

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Дубравка Д. Вукадиновић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА НЕУСПЕХ ЛЕЧЕЊА ВАНБОЛНИЧКЕ
ПНЕУМОНИЈЕ КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2016.

САДРЖАЈ

1. УВОД	3
1.1 Дефиниција и медицинско-економски значај ванболничких пнеумонија	3
1.2 Епидемиологија ванболничких пнеумонија	6
1.3 Дијагноза ванболничких пнеумонија	9
1.4 Специфичности терапије ванболничких пнеумонија	16
1.5 Рани терапијски неуспех код хоспитализованих болесника са ванболничком пнеумонијом	19
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	24
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	26
3.1 Врста и дизајн студије	26
3.2 Студијска популација	26
3.3 Узорковање	28
3.4 Варијабле мерене у студији	29
3.5 Снага студије и величина узорка	33
3.6 Статистичка обрада података	33
4. РЕЗУЛТАТИ	35
5. ДИСКУСИЈА	58
6. ЗАКЉУЧЦИ	67
7. ЛИТЕРАТУРА	69

1. УВОД

1.1 Дефиниција и медицинско-економски значај ванболничких пнеумонија

Под дефиницијом пнеумоније подразумева се запаљенски процес делова плућног паренхима дистално од терминалних бронхиола, са захватањем алвеоларних дуктуса, сакулуса, алвеола и/или плућног интерстицијума, настао углавном као одговор на продор микроорганизама у нормално стерилно ткиво¹⁻³. Премда настали запаљенски процес показује разноликост у погледу етиопатогенезе, клиничке слике, дужине трајања и резултујућих исхода лечења, пнеумонијом се сматра акутно или субакутно патолошко стање са испољавањем карактеристичних симптома и знакова инфекције доњих доњих дисајних путева¹⁻³. Пнеумонија је у данашње време најучесталије инфективно обољење у општој популацији на глобалном нивоу, која се јавља код пацијената свих старосних група, како у земаљама у развоју, тако и у економски развијеним регионима¹⁻³. Понекад се симболично назива „заборављеним убицом“, што поткрепљују недавне процене Светске здравствене организације (СЗО) према којима су инфекције доњих респираторних путева најчешћи узрок смрти међу заразним болестима и на трећем месту према учесталости смртог исхода међу свим болестима уопште, са око 3,5 милиона умрлих пацијената годишње широм света⁴; при томе, заједно са инфлуенцом, пнеумонија је сврстана на девето место водећих узрока смрти у Америци, где је 2010. године забележено да је од пнеумоније умрло око 50 хиљада људи⁵.

Постоје бројне поделе пнеумонија засноване на различитим критеријумима, од којих је са становишта дијагностичко-терапијског приступа и прогнозе, за рутинску праксу најзначајнија комбинована клиничко-епидемиолошка подела. Према овом начину класификације, заснованом на етиологији (узрочницима), месту настанка инфекције и клиничким карактеристикама пацијената (превасходно у смислу стања функције одбрамбеног система организма и присутних фактора ризика), пнеумоније се могу поделити у четири главне групе, и то^{1-3, 6, 7}: а.) Ванболнички стечена пнеумонија (енгл. *Community-acquired pneumonia*, скраћено *CAP*); б.) Пнеумонија удружена са пруженим

здравственим услугама (енгл. *Healthcare-associated pneumonia*, скраћено *HCAP*); в.) Нозокомијална или болничка пнеумонија (енгл. *Hospital-acquired pneumonia*, скраћено *HAP*) и г.) Пнеумонија код болесника на механичкој вентилацији (енгл. *Ventilator-associated pneumonia*, скраћено *VAP*).

Ванболничка пнеумонија је акутна инфекција плућног паренхима са симптомима акутне инфекције доњих дисајних путева и појавом акутне инфилтрације у плућном паренхиму виђене на рендгенограму плућа и/или новонасталим аускултаторним налазом суспектним на пнеумонију (измењен дисајни звук и/или локализовани пукоти) код болесника који нису били у болници или у колективном смештају дугорочне неге најмање две недеље дана пре појаве симптома^{1, 3, 6}. Дакле, ова инфекција се јавља у условима нормалног животног окружења и углавном је проузроковна уобичајеним, стандардним респираторним патогенима, те је у практичном смислу није тешко раздвојити од болнички стечене пнеумоније (настале после 48 сати од почетка болничког лечења, у одсуству симптома инфекције и сумње на период инкубације на пријему у болницу) или пнеумоније настале код пацијената подвргнутих вештачкој вентилацији (настале 48-72 сата након интубације), које се по правилу јављају код имунодефицијентних особа, често су проузроковане условним мултирезистентним патогенима и резултују повећаним морбидитетом и морталитетом, као и знатно вишим трошковима лечења⁷. Међутим, код амбулантних пацијената са симптомима и знацима пнеумоније, посебан изазов и значај за рутинску праксу представља разликовање ванболничке од пнеумоније повезане са пруженом здравственом негом. Овај други ентитет обухвата пнеумоније дијагностиковане код нехоспитализованих пацијената под интензивним медицинским надзором, са углавном тежом клиничком сликом у односу на *CAP*, код којих постоји повећан ризик да је инфекција изазвана мултирезистентним бактеријским сојевима, те зато захтевају дијагностички и терапијски приступ сличан *HAP* и *VAP*; самим тим, појава ове врсте пнеумоније непосредно је повезана са пролонгираном хоспитализацијом и већим ризиком од неповољних здравствених и економских исхода^{1, 3, 6-8}. У групу особа са ризиком од *HCAP* сврстани су амбулантни пацијенти који су у претходних месец дана примали интравенским путем антибиотике или цитостатике/имуносупресиве (хемиотерапију) или су лечени због постојања хроничне ране, затим они који су били хоспитализовани током

најмање два дана у последња три месеца, пацијенти који су били подвргнути хемодијализи у болници у претходних месец дана, резиденти стационарних установа социјалне заштите за трајни смештај и збрињавање (нпр. „старачки домови“ и сл.), као и пацијенти са уграђеним вештачким материјалима, односно носиоци трајних катетера⁶⁻⁸.

Ванболничка пнеумонија данас представља један од најзначајнијих проблема јавног здравља широм света. Упркос интензивном развоју и достигнућима оствареним у области превенције, дијагностике и лечења ове инфекције, као и учињеним напорима водећих струковних удружења на изради и имплементацији водича добре праксе, на глобалном нивоу *SAP* је и даље водећи узрок смрти међу заразним болестима код одраслих особа⁹. Бројне претходне студије указале су на релативно високу инциденцу *SAP* и њену значајну повезаност са повећаним морбидитетом и морталитетом, смањеним квалитетом живота пацијената, као и увећаним здравственим трошковима, посебно код старијих, хоспитално лечених пацијената са удруженим хроничним патолошким стањима¹⁰⁻¹⁷. Међутим, у случају тежих клиничких облика *SAP* који захтевају болничко лечење и/или пријем у јединицу интензивне неге, што може бити прилично учестала појава у зависности од индивидуалне одлуке надлежног лекара и средине, тј. врсте и капацитета стационарне установе где пацијенти бивају лечени¹⁴⁻¹⁶, ризик од претходно поменутих лоших терапијских исхода повећан је чак и код млађих одраслих особа без коморбидитета^{11, 13, 14, 16, 17}. Оно што свакако забрињава је пораст броја хоспитализованих пацијената током последњих деценија, вероватно узрокован порастом резистенције на антимикробне лекове услед злоупотребе антибиотика, као и продужењем живота пацијената са коморбидитетима које прати савремена медицинска достигнућа, због чега долази до појаве клинички тежих и компликованих случајева ванболничке пнеумоније са последичном неизоставном потребом за често пролонгираним болничким лечењем^{1, 3, 6, 14-16}. У таквим случајевима, осим пораста морбидитета и морталитета, значајно расту и трошкови лечења, превазилазећи вишеструко трошкове (и до 50 пута на основу претходних истраживања) који се издвајају за амбулантно лечење *SAP*^{11, 15-20}. Штавише, према подацима из 2011. године, пнеумонија је у Америци сврстана међу 10 болести са највећим финансијским издвајањима за болнички лечене пацијенте, уз укупне (директне и индиректне) трошкове који су износили близу 10,6 милијарди долара за 1,1 милион хоспитализација због *SAP* на

годишњем нивоу у опсервираном периоду²¹. И у европским земљама (унији) је слична ситуација: годишњи трошкови удружени са пнеумонијом процењени су на нешто више од 10 милијарди еура 2003. године, при чему је тако висока цифра углавном била последица хоспитализације и индиректних трошкова услед губитка продуктивности (радних дана) оболелих²². Коначно, пнеумонија представља значајно економско оптерећење за здравствени систем и друштво у целини и у нашој земљи: у недавној студији спроведеној на релативно малом броју (n=95) хоспитализованих пацијената у Клиничком центру у Крагујевцу због *SAR*, просечни укупни трошкови по пацијенту износили су преко 1100 еура, што су аутори објаснили непотребном хоспитализацијом или неоправдано дужим болничким лечењем у случајевима блажих облика инфекције, као и прекомерном употребом антибиотика, које су све заједно вероватно последица непридржавања препорука важећих водича добре праксе²³.

1.2. Епидемиологија ванболничких пнеумонија

Ванболничка пнеумонија је једна од најважнијих респираторних болести коју осим високе учесталости, одликују разноврсно клиничко испољавање и варијабилност у смислу тежине инфекције^{1-3, 6}. Слично развоју других инфекција, настанак ванболничке пнеумоније условљен је врстом, бројем, вирулентношћу микроорганизма (проузроковача), али и општом отпорношћу организма и локалним одбрамбеним одговором респираторног система домаћина, где поред рефлекса кашља и мукоцилијарног клиренса највећи значај имају компетентност ћелијског и хуморалног имунитета. У предиспонирајуће чинове, када је реч о одраслој популацији, убрајају се мушки пол, старија животна доб болесника, ниво здравствене просвећености у породици и средини, временски услови, загађеност ваздуха, животне навике попут активног пушења и хроничног алкохолизма, потхрањеност, удружена хронична обољења као што су плућне, кардиоваскуларне, неуролошке, психијатријске или дигестивне болести, затим бубрежна или хепатична инсуфицијенција, имунодефицијентна стања (малигнитет, АИДС, трансплантација органа, имуносупресивна терапија), стања после хируршких захвата и др^{1-3, 6, 10, 12, 14, 15, 24}.

У погледу етиологије *SAP* она може бити изазвана типичним (екстраћелијским) или атипичним (унутарћелијским) бактеријама, вирусима који показују предилекцију за респираторни тракт, а ретко, и комбинацијом наведених проузроковача^{1-3, 6, 12, 15, 25}. Разлика између типичних и атипичних *SAP* заснована на врсти проузроковача подразумева различита клиничка испољавања, односно различит дијагностички и терапијски приступ у случају атипичних пнеумонија. Међутим, резултати систематског прегледног чланка Eliakim-Raz N и сар. указују да значајних разлика у учесталости смртог исхода, односно неуспеха у лечењу *SAP* код хоспитализованих пацијената у контексту емпиријске примене антибиотика прилагођене атипичним патогенима, у претходним рандомизованим контролираним студијама није било²⁶. Међу типичним проузроковачима пнеумоније код одраслих, у оним случајевим где је идентификован узрочни патоген, пнеумокок (*Streptococcus pneumoniae*) се издваја као најчешћи узрочник болести, са веома варијабилном учесталošћу, између 12 и 85%²⁵, која је вероватно у највећој мери последица начина откривања патогена, као и примарног места лечења пацијента (вероватноћа идентификације пнеумокока у једној мета-анализи била је већа ако је коришћен генетички *polymerase chain reaction (PCR)* тест и у студијама које су укључиле пацијенте лечене у јединицама интензивне неге због *SAP*)²⁷. Значајан допринос варијабилности вероватноће изолације пнеумокока код одраслих болесника са *SAP* свакако даје и интензивирана пнеумококна вакцинација током последњих година²⁸, која се према важећим водичима пропоручује старијим болесницима и онима са високим ризиком од настанка пнеумоније, али чије здравствене и економске користи тек треба да буду прецизно утврђене^{2, 27, 28}. После пнеумокока, најчешћи узрочници *SAP* међу типичним патогенима у одраслој популацији су хемофилус инфлуенце и Грам-негативни ентеробацили, затим респираторни вируси, али и атипични проузроковачи типа микоплазме пнеумоније и легионеле пнеумофиле²⁵. При томе, забележено је да се пнеумоконна, хемофилусна и вирусна пнеумонија чешће јављају код старијих особа, а да су микоплазме највише заступљене као проузроковачи код пацијената млађих од 65 година²⁵. Када је реч о коморбидитетима, пнеумокок, хемофилус и легионела најчешћи су узрочници *SAP* код пацијената са АИДС-ом, док су уз наведене патогене, микоплазма, хламидија и респираторни вируси исто тако изоловани у значајном проценту код болесника са хроничном опструктивном болести

плућа (ХОБП)²⁵. Важно је напоменути да донедавно ретки проузроковачи *SAP*, попут стафиликокус ауреуса, клебсијеле и псеудомонаса, у ери промена животних навика пацијената, пораста коморбидитета и посебно злоупотребе антибиотика, постају све учесталији узрочници пнеумоније. Наиме, амбулантна појава метицилин-резистентног стафилокока у последње време фаворизује појаву да више од 50% изолата стафилокока из хемокултуре, брисева узетих са коже или меких ткива или узетих у циљу постављања дијагнозе пнеумоније, показује резистенцију на метицилин²⁹. Такође, стафилокок је чест узрочник *SAP* код оболелих од типа *H1A1* инфлуенце (вируса „свињског грипа“) ³⁰, клебсијела код хроничних алкохоличара, а псеудомонас код пацијената са бронхиектазијама или цистичном фиброзом³¹. Када су у питању атипичне пнеумоније које броје око 15% свих *SAP* код којих је изолован узрочник, поред растуће учесталости микоплазме и легионеле^{12, 25}, ређе се среће хламидија пнеумоније^{25, 32}, док су веома ретки „зоонотични“ патогени, попут рикеције коксијеле бурнети (*Q*-грозница), односно хламидије пситаци (пситакоза)²⁵. Осим аспирационе пнеумоније која може бити проузрокована мешовитом флором, полимикробна *SAP* је доста ретка; претежно се јавља код пацијената примљених у интензивну негу, попут оболелих од теже хроничне респираторне болести, односно акутног респираторног дистрес синдрома³¹. Студије у којима су изоловани мултипли патогени (бактерија и вирус, односно атипични и класични проузроковачи и сл.) вероватно су под утицајем склоности истраживача у смислу детекције секундарне инфекције, односно серолошке потврде претходне изложености неком од атипичних патогена.

Упркос томе што је инциденца акутних респираторних инфекција, па и пнеумонија, генерално релативно слична у свим земљама света, учесталост појединих узрочника се разликује у зависности од поднебља, социјалних и других чинилаца (старост популације, удружена обољења и сл.)^{12, 13, 16, 20}. Стварну инциденцу *SAP* тешко је утврдити, јер нема једноставног дијагностичког теста којим се могу идентификовати сви могући узрочници пнеумонија (типични и атипични). Притом, међу европском одраслом популацијом забележено је да узрочник *SAP* остаје неоткривен у 27-87% случајева²⁵. Осим тога део пнеумонија има лакшу клиничку слику, те се зато уопште и не дијагностикује¹⁷. Ипак, у земљама где се води прецизнија статистика, попут Велике Британије, процењено је да

сваке године између 0,5 и 1% одраслих људи добије пнеумонију¹. Ванболничка пнеумонија бива дијагностикована код 5-12% одраслих пацијената са симптомима инфекције доњих респираторних путева, од којих 22-42% бива примљено у болницу због теже инфекције, код којих је процењена стопа смртности између 5 и 14%¹. Даље, између 1,2 и 10% одраслих особа примљених у болницу због *CAP* са клиничком сликом веома тешке инфекције бива лечено у интензивној нези, где је ризик од смртог исхода већи од 30%¹. Типичан пацијент оболео од *CAP* примљен на болничко лечење је особа старије животне доби^{10, 15, 25}, која осим старости показује „пријемчивост“ за пнеумонију и због удружених обољења, попут ХОБП, теже кардиопулмоналне инсуфицијенције, имунодефицијенције и/или пнеумоније проузроковане веома вирулентним патогеном^{10, 25, 33}. Старији болесници су у великом ризику од компликација болести, укључујући и смртни исход. Примећено је да више од 50% смртних исхода због ванболничке пнеумоније се јавља код особа старијих од 84 године¹.

1.3 Дијагноза ванболничке пнеумоније

Дијагноза ванболничке пнеумоније заснива се на верификацији плућне инфекције, микробиолошком утврђивању узрочног патогена и испитивању осетљивости проузроковача на лекове, што је уједно и неопходан услов за ефикасно лечење. Најважније смернице за дијагностику и лечење *CAP* дате су 2007. године од Америчког удружења за заразне болести/Америчког торакалног удружења (*IDSA/ATS*)⁶, 2009. године од стране Британског торакалног друштва (*BTS*)³, 2011. од Европског респираторног друштва/Европског друштва за клиничку микробиологију и заразне болести (*ERS/ESCMID*)² и 2014. године од стране британског Националног института за здравље и клиничку изузетност (*NICE*)¹. Према овим смерницама, да би се ваљано поставила дијагноза *CAP*, поред анамнестичких података, клиничке слике и физикалног налаза, неопходни су и радиографија плућа, основне лабораторијске анализе и бактериолошки преглед спутума, али и други дијагностички тестови (хемокултуре, гасне анализе, серолошке анализе и сл.)^{1-3, 6}.

Анамнеза и клиничка слика имају велики значај за разликовање типичних од атипичних пнеумонија. Док се типичне испољавају акутним пулмонарним симптомима, атипичне пнеумоније обично имају субакутан ток, а поред пулмонарних и један или више екстрапулмонарних симптома и знакова болести (конфузија, миајалгије, дијареја, неексудативни фарингитис и др.) у зависности од врсте проузроковача. Историја претходног блиског контакта са животињом-преносиоцем упућује на ретке „зоонотичне“ пнеумоније, попут пситакозе, Q грознице или туларемије. У оквиру клиничке слике постоје општи симптоми, респираторни и нереспираторни симптоми. Општи симптоми су малаксалост, фебрилност и анорексија и они се јављају од почетка болести и постепено се појачавају. Малаксалост је најчешћа, док фебрилност може изостати због употребе антибиотика и/или антипиретика. Од респираторних симптома заступљени су кашаљ, искашљавање, бол у грудима и диспнеја. Кашаљ и искашљавање су готово стални симптоми којима болест почиње. Кашаљ је у почетку сув, некад у пароксизмима, да би после неколико дана постао продуктиван са мукопурулентним или пурулентним садржајем. Међутим, са изузетком пнеумоније изаване легионелом где кашаљ може бити продуктиван или непродуктиван, „незоонотичне“ атипичне пнеумоније проузроковане микоплазмом или хламидијом обично се испољавају сувим, непродуктивним кашљем^{1-3, 6}. Бол у грудима је симптом на који се болесници често жале. Бол је начешће последица заморености дисајних мишића због кашља, а ређе због придруженог запаљенског процеса на плеури. Диспнеја се нарочито јавља код секундарних пнеумонија које се јављају као компликације опструктивне болести плућа или због кардиореспираторне инсуфицијенције. Понекад нереспираторна симптоматологија доминира клиничком сликом и може да маскира дијагнозу. Код старијих особа класични клинички знаци пнеумоније могу да буду одсутни, а једини знаци могу бити тахикардија, погоршање општег физичког стања и ментална конфузија.

Физикални аускултаторни налаз може бити различит у зависности од узрочника ванболничке пнеумоније: код класичних бактеријских пнеумонија аускултаторно се често чују пукоти – касноинспиријумско пуцкетање, а код атипичних пнеумонија пукоти су одсутни.

Радиографија плућа предстаља један од основних дијагностичких поступака. Радиолошки налаз може бити шаролик. Само код лобарне пнеумоније постоји хомогено засенчење. Већина других бактеријских пнеумонија показује мања или већа бронхопнеумонична огњишта, а понекад сливене сегментне сенке. Вирусна пнеумонија има карактер облачастог инфилтрата који се од хилуса шири према латералном торакалном зиду. Понекад радиолошка слика пнеумоније може имати округласт облик и тада ју је на први поглед тешко разликовати од карцинома или туберкулозе плућа. Присуство мултилобарних инфилтрата захтева хоспитализацију^{3,6}. Радиографски налаз се спорије повлачи од клиничког побољшања. За потпуну резолуцију и нормализацију радиолошког налаза потребно је и до 6 недеља, па се динамика контролних радиолошких претрага одређује према клиничком току болести^{3,6}. Ако је клинички ток болести уредан уз задовољавајући клинички одговор на примењену терапију, контролна радиолошка обрада ради се за 4 до 6 недеља. Дијагностика компјутеризованом томографијом (*CT*) потребна је у мањем броју компликованих пнеумонија и код диференцијално дијагностички тешко разлучивих случајева³⁴.

