

Pozaszpitalne zapalenia płuc u osób w wieku podeszłym *Community-acquired pneumonia in elderly*

Mateusz Domagała, Maciej Ciebiada

Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego w Łodzi

Streszczenie

Zapalenia płuc są najczęstszą chorobą zakaźną i najczęstszą przyczyną zgonów u ludzi w wieku podeszłym. Stanowią poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny ze względu na bardzo różnorodną manifestację kliniczną, często nietypową i odmienną od tej obserwowanej u osób młodszych. W związku z tym bardzo istotna jest skuteczna profilaktyka zakażeń, wczesne rozpoznawanie pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) i stosowanie właściwego leczenia. Etiologicznie najczęstszą przyczyną PZP jest *Streptococcus pneumoniae*. Zakażeniu tym szczerem bakterii sprzyjają: płeć męska, rasa czarna, współistnienie chorób przewlekłych, przewlekły nikotynizm, niedobory immunologiczne, stan po splenektomii, zakażenie HIV i szpiczak mnogi. Ponadto do rozwoju PZP przyczyniają się postępujące wraz z wiekiem zaburzenia funkcjonalne oraz strukturalne całego organizmu, a także niekorzystne zmiany fizjologiczne zachodzące w układzie oddechowym oraz immunologicznym. W pracy przedstawiono najnowsze dane epidemiologiczne, kryteria diagnostyczne i zalecenia terapeutyczne dotyczące pozaszpitalnego zapalenia płuc u osób w podeszłym wieku. *Geriatrics 2011; 5: 292-302.*

Słowa kluczowe: pozaszpitalne zapalenie płuc PZP, leczenie, profilaktyka, osoby starsze

Abstract

Pneumonia is the most common infectious disease and the leading cause of death in the elderly. Due to the heterogeneous clinical manifestation that may be atypical and different from that observed in younger patients, community acquired pneumonia (CAP) constitutes a serious diagnostic and therapeutic problem. Therefore, prevention of infection, early diagnosis of CAP and the use of appropriate treatment are extremely important in this group of patients. *Streptococcus pneumoniae* constitutes the main cause of CAP. Infection with this strain of bacteria favor: male gender, black race, the coexistence of chronic diseases, chronic smoking, immune deficiency, splenectomy, HIV infection and multiple myeloma. Furthermore functional and structural abnormalities of the body, as well as unfavorable physiological changes that occur in the respiratory and immune system predispose to CAP.

In this article we have presented recent epidemiological data, diagnostic criteria and therapeutic recommendations for community-acquired pneumonia in the elderly. *Geriatrics 2011; 5: 292-302.*

Keywords: community – acquired pneumonia (CAP), treatment, prevention, elderly

Definicja

Zapalenie płuc jest odpowiedzią immunologiczną układu oddechowego (miąższu płuc oraz elementów układu odpornościowego) na działanie czynników patogennych pochodzenia biologicznego, fizycznego

oraz chemicznego. Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) w leczeniu otwartym rozpoznawane jest w przypadku [1]:

- 1) stwierdzenia objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych w postaci kaszlu oraz co najmniej jednego z wymienionych objawów: duszności,

- bólu w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym, krwioplucia;
- 2) stwierdzenia nowych zlokalizowanych zmian w badaniu przedmiotowym klatki piersiowej (stłumienie odgłosu opukowego w obrębie nacieku zapalnego, rzężenia drobnobańkowe, wzmożone drżenie głosowe nad obszarem nacieku, oskrzelowy odgłos mowy);
 - 3) występowania co najmniej jednego objawu infekcji ogólnoustrojowej (wzrost temperatury $> 38^{\circ}\text{C}$, dreszcze, poty, bóle mięśniowe);
 - 4) braku możliwości innego logicznego wytłumaczenia obecności powyżej wymienionych objawów.

Istotnym zastrzeżeniem w kwestii badania fizykalnego jest często znaczna różnorodność zmian osłuchowych wynikająca z obecności dużej ilości płwociny, brak typowych dla nacieku miąższu płuca zmian wymienionych w punkcie 2 w przypadku tak zwanej centralnej lokalizacji zapalenia oraz zniesienie drżenia głosowego, stłumienie odgłosu opukowego i osłabienie lub zniesienie szmerów oddechowych w przypadku obecności płynu w jamie opłucnowej.

W przypadku postawienia rozpoznania PZP w warunkach szpitalnych, należy wziąć pod uwagę wszystkie powyższe kryteria oraz obecność zmian w obrazie radiologicznym o charakterze zacienienia, o ile nie udowodni się innego charakteru tych zmian (obrzęk płuc, zawał płuca). Niezwykle ważne jest także kryterium czasowe rozpoznania PZP w warunkach szpitalnych: rozpoznanie PZP możliwe jest w czasie pierwszych 48 godzin od momentu hospitalizacji.

Etiopatogeneza

W ostatnich latach znacznie wydłużył się czas życia ludzi w populacji krajów rozwiniętych, w tym również Polski. Związane jest to z poprawą warunków socjoekonomicznych a także z wyższym poziomem opieki medycznej, lepszą dostępnością i jakością usług medycznych. Jednocześnie obserwuje się postępujący proces starzenia się społeczeństw ze wzrostem odsetka mieszkańców w wieku powyżej 60 roku życia. Według danych epidemiologicznych, w Europie w roku 2000 na 1000 mieszkańców przypadało blisko 200 osób powyżej 60 roku życia. Szacunki na rok 2020 przewidują wzrost liczby osób w wieku > 60 r.ż. do 250/1000 mieszkańców starego kontynentu [2]. W wymiarze społeczno-ekonomicznym oznacza to wzrost liczby ludności w wieku około- i poprodukcyjnym, zmniej-

szanie odsetka ludności pracującej, większy udział w populacji świadczeniobiorców – emerytów i rencistów i większe koszty utrzymania systemu opieki zdrowotnej. Zmiany w strukturze społeczeństw pociągają za sobą także istotne zmiany struktury zdrowotnej poszczególnych populacji.

