

Revijalni članak

PNEUMONIJA UDRUŽENA SA
VENTILATORNOM POTPOROM
BOLESNIKA

Ljiljana Gvozdenović^{1,2}, Dejan Marković^{3,4},
Gorica Mališanić², Vladimir Dolina²,
Sandra Jovanović^{1,2}, Nevena Kalezić^{3,4}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

² Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

⁴ Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

VENTILATOR ASSOCIATED
PNEUMONIA

Ljiljana Gvozdenović^{1,2}, Dejan Marković^{3,4},
Gorica Mališanić², Vladimir Dolina²,
Sandra Jovanović^{1,2}, Nevena Kalezić^{3,4}

¹ School of Medicine University of Novi Sad

² Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

³ School of Medicine University of Belgrade

⁴ Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Sažetak. *Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika (VAP) je vrsta intrahospitalne infekcije i definiše se kao pneumonija, nastala 48 sati nakon intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije. Učestalost je 8-28% intubiranih bolesnika i udružena je sa visokom stopom mortaliteta, od 33-50%. Uzročnici su obično bakterije, a u zavisnosti od vremena nastanka uzrokovana je osetljivim ili rezistentnim sojevima bakterija. Primarni put dospevanja patogena u traheju je kroz tubus – aspiracijom, ili difundovanjem bakterija oko kafa endotrahealnog tubusa. Praćena je visokom stopom mortaliteta, povećanom cenom i dužinom lečenja, te se velika pažnja pridaje nefarmakološkim i farmakološkim merama prevencije njenog nastanka. Krucijalnu ulogu ima rana dijagnoza od koje zavisi izbor antibiotika. Dijagnoza se bazira na kliničkoj slici, radiografskom nalazu i mikrobiološkim rezultatima. Terapija se sprovodi jednim antibiotikom - monoterapija ili kombinacijom više antibiotika. Izbor antibiotika zavisi od vremena nastanka pneumonije u odnosu na početak mehaničke ventilacije i prisustva faktora rizika za nastanak infekcije uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija. Optimalna antibiotska terapija predstavlja ključ uspešnog lečenja bolesnika sa ventilator udruženom pneumonijom.*

Ključne reči: ventilator-udružena pneumonija, epidemiologija, prevencija, dijagnoza, terapija

Summary. *Pneumonia associated with ventilator support patients (VAP) is a type of nosocomial infection and is defined as pneumonia occurred 48 hours after intubation of patients and initiation of mechanical ventilation. The incidence is 8-28% intubated patients and is associated with a high mortality rate of 33-50%. The causes are usually bacteria, depending on the time of onset is caused by sensitive or resistant strains of bacteria. The primary way of maturities of pathogens into the trachea through a tube - aspiration, or diffusion of bacteria around the endotracheal tube coffee. Accompanied by a high mortality rate, increased cost and length of treatment, and much attention is given to non-pharmacological and pharmacological measures preventing its occurrence. A crucial role is early diagnosis that will affect the choice of antibiotics. Diagnosis is based on clinical presentation, radiographic findings and microbiological results. The therapy is conducted one antibiotic - monotherapy or a combination of different antibiotics. The choice of antibiotics depends on the time of onset of pneumonia since the beginning of mechanical ventilation and the presence of risk factors for infections caused by multiresistant strains of bacteria. The optimal antibiotic therapy is the key to successful treatment of ventilator pneumonia joint.*

Key words: ventilator-associated pneumonia, epidemiology, prevention, diagnosis, treatment

Uvod

Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika (VAP) je vrsta intrahospitalne infekcije i definiše se kao pneumonija nastala 48 sati nakon intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije¹. Učestalost je 8-28% intubiranih bolesnika i udružena je sa visokom stopom mortaliteta, od 33-50%^{2,3}. Iz tog razloga, ona danas predstavlja veliki problem sa kojim se anesteziolozi često susreću.