Увек је потребно урадити комплетну лабораторијску дијагностику која подразумева: анализу крвне слике и седиментације, концентрацију Ц-реактивног протеина (*CRP*) у серуму и комплетне биохемијске анализе крви^{35,36}. *CRP* се повећава у првих 6 до 8 часова, пре појаве клиничких знакова инфекције. То је један од најважнијих показатеља инфламације, који карактерише висока сензитивност, али мала специфичност³⁴⁻³⁷. Осим у сврху постављања дијагнозе *CAP*, *CRP* је корисан и за предикцију непосредног морталитета и потребе за механичком вентилацијом и/или инотропном подршком, односно за детекцију компликација пнеумоније код болесника са високим ризиком³⁵⁻³⁹. Другим речима, овај моћни инфламаторни маркер повезан је са тежином пнеумоније, а његове високе вредности помажу код доношења одлуке о хоспитализацији болесника. Серумски ниво *CRP* се удвостручује сваких 8 часова и највећу концентрацију достиже у првих 24-48 сати од почетка инфекције³⁵. Други „реактант акутне фазе“, прокалцитонин (*PCT*), је веома сензитиван маркер бактеријских, али не и вирусних пнеумонија³⁷. Његов повишен ниво у крви показатељ је тешке генерализоване инфекције и сепсе/септичног шока и повезан је са мултиорганском инсуфицијенцијом и смртним исходом^{37,38}. Осим прогностичког значаја,

помаже и у евалуацији терапијског одговора, при чему пружа значајну помоћ у ограничавању непотребне примене антибиотика, што води ка смањењу бактеријске резистенције, трошкова лечења и нежељених ефеката^{36, 37}. Утврђена је позитивна корелација са *CRP*, али се *PCT* брже враћа на нормалне вредности. Главне предности у односу на *CRP* су већа сензитивност *PCT* за детекцију бактеријских инфекција и знатно ужи распон референтних концентрација у крви³⁶. Напоследку, ниво *PCT* се данас сматра најприкладнијим биолошким маркером с обзиром да раздваја случајеве пнеумоније према тежини болести и може директно усмеравати лечење компликованих случајева^{36, 37}. Осим *CRP* и *PCT*, у сврху дијагнозе, лечења и прогнозе *CAP* у рутинској пракси се ретко мере и други биомаркери инфекције, попут *D*- димера, копептина, про-атријалног натриуретичког пептида, адренормедулина, кортизола и сл³⁶⁻³⁸. Ако на основу екстрапулмоналних манифестација у клиничкој слици сумњамо на атипичну пнеумонију, треба урадити и друге основне биохемијске анализе, попут концентрације трансминаза јетре, нивоа фосфора, креатин фосфокиназе, феритина и др. у серуму, односно анализу урина^{32, 40, 41}, сходно врсти узрочног патогена.

Основну бактериолошку дијагностику чини преглед искашљаја (спутума), бојењем по Граму и култура спутума^{1-3, 6}. У амбулантном лечењу не представља рутинско микробиолошко испитивање. Ограничења микробиолошке дијагностике искашљаја настају због честе немогућности узимања исправног узорка, односно лажно позитивних налаза због контаминације искашљаја бактеријама које настајују орофаринкс. Другим речима, стандардни антибиограм при анализи спутума не прави разлику између контаминације и инфекције. Искашљај адекватан за микробиолошку анализу лако се узима од болесника који имају типичну пнеумонију са обилном гнојном експекторацијом за разлику од болесника са атипичном пнеумонијом, старијих болесника (код којих је пнеумонија најчешћа) и болесника са поремећајем свести код којих често није могуће добити одговарајући искашљај. Бактериолошки преглед се ради ако нема одговора на емпијску антимикробну терапију. Данас се примењују и бројне брзе методе за откривање полисахаридних антигена пнеумокока и легионеле у искашљају и телесним течностима (серуму, мокраћи, плеуралном изливу и ликвору)². Тим релативно брзим методама антиген се може изоловати у свега неколико сати. Ако рецимо, нема адекватне продукције

спутума, а постоји сумња на пнеумококну пнеумонију, ради се потврдни уринарни тест на присуство антигена у урину⁴². Ако је у питању сумња на пнеумонију изазвану легионелом, уринарни антиген тест открива инфекцију проузроковану серотипом 1 (тзв. „легионарска болест“, која је се и најчешће среће, у око 80% случајева), при чему тест остаје позитиван дуже време, с тим да он може бити негативан ако се ради у раном стадијуму инфекције². Што се тиче хемокултуре код сумње на развој сепсе (рецимо ако је прокалцитонин у серуму $\geq 1,5$ ng/ml), веома је важно узети је исправно. Међутим, препоручује се да се свим пацијентима са *SAP* уради хемокултура одмах након пријема у болницу, јер најчешћи типични проузроковачи, попут пнеумокока или хемофилуса инфлуенце, често доводе до бактеријемие (која се априори не сматра компликацијом болести, већ уобичајеним налазом), што знатно помаже постављање тачне дијагнозе према узрочнику инфекције². Пре започињања терапије потребно је узети барем два узорка крви за културу венепункцијом, са различитих места. У случају неадекватног искашљаја и негативне хемокултуре, до материјала за микробиолошку анализу може се доћи агресивнијим методама, као што су фибербронхоскопија са бронхоалвеоларном лаважом, перкутана трансторакална пункција инфилтратата фином иглом, односно пункција плеуралног излива ако је присутан. Серолошке анализе се обавезно раде у случајевима етиолошке дијагнозе атипичних пнеумонија (нпр. код екстрапулмоналних налаза који упућују на инфекцију изазвану неким од атипичних патогена). Низак титар тзв. „хладних аглутинина“ (аутохемаглутинини према антигенима еритроцита) јавља се код већине вирусних, односно малигних болести, док 75% пацијената са микоплазмом пнеумоније развије пролазни пораст титра током болести. Како је овај налаз неспецифичан, дијагноза *SAP* проузроковане микоплазмом постаје вероватна ако је титар „хладних аглутинина“ високо повишен ($>1:64$). Посебан значај за потврду актуелне инфекције, уз извесна ограничења (унакрсна реакција, поновна инфекција истим патогеном, поликлонална активација и др.) има висок титар специфичних *IgM* анитела на микоплазму или хламидију, док изолован позитиван налаз *IgG* антитела указује на вероватну претходну изложеност патогену (ранију инфекцију), уз напомену да код сумње на хламидијалну инфекцију не треба радити серологију без бактеријске типизације³². Када је реч о легионели или „зоонотичним“ патогенима потврда акутне инфекције почива на сероконверзији у смислу најмање

четвороструког пораста *IgG* титра у серуму узетом у времену између акутне и реконвалесцентне фазе болести, због споријег стварања антитела током више недеља. Софистициране молекуларно-генетичке методе за детекцију респираторних патогена, попут *PCR*, хибридизације и др., иако могу пружити значајне дијагностичке предности, данас се ретко раде у рутинској пракси (код тежих вирусних, односно хламидијалних пнеумонија и сл.), првенствено јер су скупе и недоступне свим здравственим установама⁴³.

Веома је битна иницијална процена тежине пнеумоније да би се одредио да ли ће се пацијенти лечити амбулантно или у болници. Важно је смањити непотребан пријем болесника са малим ризиком од смрти и избећи могуће компликације (суперинфекција, емпијем, плућни апсцес, тромбоемболија и др.). Основна питања која се тичу поступка код ванболнички стечених инфекција доњих дисајних су, поред одређивања места лечења (амбулантно, интрахоспитално или у јединици интензивне неге), и на који начин треба лечити пацијента: да ли треба применити антибиотик, који антибиотик, како проценити одговор на терапију и која испитивања спровести ако нема позитивног одговора.

Процена тежине је важна компонента у лечењу болесника са пнеумонијом. Идеални скоринг систем не постоји. Актуелни водичи препоручују иницијалну процену тежине пнеумоније помоћу Индекса тежине пнеумоније или *PSI* индекса (енг. *Pneumonia severity index*), *CURB-65* скор (конфузија, уреа у серуму $> 7 \text{ mmol/l}$, респираторна фреквенца ≥ 30 циклуса/мин., систолни крвни притисак $< 90 \text{ mmHg}$ или дијастолни притисак $\leq 60 \text{ mmHg}$ и старост ≥ 65 година), при чему се у случају недостајућих података иницијално могу користити скраћена варијанта *CURB-65* скор, попут *CRB-65* скор (без мерења урее у серуму) или *CRB* скор (без урее и година старости болесника)^{1-3, 6}. Индикације за болничко лечење независно од вредности скорова су: лоши социјални услови, немогућност амбулантног лечења, тежак алкохолизам, тешки психијатријски болесници, пацијенти са неуромускуларним болестима, имунодефицијентна стања и др.

Индекс тежине пнеумоније 20 демографских, клиничких, лабораторијских и радиолошких параметара који се различито бодују⁴⁴. Дизајниран је да помогне лекару у идентификацији болесника који могу да се лече амбулантно и предвиђа смртност унутар 30 дана након пријема пацијента у болницу. Главне детерминанте тежине пнеумоније су

године старости, коморбидитети и поремећаји виталних знакова. За израчунавање скорa потребне су основне лабораторијске анализе, физикални преглед, коморбидитети, гасне анализе и радиографија грудног коша. У односу на укупан број поена, који се креће теоретски између <51 и >130, пацијенти се класификују у пет класа према ризику од смртог исхода: класа I - $PSI < 51$, ризик је 0,2%; класа II – $PSI = 51-70$, ризик је 0,5%; класа III – $PSI = 71-90$, ризик је 2,6%, а код особа смештених у старачке домове 4,8%; класа IV – $PSI = 91-130$, ризик је 9,3, односно 12,0% и класа V – $PSI > 130$, ризик износи 24,9, односно 32,9%⁴⁴⁻⁴⁶. У зависности од тога пацијенти се лече амбулантно (класа ризика I и II), краћом хоспитализацијом (класа ризика III), хоспитализацијом и хоспитализацијом у интензивној нези (класа ризика IV, односно V). Важно је нагласити још једном да PSI пруже неопходну помоћ у стратификацији ризика, при чему је одлука о месту лечења пацијента искључиво у надлежности ординаријуса. Недостаци PSI су компликовано израчунавање у хитној служби, неопходне лабораторијске анализе, године старости носе велики број поена, болести као што су ХОБП и дијабетес мелитус нису укључени у процену коморбидитета⁴⁴⁻⁴⁶. PSI скор потцењује тежину пнеумоније код млађих болесника без коморбидитета⁴⁴⁻⁴⁶.

$CURB-65$ скор за процену тежине пнеумоније је једноставан и лак за израчунавање, чак и у хитним случајевима. Једина лабораторијска анализа која је потребна је мерење концентрације урее у серуму. Слично PSI индексу и овај скор је користан за идентификацију болесника који се могу лечити амбулантно и предвиђа ризик од непосредног смртог исхода. Мана је да се код старијих болесника могу добити лажни резултати скорa, било у смислу потцењивања или прецењивања тежине CAP . Сваки од параметара који чине скор вреднује се 1 поеном, тако да укупан скор може имати вредност 0-5, при чему 0 означава веома мали, а 5 највећи ризик од смртог исхода и затева хитну хоспитализацију^{45, 47}. На основу вредности скорa, болесници се сврставају у три групе према предпостављеном ризику од смртог исхода, и то: низак морталитет ($CURB-65$ је 0 или 1, а ризик 0,6-2,7%), интермедијарни морталитет ($CURB-65$ је 2, а ризик 6,8%) и високи морталитет који одражава тешку пнеумонију ($CURB-65$ је 3, односно 4 или 5, а ризик 14,0%, односно 27,0%), па се сходно томе одређују терапијске опције у смислу амбулантног лечења, краткотрајне хоспитализације или интензивног надзора над

пацијентом у случају амбулантног лечења, односно искључиво болничког лечења и пријема у јединицу интензивне неге⁴⁵⁻⁴⁷.

Битно је истаћи да ниједна од компликација пнеумоније, као што су нпр. емпијем плеуре или плућни апсцес, нису обухваћени скоровима на основу којих се идентификује тешка пнеумонија. *PSI* је „златни стандард“ за процену тежине пнеумоније, али је компликован за коришћење у рутинској пракси. *CURB-65* је веома користан и најједноставнији за коришћење. Сви скоринг системи имају своја ограничења, тако да их треба користити опрезно и обавезно уз индивидуалну клиничку процену.

1.4 Специфичности терапије ванболничких пнеумонија

Негативни исходи лечења пнеумоније у највећој мери су условљени присуством удружених хроничних болести пацијента, као што су плућна обољења, поремећаји кардиоваскуларног система и анатомска или функционална аспленија, затим старијим животним добом оболелог, истовременим захватањем више режњева плућа патолошким процесом (мутилобарна пнеумонија), али и одлагањем иницијалне примене одговарајуће антибиотске терапије. Терапија ванболничке пнеумоније је у основи каузална и заснива се углавном на иницијалној емпиријској примени антимикуробних лекова, али и етиолошком лечењу према изолованом узрочнику инфекције и доказаној осетљивости на антибиотике. Незаобилазно место у лечењу заузимају основне и додатне потпорне и симптоматске мере, као што су рехидратација, примена аналгетика и антипиретика, затим оксигенотерапија, а у тежим случајевима и употреба инотропних/вазопресорних лекова, механичке вентилације, плеуралне пункције, торакалне дренаже и других инавазивних процедура^{1-3, 6}.

Иницијална емпиријска примена антибиотика ослања се на: а.) искуство у смислу познавања вероватног узрочника инфекције и његовој лабораторијској или емпиријски познатој осетљивост на антибиотике (локални образац резистенције); б.) клиничкој слици и процени тежине болести; в.) фармакокинетичким и фармакодинамским особинама антибиотика; г.) старосној доби пацијента и постојању имунских поремећаја, као и постојању удружених хроничних обољења; д.) епидемиолошким параметрима и

учесталосту компликација болести. Важно је истакнути да у начину лечењу *SAP* не постоји унапред дефинисана оптимална емпиријска терапија, већ се морају узети у обзир сви релевантни чиниоци који могу утицати на одлуку лекара о њеном избору. При томе, показано је да присуство коморбидитета представља значајан прогностички фактор и утиче на процену тежине пнеумоније, али не и на избор антибиотика у емпиријској терапији, тако да се промена или додавање антибиотика код тежих клиничких облика *SAP* не препоручује⁴⁸. Емпиријску терапију треба започети одмах након пријема у болницу^{1-3, 6}, јер је тада најделотворнија. Када се користи емпиријска терапија веома су битни подаци о локалној резистенцији и узрочницима, при чему треба избегавати примену скорије коришћених антибиотика (нпр. у последње две недеље).

Уопштено гледајући, бактеријска резистенција на дејство антибиотика је највећи проблем код примене антимицробне терапије, јер је непосредно повезана са повећаним морбидитетом, морталитетом и болничким трошковима^{1-3, 6}. Она се може умањити и превазићи првенствено рационалном употребом антибиотика заснованом на индивидуалном приступу пацијенту и уз поштовање терапијских препорука према начелима медицине засноване на доказима, као и синтезом нових антибиотика. Препоруке за превенцију и смањење стопе резистенције су: а.) да се антибиотици не користе када нису индиковани (нпр. код вирусних пнеумонија); б.) да се емпиријска терапија започне што пре након потврде инфекције, а пре примене антибиотика узму узорци за микробиолошка испитивања ако је потребно; в.) да се поред спектра дејства и локалног обрасца резистенције, при избору антибиотика узму у обзир и његова фармакокинетика и друга фармакодинамска својства, али и могућа нежељена дејства и трошкови лечења; г.) да се антибиотици дају у одговарајућој дози и дужини терапије сходно врсти и тежини пнеумоније; д.) да се процена ефеката иницијалне емпиријске терапије обавља најкасније после 72 сата од почетка лечења и након тога у светлу микробиолошких налаза донесе одлука о наставку, обустави или промени лека/лекова; њ.) да се антибиотици користе профилактички, односно у комбинацији, само онда када је то потпуно оправдано. Резистенцију би требало утврдити мерењем минималних инхибиторних концентрација антибиотика (нпр. Е-тестом) у адекватном узетом биолошком узорку.

Најзначајније групе антибиотика према актуелним водичима добре праксе^{1-3, 6}, који се користе у емпиријској терапији *SAP* су: бета-лактамски антибиотици (пеницилини, цефалоспорини, карбапенеми), макролиди/кетоледи, респираторни флуорохинолони, тетрациклини и гликопептиди. Смернице за дијагностику и лечење пнеумонија односе се на особе старије од одрасле особе које немају неку од следећих болести: хематолошко обољење, малигну болест плућа или малигнитет уопште и неко од имунодефицијентних стања (попут нпр. ХИВ инфекције). Покривање“ класичних (пнеумокок, хемофилус, мораксела) и атипичних (микоплазма, хламидија, легионела) проузроковача треба да буде увек укључено у иницијалну емпиријску антимикуробну терапију, јер је већина пацијената са пнеумонијом релативно доброг општег здравственог стања. У ту сврху најчешће се користе аминопеницилини, цефалоспорини, макролиди, доксициклин, респираторни флуорохинолони или комбинације појединих антибиотика који су наведени). У ређим случајевима где постоји ризик од инфекције бактеријама које показују знатан степен резистенције (нпр. *SAP* изазване клебсијелом или псеудомонасом, односно „златним“ стафилококом), односно ризик од инфекције анеробима (нпр. аспирациона пнеумонија), иницијалним лечењем мора да буду обухваћени антибиотици одговарајућег спектра дејства (нпр. карбапенеми, „антипсеудомонасни“ пеницилини, аминогликозиди, флуорохинолони, гликопептиди, клиндамицин или метронидазол и сл.). Када је реч о „пеницилин-резистентним“ пнеумококама као проузроковачима пнеумоније, појави која се у зависности од региона у европској популацији јавља са варијабилном учесталашћу (најчешће до 25%, али и преко 50% у Румунији и Босни и Херцеговини)², сматра се да већина њих показује тзв. „релативну резистенцију“, тако да се инфекција може ефикасно излечити применом бета-лактамских антибиотика у високим дозама⁴⁹. Ако је доказан висок степен „пеницилин-резистенције“ у једној средини, алтернатива су доксициклин или респираторни флуорохинолони. Макролиде треба избегавати у иницијалној монотерапији, јер је око 25% сојева пнеумокока испољава природну резистентцију на њих^{49, 50}.

Монотерапија *SAP* антибиотиком који покрива и класичне и атипичне патогене, попут нпр. примене респираторног флуорохинолона, представља најбољу опцију са становишта трошкова и користи, јер је ефикасна и безбедна након оралне или интравенске примене а истовремено доста јефтинија у односу на комбинацију лекова, не показује

значајан пораст резистенције и након екстензивне примене у пракси и идеална је за прелазак са интравенске на оралну терапију (енг. *switching*) у смислу комплијансе пацијента, безбедности и трошкова^{51, 52}. Комбинација лекова (нпр. аминопеницилин са или без инхибитора бета-лактамазе или цефалоспорин II/III генерације и макролид или респираторни флуорохинолон) се у тежим случајевима и код компликација инфекције сматра ефикаснијом од монотерапије, те се зато и препоручује од стране водича код хоспитализованих пацијената^{1, 3, 6}. Начин примене терапије је оралним путем увек када је то изводљиво, с обзиром да се ради о најкомфорнијем, најбезбеднијем и најјефтинијем начину примене лекова, који је уједно и подједнако ефикасан као и парентерални пут. Парентерално (интравенски) се антибиотици дају у што краћој терапијској кури и то углавном у болници код тежих, компликованих болесника, затим када је оралним пут компромитован обољењима дигестивног система, односно у случају непостојања оралне формулације лека. Прелазак на *per os* примену би требало урадити након 24 сата од престанка температуре. Клиничко побољшање се очекује у року од 72 сата, када је „смирују“ и биохуморални показатељи запаљења, док радиографске промене могу перзистирати и дуже. Контролна радиографија плућа се ради за 6-8 недеља код задовољавајућег клиничког тока болести. Укупна дужина лечења *CAP*, ако није у питању тешка пнеумонија или је дошло до развоја компликација, најчешће траје две недеље.

