dvojnim infekcijama, makrolidima i fluorokinolonima se pripisuje i antiinflamatorni i imunomodulacijski učinak u procesu upale.

Naše osobitosti u zbrinjavanju pneumonija

U nas su, u odnosu na razvijene zemlje, kriteriji za hospitalizaciju bolesnika sa pneumonijom mnogo blaži, pa se ne mogu primijeniti američki ili britanski kriteriji razvrstavanja pneumonija 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, na osnovi kliničkih simptoma, auskultacijskog nalaza i rendgenske slike pluća, osnovnih laboratorijskih nalaza (broj leukocita, sedimentacija, CRP) te epidemiološke anamneze (2, 4, 8). Dakle, preporuke za izbor antibiotika u ambulatnom i bolničkom liječenju nisu različite, dapače vrlo su slične (9).

Prema tome, budući da se u nas svi teži bolesnici sa pneumonijom hospitaliziraju, u ambulatnom liječenju gotovo nikada ne treba primjenjivati kombinaciju beta-laktamskih antibiotika s makrolidima. Pri nemogućnosti kliničkog razvrstavanja pneumonija na bakterijske i atipične ili pri neuspjehu liječenja beta-laktamskim antibioticima, prednost uvijek treba dati makrolidima, odnosno ordinirati respira-

torni fluorokinolonski antibiotik. Isto tako, hospitalizirane bolesnike s blažim i srednje teškim oblikom bolesti ne treba liječiti kombinacijom antibiotika, nego bakterijske pneumonije samo beta-laktamskim antibiotikom, a atipične makrolidima ili doksiciklinom. Nemogućnost kliničkog razvrstavanja rješava se primjenom respiratornog fluorokinolona, a u težih bolesnika i u onih koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi dopustiva je kombinacija beta-laktamskog antibiotika s makrolidom odnosno fluorokinonom (9, 27).

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 beta-laktamskih antibiotika (amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporini) ako imaju kliničku dijagnozu bakterijske pneumonije, a novim makrolidima (azitromicin, klaritromicin) ako je riječ o atipičnoj pneumoniji. Alternativa može biti doksiciklin (osobito pri sumnji na Q-groznicu) i moksifloksacin (2, 9).

Respiratorni fluorokinolon (moksifloksacin) ambulantno 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 prethodno bili hospitalizirani, u bolesnika s boravkom u gerijatrijskim ustanovama i umirovljeničkim domovima, odnosno ako se očekuje rezistencija bakterija (tablica 3) te kod alergije na beta-laktamske antibiotike i makrolide i pri nemogućnosti kliničkog razvrstavanja bakterijskih i atipičnih pneumonija (8, 9).

Bolesnici stariji od 65 godina i mlađi s poticajnim stanjima, koji se u pravilu hospitaliziraju, najčešće zahtijevaju parenteralnu primjenu antibiotika (amoksicilin s klavulanskom kiselinom, 2. ili 3. generacija cefalosporina). Ako postoji dovoljno dokaza da se radi o pneumoniji uzrokovanoj pneumokokom, još uvijek (unatoč rezistentnim sojevima) najbolje je provesti liječenje penicilinom G. U starijih bolesnika s kroničnim bolestima, u onih s težom kliničkom slikom i pri sumnji na legionarsku bolest, uz beta-laktamski antibiotik preporučljivo je ordinirati i makrolid (parenteralni oblik azitromicina) ili alternativno monoterapijski ordinirati respiratorni fluorokinolon. U većine bolesnika moguć je prijelaz s parenteralnog na peroralni oblik primjene lijeka.

Bolesnike koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi treba liječiti intravenskom primjenom beta-laktamskog 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* mogu biti alternativni monoterapijski izbor u empirijskom liječenju svih navedenih skupina bolesnika.

Cjelovite smjernice za liječenje odraslih bolesnika sa pneumonijom iz opće populacije u nas prikazuje tablica 7.