Epidemiologija i etiologija

Nacionalna Zdravstvena mreža bezbednosti (National Healthcare Safety Network -NHSN), SAD, u toku 2002. godine, je evidentirala 250.000 bolesnika, sa dijagnostikovanom pneumonijom, udruženom sa ventilatornom potporom (VAP), od kojih je 36.000 imalo letalni ishod⁴. NHSN, 2011. godine, evidentira više od 3525 bolesnika sa dijagnostikovim VAP-om i činjenicom da je incidenca smrtnosti, dnevno, bila do 4.9 na 1000 aparata za mehaničku ventilaciju⁵. U radovima Koefa (Kollef) i saradnika, stopa smrtnosti kod VAP-a, bila je viša od 30%⁶. Kraven (Craven) i saradnici, ističu da je letalitet u hirurškim jedinicama intenzivne terapije, iznosio od 27-43%⁷.

Triger za nastanak VAP-a je otvoreni put za bakterije, preko donjih delova respiratornog trakta, kroz endotrahealni tubus ili traheostomu (prolazak subglotičkog i želudačnog sekreta oko kafa endotrahealnog tubusa, zbog niskog pritiska u kafu kao i kontaminirani delovi aparata za arteficialnu ventilaciju i disajnog kruga - crevo, ovlaživač i tubus), kod osoba sa oboljenjem pluća ili neki tip imuno-deficijencije. Bakterije difunduju u kapljicama kroz i oko tubusa, gde se udahom, u vidu embolusa infiltriraju u donje delove pluća³.

Dijagnostičke i terapijske procedure, kao što su sukcija ili bronhoskopija, reintubacija, takođe dovode do infiltracije bakterija, međutim one mogu poticati i iz nekog žarišta u organizmu. Povišen izik za nastanak VAP-a imaju intubirani bolesnici, bolesnici sa prethodnim plućnim oboljenjem (hronična obstruktivna bolest pluća, emfizem, astma, prethodno preležana pneumonija), na imunosupresivnoj terapiji, nakon abdominalne i torakalne hirurgije kao i bolesnici bez svesti. ležeći položaj pacijenata, opekotine, trauma, bolesti i

povrede CNS-a, respiratornog trakta, srčana oboljenja, primena mišićnih relaksanata, H₂ blokatora, povišen gastrički pH, kao i bakterijska kolonizacija želuca. Veća vrednost APACHE skora je dijagnostičko-prognostički parametar, većeg rizika za pojavu VAP-a⁸.

Kuk (Cook DJ) u svom istraživanju ističe, da je najveća incidencija u prvih 5 dana od intubacije (3% dnevno), od petog do desetog dana, iznosi 2% dnevno, a nakon toga, 1% dnevno⁹. Incidenca VAP-a se povećava sa dužinom trajanja mehaničke ventilacije sa 5%, nakon 5 dana mehaničke ventilacije, na 68,8% koji su bili 30 dana na mehaničkoj ventilaciji¹⁰.

VAP se prema vremenu nastanka, može podeliti na rano i kasno nastalu pneumoniju. Rano nastala pneumonija, nastaje u prva četiri dana od hospitalizacije, ima bolju prognozu i obično je uzrokovana sojevima koji su osetljivi na antibiotike. Nakon četiri dana, može se dijagnostikovati, kasno nastala pneumonija, koja ima lošiju prognozu. Uzročnici su najčešće multirezistentni sojevi bakterija (oksacilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* ili *Enterobacter species*). Bolesnike kod kojih pneumonija nastane u prva četiri dana, koji su bili hospitalizovani u prethodnih 90 dana i primali antibiotsku terapiju ili ako kod njih postoje drugi faktori rizika za nastanak infekcije multirezistentnim sojevima, trebalo bi tretirati kao i bolesnike sa kasno nastalom pneumonijom^{11, 12}.