У начелу, савремено лечење ванболничких пнеумонија почива на поуздано утврђеној дијагнози, правилној процени тежине болести, познавању основних терапијских принципа, смањењу нерационалне употребе антибиотика и смањењу трошкова лечења.

1.5. Рани терапијски неуспех код хоспитализованих болесника са ванболничком пнеумонијом

Већ је поменуто да болесници са блажим облицима *CAP* могу лечити амбулантно, док умерени или тежи облици по правилу захтевају хоспитално лечење или пријем у интензивну негу. Хоспитализација пацијената директно је повезана са већом учесталом смртног исхода и вишеструким повећањем трошкова лечења, који у економски развијеним земљама могу обухватити и до близу 90% укупних трошкова који се издвајају за лечење

пнеумонија на годишњем нивоу^{1-3, 6}. И док се код већине пацијената хоспитализованих због *SAP* постигне задовољавајући клинички одговор после иницијалне примене емпиријске антибиотске, симптоматске и потпорне терапије, неки од њих доживе рани неуспех у лечењу (РНЛ) у прва 72 сата након отпочињања терапије, чиме долази до прогресије инфекције и развоја локалних и системских компликација⁵³⁻⁵⁹. С тим у вези, РНЛ неминовно доводи до знатно веће употребе микробиолошких и других дијагностичких тестова, промене антимикробне терапије и коришћења инвазивних терапијских поступака, што је све праћено продуженим болничким лечењем и далеко већим трошковима^{53, 55, 57, 58}. Штавише, постоји обиље литературних доказа о чврстој повезаности између РНЛ и повећане учесталости смртог исхода код таквих болесника^{53, 54, 56-60}. Као последица значајних разлика у критеријумима за идентификовање РНЛ, који су у ранијим студијама махом били засновани на погоршању радиографских и клиничких параметара коришћених за постављање дијагнозе *SAP* или потреби за променом антибиотика, постоји изразита хетерогеност у забележеној преваленци РНЛ, са просечном стопом која није мала и креће се између 10 и 15 %^{53-57, 59, 60}. Учесталост последичног смртог исхода код таквих пацијената кретала се између 25 и 50%^{53-57, 59, 60}. Међутим, оно свакако брине је податак из претходних студија да је ризик од смртог исхода код пацијената са РНЛ био је значајно већи, чак и до пет пута, у односу на оне који су имали задовољавајући одговор на иницијално примењену терапију, без обзира који су критеријуми коришћени да би се раздвојиле ове две популације хоспитализованих болесника са *SAP*^{53, 54, 56, 57, 59, 60}.

Један од најпоузданијих алгоритама (скорова) који су у претходним студијама коришћени за процену РНЛ су критеријуми за процену клиничке стабилности хоспитализованих пацијената са *SAP*, познатији као Халм-ови критеријуми. Одговарајућа процена клинички стабилности може знатно олакшати исправно доношење бројних одлука клиничара есенцијалних за успешно лечење пнеумоније, попут преласка са интравенске на оралну терапију антибиотцима, дужине примене антибиотика, места лечења пацијента у болничким условима (одељење или интензивна нега) и дужине болничког лечења, док се као сурогат циљ може користити у проспективним клиничким студијама с обзиром да је клиничка стабилност непосредно повезана са задовољавајућим терапијским исходима³⁹.

Халм-ови критеријуми су једноставни за прорачун, валидирани и веома прецизни критеријуми, који обухватају сет процене виталних знакова кроз мерење седам физиолошких и лабораторијских параметара, попут: телесне температуре $\leq 37,8$ °C, срчане фреквенце ≤ 100 откуцаја у минути, систолног крвног притиска ≥ 90 mmHg, респираторне фреквенце ≤ 24 дисајна циклуса у минути, сатурације крви кисеоником $\geq 90\%$ или парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви ≥ 8 kPa, поремећаја менталних функција и губитка апетита пацијента³⁹. Слични њима су и критеријуми Америчког торакалног друштва и већ поменути *CURB-65* скор, као и значајан пад у концентрацији *CRP* у односу на базално измерене вредности³⁹, који се исто тако могу користити за процену постигнуте клиничке стабилности.

У складу са наведеним чињеницама, задовољавајући одговор на иницијалну терапију сматра се кључном детерминантом успешног лечења тежих облика *CAP*. Према томе, поред превенције ванболничких пнеумонија, највећи изазов за стручну и научну јавност представља превазилажење проблема неуспеха иницијалне антимикробне терапије, као једног од главних фактора повезаних са лошим исходима болести, а на који се може утицати. Сходно томе, спроведен је велики број опсервационих епидемиолошких и прогностичких студија који се посебно се бавио проблематиком утврђивања фактора који могу допринети појави РНЛ, али су подаци о њиховом клиничком значају релативно оскудни и неконзистентни⁵³⁻⁶². Другим речима, клиничке параметре који су у досадашњим истраживањима идентификовани као независни прогностички фактори забележена је различита вероватноћа настанка терапијског неуспеха изражена вредношћу „унакрсног односа шанси" (енг. *Odds ratio-OR*), која у светлу медицине засноване на доказима за поједине предикторе често није достигала ниво клиничке значајности. Према резултатима ових студија, фактори који утичу на појаву РНЛ код хоспитализованих пацијената са *CAP* могу се сврстати у три групе, укључујући притом и њихове узајамне интеракције, и то: а.) фактори који се односе на карактеристике узрочног патогена, као што су резистенција, атипични и "неочекивани" бактеријски сојеви, мешовита инфекција и др.; б.) социодемографске и клиничке особности самих пацијената, као и њихове животне навике, попут старосне доби, хроничног алкохолизма, удружених болести и имунодефицијентних стања, клиничке процене тежине пнеумоније пријему у болницу на

основу препоручених скорова, масивне пнеумоније са локалним или удаљеним компликацијама, иницијално измерених серумских концентрација биохемијских показатеља инфекције и др.; в.) врста и друге карактеристике иницијално примењене антибиотске терапије, попут неодговарајуће употребе антибиотика у смислу погрешног избора лека, дозе, начина и дужине примене, као и појаве алергијских реакција на лек и сл. Многи од тих фактора су добро документовани, попут „високо ризичне“ *CAP* према вредности *PSI* скорa (класа IV или V)^{56, 59, 60}, мултилобарне пнеумоније^{56, 60}, плеуралног излива^{56, 62}, радиолошких знакова кавитација у плућном паренхиму⁵⁶, пнеумоније проузроковане легионелом или ентеробактеријама⁶⁰, аспирационе пнеумоније⁶¹, леукопеније⁵⁶, хипонатремије⁵⁶, повишених серумских концентрација *CRP*⁵⁹, прокалцитонина⁵⁹ и интерлеукина 6⁶² у првих 24 сата по пријему у болницу, затим потхрањености⁵⁷, удружене малигне или неуролошке болести⁶¹ и бубрежне инсуфицијенције⁵⁷, као и иницијалне емпиријске употребе неодговарајућих антибиотика на које су узрочни патогени били резистентни⁶⁰. С друге стране, старије животно доба (≥ 65 година)⁶⁰, претходна вакцинација против грипа⁵⁶ и иницијална емпиријска примена респираторног флуорохинолона - моксифлоксацина или комбинација бета-лактамских антибиотика и макролида⁵⁵, могу значајно смањити ризик од развоја РНЛ. Међутим, недостају или су оскудни подаци који потврђују конзистентност клиничког значаја свих претходно наведених фактора, као и студије спроведене на одраслим пацијентима леченим у болници због *CAP* које су испитивале значај других релевантних потенцијалних фактора ризика, односно протективних фактора за појаву РНЛ. Осим тога, само неколико студија^{56, 59, 62} додатно је испитивало факторе који могу доприносити касном (после 72 сата) и/или било ком (раном или касном) неуспеху лечења *CAP*, идентификујући не само различите факторе повезане са опсервираним исходима (нпр. инсуфицијенција јетре као значајан фактор ризика за касни или било који неуспех у лечењу, односно ХОБП и иницијална употреба левофлоксацина као значајни заштитни фактори за било који терапијски неуспех⁵⁶, већ и разлике у јачини везе за факторе за које је претходно утврђено да могу значајно утицати на појаву РНЛ.

Када је у питању повезаност РНЛ и лоша прогноза *CAP*, студије *Menendez R* и *cap*.⁵⁶, *Genne D* и *cap*.⁶⁰ и *Roson B* и *cap*.⁶¹, показале су да је код пацијената који доживе

РНЛ хоспитално лечење било у просеку дуже за четири дана, уз вишеструко већу учесталост смртног исхода. Ова истраживања међутим, нису дала сасвим јасне одговоре, посебно по питању утицаја старости и удружених хроничних патолошких стања. Шанса да пацијенти са већим *PSI* скором на пријему у болницу доживе смртни исход била је знатно већа ($OR = 3,7$) у односу на вероватноћу појаве РНЛ показану у овим студијама у којима је забележена релативно мала вредност OR (1,2; 1,3; 1,8)^{56, 60, 61}. Интересантно је да су претходна истраживања указала на дискутабилну повезаност ХОБП и смртног исхода: у неким студијама ова болест није имала значајан утицај на смртност хоспитализованих болесника са ванболничком пнеумонијом^{63, 64}, док је у другим истраживањима таква повезаност показана^{65, 66}, уз објашњење резултата неповољним утицајем пнеумоније на ток и исход основне болести (ХОБП). У контексту неодговарајуће антибиотске терапије, досадашња истраживања документовала су знатно већу учесталост терапијског неуспеха и смртног исхода не само када је лечење било неусклађено са водичима добре клиничке праксе, него и када су иницијалну терапију одређивали лекари чија ужа специјалност није непосредно повезана са проблемом лечења пнеумоније.

Мада актуелни водичи добре праксе налажу систематско и детаљно испитивање могућих узрока неуспеха примењене терапије код хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом на основу познатих и претпостављених фактора ризика, потребне су додатне студије које би утврдиле њихов прави значај у свакодневnoj пракси, као и значај до сада непознатих прогностичких фактора, што би омогућило ефикаснију превенцију компликација болести са последичним смањењем морталитета, морбидитета и трошкова лечења, што је и био циљ истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Примарни циљ ове клиничке студије је да утврди значајне факторе повезане са феноменом РНЛ код одраслих (пунолетних) пацијената лечених у болничким условима због *SAR*, да анализира њихов релативни значај, као и њихово клинички смислено удружено деловање, са посебним освртом на потенцијално променљиве факторе који у претходним студијама нису или су недовољно били испитивани. Сходно томе, опсервирани фактори разврстани су у:

а.) обележја повезана са демографским карактеристикама пацијената (пол, старост и индекс телесне масе), њиховим лошим животним навикама (активно пушење, хронично конзумирање алкохолних пића) и удруженим хроничним болестима (ХОБП, дијабетес мелитус, кардиоваскуларна обољења, бубрежна инсуфицијенција, болести дигестивног система повезане са хиперацидитетом), као и претходним начином лечења појединих обољења (редовна примена инхалационих кортикостероида због ХОБП, редовна примена инхибитора протонске пумпе - ИПП или блокатора хистаминских Х-2 рецептора због дигестивних болести);

б.) обележја повезана са карактеристикама пнеумоније и начином њеног лечења, попут клиничке процене тежине инфекције на основу вредности *PSI* и *CURB-65* скорa и концентрације у крви одређених биохемијских и хематолошких показатеља (*CRP*, натријум, број леукоцита) мерених на пријему у болницу, захваћености више лобуса плућа (мултилобарна пнеумонија) и постојања плеуралног излива на иницијалном радиографском прегледу, иницијалног пријема у јединицу интензивне неге и примене механичке вентилације, дужине временског периода од појаве симптома до пријема на болничко лечење, амбулантна, тј. примена антибиотика (бета-лактама или макролида) пре пријема у болницу, иницијална емпиријска примена бета-лактамских антибиотика, макролида, флуорохинолона или њихових комбинација након пријема у болницу, иницијална примена нестероидних антиинфламаторних лекова, парацетамола, системских кортикостероида или Х-2 блокатора по пријему на болничко лечење;

в.) обележја повезана са карактеристикама узрочног патогена (тј. етиологијом пнеумоније) у смислу да ли се ради о типичној (изазваној пнеумококом) или атипичној (проузрокованој микоплазмом) пнеумонији.

Секундарни циљеви односе се на процену учесталости и потенцијалних детерминанти лоших здравствених исхода, попут смртог исхода и дужине боравка у болници, и испитивање да ли и у којој мери РНЛ утиче на појаву таквих исхода у условима који владају у Републици Србији.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Врста и дизајн студије

Спроведена је клиничка опсервациона, ретроспективна студија типа „случај-контрола“. На основу дихотомног исхода од интереса, тј. појаве РНЛ код пацијената са *SAR* лечених интрахоспитално, испитаници су подељени у две групе, и то: „случајеве“ су чинили сви узастопно одабрани пацијенти из студијске популације код којих је опсервиран РНЛ унутар три дана од дана пријема у болницу, док се контролна група састојала од идентичног броја, случајно изабраних пацијената лечених у истој установи, код којих такав исход није забележен. С обзиром на карактеристике опсервираног исхода у смислу да се први пут јавио, без понављања код свих испитаника, у питању су били „инцидентни случајеви“. Сваки од „случајева“ индивидуално је усклађен („мечован“) са по једном „контролом“ према старости (± 1 година), полу и периоду хоспитализације (± 1 месец). „Случајеви“ и „контроле“ су потом испитивани у смислу постојања значајних разлика у претходној изложености претпостављеним факторима ризика.

Сходно постаљеним циљевима студије, две групе испитаника у овој ретроспективној серији додатно су упоређиване и у смислу значајности разлика у учесталости смртног исхода, односно дужини боравка у болници. Испитиван је и утицај РНЛ на појаву смртног исхода и дужину хоспитализације, као и фактори повезани са оба поменута лоша терапијска исхода, уз процену разлика у клиничком значају у односу на факторе повезане са РНЛ.

3.2 Студијска популација

Студијску популацију чинили су одрасли (пунолетни) пацијенти оба пола, лечени у Клиници за плућне болести (КПД) Клиничког центра Србије (КЦС) у Београду због озбиљне *SAR* током петогодишњег периода, од 1. јануара 2007. до 31.12.2011. године. КПД је референтна установа за плућне болести која пружа високоспецијализовану, терцијарну

здравствену заштиту не само пунолетним становницима града Београда, већ према потреби, и осталој одраслој популацији Републике Србије (пацијентима који бивају упућени у ову клинику због тежих плућних обољења која не могу бити адекватно лечена у локалним болницама). Дијагноза *SAP* која захтева болничко лечење заснивала се на типичним клиничким, лабораторијским и радиолошким знацима респираторне инфекције према међународно прихваћеним стандардима и процедурама^{1-3, 6}, а у складу са индивидуалном одлуком надлежног пулмолога. За потребе ове студије, сви пацијенти су упућени у КПД од стране својих изабраних лекара или других лекара запослених у примарној здравственој заштити на територији града Београда, а лечени су у складу са локалним протоколом КПД за дијагностику и интрахоспитално лечење *SAP*.

У студију су укључени пацијенти старости најмање 18 година, примљени у КПД због клинички озбиљне *SAP* и подвргнути емпиријској антибиотској терапији у прва 24 сата по пријему у болницу, у трајању од најмање два дана. Да би се направила разлика између пацијената са иницијално процењеним високим ризиком од *HAP/VAP* или *HCAP*, с обзиром на значајне разлике у етиологији, терапијском приступу и преваленци неповољних здравствених исхода код ових врста запаљења плућа у односу на *SAP*, формиран су следећи искључујући критеријуми: пацијенти преведени из других болница или других одељења/клиника КЦС који су развили пнеумонију након више од два дана од пријема на болничко лечење, пацијенти који су у претходних 90 дана од појаве симптома актуелне инфекције лечени у болници најмање два дана, они који су примали интравенске антибиотике, хемотерапију или били подвргнути инвазивним медицинским процедурама у последњих 30 дана, особе трајно смештене у стационарним установама социјалне заштите (попут старачких домова и др.), пацијенти који су тренутно били подвргнути неком од поступака хемодијализе у здравственој установи и имунодефицијентне особе из било ког разлога (нпр. актуелно лечење малигне болести хемо- и/или радиотерапијом, *AIDS*, терминална фаза хроничне прогресивне болести, дуготрајна примена кортикостероида и/или других имуносупресива, итд.). Осим наведеног, искључујућим критеријума обухваћени су и пацијенти који су из било ког разлога умрли у прва два дана након пријема у КПД (што може бити повезано са екстремно тешком, прогресивном инфекцијом, код које је висок ризик од смртог исхода упркос примени антибиотика), они са

документованом инфекцијом вирусом грипа *AH1N1* („свињски грип“), пацијенти оболели од туберкулозе, затим труднице и дојилје, као и пацијенти са недостајућим релевантним подацима у историји болести.

Спровођење ове студије одобрио је Етички одбор КЦС у Београду (Одлука бр. 1078/14, од 07. 07. 2011. године). Сви релевантни подаци, што укључује социодемографске, клиничке, лабораторијске и друге дијагностичке параметре, као и податке о врсти и начину лечења, односно здравственим исходима током хоспитализације, прикупљени су детаљним прегледом и анализом историја болести и друге доступне медицинске документације пацијената, који су потом, ради лакшег евидентирања, унети у засебну „тест листу“ за сваког испитаника.

3.3. Узорковање

Од свих испитаника који су задовољили критеријуме за учешће у студији, како је претходно наведено, прво су изабрани они који су сврстани у групу „случајева“, сходно методологији примењеној у студији *Akram AR* и сарадника³⁹: наиме, идентификација хоспитализованих пацијената због *SAP* са појавом РНЛ обухватала је развој клиничке нестабилности на основу стандардизованих и валидираних Халм-ових критеријума, обједињено са било којим повећањем, односно смањењем серумске концентрације *CRP* за мање од 50% мерено трећег или четвртог дана хоспитализације у односу на вредности измерене на пријему у болницу. Овакав комбиновани сет дијагностичких критеријума је у поменутој студији код одраслих хоспитализованих пацијената са *SAP*, показао највећу прецизност у предвиђању одређених неповољних исхода лечења, попут смртог исхода, употребе механичке вентилације и/или примене вазопресорних и инотропних лекова, пнеумоније са развојем компликација, као и њихових комбинација. За потребе ове студије, клиничка нестабилност је процењена уколико је било који од параметара сврстаних у Халм-ове критеријуме (тј. повишена телесна температура, срчана фреквенца, систолни крвни притисак, респираторна фреквенца, сатурација крви кисеоником или парцијални притисак кисеоника у артеријској крви, менталне функције или апетит пацијента)

показивао у континуитету „*de novo*” абнормалан налаз (у односу на унапред задате граничне вредности) током 72 сата по пријему на болничко лечење.

Затим је из пула пацијената без опсервираног исхода од интереса, методом случајног избора (коришћењем *RANDBETWEEN* функције у програму *Microsoft Excel*) одабрана контролна група од идентичног броја испитаника, при чему је сваки од њих „мечован“ понаособ са сваким од „случајева“ према горе наведеним снажним „збуњујућим“ обележјима.

3.4. Варијабле мерене у студији

A. Зависне варијабле (исходи):

- РНЛ код хоспитализованих пацијената због *SAP*, утврђен на основу претходно описаних поступака и критеријума, мерен као дихотомни исход (да/не);
- Дужина хоспиталног лечења, мерена као континуална варијабла (у данима);
- Смртни исход, мерен као дихотомни исход (да/не).