W wieku podeszłym obserwuje się zwiększoną podatność na zakażenia, która wynika z uwarunkowań konstytucyjnych i postępującego procesu starzenia się poszczególnych układów oraz narządów. To strukturalne i funkcjonalne osłabienie dotyczy także układu oddechowego oraz immunologicznego [2].

W przypadku układu immunologicznego wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie zdolności regeneracyjnych szpiku, zwłaszcza pod wpływem czynników fizycznych i chemicznych (nadmiar stosowanych leków), osłabienie odpowiedzi typu komórkowego (wzrost odsetka limfocytów niedojrzałych; zmniejszenie puli limfocytów T naiwnych, co jest związane z inwolucją grasicy – słabsza odpowiedź immunologiczna wobec patogenów, z którymi chory nie miał nigdy kontaktu; zmniejszenie zdolności proliferacyjnych limfocytów uczulonych oraz liczby ośrodków proliferacji – węzłów chłonnych; wzrost liczby limfocytów pozagrasicyznych – posiadających zdolność rozpoznawania autoantygenów, co może wiązać się ze wzrostem częstości występowania procesów o charakterze autoimmunizacyjnym), zmiany w odpowiedzi typu humoralnego, polegające na osłabieniu stymulacji syntezy swoistych przeciwciał konkretnymi antygenami (dotyczy to także szczepień ochronnych) [3,4].

W przypadku układu oddechowego najważniejszymi zmianami związanymi z procesem starzenia się są: osłabienie odruchu kaszlowego (co w połączeniu z nadmiernym stosowaniem przez niektórych pacjentów leków alkalizujących sprzyja aspiracji z przewodu pokarmowego bakterii Gram ujemnych), zmniejszenie podatności płuc, zwiększenie objętości zalegającej, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc a w konsekwencji zmniejszenie wysycenia krwi tętniczej tlenem [3]. Na pogorszenie funkcji układu oddechowego wpływ mają także choroby przewlekłe, takie jak: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), astma oskrzelowa, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła niewydolność nerek, choroba nowotworowa, przewlekły nikotynizm, niedożywienie, leczenie immunosupresyjne, stres [3].

Czynniki ryzyka PZP

Wszystkie wymienione wcześniej czynniki wpływające na pogorszenie czynności układu oddechowego są zaliczane do czynników ryzyka rozwoju PZP, niezależnie od wieku chorych, szczególnie w przypadku, gdy patogenem jest *Streptococcus pneumoniae*. Istotnym uzupełnieniem tej charakterystyki są zaburzenia neurologiczne o typie procesu demencyjnego, zwłaszcza wiek powyżej 70 roku życia, płeć męska oraz przebywanie pacjenta w dużym skupisku ludzkim (szczególnie w zakładach opieki długoterminowej) [5].

Epidemiologia

Rocznie notuje się 5-12 przypadków PZP/1000 mieszkańców, przy czym zapadalność znacząco rośnie w kolejnych przedziałach wiekowych. Powyżej 60 roku życia jest to już 20 przypadków na 1000 mieszkańców, a w 8 dekadzie życia blisko 35 [6]. W dużym badaniu populacyjnym stwierdzono, że w grupie chorych hospitalizowanych z powodu PZP powyżej 65 roku życia ponad 30% stanowiły osoby w wieku 64-74 lat, blisko 42% w wieku 74-84 lat, a 28% w wieku > 85 roku życia [7]. W USA 15-59% chorych na PZP jest hospitalizowanych [8], w Wielkiej Brytanii 22-24% [9] a w Polsce 40-60% [10]. W innym badaniu wykazano, że wśród chorych na zapalenia płuc leczonych ambulatoryjnie osoby powyżej 65 roku życia stanowiły 18,4%, podczas gdy wśród chorych hospitalizowanych z powodu PZP aż 58,7% [11].

Według wyników badań retrospektywnych śmiertelność wśród chorych na PZP wynosi od 1% do 5% w przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie, od 5% do 20% w przypadku osób hospitalizowanych i aż 36% u chorych przebywających z powodu PZP w oddziałach intensywnej opieki medycznej [5].

Etiologia

W przeprowadzonych badaniach dotyczących etiologii PZP z wykorzystaniem metod inwazyjnych (w tym bronchoskopii) udało się ustalić przyczynę pozaszpitalnych zapaleń płuc w 45-60% przypadków [10].

Zasadniczymi czynnikami wywołującymi zmiany zapalne pozostają nadal bakterie (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [10], jakkolwiek w niektórych obserwacjach - wirusy (grypy, RSV) są

przyczyną 18-29% PZP [10]. Oczywiście nie można zapomnieć o „torującej” roli infekcji wirusowej dla zakażeń bakteryjnych, bowiem pierwotne zmiany wirusowe występują niezwykle rzadko – wyjątek stanowią chorzy z obniżoną odpornością, także związaną z wiekiem, chorobami układu sercowo-naczyniowego – chorobą reumatyczną serca ze współistnieniem poreumatycznego zwężenia zastawki mitralnej [3]. Zakażenia prątkami *Mycobacterium*, grzybicze *Aspergillus* oraz *Pneumocystis*, pierwotniakowe *Toxoplasma* oraz wirusowe CMV dotyczą prawie wyłącznie chorych ze znacznym upośledzeniem mechanizmów odpornościowych, zwłaszcza typu komórkowego.

Najczęstszą przyczyną PZP są pneumokoki (*Streptococcus spp*) odpowiedzialne za rozwój 18-50% zapaleń płuc, niezależnie od przedziału wiekowego (duży rozrzut procentowy wynika z zastosowania różnych metod badawczych) [13]. W obserwacjach korelacji wieku oraz przyczyny zapalenia płuc w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono znacznie większy udział sprawczy bakterii Gram ujemnych oraz *H. influenzae* i *S. aureus* u chorych powyżej 60 roku życia niż wśród młodszych chorych, gdzie dominowały bakterie tak zwanych szczepów atypowych (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) [14]. Podobne zjawisko obserwowano w badaniach nad etiologią PZP w warunkach zakładów opieki długoterminowej. W wynikach posiewów płwociny u tych chorych dominowały bakterie Gram ujemne: *Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Wśród bakterii Gram ujemnych *K. pneumoniae* oraz *H. influenzae* zasługują na szczególną uwagę, bowiem bardzo często są przyczyną PZP u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) i chorych z rozstrzeniami oskrzeli [15].