Patogeneza

Prisustvo endotrahealnog tubusa remeti prirodan put kretanja udahnutog vazduha čime se zaobilazi nekoliko odbrambenih mehanizama u borbi protiv nastanka pneumonije. Zaobilazi se nosna sluznica i mehanička prepreka dlačica u nosu kao i humidifikacija udahnutog vazduha, onemogućava se refleks kašlja i smanjuje se mukocilijarni klirens¹³.

Orofarinks predstavlja glavni rezervoar patogena koji izazivaju pneumoniju. Epitelne ćelije sluzokože usne duplje u zdravih osoba su normalno prekrivene salivarnim glikoproteinom - fibronektinom koji sprečava zadržavanje i proliferaciju patogena. Kod kritično obolelih, nivo fibronektina je smanjen tako da brzo dolazi do kolonizacije usne duplje gram negativnim bakterijama iz digestivnog

trakta ili bakterijama iz sinusa. Prisustvo nazogastrične sonde ili nazotrahealno plasiranog tubusa pogoduje nastanku sinuzitisa. Upotreba H_2 blokatora i antacida kod kritično obolelih, dovodi do smanjenja kiselosti želudačnog sadržaja i proliferacije gram negativnih bakterija koje mogu dospeti do usne duplje¹⁴.

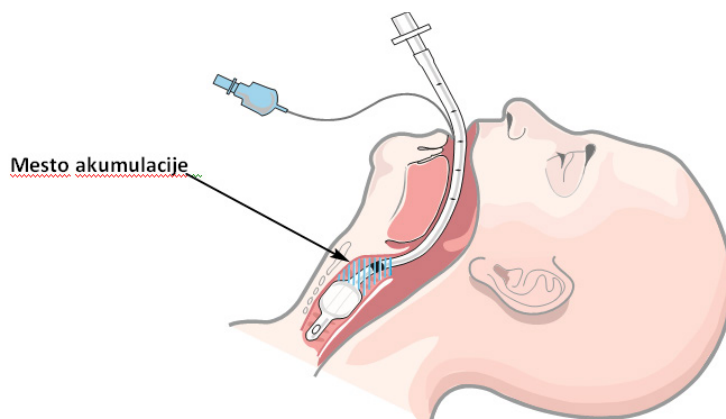
Patogeni uzročnici, iz usne duplje zajedno sa salivom klize pored tubusa kroz otvoren glotis, zadržavaju se iznad kafa endotrahealnog tubusa (pošto tubus ne zatvara hermetički traheju) i klize dalje pored kafa i dolaze do donjih disajnih puteva (Slika 1, Slika 2)¹⁵⁻¹⁹. Inglis (Inglis TJ) naglašava da postoji i drugi put dospevanja patogena je kroz tubus. Veoma brzo nakon intubacije na unutrašnjoj površini tubusa se stvara biofilm koji u sebi sadrži bakterije. Fragmentacijom biofilma u toku ventilacije pod pozitivnim pritiskom ili direktnom inokulacijom patogena (nesterilnim aspiracionim kateterima) može da nastane kolonizacija donjih disajnih puteva i razvoj infekcije^{19, 20}. Adir (Adair CG) ističe da infekcija može da nastane i hematogenim širenjem patogena iz udaljenih područja ali znatno ređe²⁰.