B. Независне варијабле (узроци/потенцијални фактори ризика):

- Индекс телесне масе пацијента (kg/m^2), мерен као континуална варијабла;
- Активно пушење и хронично екстензивно конзумирање алкохолних пића, мерени као дихотомна обележја (да/не);
- Удружена ХОБП, кардиоваскуларна болест (артеријска хипертензија, ангина пекторис, хронични поремећаји срчаног ритма, хронична срчана инсуфицијенција, цереброваскуларни поремећаји, периферна васкуларна болест или комбинација наведених поремећаја), дијабетесна болест тип 1 или тип 2, затим хронична

бубрежна инсуфицијенција, дефинисана као перзистентно смањење клиренса креатинина испод 60 ml/min током најмање три месеца пре појаве симптома пнеумоније изузимајући пацијенте који су тренутно на хемодијализи (како је претходно поменуто) и гастроинтестиналне болести код које су ацидосупресивни лекови (ИПП или Х-2 блокатори) први терапијски избор (пептички улкус, гастроезофагеална рефлуksна болест, хронични гастритис и др.); све наведене варијабле мерене су као дихотомна обележја (да/не);

- Редовна примена инхалационих кортикостероида током најмање шест месеци пре пријема у болницу због ХОБП, мерена као дихотомно обележје (да/не);
- Редовна примена ИПП, односно Х-2 блокатора током последњих месец дана пре пријема у болницу, мерена као дихотомно обележје (да/не); сви пацијенти са обољењем гастроинтестиналног система лечени су непосредно пре хоспитализације применом ИПП и/или Х-2 блокаторима;
- *PSI* скор тежине пнеумоније, израчунат на пријему у болницу и мерен као ординална варијабла класификовањем пацијената у пет група (I-V) према предвиђеном ризику од смртног исхода;
- *CURB-65* скор тежине пнеумоније, израчунат на пријему у болницу, мерен као ординална варијабла (скор 0-5, према предвиђеном ризику од смртног исхода);
- Присуство мултилобарне пнеумоније, односно плеуралног излива на иницијалном радиографском прегледу; оба су мерена као дихотомна обележја (да/не);
- Концентрација *CRP* (mg/l) у серуму на пријему у болницу, мерена као континуална варијабла; серумски ниво проклацитонина код већине пацијената није било могуће мерити, тако да тај параметар није ни узет у обзир у смислу коначне обраде података;
- Леукопенија, дефинисана као укупан број леукоцита у литру крви мањи од $4 \cdot 10^9$, односно хипонатермија, изражена концентрацијом натријума у серуму мањом од 130 mmol/l на пријему у болницу; обе су мерене као дихотомна обележја (да/не);

- Иницијални пријем у јединицу интензивне неге, односно иницијана примена механичке вентилације; оба су мерена као дихотомна обележја (да/не);
- Временски интервал од појаве симптома болести до пријема у болницу, мерен као континуална варијабла (у данима);
- Употреба антибиотика пре пријема у болницу због исте инфекције, са посебним издвајањем бета-лактама (бензилпеницилина или амоксицилина са или без клавуланске киселине или оралних цефалоспорина), односно макролида (азитромицина или кларитромицина), јер су највећим делом коришћени ови антибиотици; све наведене варијабле мерене су као дихотомна обележја (да/не);
- Иницијална емпиријска примена од стране водича препоручених антибиотика: бета-лактама, макролида, флуорохинолона или њихових комбинација, након пријема у болницу, мерена као дихотомна варијабла (да/не); у обзир су узети амоксицилин са клавуланском киселином, цефтриаксон и ертапенем из групе бета-лактамских антибиотика, затим азитромицин или кларитромицин из групе макролида и ципрофлоксацин из групе флуорохинолона (ципрофлокацин је једини лек из ове групе антибиотика који је био доступан у облику за интравенску примену и одобрен за емпиријску терапију *SAP* током целокупног периода опсервације), као и комбинација примене цефтриаксона и азитромицина и цефтриаксона и ципрофлоксацина, као једине комбинације антибиотика примењене код наших студијских пацијената;
- Иницијална примена нестероидних антиинфламаторних лекова (парентерална примена диклофенака, дозне јачине 75 mg, или кеторолака, у дозној јачини 30 mg), односно парацетамола, затим иницијална примена Х-2 блокатора (интравенски ранитидин, у дозној јачини 50 mg, био је једини лек примењен код наших пацијената лечених ацидосупресивном терапијом), односно примена системских стероида по пријему у болницу; све наведене варијабле мерене су као дихотомна обележја (да/не);

- Суспектна типична, пнеумокона пнеумонија, заснована на детекцији *Streptococcus pneumoniae* у рутинским културама спутума, мерена као дихотомно обележје (да/не). Други микробиолошки тестови који би свакако повећали вероватноћу или потврдили дијагнозу пнеумококне САР, попут изолације патогена из бронхоалвеоларног аспирата/лавата, плеуралног излива, хемокултуре, односно „уринарни антиген тест“ и сл., нису рађени ни код једног испитаника са позитивним налазом спутума. Додатно, ни код једног испитаника са изолацијом пнеумокока у спутуму није идентификован *Streptococcus pneumoniae* резистентан на пеницилин на основу резултата стандардног антибиограма, док Е-тест метода, као „златни стандард“ детекције резистентних сојева на основу мерења минималних инхибиторних концентрација, није спровођена ни у једном случају.
- Атипична пнеумонија проузрокована микоплазмом, заснована на позитивним резултатима испитивања титра специфичних *IgM* и *IgG* антитела, мерена као дихотомна варијабла (да/не); други атипични патогени, као што су хламидија или легионела, одговарајућим методама нису откривени ни код једног од наших студијских пацијената

В. „Збуњујуће“ варијабле:

- Пол пацијената, мерен као дихотомно обележје (мушки или женски);
- Старост пацијената, мерена као континуална варијабла (број навршених година живота), али и подељена у две категорије у циљу раздвајања старијих особа (≥ 65 година) од млађе одрасле популације;
- Период хоспитализације, тј. бележен је датум пријема у болницу у сврху „мечовања“ упоређиваних група испитаника.

3.5 Снага студије и величина узорка

Величину узорка априори одредили смо помоћу компјутерског програма „*G*Power software*“, на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 90%, нивоа статистичке значајности (α) од 0,05 (5%) за једносмерно тестирање нулте хипотезе z-тестом за упоређивање две независне пропорције и очекиване клинички значајне разлике у учесталости појединих категорија испитиваних независних варијабли (тј. преваленце најзначајнијих фактора ризика за појаву РНЛ према подацима из претходних студија^{55, 56, 60-62}) између упоређиваних група од 25%, уз учесталост одређене категорије у контролној групи од 20%. Уз такве параметре и уз дистрибуцију испитаника по групама у односу 1:1 (сваки од „случајева“ је „мечован“ са најмање једном „контролом“), потребно је укупно 118 пацијената, тј. по 59 у упоређиваним групама испитаника, што представља минималну величину узорка да би се доказале постављене хипотезе са разумним степеном вероватноће.

3.6 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци прво су обрађени методама дескриптивне статистике. У зависности од начина расподеле података, утврђеног Колмогоров-Смирнов-им (К-С) тестом, континуалне варијабле сумиране су као средње вредности и стандардне девијације (*SD*) у случају нормалне дистрибуције (тј. ако је $p > 0,05$ у К-С тесту), односно као медијане и интерквartilни рангови (*IQR 25-75*) уколико подаци нису пратили нормалну расподелу, што је коришћено и за приказ ординалних варијабли (*PSI* и *CURB-65* скор). Категоријске (дихотомне) варијабле сумиране су кроз учесталост (процентуалну заступљеност) појединих категорија. Значајност разлика у вредностима континуалних варијабли између упоређиваних група испитивана је Студентовим т-тестом за независне узорке (у случају нормалне расподеле), односно непараметарским Ман-Витнијевим тестом (ако расподела није била нормална). Ман-Витни тест коришћен је и за утврђивање значајности разлика између група у вредностима ординалних варијабли, док је у случају дихотомних обележја, значајност разлика у процентуалној заступљености појединих категорија тестирана Хи-

квадрат тестом са Јејтсовом корекцијом (за табеле контингенције 2x2), односно Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на дихотомни исход, као и узајамне интеракције између предикторских варијабли, испитан је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије („*stepwise backwards conditional*“ регресиони модел с обзиром на претходно поменути „мечовани“ дизајн студије), а резултати су приказани као сирови и кориговани *OR* са припадајућим 95% интервалом поверења (*confidence interval - CI*). Повезаност опсервираних фактора са дужином болничког лечења (континуална варијабла чије вредности нису пратиле нормалну расподелу) код преживелих испитаника изражена је Спирман-овим коефицијентом корелације ранга (ρ).

Ниво статистичке значајности (тј. највиши ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе) у свим тестовима износио је 0,05 (5%), док су у мултиваријантном моделу логистичке регресије елиминисане све варијабле са процењеном вредношћу „додатне вероватноће“ $\geq 0,1$. Утицај опсервираних фактора ризика/протективних фактора на појаву РНЛ сматран је значајним ако 95% *CI* за кориговани *OR* није обухватао вредност 1. Све анализе у овој студији урађене су помоћу комерцијалног статистичког програма *SPSS* верзија 19.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL*).

4. РЕЗУЛТАТИ

У актуелну студију укупно је укључено 126 одраслих пацијената оба пола, старости 18 и више година, оболелих од *SAR*, код којих је било индиковано болничко лечење током периода опсервације на основу одлуке надлежног пулмолога, а уз уважавање релевантних дијагностичких показатеља. Сви пацијенти су у складу са локалним протоколом иницијално били подвргнути емпиријској антимикубној терапији различитог трајања, започетој током првог дана након пријема у болницу, а избор антибиотика, дозирање, начин и дужина примене, потреба за њиховом променом или обуставом, као и остале дијагностичке и терапијске процедуре током хоспитализације примењене су индивидуално, у зависности од карактеристика болесника, потреба и објективних могућности. Како је претходно поменуто, сходно постојању исхода од интереса, тј. појаве РНЛ, дистрибуција испитаника међу упоређиваним групама била је 1:1; дакле, 63 узастопно одабрана пацијента сврстано је у групу „случајева“, односно 63-оје њих случајно је одабрано за „контроле“ из пула испитаника „мечованих“ са „случајевима“ код којих опсервирани исход није забележен.

Основне („*baseline*“) карактеристике „случајева“ и „контрола“ са разликама у нивоу претходне изложености претпостављеним факторима ризика и „збуњујућим“ варијаблама, приказани су у табелама 1-3. Посматрајући „мечујуће“ варијабле, у обе упоређиване групе укључено је двоструко више мушкараца у односу на жене (табела 1, графикон 1), подједнаке просечне старости и са готово једнаким бројем болесника старије животне доби (табела 1, графикони 2а и 2б), без значајних разлика у учесталости опсервираних „збуњујућих“ обележја. Није забележена статистичка значајност у погледу просечне вредности индекса телесне масе између група, премда се она ближила претпостављеном „критичном нивоу“ (табела 1).

Табела 1. Демографске карактеристике студијске популације

Обележја	Случајеви (n=63)	Контроле (n=63)	Вредност статистичког теста и значајност нулте хипотезе	Сирови <i>OR</i> са 95% <i>CI</i> (1,96* <i>SE</i>)
Пол (М/Ж) ^а	42/21 (66,7%/33,3%)	44/19 (69,8%/30,2%)	$\chi^2 = 0,035$ $p = 0,852$	0,87 (0,42 - 1,81)
Старост (године живота) ^б	57,8 ± 17,6	57,8 ± 18,1	T = 0,00 $p = 1,00$	1,00 (0,98 - 1,02)
Старије особе (≥65 година старости) ^а	26 (41,3%)	27 (42,9%)	$\chi^2 = 0,00$ $p = 1,00$	0,94 (0,46 - 1,90)
<i>BMI</i> ^{в,б}	28,3 ± 3,1	24,5 ± 7,6	T = -1,846 $p = 0,070$	1,09 (0,97 - 1,21)

^а број (процент)

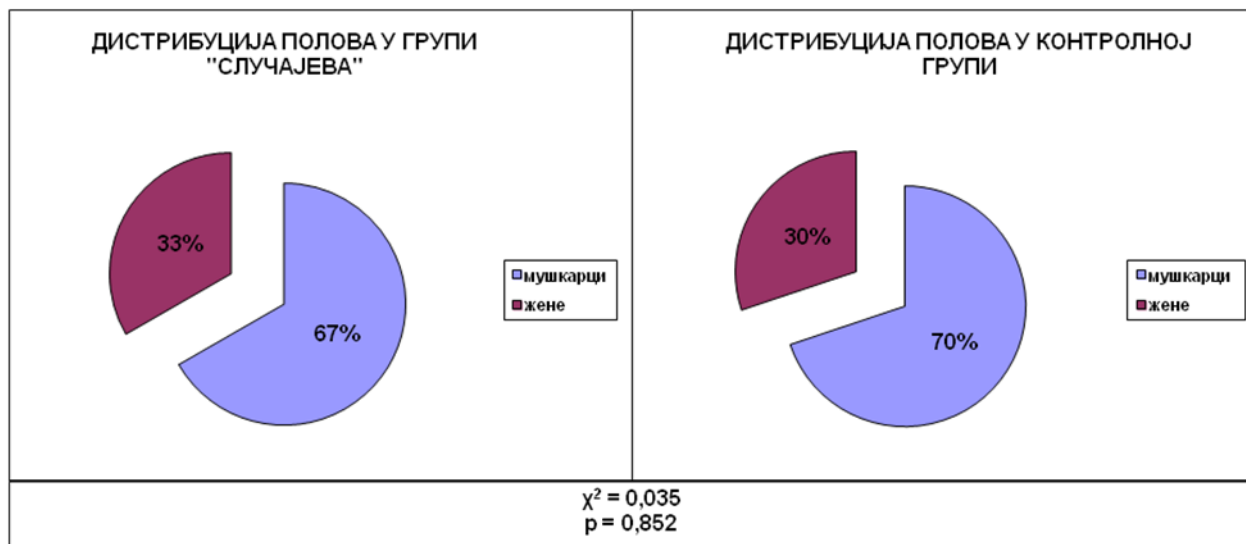
^б средња вредност ± *SD*

^в индекс телесне масе (kg/m^2)

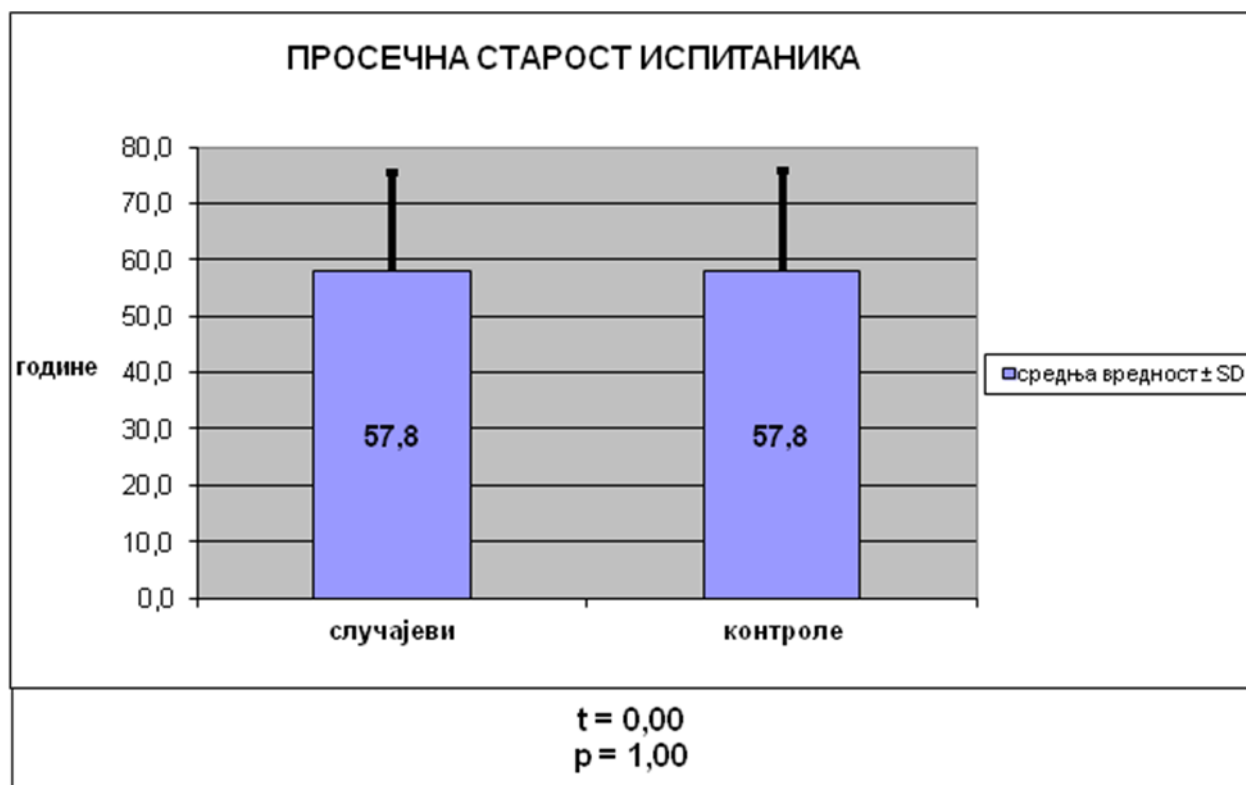
χ^2 - Хи-квадрат тест

T – Студентов т- тест за независне узорке

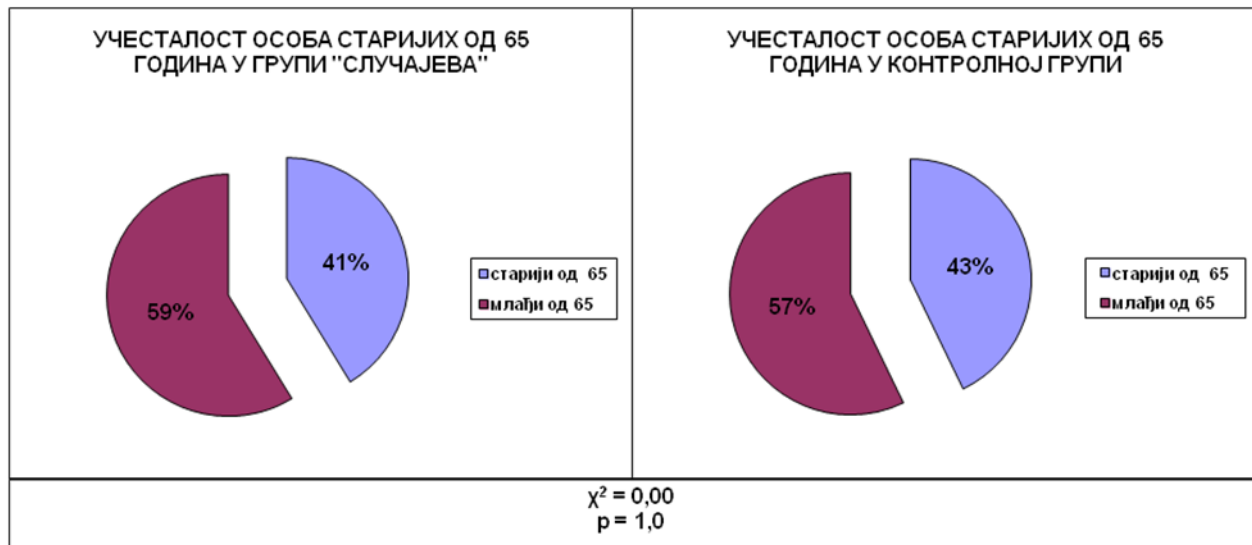
Графикон 1. Дистрибуција испитаника према полу



Графикон 2.а Дистрибуција испитаника према старости



Графикон 2.6 Дистрибуција испитаника старије животне доби



Поређене групе су биле веома сличне и у погледу клиничких карактеристика, лоших животних навика, етиологије (узрочности) пнеумоније, као и учесталост иницијалне терапије коју су студијски пацијенти примали (табела 1-3). Изузетак представљају значајно већа преваленца удружене ХБИ (табела 2, графикон 3), иницијалног пријема у ЈИН и примене МВ у групи „случајева“ (табела 3, графикони 4 и 5). У односу на испитанике сврстане у контролну групу, „случајеви“ су такође имали значајно већу средњу вредност *CURB-65* скорa на пријему у болницу (табела 3, графикон 6). Значајне разлике између упоређиваних група испитаника у дужини временског периода од појаве симптома до пријема у болницу (табела 2), као и у учесталости било ког од модалитета примењене иницијалне емпиријске антибиотске терапије, нису забележене (табела 3).