Obraz kliniczny i rozpoznanie

W obrazie klinicznym dominują objawy wymienione w definicji zapalenia płuc rozpoznawanego w warunkach ambulatoryjnych [1]. Najcięższy przebieg kliniczny PZP w wieku podeszłym zwykle jest następstwem zakażenia: *K. pneumoniae* (u chorych z zakładów opieki długoterminowej), *S. aureus* (najczęściej jako powikłanie infekcji grypowej), *L. pneumophila* (u chorych z obniżoną odpornością i korzystających z klimatyzowanych pomieszczeń, basenów, saun), *Peptostreptococcus* oraz *Fusobacterium* (szczepami beztlenowymi bytującymi w jamie ustnej u pacjentów

nieprzeznaczających higieny, szczególnie przy współistnieniu zaburzeń połykania, zaburzeniami świadomości, chorobami neurologicznymi zwiększającymi ryzyko aspiracji do dróg oddechowych) [3].

Zgodnie z wytycznymi zawartymi w rekomendacjach postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków z 2010 roku, rozpoznanie zapalenia płuc w przypadku stwierdzenia objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych jest mało prawdopodobne, jeśli nie stwierdza się: tachykardii powyżej 100/min, tachypnoe powyżej 24/min, temperatury powyżej 38 °C oraz ogniskowych zmian osłuchowych [10]. Także odkrztuszanie przez chorego ropnej płwociny nie przesądza o rozpoznaniu PZP [16]. Autorzy rekomendacji przewidują w takiej sytuacji możliwość odstąpienia od dalszych badań, w tym diagnostyki obrazowej, jednak nie zalecają tego postępowania u chorych powyżej 75 roku życia, ze względu na często odmienny przebieg kliniczny zapalenia w tej grupie wiekowej, w której może dominować niewielkie nasilenie dolegliwości, rzadsze ich występowanie i brak objawów charakterystycznych dla PZP w badaniu fizykalnym. W tej grupie chorych nierzadko dominującą postacią kliniczną PZP są zaburzenia świadomości oraz cechy odwodnienia, które bez współistnienia istotnych odchyleń w badaniu fizykalnym trudno skojarzyć w pierwszej chwili z obrazem PZP. W powyższej sytuacji należy brać pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym ostre stany zapalne krtani, tchawicy, a przede wszystkim oskrzeli [16].

Ocena kliniczna i wskazania do hospitalizacji

W warunkach ambulatoryjnych, szczególnie w przypadku utrudnionego dostępu do badań laboratoryjnych, możliwa jest głównie ocena kliniczna chorego przed podjęciem decyzji o formie i miejscu leczenia. W związku z tym zaleca się w przypadku podejrzenia PZP u pacjentów w wieku podeszłym oraz we wszystkich innych grupach wiekowych dokładną ocenę stanu klinicznego w badaniu fizykalnym oraz pomiar wysycenia krwi tętniczej tlenem podręcznym urządzeniem pulsoksymetrycznym. Interpretacji tak uzyskanych informacji dokonuje się na podstawie prostej czteroczynnikowej skali CRB65 BTS (British Thoracic Society) [1,16,17].

Obejmuje ona następujące parametry:

1) Confusion – splątanie;

- 2) Respiratory rate – liczba oddechów powyżej 30/min;
- 3) Blood pressure – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe < 90 mmHg, rozkurczowe < 60 mmHg;
- 4) 65 – wiek powyżej 65 roku życia.

Według wytycznych BTS, u chorych bez wymienionych czynników możliwe jest rozpoznanie łagodnego PZP, natomiast stwierdzenie 1-2 czynników upoważnia do rozpoznania umiarkowanego PZP i skłania do rozważenia wskazań do hospitalizacji [1]. U chorego z tylko jednym z wymienionych odchyleń dopuszcza się podjęcie próby leczenia PZP w warunkach ambulatoryjnych (ryzyko zgonu < 3%) [1]. Najtrudniejsza decyzja dotyczy chorych, u których stwierdzono 2 z wyżej wymienionych czynników (ryzyko zgonu - 9%) [1]. Istotne są wtedy: ocena chorób współistniejących, wcześniejsze nieskuteczne próby leczenia, obecność rozległych zmian zapalnych na ambulatoryjnie wykonanym RTG klatki piersiowej, a czasami tak zwane względy społeczne (w polskich warunkach zbyt często brane pod uwagę jako uzasadnienie decyzji do hospitalizacji), które przemawiają za hospitalizacją [18]. W przypadku, gdy odpowiedź pozytywna dotyczy 3-4 lub więcej kryteriów, chorego na PZP należy hospitalizować (ryzyko zgonu 15-40%) [1]. Uważnie przyglądając się kryteriom skali CRB65 oraz CURB65 można zauważyć, że nader łatwo można spełnić kryteria decydujące o podjęciu leczenia w szpitalu. W badaniu przeprowadzonym przez BTS z udziałem 453 chorych wymagających przyjęcia do szpitala, oceniającym stan kliniczny oraz wskazania do hospitalizacji według rozszerzonej skali CURB65 (ang. Urea – stężenie mocznika > 7 mmol/l, w polskim systemie możliwe często do wykonania dopiero w izbie przyjęć lub w ramach szpitalnego oddziału ratunkowego) stwierdzono, że obecność u chorego tylko 2 z 3 poniżej wymienionych czynników ryzyka: częstość oddechów > 30/min, stężenie mocznika > 7 mmol/l, ciśnienie rozkurczowe < 60 mmHg, wiązało się z 21-krotnym wzrostem ryzyka zgonu w przebiegu PZP [5]. Z tego wynika, że także w warunkach ambulatoryjnych możliwa jest skuteczna ocena stanu klinicznego i ryzyka zgonu u chorych na PZP.