Dijagnoza

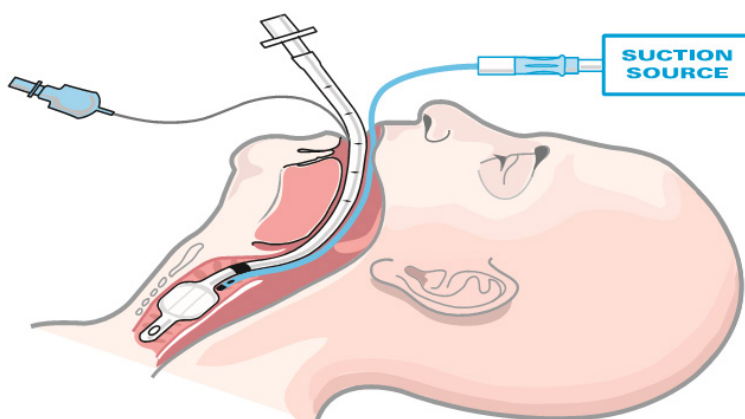
Dijagnoza VAP-a se postavlja na osnovu kliničke slike, radiografskog nalaza na plućima, korišćenjem scoring sistema i na osnovu mikrobioloških analiza dobijenog sekreta iz disajnih puteva. Prisustvo radiografskog infiltrata kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji može biti uzrokovana i drugim neinfektivnim uzrocima (diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze atelektaza, alveolarna hemoragija, plućna embolija ili izliv), a povećan broj leukocita i povišena temperatura su nespecifični znaci i mogu biti posledica infekcije izvan pluća (npr. infekcija intravenskih katetera, prisustvo abscesa, infekcija rane). Sa druge strane povišena temperatura, povećan broj leukocita, purulentni traheobronhijalni sekret iz koga se mogu izolovati bakterije bez radiografskih promena na plućima ukazuju na postojanje traheobronhitisa koji zahteva antibiotsku terapiju, produžuje lečenje ali ne povećava smrtnost bolesnika²¹.

Pugin (Pulgin) i saradnici su u praksu uveli CPIS skor (Clinical pulmonary infection score)

Slika 1. Akumulacija orofaringealnog sekreta (iznad kafa endotrahealnog tubusa)



Slika 2. Subglotična spiracija



kojim se kombinuju klinički, radiografski, fiziološki i mikrobiološki podaci u jedinstven numerički rezultat. Ukoliko je vrednost ovog skora preko 6 postoje kriterijumi da se postavi dijagnoza VAP-a. Kada se na osnovu kliničke slike i radiografskog nalaza posumnja na VAP potrebno je uzeti dve sukcesivne hemokulture, kao i punktate pleure ako postoji izliv. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu mikrobiološke analize materijala dobijenog iz disajnih puteva. Kvantitativne mikrobiološke metode (tačno određivanje broja bakterijskih kolonija u jednom mililitru) imaju prednost u odnosu na semikvantitativne metode (veličine kolonija se gradišu sa jednim ili više pluseva) i nekvalitativne metode u postavljanju dijagnoze pneumonije. Materijal za mikrobiologiju može da se dobije neinvazivnim (endotrahealna aspiracija) ili invazivnim tehnikama (bronhoalveolarna lavaža i uzimanje uzorka specijalnim četkicama koje se nalaze na vrhu katetera koji se uvodi bronhoskopom - "Protected specimen brushing" tehnika)²².

Endotrahealna aspiracija je jednostavna i jeftina metoda koja se svakodnevno rutinski sprovodi u jedinicama intenzivnog lečenja. Pošto se njome dobija aspirat iz gornjih disajnih puteva koji su obično kolonizovani bakterijama, potrebno je da broj bakterijskih kolonija u mikrobiološkom nalazu bude veći od 10⁶ u mililitru (CFU > 10⁶ /ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Druge dve tehnike su skuplje, invazivne i zahtevaju upotrebu bronhoskopa i obučenog kadra. Bronhoalveolarna lavaža se izvodi sa oko 150 ml sterilnog fiziološkog rastvora a u uzorku je potrebno da bude više od 10⁴ - 10⁵ bakterijskih kolonija po mililitru da bi se postavila dijagnoza VAP. U uzorku dobijenom specijalnim četkicama na vrhu katetera koji se bronhoskopom uvodi u donje respiratorne partije (protected specimen brushing - PSB) potrebno je da broj bakterijskih kolonija bude veći od 10³ u mililitru (CFU > 10³/ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Ukoliko je broj kolonija manji od napred navedenih vrednosti onda se verovatno radi o kolonizaciji ili kontaminaciji uzetog materijala. U kliničkoj praksi podjednako se koriste i invazivne (bronhoskopske tehnike) i neinvazivna tehnika (endotrahealna aspiracija). Za sada ne postoji konsenzus oko toga koja je od ovih tehnika superiornija.²³