Табела 2. Животне навике, коморбидитети и терапија студијских пацијената пре хоспитализације

Обележја	Случајеви (n=63)	Контроле (n=63)	Вредност статистичког теста и значајност нулте хипотезе	Сирови <i>OR</i> са 95% <i>CI</i> (1,96*SE)
Активни пушачи ^a	40 (63,5%)	31 (49,2%)	$\chi^2 = 2,614$ $p = 0,106$	1,80 (0,88 – 3,66)
Хронични конзументи алкохола ^a	4 (6,3%)	6 (9,5%)	$\chi^2 = 0,434$ $p = 0,510$	0,64 (0,17 – 2,40)
Удружена ХОБП ^a	10 (15,9%)	8 (12,7%)	$\chi^2 = 0,065$ $p = 0,799$	1,30 (0,48 – 3,54)
Прехоспитална редовна употреба <i>ICS</i> ^a	8 (12,7%)	6 (9,5%)	$\chi^2 = 0,321$ $p = 0,571$	1,38 (0,45 - 4,24)
Удружени КВС поремећај ^a	39 (61,9%)	34 (54,0%)	$\chi^2 = 0,521$ $p = 0,470$	1,39 (0,68 – 2,82)
Удружени ДМ ^a	11 (17,5%)	10 (15,9%)	$\chi^2 = 0,057$ $p = 0,811$	1,12 (0,44 – 2,86)
Удружена ХБИ ^a	8 (12,7%)	1 (1,6%)	$\chi^2 = 4,308$ $p = 0,038^*$	9,02 (1,09 – 74,41)*
Удружена ГИ болест ^a	7 (11,1%)	4 (6,3%)	$\chi^2 = 0,151$	1,84

			$p = 0,697$	(0,51 – 6,64)
Прехоспитална примена ИПП ^a	6 (9,5%)	2 (3,2%)	$\chi^2 = 0,640$ $p = 0,424$	3,21 (0,62 – 15,56)
Прехоспитална примена Х-2 блокатора ^a	5 (7,9%)	3 (4,8%)	$\chi^2 = 0,896$ $p = 0,344$	1,72 (0,39 – 7,55)
Временски период од појаве симптома до пријема у болницу (у данима) ^b	6,2 ± 3,8	6,8 ± 4,5	$T = 0,855$ $p = 0,394$	0,99 (0,95 – 1,04)
Прехоспитална примена антибиотика ^a	32 (50,8%)	39 (61,9%)	$\chi^2 = 1,581$ $p = 0,209$	0,64 (0,31 – 1,29)
Прехоспитална примена бета-лактама ^a	20 (31,7%)	24 (38,1%)	$\chi^2 = 0,559$ $p = 0,455$	0,76 (0,36 – 1,58)
Прехоспитална примена макролида ^a	9 (14,3%)	8 (12,7%)	$\chi^2 = 0,068$ $p = 0,794$	1,15 (0,41 – 3,19)

^a број (процент)

^b средња вредност ± *SD*

ICS – инхалациони кортикостероиди

КВС – кардиоваскуларни

ДМ – дијабетес мелитус

ХБИ – хронична бубрежна инсуфицијенција

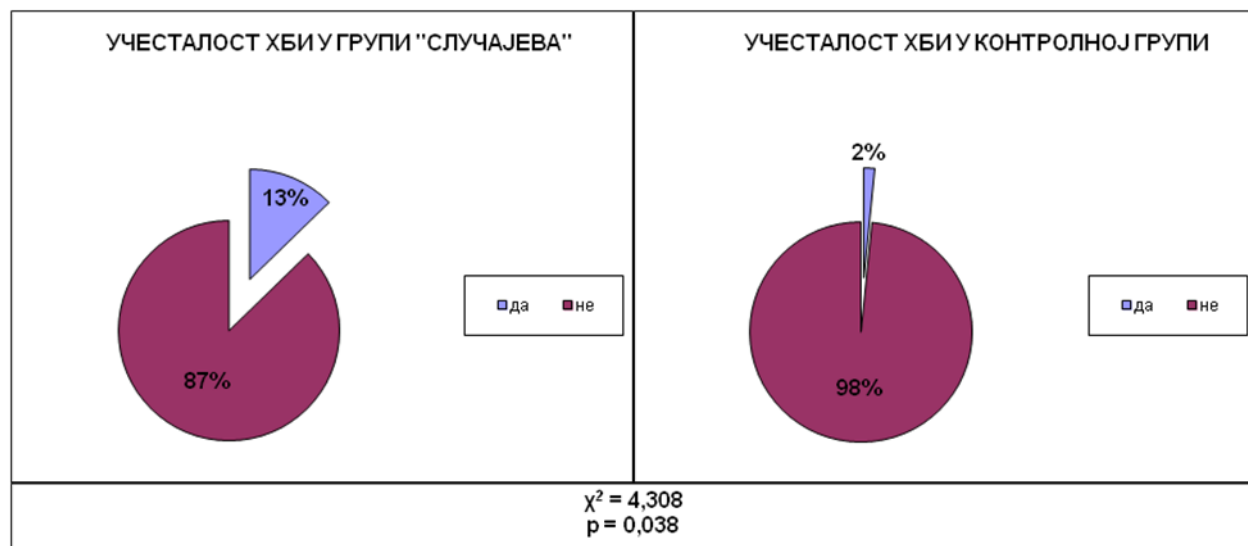
ГИ - гастроинтестинална

χ^2 - Хи-квадрат тест

T - Студентов т-тест за независне узорке

* значајна повезаност (утицај)

Графикон 3. Разлике међу испитаницима у дистрибуцији учесталости ХБИ



Табела 3. Етиологија CAP, клинички и лабораторијски параметри тежине инфекције на пријему у болницу и иницијална интрахоспитална терапија студијских пацијената

Обележја	Случајеви (n=63)	Контроле (n=63)	Вредност статистичког теста и значајност нулте хипотезе	Сирови OR са 95% CI (1,96*SE)
Суспектна пнеумококна CAP ^a	17 (27,0%)	18 (28,6%)	$\chi^2 = 0,040$ p = 0,842	0,92 (0,42 – 2,02)
CAP проузрокована микоплазмом ^a	5 (7,9%)	6 (9,5%)	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,00	0,82 (0,24 – 2,84)
PSI скор / класа разика (I-V) ⁶	3 (2,5 - 4)	3 (2 - 4)	U = 1759,500 Z = -1,143 p = 0,253	1,24 (0,89 – 1,74)
CURB-65 скор (0-4) ^{6,8}	2 (1 - 2)	1 (0 - 2)	U = 1510,500 Z = -2,408 p = 0,016*	1,53 (1,08 - 2,15)*
Мултилобарна пнеумонија ^a	21 (35,0%)	29 (46,8%)	$\chi^2 = 1,748$ p = 0,186	0,61 (0,30 – 1,27)
Плеурални излив ^a	10 (16,9%)	4 (6,7%)	$\chi^2 = 3,030$ p = 0,082	2,86 (0,84 – 9,69)
CRP (mg/l) ^B	128,1±127,8	155,0±118,3	T = 0,359	0,99

			$p = 0,722$	(0,99 - 1,01)
Леукопенија ^a	3 (4,8%)	4 (6,3%)	$\chi^2 = 0,151$ $p = 0,697$	0,74 (0,16 – 3,44)
Хипонатремија ^a	2 (3,2%)	3 (4,8%)	$\chi^2 = 0,208$ $p = 0,648$	0,66 (0,11 – 4,07)
Инцијални пријем у ЛИН ^a	20 (31,7%)	8 (12,7%)	$\chi^2 = 5,556$ $p = 0,018^*$	3,20 (1,29 – 7,96)*
Примена МВ ^a	11 (17,5%)	1 (1,6%)	$\chi^2 = 7,309$ $p = 0,007^*$	12,90 (1,61 – 103,32)*
Емпиријска примена бета-лактима ^a	53 (84,1%)	50 (79,4%)	$\chi^2 = 0,479$ $p = 0,489$	1,38 (0,55 – 3,43)
Емпиријска примена макролида ^a	9 (14,3%)	15 (23,8%)	$\chi^2 = 1,853$ $p = 0,173$	0,53 (0,21 – 1,33)
Емпиријска примена ЦИП ^a	44 (69,8%)	37 (58,7%)	$\chi^2 = 1,694$ $p = 0,193$	1,63 (0,78 – 3,40)
Емпиријска комбинована примена ЦФТ и АЗТ ^a	8 (12,7%)	12 (19,0)	$\chi^2 = 0,535$ $p = 0,465$	0,62 (0,23 – 1,64)
Емпиријска комбинована примена ЦФТ и	24 (38,1%)	30 (47,6%)	$\chi^2 = 0,810$ $p = 0,368$	0,68 (0,33 – 1,38)

ЦИП ^a				
Примена НСАИЛ ^a	24 (38,1%)	14 (22,2%)	$\chi^2 = 3,768$ $p = 0,081$	2,15 (0,99 – 4,71)
Примена парацетамола ^a	50 (79,4%)	47 (74,6%)	$\chi^2 = 0,672$ $p = 0,179$	1,31 (0,57 – 3,01)
Примена Х-2 блокатора ^a	30 (47,6%)	22 (34,9%)	$\chi^2 = 2,096$ $p = 0,148$	1,69 (0,83 – 3,47)
Примена SCS ^a	10 (15,9%)	5 (7,9%)	$\chi^2 = 1,892$ $p = 0,169$	2,19 (0,70 – 6,82)

^a број (процент)

^b медијана, *IQR*

§ *CURB-65* скор 5 није забележен ни код једног испитаника

^b средња вредност $\pm SD$

ЈИН – јединица интензивне неге

МВ – механичка вентилација

ЦИП – ципрофлоксацин

ЦФТ – цефтриаксон

АЗТ – азитромицин

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови

SCS – системски кортикостероиди

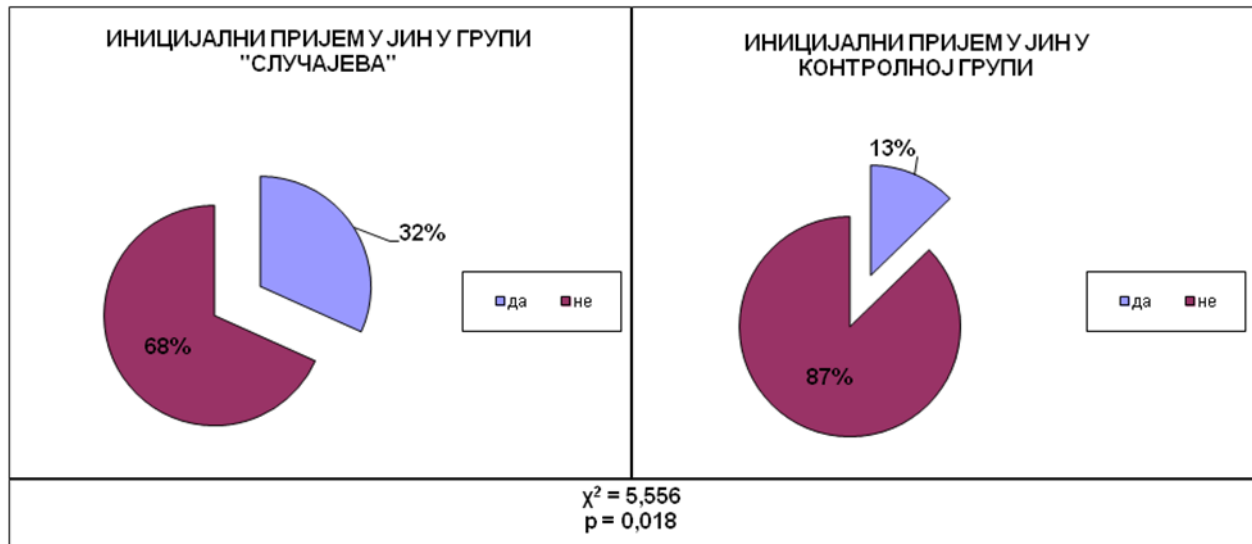
χ^2 - Хи-квадрат тест

U, Z – Ман-Витни тест

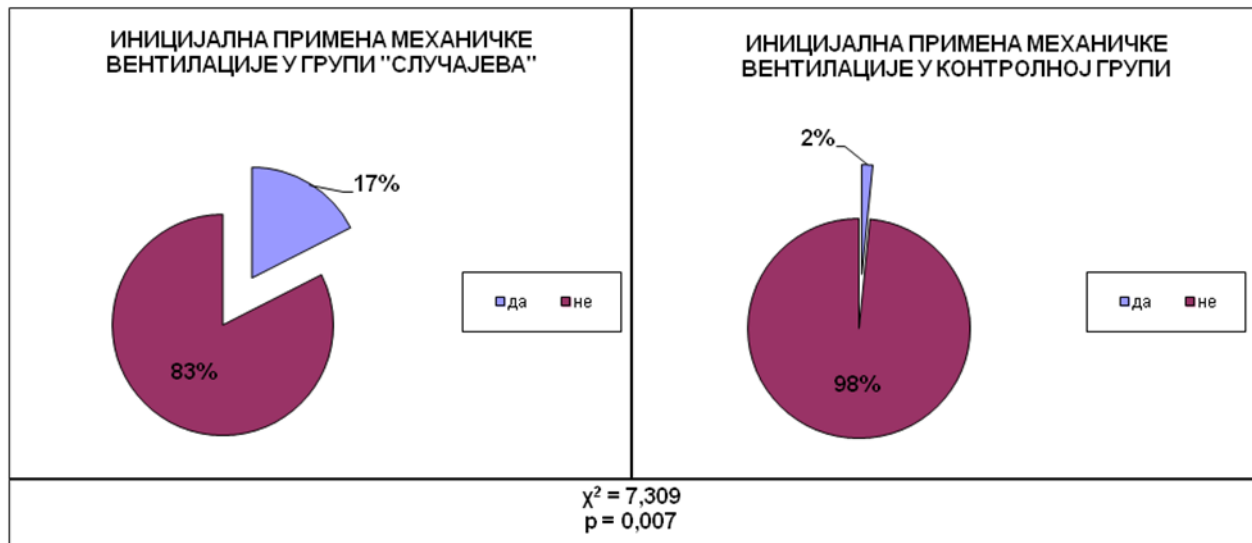
T - Студентов t-тест за независне узорке

* значајна повезаност (утицај)

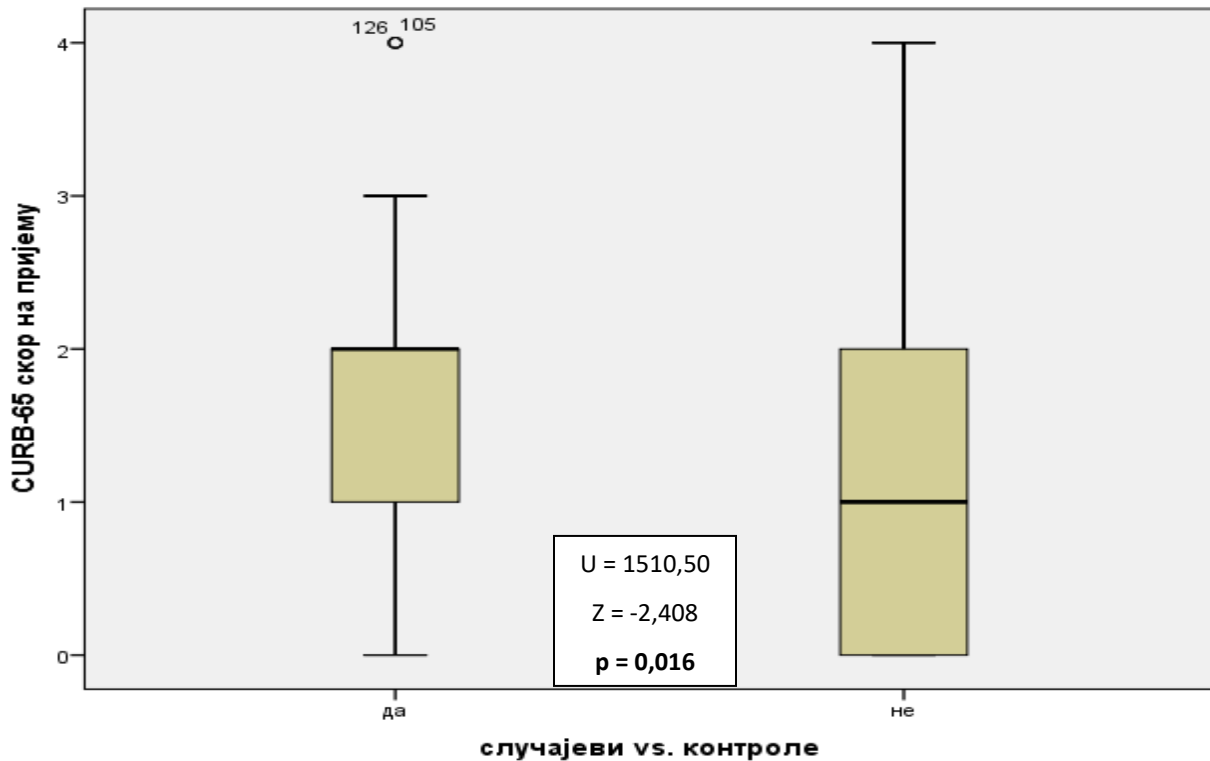
Графикон 4. Разлике међу испитаницима у учесталости иницијалног пријема у ЈИН



Графикон 5. Разлике међу испитаницима у примени МВ



Графикон 6. Разлике међу испитаницима у вредности CURB-65 скорa на пријему у болницу



Резултати униваријантне и мултиваријантне логистичке регресионе анализе са добро „фитованим“ моделом и задовољавајућом вероватноћом предвиђања (последњи корак у „постепеном ретроспективном моделу елиминације“: *Cox & Snell R square* 0.440, *Nagelkerke R square* 0.578, *Hosmer-Lemeshow Chi square* 3.725, *df*=8, *p*=0.881, укупна тачност модела - 80,8%), приказане су у табелама 1-4. Статистички, али и условно речено, клинички значајна повезаност (на основу високе вредности опсервиране величине ефекта) са појавом РНЛ код пацијената хоспитализованих због *CAP*, забележена је једино за удружене ГИ болести, већу вредност *CURB-65* скорa на пријему у болницу, иницијалну интрахоспиталну примену НСАИЛ и редовну употребу *ICS* током најмање 6 месеци пре пријема у болницу, што показују вредности коригованог *OR* са припадајућим 95%CI

приказане у табели 4. Упркос томе што је вредност сировог *OR* за удружену ХБИ, иницијални пријем у ЈИН и примену МВ указивала на могући значајан допринос појави опсервираног исхода од интереса, након корекције за утицај других „збуњујућих“ и независних варијабли такав утицај (ефекат) се изгубио. Супротно претходно наведеном, старија животна доб и амбулантна примена антибиотика (пре пријема у болницу) удружене су са знатно мањом вероватноћом испољавања РНЛ, смањујући шансу за такав исход за 98%, односно за скоро 90% (табела 4).

Табела 4. Сирови кориговани *OR* фактора ризика и протективних фактора за појаву РНЛ код пацијената хоспитализованих због *SAP*[#]

Фактори ризика/протективни фактори	Сирови <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	Кориговани <i>OR</i> (95%<i>CI</i>)
Старије животно доба (≥ 65 година)	0,94 (0,46 - 1,90)	0,02 (0,01 – 0,36)*
Удружена КВС болест	1,39 (0,68 – 2,82)	5,462 (0,70 – 42,45)
Удружено ГИ обољење	1,84 (0,51 – 6,64)	18,83 (1,15 – 309,04)*
<i>CURB-65</i> скор на пријему	1,53 (1,08 – 2,15)*	2,57 (1,05 – 6,25)*
Прехоспитална примена антибиотика	0,64 (0,31 – 1,29)	0,12 (0,02 – 0,86)*
Прехоспитална употреба макролида	1,15 (0,41 – 3,19)	0,17 (0,02 – 1,46)
Иницијална примена НСАИЛ	2,15 (0,99 - 4,71)	38,19 (3,61 - 404,51)*
Претходна редовна употреба <i>ICS</i>	1,38 (0,45 – 4,24)	22,41 (1,03 – 489,06)*

[#] табела приказује модел на последњем кораку постепене ретроспективне елиминације варијабли без значаја

* значајна повезаност (утицај)

Испитивањем клинички смислених, узајамних интеракција опсервираних предиктора РНЛ, укључивањем фактора са потенцијално очекиваним адитивним утицајем на појаву РНЛ, очигледан, тј. јасно уочљив синергизам показан је једино за већу вредност *CURB-65* скорa на пријему у болницу и иницијалну употребу НСАИЛ (табела 5). Заједнички, удружени ефекат на појаву опсервираног исхода од интереса између иницијалне употребе НСАИЛ и ГИ обољења, затим између иницијалне примене НСАИЛ и претходне регуларне употребе *ICS*, као ни између старијег животног доба и примене антибиотика пре пријема у болницу, није био статистички значајан (95% *CI* за *OR* обухватао је јединицу; табела 5).