Klinicznej ocenie wskazań do hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc służą także kryteria opracowane w 1997 roku przez Pneumonia Patient Outcomes Research Team (ang. skrót PORT, Tabela 1), ustalone na podstawie danych pochodzących z obserwacji dużej grupy chorych na PZP (n > 14 tys.) [19].

Tabela 1. Kryteria PORT do oceny kategorii ryzyka zgonu z powodu PZP

Table 1. The PORT criteria for evaluation of the risk of death in patients with community acquired pneumonia

Czynniki demograficzne	Liczba punktów
Wiek mężczyzn	L.p. = wiek
Wiek kobiet	L.p. = wiek – 10
Pobyt w zakładzie opieki długoterminowej	+ 10
Choroby współistniejące	Liczba punktów
Choroba nowotworowa	+ 30
Upośledzenie funkcji wątroby	+ 20
Zastoinowa niewydolność krążenia	+ 10
Niewydolność naczyń mózgowych	+ 10
Choroby przebiegające z upośledzeniem czynności nerek	+ 10
Objawy	Liczba punktów
Zaburzenia świadomości, splątanie	+ 20
Częstotliwość oddechów $\geq 30/\text{min}$	+ 20
Ciśnienie skurczowe krwi $< 90 \text{ mmHg}$	+ 20
Temperatura ciała $< 35 \text{ }^\circ\text{C}$ lub $\geq 40 \text{ }^\circ\text{C}$	+ 15
Tętno $\geq 125/\text{min}$	+ 10
Badania dodatkowe	Liczba punktów
pH krwi tętniczej $< 7,35$ (w Polsce tylko w OIOM)	+ 30
Zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny	+ 20
Zmniejszone stężenie Na w surowicy $< 130 \text{ mmol/l}$	+ 20
Zwiększone stężenie glukozy w surowicy $\geq 250 \text{ mg/dl}$	+ 10
Hematokryt $< 30\%$	+ 10
$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$	+ 10
Wysięk opłucnowy	+ 10

Na podstawie oceny klinicznej i badań dodatkowych liczba punktów uzyskanych za pomocą skali PORT umożliwia wstępną, ogólną ocenę ryzyka zgonu chorego i wspomaga decyzję dotyczącą wyboru miejsca leczenia PZP (Tabela 2).

Badania diagnostyczne

Nie ma medycznych wskazań do rutynowego potwierdzania rozpoznania zapalenia płuc za pomocą badań radiologicznych w przypadku leczenia chorych w warunkach ambulatoryjnych [1], choć w niektórych krajach wskazuje się na konieczność takiej weryfikacji [17]. Wyjątkiem są sytuacje, gdy obraz kliniczny budzi wątpliwości, dotychczasowe leczenie nie przynosi

poprawy lub istnieje ryzyko współistnienia innej choroby układu oddechowego (na przykład raka płuc) [1]. W przypadku chorych kierowanych do szpitala badanie RTG klatki piersiowej powinno być wykonane u każdego chorego w warunkach izby przyjęć [1]. Weryfikacja rozpoznania w obrazie radiologicznym często jest negatywna. Dzieje się tak dlatego, że w stosunku do objawów klinicznych i dolegliwości zmiany radiologiczne pojawiają się stosunkowo późno, ponadto - jak sugerują dane z wielu badań - zapalenie płuc jest bardzo często mylone ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego lub ogólnoustrojowymi (POChP, niewydolność serca, rozstrzenia oskrzeli, nowotwory płuc, zatorowość płucna i zawał płuc) [16]. Ponadto badanie radiologiczne, jak pokazują kontrolne bada-

Tabela 2. Ocena ryzyka zgonu chorego na PZP na podstawie kategorii PORT

Table 2. Evaluation of patients' risk of death due to the community acquired pneumonia using PORT criteria

Kategoria	Punkty	Ryzyko zgonu	Leczenie
I	Do 50 r.ż., bez chorób współistniejących oraz odchyłań w badaniach dodatkowych	0,1%-0,4%	ambulatoryjne
II	< 70	0,6%-0,7%	ambulatoryjne
III	71-90	0,9%-2,8%	ocena indywidualna
IV	91-130	8,2%-9,3%	szpitalne
V	> 130	27%-31,1%	szpitalne

nia tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), jest stosunkowo mało czułą i mało swoistą metodą diagnostyczną (zmiany zapalne były częściej wykrywane za pomocą HRCT klatki piersiowej w 15-50%) [17]. Fakt ten tłumaczy się warstwowością i znacznie większą rozdzielczością obrazu tomograficznego w stosunku do RTG klatki piersiowej. Należy także pamiętać, że tradycyjne badanie radiologiczne płuc jest tzw. obrazem sumarycznym. Niezależnie od tego w przypadku niektórych charakterystycznych zmian w obrazie radiologicznym płuc w połączeniu z danymi z wywiadu i interpretacją wyników badań dodatkowych można wysunąć czasami sugestie, co do etiologii PZP. Kontrolne badanie RTG klatki piersiowej nie jest wymagane przy zakończeniu procesu leczenia, o ile występuje wyraźna poprawa kliniczna. Natomiast jest ono wskazane w sytuacji, gdy 6 tygodni po zakończeniu leczenia nadal utrzymują się objawy, istnieje sugestia nawrotu choroby podstawowej lub u chorego występuje ryzyko rozwoju procesu nowotworowego (nikotyzm i wiek powyżej 50 roku życia) [1].

Wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, według wytycznych BTS jest wskazane u każdego chorego na PZP przyjętego do szpitala. Są to: gazometria krwi tętnicznej, pełna morfologia krwi, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie mocznika i kreatyniny oraz poziom elektrolitów. Proponuje się także wykonanie oznaczenia wskaźników czynności wątroby [20].