Tablica 7. Smjernica za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih bolesnika

Klinički oblik bolesti ¹	Antibiotik: doza i duljina liječenja
A. BAKTERIJSKA PNEUMONIJA	
• mlađi od 65 godina, bez kroničnih bolesti	Penicilin G ² , 4x1,000 000 ij iv./10 dana ili Prokain-penicilin ³ , 1x1,600 000 ij im./10 dana
• stariji od 65 godina i mlađi s kroničnim bolestima	Ko-amoksicilin ⁴ , 3x1,2 g iv./10 dana ili Ceftriakson ⁵ , 1x2,0 g iv./10 dana ili Cefuroksim ⁶ , 3x1,5 g iv./10 dana
B. ATIPIČNA PNEUMONIJA	
• ambulantno liječenje	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 ili Ciprofloksacin ⁹ , 2x400 mg iv./10 dana

Legenda:

iv. = intravenski; po. = peroralno, im. = intramuskularno; ij = internacionalne jedinice

¹Moksifloksacin (1x400 mg iv./po. - 10 dana) u ovim stanjima: neuspjeh liječenja, teže kronične bolesti, nemogućnost klasifikacije, alergija na beta-laktamske antibiotike i makrolide, rezistencija pneumokoka, kombinacija s beta-laktamskim antibiotikom u jedinici intenzivne skrbi

²Sekvencijsko liječenje: prokain-penicilin (1x1,600.000 ij im.) ili amoksicilin (3x500 mg) ili ko-amoksicilin (2x1 g)

³Sekvencijsko liječenje: amoksicilin (3x500 mg) ili ko-amoksicilina (2x1 g). Bolesnici s blažim oblikom bolesti mogu se od početka liječiti po. primjenom amoksicilina ili ko-amoksicilina

⁴Sekvencijsko liječenje: ko-amoksicilin (2x1 g)

^{5,6}Sekvencijsko liječenje: cefuroksim aksetil (2x500 mg) ili cefiksime (1x400 mg)

⁷Antibiotik izbora u liječenju Q-groznice

⁸Sekvencijsko liječenje: 1x500 mg, 3 dana

⁹Pri sumnji na *P. aeruginosa*, a u ostalim situacijama moksifloksacin

Literatura

- FILE TM JR. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362:1991-2001.
- KUZMAN I. Podjela pneumonija. U: Kuzman I. ur. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 12-8.
- 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.
- KUZMAN I. Liječenje. U: Kuzman I. ur. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 113-28.
- 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. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 819-45.
- WOODHEAD M, BLASI F, EWING G i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-80.

7. British Thoracic Society Pneumonia Guidelines Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. <http://www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/MACAPrevisedApr04.pdf>; pristup 9.3.2009.
8. KUZMAN I. Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *MEDICUS* 2005; 14:71-82.
9. KUZMAN I. Liječenje pneumonija: koliko su važne smjernice? *MEDICUS* 2005; 14:99-106.
10. PULJIZ I, KUZMAN I, ĐAKOVIĆ-RODE O i sur. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: Comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* 2006; 134:548-55.
11. MARRIE TJ, POULIN-COSTELLO M, BEECROFT MD i sur. Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. *Respir Med* 2005; 99:60-5.
12. METLAY JP, SCHULZ R, LI YH i sur. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1453-9.
13. NEUHAUS T, EWIG S. Defining severe community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85:1413-25.
14. 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.
15. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58:377-82.
16. FILE TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3):31-41.
17. 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.
18. HYDE TB, GAY, STEPHENS DS i sur. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286:1857-62.
19. TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, TAMBIĆ T. ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske 2008.
20. 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.
21. MANDELL LA. Relationship of penicillin resistance to mortality in pneumococcal pneumonia. *Curr Infect Dis Resp* 2001; 3:9-12.
22. LI JZ, WINSTON LG, MOORE DH i sur. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:783-90.
23. SCHOENWALD 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.
24. WELKER JA, HUSTON M, McCUE JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168:351-6.
25. RAMIREZ JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:219-23.
26. OOSTERHEERT JJ, BONTON MJ, SCHNEIDER MM i sur. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333:1193.
27. KUZMAN I, ĐAKOVIĆ-RODE O, OREMUŠ M, BANASZAK AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: An international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005; 17:636-42.
28. MANDELL LA, MARRIE TJ, GROSSMAN RF i sur. 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. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
29. WOODHEAD M. Community-acquired pneumonia guidelines: much guidance, but not much evidence. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 36):20-7.
30. GLEASON PP, MEEHAN TP, FINE JM i sur. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562-72.
31. WEISS K, TILLOTSON GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128:940-6.
32. 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.
33. FINCH R, SCHURMMAN D, COLLINS O. i sur. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46:1746-54.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8
 e-mail: ilijakuzman@net.hr

Primljeno / Received

12. 3. 2009.
 March 12, 2009

Prihvaćeno / Accepted

20. 3. 2009.
 March 20, 2009