Табела 5. Интеракције између опсервираних предиктора РНЛ

Фактори ризика/протективни фактори	Кориговани <i>OR</i> (95%<i>CI</i>)
Старије животно доба (≥ 65 година) [§]	0,02 (0,01 – 0,36)*
Удружено ГИ обољење [§]	18,83 (1,15 – 309,04)*
<i>CURB-65</i> скор на пријему [§]	2,57 (1,05 – 6,25)*
Прехоспитална примена антибиотика [§]	0,12 (0,02 – 0,86)*
Иницијална примена НСАИЛ [§]	38,19 (3,61 - 404,51)*
Претходна редовна употреба <i>ICS</i> [§]	22,41 (1,03 – 489,06)*
<i>CURB-65</i> скор на пријему x иницијална примена НСАИЛ	5,17 (1,47 – 18,22)**
Удружено ГИ обољење x иницијална примена НСАИЛ	<i>NS</i>
Иницијална примена НСАИЛ x претходна редовна употреба <i>ICS</i>	<i>NS</i>
Старије животно доба (≥ 65 година) x прехоспитална примена	<i>NS</i>

антибиотика	
-------------	--

§ изоловано посматрана повезаност (утицај)

* значајна повезаност (утицај)

** значајна интеракција (синергизам)

NS – интеракција је без значајности

Коначно, 11 од 63 пацијената (11,7%) у групи испитаника који су испољили РНЛ је умрло у поређењу са једним забележеним смртним исходом (1,6%) у контролној групи, показујући висок ниво значајности опсервиране разлике (табела 6, графикон 7). При томе, показана је и значајно већа разлика у учесталости смртог исхода код испитаника код којих је процентуално било заступљеније постојање хроничне бубрежне инсуфицијенције (табела 6, графикон 8) и дигестивних болести повезаних са хиперацидитетом (табела 6, графикон 9), затим код оних који су чешће примали X-2 блокаторе током месец дана пре актуелне хоспитализације (табела 6, графикон 10), код болесника са већом вредношћу *PSI* и *CURB-65* скорa на пријему у болницу (табела 6, графикони 11 и 12), код пацијената са налазом мултилобарне пнеумоније (табела 6, графикон 13), односно плеуралног излива на иницијалном радиографском прегледу (табела 6, графикон 14), те код оних који су иницијално били примани у ЈИИ (табела 6, графикон 15) и где је примењивана механичка вентилација (табела 6, графикон 16). Остали опсервирани фактори нису имали значајан утицај на појаву смртог исхода.

Табела 6. Смртни исход у испитиваној популацији пацијената[#]

Обележја	Умрли испитаници (n=12)	Преживели испитаници (n=114)	Вредност статистичког теста и значајност нулте хипотезе	Сирови OR са 95% CI (1,96*SE)
РНЛ ^a	11 (91,7%)	52 (45,6%)	$\chi^2 = 7,461$ p = 0,006*	13,12 (1,64-104,99)*
Удружена ХБИ ^a	3 (25,0%)	6 (5,3%)	$\chi^2 = 6,377$ p = 0,012*	6,00 (1,28-28,09)*
Удружене ГИ болести ^a	4 (33,3%)	7 (6,1%)	$\chi^2 = 10,076$ p = 0,002*	7,643 (1,84-31,72)*
Прехоспитална примена X-2 блокатора ^a	4 (33,3%)	4 (3,5%)	$\chi^2 = 16,242$ p < 0,001*	13,75 (2,89-65,48)*
<i>PSI</i> скор / класа разика (I-V) ^b	4 (3,5 - 4,5)	3 (2 - 4)	U = 435,500 Z = -2,151 p = 0,031*	1,97 (1,04-3,75)*
CURB-65 скор (0-4) ^{b,§}	2 (2 - 3)	1 (0 - 2)	U = 355,00 Z = -2,847 p = 0,004*	2,36 (1,27-4,40)*
Мултилобарна пнеумонија ^a	11 (91,7%)	71 (62,3%)	$\chi^2 = 5,296$	6,66

			p = 0,021*	(1,85-52,54)*
Плеурални излив ^a	7 (58,3%)	7 (6,5%)	$\chi^2 = 27,881$ p < 0,001*	20,00 (5,03-79,49)*
Иницијални пријем у ЈИН ^a	7 (58,3%)	21 (18,4%)	$\chi^2 = 10,007$ p = 0,002*	6,20 (1,79- 1,46)*
Иницијална примена МВ ^a	4 (33,3%)	7 (6,1%)	$\chi^2 = 10,076$ p = 0,002*	7,64 (1,84-31,72)*

Ради лакше и боље прегледности у табелу нису унети фактори без значајног утицаја на појаву смртног исхода

^a број (процент)

^b медијана, *IQR*

[§] *CURB-65* скор 5 није забележен ни код једног испитаника

ЈИН – јединица интензивне неге

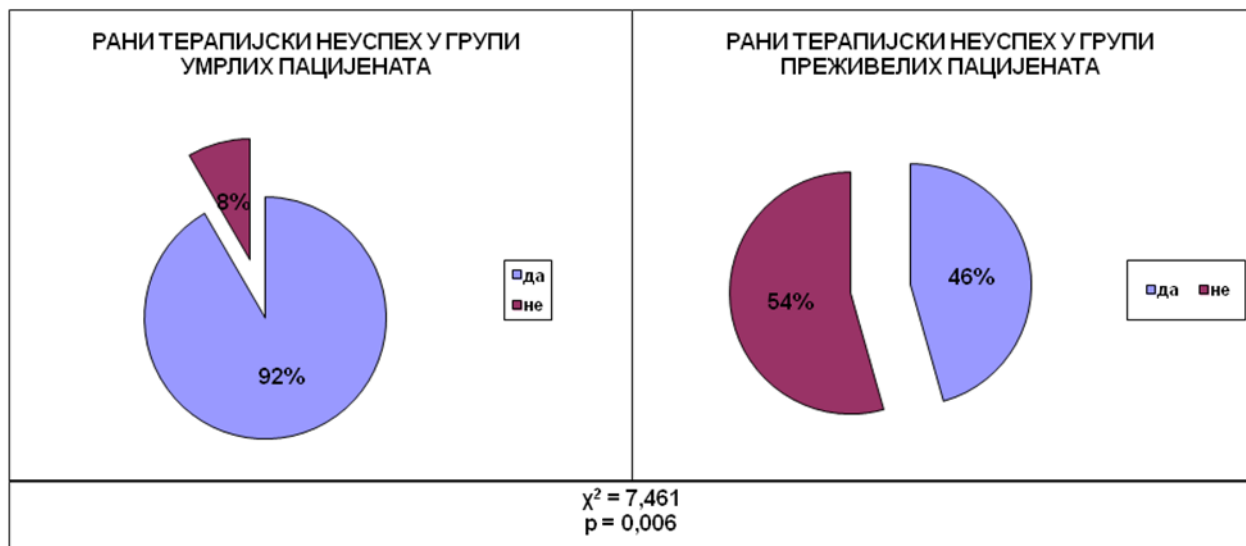
МВ – механичка вентилација

χ^2 - Хи-квадрат тест

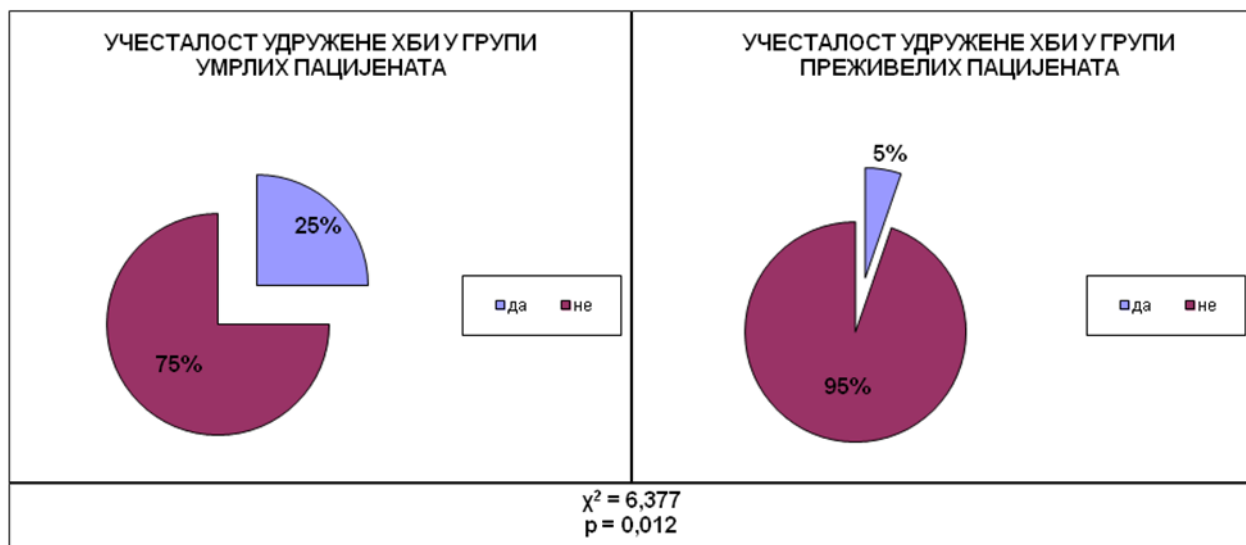
U, Z – Ман-Витни тест

* значајна повезаност (утицај)

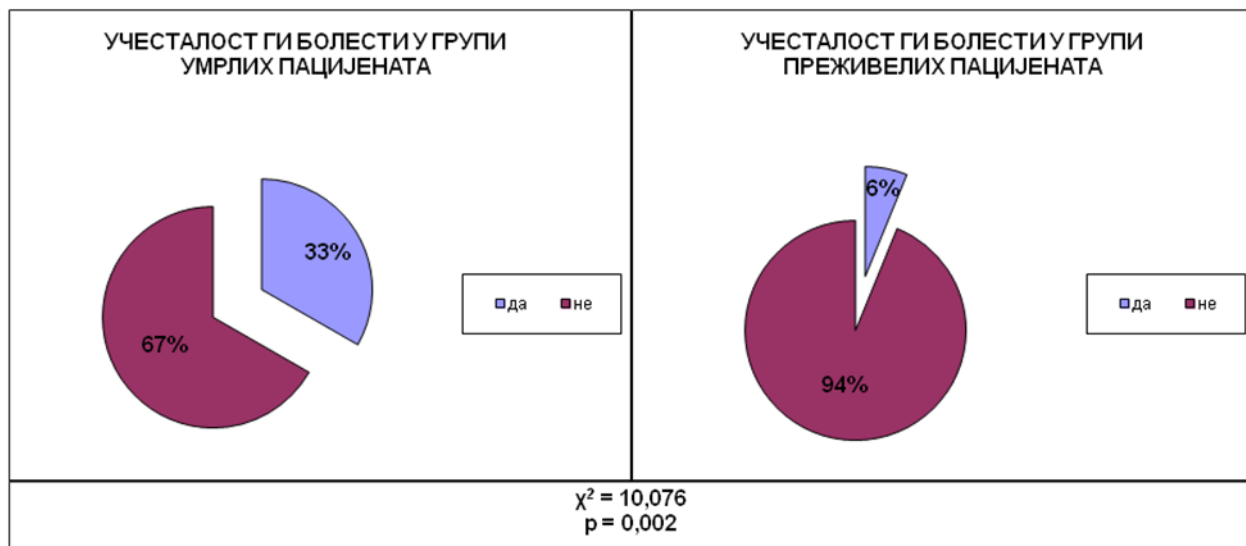
Графикон 7. Повезаност РНЛ и смртног исхода код студијских пацијената



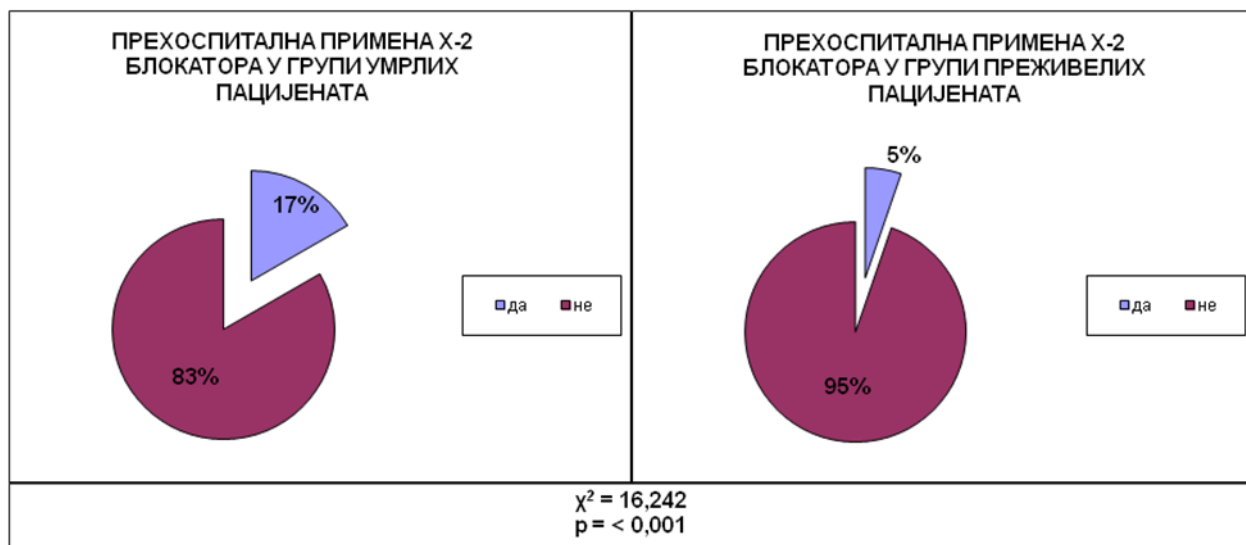
Графикон 8. Повезаност ХБИ и смртног исхода код студијских пацијената



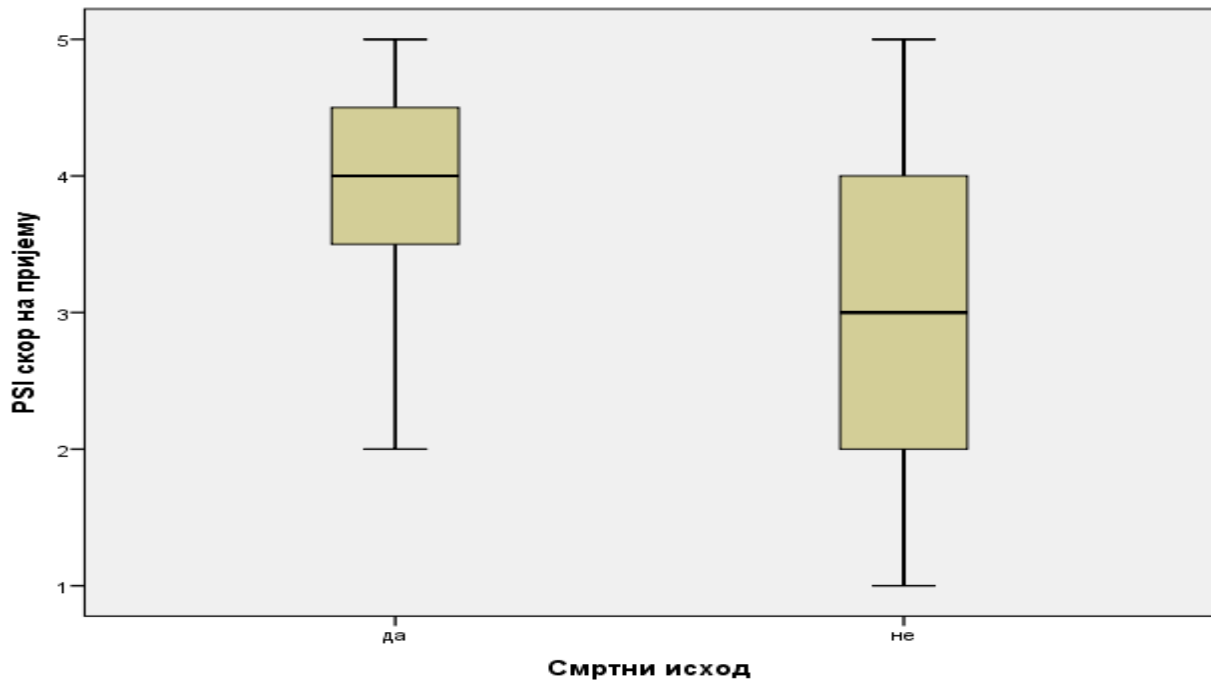
Графикон 9. Повезаност ГИ болести и смртног исхода код студијских пацијената



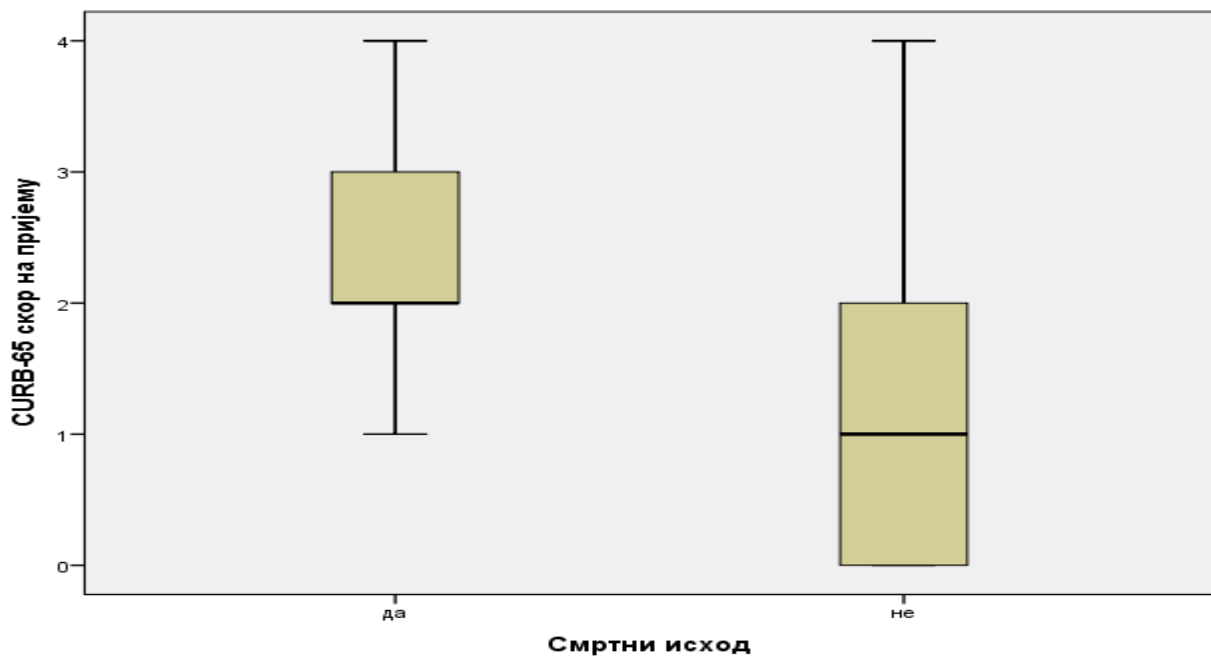
Графикон 10. Повезаност ГИ болести и смртног исхода код студијских пацијената



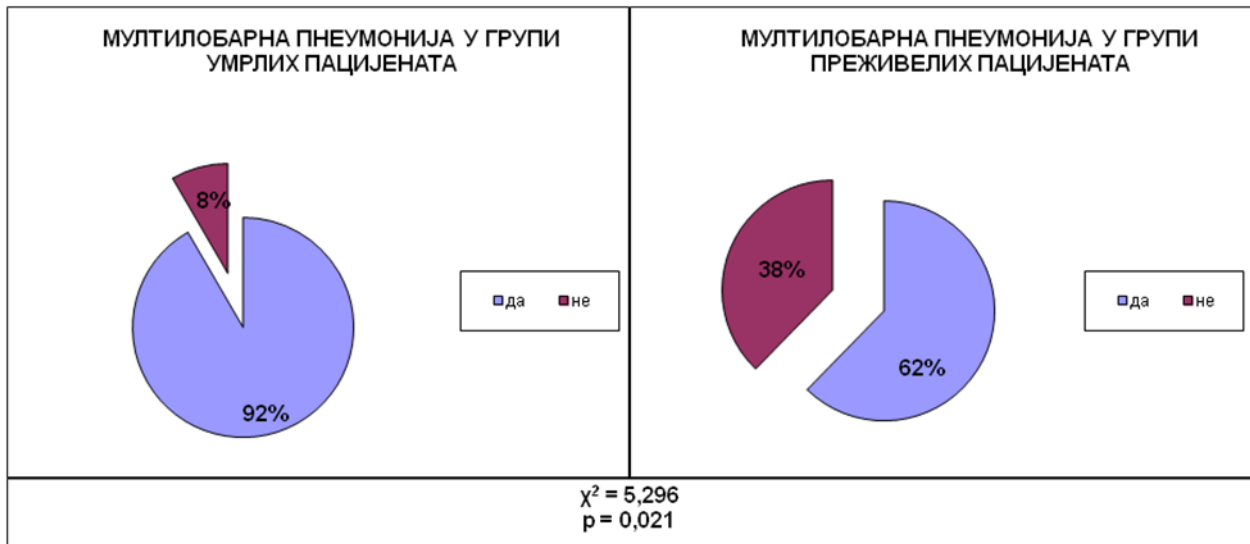
Графикон 11. Повезаност *PSI* скора и смртног исхода код студијских пацијената