Ważnym, choć statystycznie mało istotnym, dla rokowania w przebiegu choroby jest wykonanie posiewu płwociny [21]. Znacząco obniża jego wartość nieumiejętność lub brak możliwości odkrztuszania przez chorych płwociny z drzewa oskrzelowego. Jedynie 15% chorych odkrztusza wydzielinę spełniającą wymogi diagnostyczne, to znaczy zawierającą mniej niż 10 komórek nabłonkowych w polu widzenia (wpw) oraz co najmniej 25 leukocytów wpw [17]. Problemem jest także kryterium czasowe wykonania badania bakteriologicznego wynoszące minimum 3 dni. Podobnie wygląda sytuacja z wykonywaniem posiewu krwi u chorych na PZP. Statystycznie wynik dodatni obserwuje się w około u 6-10% chorych na PZP, którzy wymagali hospitalizacji [13,14]. Posiewy prawidłowo pobranej płwociny mogą mieć jednak istotne znaczenie w przypadku konieczności modyfikacji leczenia przy niepowodzeniu rozpoczętego wcześniej leczenia empirycznego a także mają one istotne znaczenie retrospektywne w kontekście epidemiologicznym oraz w kierunku określenia aktualnej lekooporności

szczepów bakteryjnych w danej populacji.

Badania serologiczne w polskim systemie opieki zdrowotnej, ze względu na koszty oraz dostępność, są rzadko stosowane. Istotne znaczenie mają natomiast tak zwane szybkie i tanie testy wykrywania antygenów *S. pneumoniae* oraz *L. pneumophila* w moczu, charakteryzujące się nie tylko znaczną czułością, ale i bardzo wysoką swoistością [1,16,17]. Przyszłością są szybkie testy molekularne wykonywane metodą PCR, co podkreślają zarówno wytyczne brytyjskie BTS, jak i rekomendacje NPOA 2010. Barię do szerokiego stosowania tych testów w praktyce klinicznej jest ich wysoka cena (nie są rekomendowane jako postępowanie rutynowe w znacznie zamożniejszych krajach, takich jak Kanada czy USA) [17].

Leczenie

Istotą procesu leczniczego w przypadku wszystkich zapaleń płuc niezależnie od etiologii i patogenezы jest szybkie zastosowanie antybiotyków, początkowo zgodnie z informacjami pochodzącymi z wywiadu zebranego od chorego lub jego rodziny oraz zalecanymi rekomendacjami postępowania w takich sytuacjach.

Ponieważ najczęstszym patogenem wywołującym PZP jest *S. pneumoniae*, w przypadku decyzji o podjęciu leczenia chorego w podeszłym wieku w warunkach ambulatoryjnych wskazane jest empiryczne zastosowanie amoksycyliny [1,16]. Alternatywnym postępowaniem w przypadku przeciwwskazań do podania penicyliny jest zastosowanie klarytromycyny [1,16]. W przypadku chorych poniżej 65 roku życia, a zwłaszcza w drugiej i trzeciej dekadzie, proponuje się w leczeniu pierwszego rzutu zastosowanie makrolidów ze względu na znacznie częstszą etiologię atypową zapaleń płuc [1,16,17]. Według wytycznych ATS oraz IDSA celowym jest stosowanie w I rzucie makrolidów (erytromycyny, azytromycyny, klarytromycyny) lub doksycykliny [22]. Zastrzeżenie do stosowania w Polsce doksycykliny budzi znaczna oporność *S. pneumoniae* wobec tego antybiotyku. Różnice pomiędzy zaleceniami sformułowanymi przez BTS i NPOA a ATS i IDSA wynikają oczywiście z różnic epidemiologicznych oraz danych dotyczących lekooporności konkretnych szczepów bakteryjnych [1,17].

Podobny schemat empirycznego postępowania w przypadku lekkiego PZP u osób w wieku podeszłym obowiązuje w warunkach szpitalnych. Zaleca się zastosowanie w terapii pierwszego rzutu amoksycy-

liny, alternatywnie klarytromycyny lub doksycykliny w dawkach stosowanych ambulatoryjnie [1].

W leczeniu umiarkowanego PZP, prowadzonego najczęściej w warunkach szpitalnych, w pierwszym rzucie podaje się jednocześnie amoksycylinę i klarytromycynę (ewentualnie dożylnie amoksycylinę/benzylopenicylinę oraz klarytromycynę). W przypadku nietolerancji penicylin oraz makrolidów można zastosować doksycylinę lub antybiotyk z nowej grupy chinolonów (lewofloksacynę lub moksyfloksacynę) [1].

W ciężkim PZP stosuje się od początku leczenie skojarzone w postaci połączenia amoksycyliny i klawulanianu oraz klarytromycyny. Leczeniem alternatywnym jest benzylopenicylina w skojarzeniu z lewofloksacyną lub cyprofloksacyną, możliwe jest też połączenie klarytromycyny z cefalosporynami (cefuroksymem lub cefotaksymem lub ceftriaksonem) [1]. Podsumowanie leczenia empirycznego z uwzględnieniem zaawansowania zmian zapalnych oraz dawkowania antybiotyków w oparciu o skalę CRB65 oraz CURB65 przedstawiono w tabeli 3.

Istotnym spostrzeżeniem są wyniki metaanalizy, w której nie stwierdzono przewagi stosowania skojarzonego leczenia antybiotykami beta-laktamowym i makrolidem nad monoterapią antybiotykami beta-laktamowym. W innych badaniach obserwowano lepszy efekt leczniczy w przypadku leczenia skojarzonego, co według autorów wynikało najprawdopodobniej z oddziaływania makrolidów na potencjalny czynnik etiologiczny PZP w postaci *L. pneumophila* [23].

Stosowanie antybiotyków w postaci dożylnej

powinno być kontynuowane do czasu osiągnięcia istotnej poprawy klinicznej. Pod uwagę bierze się te same czynniki, które służą do oceny zaawansowania zmian zapalnych przy podjęciu decyzji o formie leczenia. Ocena kliniczna poprawy obejmuje: normalizację temperatury ciała (temp. poniżej 37,2 °C przez co najmniej 24 godziny), zwolnienie czynności serca poniżej 100/min, zmniejszenie częstości oddechów, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, spadek liczby leukocytów oraz wskaźników ostrej fazy, w tym CRP, wzrost saturacji oraz PaO₂ w badaniu gazometrycznym. Ocena radiologiczna nie jest konieczna w przypadku istotnej poprawy klinicznej także dlatego, że regresja zmian w obrazie RTG następuje ze znacznym opóźnieniem w porównaniu do ustępujących objawów klinicznych.

Zamianę preparatów dożylnych antybiotyków na doustne zaleca się z zachowaniem równoważnych dawek terapeutycznych. Wyjątek stanowi leczenie dożylnymi cefalosporynami, które w przypadku kontynuacji leczenia doustnie powinno się zastąpić doustnym preparatem amoksycyliny z klawulanianem w dawce dawce 3 x 625 mg, a w przypadku dożylnego stosowania benzylopenicyliny w połączeniu z lewofloksacyną należy zastosować doustną postać lewofloksacyny w połączeniu z amoksycyliną w dawce 3 x 500 mg [1]. Antybiotykoterapię powinno się stosować przez co najmniej 7 dni w przypadku PZP o małym lub umiarkowanym natężeniu. W ciężkim niepowikłanym PZP można ją wydłużyć do 10 dni. W przypadkach uzasadnionych oceną kliniczną oraz wynikami badań bakteriologicznych, a także w sytuacji powikłań w przebiegu PZP, leczenie

Tabela 3. Antybiotykoterapia empiryczna w zależności od ciężkości PZP

Table 3. Empirical antibiotic therapy of the community acquired pneumonia depending on the severity of the disease

Stopień ciężkości PZP	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu
Lekkie PZP	Amoksycylina 3 x 500 mg p.o. lub i.v. w szpitalu	Doksycyklina 1 x 200 mg p.o. I doba, 1 x 100 mg p.o. II doba (wg BTS) lub Klarytromycyna 2 x 500 mg p.o.
Umiarkowane PZP	Amosycylina 3 x 1 g p.o. + Klarytromycyna 2 x 500 mg p.o. lub Amoksycylina 3 x 500 mg i.v. + Klarytromycyna 2 x 500 mg i.v.	Doksycyklina 1 x 200 mg p.o. I doba, 1 x 100 mg p.o. II doba (wg BTS) lub Lewofloksacyna 1 x 500 mg p.o. lub Moksyfloksacyna 1 x 400 mg p.o.
Ciężkie PZP	Amoksycylina z kwasem klawulanowym 3 x 1,2 g i.v. + Klarytromycyna 2 x 500 mg i.v.	Benzylopenicylina 4 x 1,2 g i.v. + jeden z poniższych fluorochinolonów Lewofloksacyna 1 x 500 mg i.v./ Cyprofloksacyna 2 x 400 mg i.v. lub Klarytromycyna 2 x 500 mg i.v. + Jedna z poniższych cefalosporyn Cefuroksym 3 x 1,5 g i.v./ Cefotaksym 3 x 1 g i.v./ Ceftriakson 1 x 2 g i.v.

Tabela 4. Leczenie I i II rzutu PZP w zależności od czynnika etiologicznego

Table 4. The first and second line treatment of community acquired pneumonia according to the etiology

PATOGEN	LECZENIE I RZUTU	ALTERNATYWA
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Klarytromycyna 2 x 500 mg p.o. Azytromycyna 1 x 500 mg i.v./p.o.	Doksycyklina pierwsza doba 2 x 100 mg p.o./ następnie 1 x 100 mg p.o. Moksyfloksacyna 1 x 400 mg Erytromycyna 3-4 x 250-500 mg p.o./i.v. Cyprofloksacyna 2 x 0,5-0,75 g p.o. 2 x 200-400 mg i.v.
<i>L. pneumophila</i>	Azytromycyna 1 x 500 mg p.o.	Doksycyklina 2 x 100 mg p.o./i.v. Moksyfloksacyna 1 x 400 mg Cyprofloksacyna 2 x 0,5-0,75 g p.o. 3 x 0,4 g i.v. Klarytromycyna 2 x 500 mg p.o.
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazydym 3 x 2g i.v. z Gentamycyną i.v. (monitoring stężenia) lub Tobramycyną w inhalacji	Cyprofloksacyna 2 x 400 mg i.v. lub Piperacylina 3 x 4 g i.v. w skojarzeniu z Gentamycyną lub Tobramycyną
<i>S. aureus MSSA</i>	Kloksacylina 4-6 x 1-2g i.v.	Cefazolina 3 x 1-2 g i.v. Cefuroksym 3 x 1,5 g i.v.
<i>S. aureus MRSA</i>	Wankomycyna 2 x 1 g i.v. Linezolid 2 x 600 mg i.v./p.o.	Teikoplanina 3-6 mg/kg i.v. co 12 godzin w pierwszej dobie, następnie 6 mg/kg co 24 godziny i.v.

może być przedłużone do 14-21 dni (np. zakażenie *L. pneumophila*, *S. ureus* czy Gram ujemnymi pałeczkami jelitowymi) [1]. W przypadku powikłań PZP w postaci ropniaka opłucnej lub wysięku parapneumonocznego należy wykonać punkcję jamy opłucnowej lub zastosować drenaż opłucnowy połączony z płukaniem jamy opłucnowej celowanym antybiotykiem. Stwierdzenie obecności ropnia płuca obliguje do weryfikacji i przedłużenia antybiotykoterapii do 6 tygodni a nawet dłużej.

W przypadku ustalenia czynnika etiologicznego PZP zalecane leczenie I i II rzutu przedstawiono w tabeli 4.