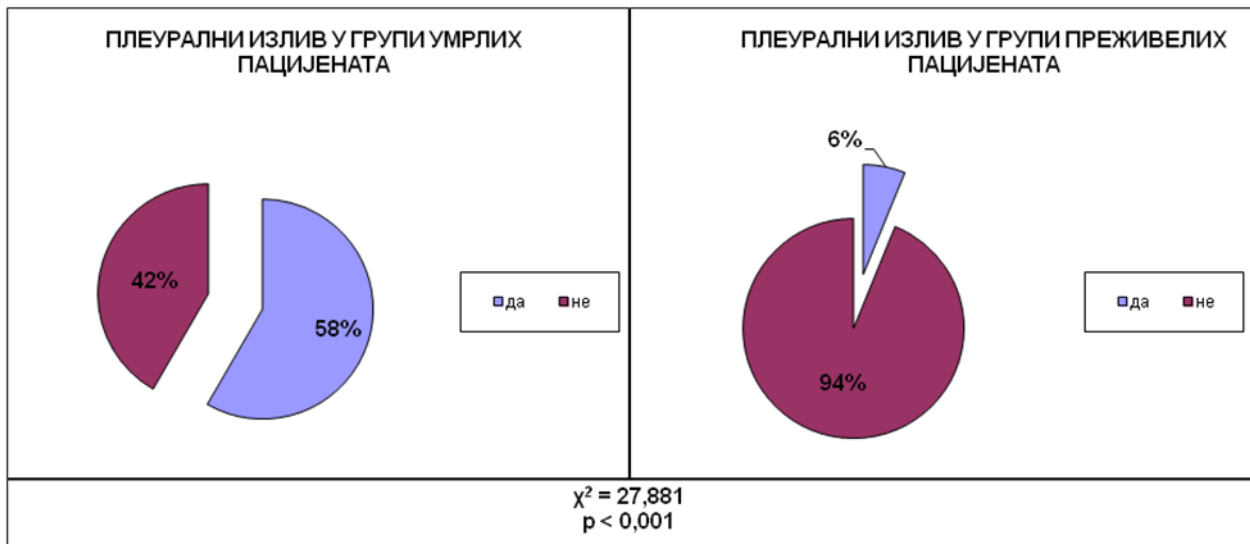
Графикон 12. Повезаност *CURB-65* скора и смртног исхода код студијских пацијената



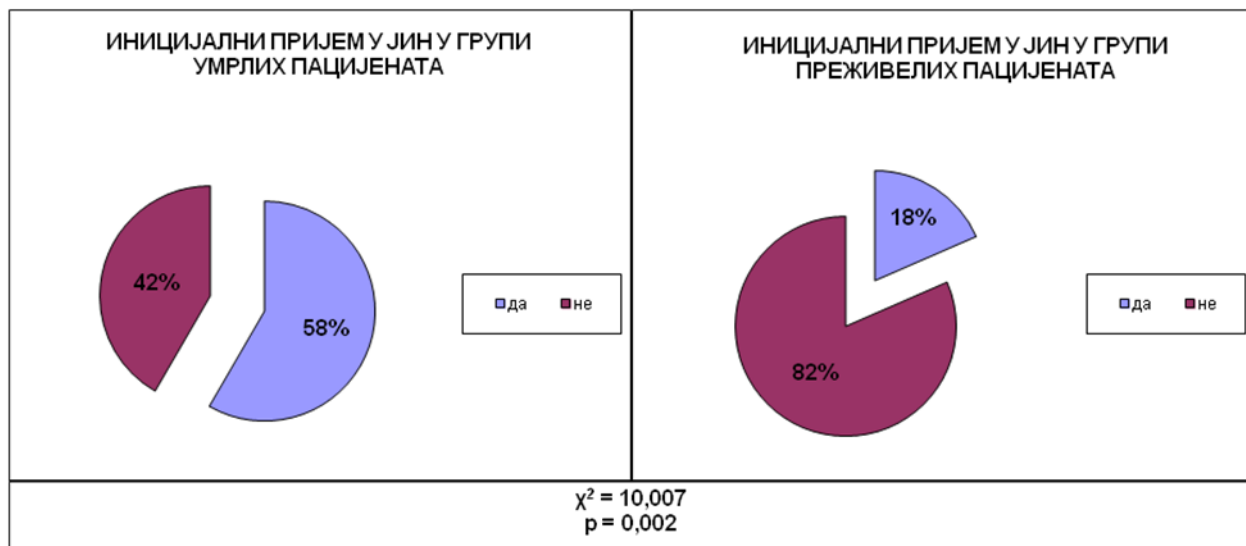
Графикон 13. Повезаност мултилобарне пнеумоније и смртог исхода код студијских пацијената



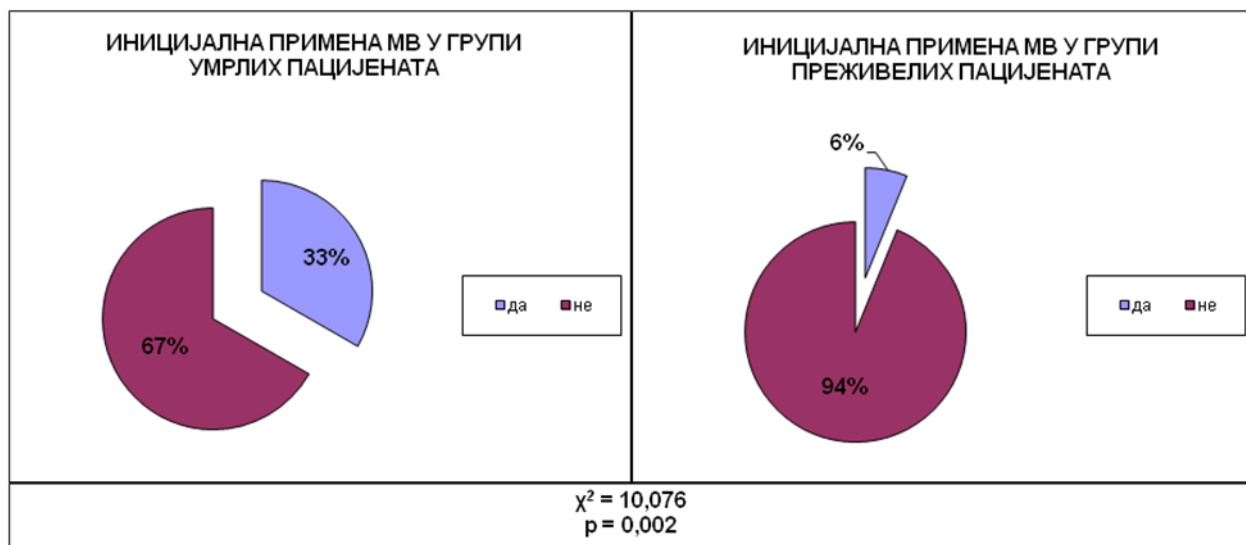
Графикон 14. Повезаност плеуралног излива и смртог исхода код студијских пацијената



Графикон 15. Повезаност пријема у ЈИН и смртог исхода код студијских пацијената



Графикон 16. Повезаност примене МВ и смртог исхода код студијских пацијената



С друге стране, у смислу дужине боравка у болници „случајеви“ се нису значајно разликовали у односу на испитанике контролне групе: *медијана* 13 дана, *IQR* 7,5-18,5 наспрам *медијана* 12 дана, *IQR* 9-14; *Mann-Whitney test*: $U=1869,00$; $Z=-0,565$; $p = 0,572$.

Једина статистички значајна, блага позитивна повезаност са дужином хоспиталног лечења код преживелих пацијената демонстрирана је за већу вредност иницијално процењеног *PSI* скорa ($p = 0,021$; $\rho = 0,216$), суспектну пнеумококну пнеумонију ($p = 0,034$; $\rho = 0,198$) и присуство мултилобарне пнеумоније ($p < 0,01$; $\rho = 0,261$).

5. ДИСКУСИЈА

Посматрано кроз призму релативно честе појаве РНЛ код пацијената хоспитализованих због тежих клиничких облика *SAP* са последично високим ризиком од лоших здравствених, хуманистичких и економских исхода лечења, у данашње време идентификација фактора који доприносе настанку овог феномена посебно добија на значају у смислу планирања одговарајућих превентивних мера и активности за унапређење квалитета неге таквих пацијената^{1, 6, 7, 39, 53-62}. Према нашим сазнањима, ово је прва студија која је испитивала факторе ризика за објективно процењен РНЛ код популације хоспитализованих пацијената због *SAP* у Србији, земљи која тренутно пролази кроз период социо-економске транзиције праћен изразитим специфичностима у погледу организације, функционисања и финансирања здравственог система. Најважнији резултати наше студије указују да пацијенти хоспитално лечени због *SAP* који пате од хроничних ГИ обољења где су ацидосупресивни лекови први терапијски избор, затим они са већом вредношћу *CURB-65* скорa на пријему у болницу, они коју су иницијално примали симптоматку терапију лековима из групе НСАИЛ или они који су редовно узимали *ICS* пре хоспитализације, имали су значајно већу шансу да искусе РНЛ у поређењу са пацијентима без таквих карактеристика. С друге стране, пацијенти старије животне доби или они који су лечени антибиотицима непосредно пре пријема у болницу имали су значајно мању вероватноћу од испољавања поменутог опсервираног исхода од интереса.

Један од најинтересантнијих резултата студије је раздвајање важности утицаја *PSI* и *CURB-65* скорa на пријему у болницу на појаву РНЛ, с обзиром да су оба ова инструмента за процену тежине инфекције показала поузданост и пуноважност у претходним истраживањима, те су и препоручена су од стране водећих струковних удружења у смислу значајне помоћи и подршке клиничарима приликом доношења одлуке о хоспиталном или амбулантном лечењу засноване на предвиђеном ризику од смртног исхода код појединачних пацијената (у индивидуалним случајевима)^{6, 7, 44, 47}; штавише, неколико претходних студија показало је да већи иницијални скор оба поменута инструмента може бити значајно повезан и са другим лошим клиничким и економским исходима, попут дужег

временског периода до постизања клиничке стабилности, пролонгираног боравка у болници и увећања трошкова здравствене неге^{39, 55, 58, 63}. Када је у питању допринос развоју РНЛ, постоје неконзистентни подаци о релевантности ових критеријума, и то од оних који указују на значајну повезаност (*CURB-65*⁵⁵, *PSI*^{56, 59, 60}) до оних који упућују на одсуство било какве везе са претходно поменутиим исходом^{58, 61, 62}. У нашој студији нађено је да иницијално мерена вредност *CURB-65* скорa боље предвиђа РНЛ код хоспитализованих пацијената због *CAP* у односу на *PSI*, указујући да свако повећање овог скорa за јединичну вредност увећава око 2,6 пута шансу да пацијент доживи РНЛ. Овај дискриминативни ефекат *CURB-65* скорa у односу на *PSI* у сагласности је са резултатима студије коју су спровели *Ott SR* и сар.⁵⁵, али је различит у односу на налазе *Martin-Loeches I* и колега где је утврђена разлика између *CURB-65* и *PSI* скорa у корист *CURB-65* једино у погледу позитивне везе са касним неуспехом у лечењу, а не са РНЛ код пацијената са *CAP* лечених у болници⁶². Наши резултати делимично могу бити објашњени непрецизностима у ретроспективном рачунању *PSI* скорa, који укључује 20 варијабли и прилично сложен алгоритам прорачуна. Поред тога, неки релевантни елементи *PSI* скоринг система, попут одређених хроничних удружених патолошких стања или обољења, односно упућивања пацијената у болницу из стационарних установа социјалне заштите (нпр. старачких домова), нису узети у обзир приликом рачунања укупног *PSI* скорa у нашој студији, јер су или наведени као искључујући критеријуми (као што је постојање малигне болести или пријем у болницу резидената старачких домова) или нису забележени ни код једног од наших испитаника (присуство хроничне инсуфицијенције јетре); додатно, како је претходно наведено, за удружени малигнитет⁶¹ или инсуфицијенцију јетре⁵⁶ у претходним истраживања већ је утврђена веза са неуспехом у лечењу хоспитализованих пацијената са *CAP*. Дакле, било која погрешка или грешка, односно некомплетност ретроспективних података у историји болести пацијента или другој коришћеној медицинској документацији пацијента, а која се односи на критеријуме за прорачун *PSI* скорa могуће је да је резултирала „потцењивањем“ вредности укупног скорa, што опет може умањити могућност генерализације добијених резултата. С друге стране, узевши у обзир резултате наше студије и резултате недавне студије *Wesemann T* и сар.⁶⁴ која је указала на значајну повезаност *CURB-65* скорa и дугорочног (одложеног) морталитета, јасно се намеће порука

да овај лако мерљив и једноставан скор треба рачунати код свих пацијената хоспитализованих због *SAP*, јер може пружити велику помоћ у процени не само ризика од непосредног смртног исхода, већ и ризика од смртног исхода након отпуста из болнице код различитих пацијената.

Нестероидни антиинфламаторни лекови се широко примењују у симптоматском лечењу тегоба *SAP*, чак и виду самомедикације у раним фазама инфекције у амбулантним условима⁶⁵. Међутим, недавна опсервациона студије^{66, 67} сугеришу да рана употреба ових лекова код пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније због иницијалног ублажавања симптома може одложити пријем у болницу таквих болесника и значајно повећати ризик за одлагање примене клинички ефективног антимикубног лечења, доводећи тако до прогресије инфекције са знатно већом учесталашћу локалних компликација, посебно плеуралног емпијема и стварања плућних кавитација; при томе, значајна повезаност између употребе НСАИЛ и инсуфицијенције других удаљених органа⁶⁶ или стопе смртности⁶⁷ у овим студијама није забележена. Слично претходно наведеном, мултицентрична студија типа „случај-контрола“ спроведена од стране *Legras A cap.*⁶⁸ није указала на било какву везу између примене НСАИЛ и развоја тешке сепсе/септичног шока код различитих ванболничких инфекција бактеријског порекла међу којима је пнеумонија била најучесталија, али је утврдила значајан допринос употребе ових лекова појави одложене примене одговарајућих антибиотика. Овакав различит ефекат НСАИЛ у смислу појачања локалног а ублажавања системског запаљенског одговора⁶⁶, може бити објашњен потенцијално неуравнотеженом инхибицијом активности простагландина и леукотриена, за које је показано да су једни од главних посредника у сложеном имунском одговору плућа на акутну инфекцију⁶⁹, али чија улога у патогенези и еволуцији *SAP* код људи још увек није у потпуности разјашњена. Додатно, истраживања спроведена на различитим експерименталним моделима указују или на смањену или на појачану фагоцитну и бактерицидну активност леукоцита и алвеоларних макрофага након примене различитих инхибитора цикло-оксигеназе⁷⁰⁻⁷². Без обзира на резултате претходних студија, узрочно-последична веза између примене НСАИЛ и лоших клиничких исхода не може се недвосмислено утврдити, тако да актуелни водичи не ограничавају њихову употребу код болесника са *SAP*⁶⁵. Ипак, постоји забринутост и недоумице у вези са претходно изнетим

ставом засноване на налазима наше студије према којој би иницијална употреба НСАИЛ у болници у великој мери могла повећати ризик од развоја РНЛ код пацијената оболелих од *SAP*. Упркос недостацима наше студије у смислу изостајања комплетних ретроспективних података о прехоспиталној примени НСАИЛ и њиховом дозном режиму када су примењивани у болници, узимајући у обзир чињеницу да је клинички значајна повезаност између употребе НСАИЛ и РНЛ била очигледна и након кориговања за утицај других „збуњујућих“ варијабли, верујемо да би ови лекови могли да се користе код хоспитализованих пацијената са *SAP*, али уз максималну опрезност (у најмањој ефективној дози, у ситуацијама где је апсолутно индикована њихова примена и у што краћој терапијској кури). То се посебно односи на пацијенте са удруженом ХБИ или КВС обољењем, као и на оне са тежом инфекцијом израженом већом вредношћу *CURB-65* скорa на пријему, јер таква патолошка стања такође могу преципитирати појаву озбиљних нежељених ефеката НСАИЛ код пацијената. Зато би код ових пацијената парацетамол могао бити антипиретик и аналгетик првог терапијског избора с обзиром на много бољи и прихватљивији безбедносни профил, при чему лек не утиче на појаву РНЛ, што је и показано у нашој студији.

Снажна позитивна веза између прехоспиталне регуларне примене *ICS* за лечење ХОБП и РНЛ код пацијената који су лечени у болници због *SAP* представља новину и нарочито интересантан налаз нашег истраживања, ако се узму у обзир неконзистентни резултати претходних студија које су се бавиле испитивањем утицаја ових лекова на друге важне клиничке исходе. Наиме, у популацији хоспитализованих пацијената са *SAP* у претходним опсервационим студијама је показано да претходна амбулаторна примена *ICS* због ХОБП може имати потенцијално корисне ефекте у смислу смањења ризика од непосредног смртог исхода^{73, 74} и потребе за употребом механичке вентилације⁷⁴, док на супрот томе, поједина истраживања нису открила било какав значајан утицај ових лекова ни на непосредну или одложујућу смртност од пнеумоније^{75, 76}, ни на појаву прогресије и других компликација инфекције⁷⁶. Без обзира што у свом истраживању нису открили значајан утицај на морталитет, *Ferrer M* и сар.⁷⁵ утврдили су повољан ефекат преходне примене *ICS* на ублажавање симптома и знакова системског запаљенског одговора пацијената, који је по свим карактеристикама сличан претходно поменутом

утицају НСАИЛ⁶⁶. Али за разлику од НСАИЛ, постоје с друге стране и докази о заштитној улози претходне примене *ICS* на развој плеуропулмоналних компликација код пацијената са *CAP* који пате од различитих удружених хроничних респираторних поремећаја⁷⁷. Пацијенти са *CAP* који су искусили РНЛ у нашој студији имали су мање изражен системски инфламаторни одговор када се узме у обзир просечна концентрација *CRP* на пријему у болницу (<150 mg/l) од испитаника код којих није забележен такав исход (155 mg/l); занимљиво је да је примена и НСАИЛ и *ICS* била учесталија у групи „случајева“ у поређењу са „контролама“, али без уочене статистичке значајности. Поред наведеног, упркос добро познатим повољним ефектима *ICS* у лечењу ХОБП, постоји такође и обиље опречних података у вези њихове повезаности са повећаним ризиком од настанка пнеумоније код тих пацијената^{78, 79}. Механизам ових контраверзних ефеката *ICS* код пацијената оболелих од *CAP* са удруженом ХОБП још увек није довољно разјашњен, а вероватно може бити под снажним утицајем врсте одабраног лека, његовог дозног режима и дужине амбулаторне примене, затим тежине ХОБП, као и конкомитантном употребом системских кортикостероида⁷³⁻⁷⁹. Како због некомплетности ретроспективно добијених података нисмо били у могућности да коригујемо опсервирану значајну повезаност између редовне амбулаторне примене *ICS* и појаве РНЛ код хоспитално лечених пацијената са *CAP* за утицај већине претходно наведених „збуњујућих“ варијабли, наши резултати захтевају даљу потврду у проспективним студијама одговарајућег дизајна које би биле спроведене на много већем узорку болнички лечених испитаника са *CAP* и удруженом ХОБП.