W przypadku potwierdzenia w badaniach bakteriologicznych etiologii pneumokokowej zapalenia płuc, leczeniem z wyboru - poza wspomnianą wyżej amoksylicyną - jest penicylina benzylowa w dawce 4 x 1-4 mln j.m. i.v. Leczenie alternatywne obejmuje ampicylinę 4 x 1000 mg i.v. nieuwzględnioną w wytycznych BTS, klarytromycynę 2 x 500 mg, cefalosporyny (cefuroksym 3 x 750-1500 mg i.v., cefotaksym 3 x 1-2 g i.v. oraz ceftriakson 1 x 1 - 2 g i.v.) [1]. Podanie dożylnie penicyliny benzylowej dotyczy także szczepów *S. pneumoniae* o wysokiej lekooporności (MIC > 4 mg/l), tak zwanych PRSP (ang. skrót Penicillin-resistant *S. pneumoniae*) [1,16,17]. W przypadku, gdy MIC jest równe lub większe od 8 mg/l należy zastosować wankomycynę, linezolid lub tak zwane nowe fluorochinolony (moksyfloksacynę lub lewofloksacynę) [17]. Pozostałe potencjalne czynniki etiologiczne PZP z uwzględnieniem leczenia

ujęto w tabeli 4.

Podsumowując zagadnienia dotyczące leczenia chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc w wieku podeszłym należy pamiętać o redukcji dawki konkretnego preparatu pod kątem parametrów wydolności nerkowej (przy obliczaniu GFR znaczna masa ciała zawyża jego wartość). Brak poprawy w trakcie leczenia lub pogorszenie stanu klinicznego zmuszają do rozszerzenia dotychczasowej diagnostyki (wykonanie posiewów krwi, badania serologiczne lub PCR), wykonania kontrolnego RTG klatki piersiowej, ponownego oznaczenia CRP oraz morfologii krwi pełnej, ewentualnie wykonania bronchoskopii i przeanalizowania informacji pochodzących z wywiadu. Należy także uwzględnić w czasie powyżej 48 godzin od przyjęcia do szpitala możliwość nadkażenia bakteryjnego szczepami szpitalnymi, od 4 lub 5 doby hospitalizacji szczepami wielolekoopornymi, co wymaga weryfikacji leczenia z zastosowaniem preparatów alternatywnych wymienionych powyżej oraz w tabeli 4 [1,16]. W trakcie hospitalizacji, zwłaszcza w przypadku chorych pozostających w pozycji leżącej, należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci heparyn drobnocząsteczkowych.

Profilaktyka

Zapobieganie pozaszpitalnym zapaleniom płuc w wieku podeszłym obejmuje prawidłowe odżywianie,

regularną aktywność fizyczną, odpowiednio długi czas snu, rezygnację z palenia papierosów oraz spożywania alkoholu, stosowanie leczenia antybiotykami tylko wtedy, gdy jest to konieczne, a przede wszystkim stosowanie profilaktycznych szczepień ochronnych, zarówno przeciwko grypie, jak i pneumokokom [24].

Najważniejszymi przeciwwskazaniami do szczepienia przeciwko grypie są: aktualna choroba zakaźna przebiegająca z podwyższoną temperaturą, nadwrażliwość na składniki szczepionki, w tym na białko jaja kurzego (wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie przy braku odczulania), a także nadwrażliwość na środek konserwujący (tiomersal). Ze względu na śladowe ilości antybiotyków zawarte w szczepionce (polimyksyna, gentamycyna oraz neomycyna) należy zachować szczególną ostrożność w trakcie szczepień u osób z wywiadem uczulenia na te antybiotyki lub nadwrażliwością wielolekową [25,26]. Nie jest także wskazane szczepienie chorych w trakcie epidemii grypy oraz chorych z wywiadem chorób autoimmunologicznych. W przypadku wystąpienia zakażenia grypą u osób w wieku podeszłym wskazane jest zastosowanie leczenia przeciwvirusowego (inhibitorów M2 amantadyny lub rymantadyny a w przypadku potwierdzenia grypy typu AH1N1 oselatmiwiru lub zanamiwiru). Wskazaniem do podania tych leków jest szybki i ciężki przebieg choroby z powikłaniami, niezależnie od przedziału wiekowego. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań grypy przedstawiono w tabeli 5 [26].

Ze względu na cięższy przebieg zakażeń powodowanych przez *S. pneumoniae* w wieku podeszłym, ryzyko powikłań narządowych zakażeń pneumokokowych, a także wzrastającą lekooporność tych szczepów, zalecane jest szczepienie przeciwko pneumokokom wszystkim osobom z grup wysokiego ryzyka w tym osobom w wieku podeszłym. Zgodnie z wytycznymi

WHO, ACIP oraz polskim kalendarzem szczepień u chorych powyżej 65 roku życia oraz u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej (bakteriemia we krwi lub płynach ustrojowych) proponuje się rewakycynację po 5 latach. Do grupy podwyższonego ryzyka należą pacjenci: poniżej 2 i powyżej 65 roku życia, z zespołami pierwotnego i wtórnego niedoboru odporności, zaburzeniami czynności śledziony lub asplenią, przewlekłymi chorobami nerek, w tym zespołem nerczycowym, przewlekłymi chorobami układu oddechowego, krążenia, wątroby, chorobami metabolicznymi (m.in. cukrzycą), wadami OUN, niedokrwistością sierpowato-krwinkową, po założeniu implantów ślimakowych [27,28].

Postuluje się także regularne raz na 10 lat odnawianie w wieku dorosłym szczepień z okresu dziecięcego przeciwko tężcowi oraz błonicy (podanie anatoksyny tężcowej oraz anatoksyny błonicy) [24].

Istotne jest też zapobieganie zakażeniom innym niż zlokalizowane w układzie oddechowym, prawidłowe utrzymanie higieny jamy ustnej, miejsc intymnych, unikanie skaleczeń, a przede wszystkim skuteczną kontrolę zaburzeń ogólnoustrojowych związanych z chorobami przewlekłymi, na przykład cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek w stadium znacznego zaawansowania. W przypadku osób stale przebywających w pozycji leżącej ważna jest, zarówno z punktu widzenia profilaktyki, jak i leczenia, regularna zmian położenia ciała w obrębie łóżka, czyli tak zwany drenaż ułożeniowy.