Премда је удружена хронична ГИ болест (нпр. пептичка улкусна болест или гастроезофагеална рефлуksна болест) у нашој студији опсервирана као потенцијални фактора ризика за појаву РНЛ код болнички лечених пацијената са *CAP*, у претходним истраживањима за ово обележје није показано да може бити независан предиктор самог развоја пнеумоније⁸⁰. С друге стране, постоји обиље литературних података који указују да примена ИПП и/или Х-2 блокатора, за које се сматра да представљају „златни стандард“ фармаколошког лечења ових обољења, могу знатно повећати ризик од настанка *CAP*⁸¹⁻³. Овакав ефекат ацидосупресивних лекова може се објаснити повећањем раста и размножавања бактерија, те њиховом колонизацијом горњих партија ГИ система које је

последица инхибиције лучења желудачне киселине, што је праћено секундарном аспирацијом и транслокацијом патогена у плућа^{81, 83}. Осим тога, ИПП може доводити до директног прерастања бактерија у плућима, повећавајући *pH* серомукозног секрета егзокриних жлезда инхибицијом протонске пумпе у мукозним ћелијама и изводним каналима респираторног тракта⁸⁴. Најзад, постоје и докази из студија спроведених на „*in vitro*“ експерименталним моделима који сугеришу инхибиторни ефекат ИПП и X-2 блокатора на функцију леукоцита и ћелија „природних убица“ (*NK cells*)⁸⁵⁻⁷. Како су сви наши пацијенти лечени применом ацидосупресивних лекова пре хоспитализације, верујемо да поменути механизми дејства ових лекова који се односе на сложени међусобни утицај патогена и домаћина, могу у одређеној мери бити укључени у појашњење значајне повезаности између присуства хроничних ГИ обољења и појаве РНЛ код болесника са *CAP*, показаног у нашој студији. Додатно, такви пацијенти у нашој студији су показали и вишеструко већу шансу да доживе смртни исход, што је релативно нови новији податак према нашим сазнањима који би требало потврдити у студијама адекватнијег дизајна и на знатно већем броју испитаника.

У данашње време, прехоспитална амбулантна примена антибиотика код пацијената који захтевају болничко лечење *CAP* је релативно честа, са преваленцом која се креће нешто више од 20%⁸⁸. Овај феномен посебно добија на значају ако се узме у обзир да може снажно утицати на клиничку слику и процену тежине обољења на пријему у болницу, затим на запаљенски одговор пацијента, на избор дијагностичких тестова за идентификацију узрочног патогена инфекције, као и на избор емпиријске антимицробне терапије^{88, 89}. Међутим, подаци из пређашњих студија о значају његове повезаности са непосредном смртношћу због пнеумоније и другим релевантним клиничким исходима су оскудни и контрадикторни. *Simonetti AF* и сар.⁸⁹ нису пронашли било какву значајну разлику у 30-дневном морталитету и стопи пријема у ЈИН међу пацијентима са, односно без прехоспиталне примене антибиотика, док је бактеријемиа била мање превалентна, а појава кавитација у плућном паренхиму учесталија код испитаника који су примали антибиотике пре болничког лечења. Штавише, *Johnson D* и колеге⁹⁰ показали су да су пацијенти лечени антибиотиком пре хоспитализације имали знатно мању вероватноћу од настанка смртог исхода, нарочито ако је употреба антибиотика била усклађена са

препукама важећих водича добре клиничке праксе. Претходна примена антибиотика показала се и као заштитни фактор за испољавање тешке сепсе на пријему у болницу код болесника са *CAP*⁹¹. С друге стране, *van de Garde EM* и сар.⁹² идентификовали су прехоспиталну примену антибиотика као значајан фактор ризика за смртни исход само код пацијената са постојећом удруженом хроничном срчаном исуфицијенцијом, док значајна разлика у дужини боравка у болници између упоређиваних група болесника (са и без примене антибиотика пре хоспитализације) није била забележена. Без обзира, протективна улога амбулантне примене антибиотика (пре хоспитализације) на развој РНЛ код болнички лечених пацијената са *CAP*, како је показано у нашој студији, потврдила је значај брзе и одговарајуће емпиријске антимицробне терапије у ситуацијама када постоји оправдана сумња на појаву озбиљне инфекције доњих партија респираторног система.

Старије животно доба (≥ 65 година) је још један значајан фактор за који је у нашој студији утврђена заштитна улога у смислу смањења вероватноће испољавања РНЛ код хоспитализованих болесника са *CAP*. Овакав налаз, иако сличан је резултатима претходне студије *Rosón B* и сар.⁶⁰, још увек није у потпуности јасан. Додатно, *Rosón B* и колеге нису утврдили да је иницијална примена антибиотика широког спектра дејства била учесталија у групи старијих пацијената, што такође није показала ни наша студија. С обзиром да је велика већина наших старијих испитаника имала тежи клинички облик пнеумоније на пријему у болницу на основу вредности *PSI* и *CURB-65* скорa (тачније, 42 од 53 укупно или 79% њих), верујемо да су ти пацијенти вероватно примали адекватнију и бољу симптоматску и потпорну терапију као последицу кудикамо веће свесности и опрезности надлежних лекара по питању високог ризика од потенцијалних компликација код болесника са таквим карактеристикама.

Најзад, актуелно истраживање указало је на значајан потенцијални допринос појави непосредног смртног исхода код хоспитализованих пацијената са *CAP* који су претходно доживели РНЛ, иако студија није била дизајнирана, нити је имала довољну снагу да испита величину таквог ефекта (превасходно због малог броја умрлих испитаника), попут претходних студија које су утврдиле очигледну повезаност између ова два феномена^{53, 54, 56, 57, 59, 60}. Очекивано, непосредни смртни исход је у нашој студији био значајано повезан не само са РНЛ, већ и са коморбидитетима (ХБИ и др.), односно клинички тежим облицима

болести на основу иницијалне процене помоћу коришћених инструмената (*PSI* и *CURB-65* скор), радиографских карактеристика пнеумоније (мултилобарни инфилтрати, плеурални излив) и начина/врсте лечења инфекције након пријема у болницу (пријем у интензивну негу, примена механичке вентилације)⁹³⁻⁹⁹, што указује на озбиљност проблема *CAP* и може пружити јасне импликације када је реч о дијагностици и лечењу будућих случајева оболелих од ове инфекције. У наредним истраживањима требало би испитати и значајне факторе повезане са одложеним морталитетом након претходне хоспитализације због *CAP*, као још једним релевантним клиничким исходом који и даље показује неприхватљиво високу учесталост¹³, што одражава сложеност односа и међусобне интеракције карактеристика болесника, проузроковача и примењене терапије сходно условима који владају у окружењу у коме се лечи пнеумонија.

За разлику од многих претходних истраживања^{53, 55, 57, 58}, значајна разлика у дужини болничког лечења међу испитаницима са, односно без испољавања РНЛ, није забележена у нашој студији. Медијана трајања хоспитализације код наших преживелих испитаника (медијана = 12 дана, *IQR* 9-16) била је дужа у поређењу са ранијим студијама *Garcia-Vidal C i cap.* (медијана = 8 дана, *IQR* 6-11)¹⁰⁰ и *Suter-Widmer I i cap.* (средња вредност = 9,8; 95% *CI* 9,3-10,4)¹⁰¹, што може указивати на потенцијално неоправдано понашање наших лекара у смислу да дуже лече пацијенте у болници при чему дуже траје примена антибиотика иако то није потребно и није исплативо за пацијенте, здравствени систем и друштво у целини. Слично претходним студијама, показана је статистички значајна позитивна повезаност са већим *PSI* скором на пријему у болницу и мултилобарном пнеумонијом^{100, 101}, мада у нашем испитивању (које уистину није имало довољну снагу да испита утицај опсервираних фактора на дужину болничког лечења) није утврђена клинички значајна величина таквог ефекта.

Очигледни су и одређени недостаци наше студије који завређују да буду поменути, а који су махом последица њене ретроспективне природе. С обзиром на некомплетност података добијених из медицинске документације болничких пацијената нисмо били у могућности да проценимо прецизно све релевантне факторе који су вероватно повезани са опсервираним примарним исходом од интереса, попут налаза консултативних прегледа лекара пре хоспитализације због *CAP*, дозних режима и дужине трајања прехоспиталне

медикаментозне терапије (антибиотици, НСАИД, *ISC*, системски кортикостероиди, ИПП или Х-2 блокатори), као и комплијансе пацијената после прописивања наведених лекова, затим степена тежине удружених хроничних поремећаја, обима активног пушења и конзумирања алкохолних пића и иницијално измереног нивоа прокалцитонина у серуму. Због тога, ове варијабле уопште нису биле узете у обзир приликом извођења коначних резултата студије. Осим тога, било која погрешна или опречна информација добијена из историје болести пацијента могла је доводити до грешака у процени како значајних фактора ризика, тако и у процени опсервираних исхода. Коначно, могућност генерализације добијених резултата може бити дискутабилна ако се узме у обзир да је наша студија спроведена само у једној болници и у малој земљи према броју становника, каква је Србија.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Сходно постављеним циљевима студије, а на основу добијених резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- Фактори ризика за рани неуспех у лечењу код пацијената хоспитализованих због ванболнички стечене пнеумоније могу бити удружени са демографским и клиничким карактеристикама болесника, степеном тежине пнеумоније, као врстом и начином њеног лечења.
- У циљу смањења ризика од раног неуспеха у лечењу ванболничке пнеумоније код одраслих пацијената који захтевају хоспитализацију треба избегавати рутинску примену нестероидних антиинфламаторних лекова у симптоматској терапији, посебно код болесника са тешким клиничким обликом инфекције процењеним помоћу *CURB-65* скорa на пријему у болницу.
- *CURB-65* скор мерен на пријему у болницу је не само лакши за прорачун, већ је уједно и бољи предиктор раног неуспеха у лечењу пацијената са ванболнички стеченом пнеумонијом у односу на Индекс тежине пнеумоније (*PSI* скор).
- Претходна, прехоспитална редовна употреба инхалационих кортикостероида, као и удружена хронична гастроинтестинална обољења код којих су ацидосупресивни лекови терапија првог избора, исто тако могу бити повезани са повећаним ризиком од раног неуспеха у лечењу у овој популацији пацијената.
- С друге стране, благовремена емпијска примена одговарајућих антибиотика у амбулантним условима (пре хоспитализације) може бити корисна за пацијенте за ванболничком пнеумонијом који захтевају болничко лечење, јер може смањити ризик од раног неуспеха у лечењу.

- Рани неуспех у лечењу ванболнички стечене пнеумоније код хоспитализованих пацијената значајно је повезан са већим ризиком од смртог исхода, док не утиче значајно на дужину болничког лечења.
- Међутим, услед могућих склоности у узорковању испитаника и мерењу како опсервираних фактора ризика, тако и праћених исхода, резултате ове студије захтевају даљу потврду у будућим већим проспективним студијама.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Dec. (NICE Clinical Guidelines, No. 191.).
Доступно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263426/pdf/Bookshelf_NBK263426.pdf, последњи пут посећено 01.04.2016.
2. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17 Suppl 6:E1-59.
3. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009; 64 Suppl 3:iii1-55.
4. The top 10 causes of death. Geneva: World Health Organization, 2013. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>, последњи пут посећено 01.04.2016.
5. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2010. Natl Vital Stat Rep 2012; 60:1-51.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 2:S27-72.

7. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416.
8. Niedermann MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010; 51(1): 512-7.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095-128.
10. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68(11):1057-65.
11. Broulette J, Yu H, Pyenson B, Iwasaki K, Sato R. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population. *Am Health Drug Benefits* 2013; 6(8):494-503.
12. Bao Z, Yuan X, Wang L, Sun Y, Dong X. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients. *Exp Biol Med (Maywood)* 2012; 237(11):1256-61.
13. Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(2):151-8.
14. Yende S, Alvarez K, Loehr L, Folsom AR, Newman AB, Weissfeld LA, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study; Cardiovascular Health Study; Health, Aging, and Body Composition Study. Epidemiology and long-term clinical and biologic risk factors for pneumonia in community-dwelling older Americans: analysis of three cohorts. *Chest* 2013; 144(3):1008-17.
15. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373(5):415-27.

16. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1):71-9.
17. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* 2015; 33(28):3193-9.
18. Yoo KH, Yoo CG, Kim SK, Jung JY, Lee MG, Uh ST, et al. Economic burden and epidemiology of pneumonia in Korean adults aged over 50 years. *J Korean Med Sci* 2013; 28(6):888-95.
19. Mangen MJ, Bonten MJ, de Wit GA. Rationale and design of the costs, health status and outcomes in community-acquired pneumonia (CHO-CAP) study in elderly persons hospitalized with CAP. *BMC Infect Dis* 2013; 13:597.
20. Yu H, Rubin J, Dunning S, Li S, Sato R. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the Medicare fee-for-service population. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(11):2137-43.
21. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2013. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>, последњи пут посећено 01.04.2016.
22. European Respiratory Society/European Lung Foundation. Pneumonia. In: European lung white book. 2nd edn. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation, 2003: 55–65.
23. Cupurdija V, Lazic Z, Petrovic M, Mojsilovic S, Cekerevac I, Rancic N, et al. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1):48-57.

24. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: Recommendations for its prevention. *Community Acquir Infect* 2015; 2:32-7
25. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(7):1065-79.
26. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD004418.
27. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(3):305-16.
28. Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(2):187-96.
29. Aliberti S, Kaye KS. The changing microbiologic epidemiology of community-acquired pneumonia. *Postgrad Med*. 2013; 125(6):31-42.
30. Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:203-28.
31. Cillóniz C, Ewig S, Ferrer M, Polverino E, Gabarrús A, Puig de la Bellacasa J, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care* 2011; 15(5):R209.
32. Burillo A, Bouza E. *Chlamydophila pneumoniae*. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(1):61-71.
33. Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(5):505-14.
34. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc FX, Benjoar M, Ficko C, et al; ESCAPED study group. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in

- suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care* 2015; 19:366.
35. Bircan A, Kaya O, Gökirmak M, Oztürk O, Sahin U, Akkaya A. C-reactive protein, leukocyte count and ESR in the assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks* 2006; 54(1):22-9.
 36. Lippi G, Meschi T, Cervellin G. Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: clinical evidence and perspectives. *Eur J Intern Med* 2011; 22(5):460-5.
 37. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Pacheco EF, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(11):1321-5.
 38. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72(3):273-82.
 39. Akram AR, Chalmers JD, Taylor JK, Rutherford J, Singanayagam A, Hill AT. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(12):1174-80.
 40. Cunha BA. Elevated Serum Transaminases in *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:1051-4.
 41. Cunha BA. Hypophosphatemia: Diagnostic Significance in Legionnaires' Disease. *Am J Med* 2006; 119:5-6.
 42. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, Hopewell PC, Janoff EN. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J Infect* 2007; 55(4):300-9.
 43. Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(3):247-51.

44. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
45. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118:384-92.
46. Flanders WD, Tucker G, Krishnadasan A, Martin D, Honig E, McClellan WM. Validation of the pneumonia severity index. Importance of study specific recalibration. *J Gen Intern Med* 1999; 14:333-40.
47. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
48. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128(5):3233-9.
49. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):3977-82.
50. Westley BP, Chan PA. Questions remain regarding mandatory use of macrolides in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36(10):1787; author reply 1789-90.
51. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, Frei CR, Anzueto A, Mortensen EM. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(7):447-51.
52. Restrepo MI, Frei CR. Health economics of use fluoroquinolones to treat patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2010; 123(4 Suppl):S39-46.

53. Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132: 1348-55.
54. Gonçalves-Pereira J, Conceição C, Póvoa P. Community-acquired pneumonia: identification and evaluation of nonresponders. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1(1):5-17.
55. Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C, Lepper PM, Nüesch E, Pletz MW, et al. Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(3):611-8.
56. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11):960-5.
57. Oster G, Berger A, Edelsberg J, Weber DJ. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *J Med Econ* 2013;16(6):809-19.
58. Blasi F, Ostermann H, Racketa J, Medina J, McBride K, Garau J; REACH study group. Early versus later response to treatment in patients with community-acquired pneumonia: analysis of the REACH study. *Respir Res* 2014; 15:6.
59. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63(5):447-52.
60. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
61. Genne D, Sommer R, Kaiser L, Saaidia A, Pasche A, Unger P, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:159–66.

62. Martin-Loeches I, Valles X, Menendez R, Sibila O, Montull B, Cilloniz C, et al. Predicting treatment failure in patients with community acquired pneumonia: a case-control study. *Respir Res* 2014; 15:75.
63. Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H; REACH study group. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 2013;14:44.
64. Wesemann T, Nüllmann H, Pflug MA, Heppner HJ, Pientka L, Thiem U. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:2.
65. Dirou S, Voiriot G. Anti-inflammatory drugs and community-acquired pneumonia. *Rev Mal Respir* 2015; 32(8):841-4.
66. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139(2):387-94.
67. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care* 2014; 29(5):733-8.
68. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2009; 13(2):R43.
69. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:490346.
70. Serezani CH, Chung J, Ballinger MN, Moore BB, Aronoff DM, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 suppresses bacterial killing in alveolar macrophages by inhibiting NADPH oxidase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(5):562-70.

71. Aronoff DM, Canetti C, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP. *J Immunol* 2004; 173(1):559-65.
72. Stables MJ, Newson J, Ayoub SS, Brown J, Hyams CJ, Gilroy DW. Priming innate immune responses to infection by cyclooxygenase inhibition kills antibiotic-susceptible and -resistant bacteria. *Blood* 2010; 116(16):2950-9.
73. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(3):312-6.
74. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36(4):751-7.
75. Ferrer M, Torres A, Martínez R, Ramírez P, Polverino E, Montull B, et al. Inhaled corticosteroids and systemic inflammatory response in community-acquired pneumonia: a prospective clinical study. *Respirology* 2014; 19(6):929-35.
76. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38(1):36-41.
77. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(11):1241-8.
78. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34(3):641-7.
79. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374(9691):712-9.

80. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31(6):1274-84.
81. Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology* 2009; 20(6):800-6.
82. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, Pogson Z, Smith CJ, Gibson JE. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(4):269-75.
83. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(3):310-9.
84. Altman KW, Waltonen JD, Tarjan G, Radosevich JA, Haines GK 3rd. Human lung mucous glands manifest evidence of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(3):229-34.
85. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, et al. The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1999;8 9(1):218-24.
86. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002; 30(5):1118-22.
87. Capodicasa E, De Bellis F, Pelli MA. Effect of lansoprazole on human leukocyte function. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1999; 21(2):357-77.
88. van de Garde EM, Endeman H, van Hemert RN, Voorn GP, Deneer VH, Leufkens HG, van den Bosch JM, et al. Prior outpatient antibiotic use as predictor for microbial aetiology of community-acquired pneumonia: hospital-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(4):405-10.

89. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Grillo S, Molero L, Dorca J, et al. Impact of pre-hospital antibiotic use on community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(9):O531-7.
90. Johnson D, Carriere KC, Jin Y, Marrie T. Appropriate antibiotic utilization in seniors prior to hospitalization for community-acquired pneumonia is associated with decreased in-hospital mortality. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(3):231-9.
91. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacaín R; NAC Calidad Group. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2016; 11(1):e0145929.
92. van de Garde EM, Souverein PC, van den Bosch JM, Deneer VH, Goettsch WG, Leufkens HG. Prior outpatient antibacterial therapy as prognostic factor for mortality in hospitalized pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100(8):1342-8.
93. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL, et al. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(9):1519-26.
94. Serov VA, Shutov AM, Kuzovenkova MY, Ivanova YV, Serova DV. Prognostic value of acute kidney injury in patients with community-acquired pneumonia. *Ter Arkh* 2016; 88(6):9-13.
95. Menéndez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome. *J Infect* 2016. pii: S0163-4453(16)30204-3.
96. Pişkin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Celebi G, Seremet Keskin A. Factors effecting the duration of hospitalization and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4):597-606.
97. Vicco MH, Ferini F, Rodeles L, Scholtus P, Long AK, Musacchio HM. In-hospital mortality risk factors in community acquired pneumonia: evaluation of immunocompetent adult patients without comorbidities. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2015; 61(2):144-9.

98. Pflug MA, Tiutan T, Wesemann T, Nüllmann H, Heppner HJ, Pientka L, et al. Short-term mortality of adult inpatients with community-acquired pneumonia: external validation of a modified CURB-65 score. *Postgrad Med J* 2015; 91(1072):77-82.
99. Iroezindu MO, Isiguzo GC, Chima EI, Mbata GC, Onyedibe KI, Onyedum CC, et al. Predictors of in-hospital mortality and length of stay in community-acquired pneumonia: a 5-year multi-centre case control study of adults in a developing country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110(8):445-55.
100. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(3):160-4.
101. Suter-Widmer I, Christ-Crain M, Zimmerli W, Albrich W, Mueller B, Schuetz P; ProHOSP Study Group. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med* 2012;12:21.