Podsumowanie

Zapalenia płuc są najczęstszą chorobą zakaźną i najczęstszą przyczyną zgonów u ludzi w wieku podeszłym.

Tabela 5. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań grypy
Table 5. Risk factors for complications of influenza

Wiek powyżej 65. roku życia
Wiek poniżej 5. roku życia
Ciąża (zwłaszcza II i III trymestr)
Znacznego stopnia otyłość
Współwystępowanie chorób przewlekłych (bez względu na wiek): POCHP, astma, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego), choroby wątroby, nerek, choroby metaboliczne (w tym cukrzyca), niedobory odporności, choroby układu krwiotwórczego, choroby neurologiczne upośledzające mechanikę oddychania i odruchy kaszlowe (na przykład pourazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroby nerwowo-mięśniowe)
Pensjonariusze placówek przewlekłej opieki pielęgniawczej i medycznej

szłym. W związku z tym bardzo istotna jest skuteczna profilaktyka zapaleń płuc. Także właściwie przeprowadzona diagnostyka oraz prawidłowa ocena zaawansowania klinicznego zmian pozwala na ich wczesne rozpoznawanie oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia. Również istotne jest jak najszybsze określenie wskazań do ewentualnej hospitalizacji. W warunkach ambulatoryjnych służy temu prosta w zastosowaniu skala oceny ciężkości pozaszpitalnego zapalenia płuc CRB65/CURB65 oraz nieco bardziej rozbudowane kryteria PORT. Uzyskane w ten sposób orientacyjne dane co do zaawansowania procesu zapalnego pozwalają dokonać wyboru właściwego schematu leczenia.

Adres do korespondencji:
 Maciej Ciebiada
 Klinika Pneumonologii i Alergologii
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul. Kopcińskiego 22
 90-153 Łódź
 ☎ (+48 42) 678 21 29
 ✉ maciej_ciebiada@op.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Lim WS, Baudouin SV, George RC i wsp. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64:1-55.
2. Beers Mh, Berhow R. *The Merck manual of geriatrics*. 3th Edition. New York: Merck & Co., Inc. Whitehouse Station; 2000.
3. Foronczewicz B, Mucha K, Zagożdżon R, Pączek L. Zmiany zachodzące w układzie immunologicznym wraz z wiekiem. *Gerontol Pol* 2001;9:3-6.
4. Myśliwska J. Odpowiedź immunologiczna w procesie starzenia. *Kosmos Probl Nauk Przyr* 1999;48:169-80.
5. Fine M, Smith M, Carson C i wsp. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996;275:134-41.
6. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H i wsp. Incidence of community acquired pneumonia in the populations of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
7. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM i wsp. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
8. Minogue M, Coley C, Fine M i wsp. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998;31:376-80.
9. Guest J, Morris A. Community acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the United Kingdom. *Eur Respir J* 1997;10:530-4.
10. Targowski T. Rozpoznawanie i leczenie zapaleń płuc. *Pol Merk Lek* 2011;179:330-3.
11. Fine MJ, Stone RA, Singer DE i wsp. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia. Results of the pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:970-80.
12. Kmiecik T, Otocka-Kmiecik A, Górska-Ciebiada M, Ciebiada M. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi dorosłych. *Geriatria* 2010;4:252-8.
13. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients. *J Infect* 1997;34:41-8.
14. Woodhead M. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(Suppl 34):85-92.
15. Pifarre R, Falquera M, Vicente-de-Vera C i wsp. Characteristics of community acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139-44.
16. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego NPOA 2009;12:1-108. www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf
17. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066-78.
18. Labarere J, Stone R, Obrosky D i wsp. Factors associated with the hospitalization of low risk patients with community acquired pneumonia in a cluster randomized trial. *J Gen Intern Med* 2006;21:745-52.
19. Marrie T, Lau C, Wheeler S i wsp. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigation. *JAMA* 2000;283:749-55.
20. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010.
21. Sanyal S, Smith P, Gupta S. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community acquired pneumonia.

- Am J Respir Crit Care Med 1999;160:346-8.
22. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
 23. Waterer G, Somes G, Wunderink R i wsp. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
 24. Beers MH, Berhow R. The Merck manual of geriatrics. New York: Merck & Co, Inc. Whitehouse Station. 3th edition; 2000.
 25. Ciebiada M, Barylski M, Górską-Ciebiada M. Zachorowania na grypę u osób w podeszłym wieku w świetle najnowszych danych epidemiologicznych i zaleceń terapeutycznych. *Geriatrics* 2010;4:191-8.
 26. Postępowanie kliniczne w grypie pandemicznej A/H1N1v - zaktualizowane wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia. *Med Prakt* 2009;11:37-53.
 27. Kmiecik T, Otocka-Kmiecik A, Górską-Ciebiada M, Ciebiada M. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi dorosłych. *Geriatrics* 2010;4:252-8.
 28. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48.
 38. Ben-Dor I, Haim M, Rechavia E, Murninkas D, Harell D, Porter A, et al. Serum NT-proBNP concentration in the early phase do not predict the severity systolic or diastolic left ventricular dysfunction among patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Angiology* 2007;57:686-93.
 39. Hole T, Hall C, Skjaerpe T. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-years remodeling in patients with acute transmural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:416-23.
 40. Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlstrom U. Utility of amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003;49:1337-46.
 41. Irzmański R. Stężenia peptydów natriuretycznych ANP, N-ANP i BNP, N-BNP w wybranych chorobach układu krążenia. Ocena ich zależności z echokardiograficznymi wskaźnikami funkcji serca. *Archiv Med Sci* 2007 (suppl.1).
 42. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose heart failure: a consensus statement on the diagnostic of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
 43. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnet JC Jr., et al. Diastolic dysfunction was predictive of all cause mortality. *JAMA* 2003;289:194-202.