U vodiču Američkog udruženja torakalnih hirurga kvantitativnoj analizi uzoraka prikupljenih

invazivnim tehnikama daje se prednost u odnosu na analizu uzoraka dobijenih endotrahealnom aspiracijom u dijagnostici VAP²⁴. Hajlend (Heyland D) i saradnici nisu potvrdili ove dokaze, velikom studijom, kojom su poređene bronhoskopske tehnike i tehnika endotrahealne aspiracije²⁵.

CDC/NHSN Protocol Clarifications je u julu 2013. godine postavio standardne kliničke kriterijume za postavljanje dijagnoze VAP-a:

- Groznica i temperatura > 38 ° C
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm³) ili leukocitoza (> 12,000 VBC/mm³)
- Stariji od 70 godina, promenjeno psihičko stanje, bez drugih evidentnih uzroka²⁶.

Najmanje dva od sledećih parametara:

- purulentni sputum²⁶, ili promena u karakteru sputuma³, pogoršanje kašlja, dispneja ili tahipneja²⁷.
- Pogoršanje razmene gasova (PaO₂/FiO₂ < 240), povećani zahtevi za kiseonikom²⁸.

Najmanje tri od sledećih simptoma :

- Temperaturna nestabilnost.
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm³) ili leukocitoza (> 15.000 VBC/mm³) ili skretanje ulevo (> 10 % band oblici).
- Novi početak purulentnog sputuma ili promena u karakteru sputuma, ili povećanje lučenja sekreta ili povećani zahtevi za aspiracijom.
- Apnea, tahipnea, teško disanje, kašalj, bradikardija ili tahikardija.

Alternativni kriterijumi za decu > 1 godina ili ≤ 12 godina, podrazumevaju, najmanje tri parametra:

- Groznica (> 38,4 ° C) ili hipotermija (< 36,5 ° C).
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm³) ili leukocitoza (≥ 15.000 VBC/mm³).
- Novi početak purulentnog sputuma, ili promena u karakteru sputuma.
- Novi početak ili pogoršanje kašlja, dispneje u spavanju, tahipnea.
- Pogoršanje razmene gasova (pulsna oksimetrija < 94 %)^{4, 5, 10, 11, 12, 28}.

Prevenција

Kanadski komitet za izradu vodiča za prevenciju i terapiju VAP-a, iz 2008. godine, dao je preporuke koje se poklapaju sa preporukama Američkog udruženja za torakalnu hirurgiju iz 2004. godine. One uključuju nefarmakološke i farmakološke mere

prevencije. Od nefarmakoloških mera preporučuje se orotrahealna intubacija, pre nego nazotrahealna, postavljanje uzglavlja bolesnika pod uglom od najmanje 45% i aspiracija iz tubusa krišćenjem zatvorenih sistema za sukciju. Preporučuje se kontinuirana aspiracija subglotičnog sekreta korišćenjem specijalnih tubusa kod svih bolesnika kod kojih se očekuje trajanje ventilacije duže od 72 sata^{24, 29}.

Pored nefarmakoloških mera preporučuje se i oralna antiseptična primena hlorheksidina (naročito u kardiohirurgiji) kao i oralna antiseptična primena povidon jodida kod bolesnika sa teškim povredama glave. Selektivna dekontaminacija digestivnog trakta se ne preporučuje u rutinskoj prevenciji VAP-a. Morov (Morrow LE) govori o uspešnoj prevenciji VAP-a, peroralnom primenom kultura probiotika³⁰.

Mere prevencije nastanka VAP-a:

- ✓ Potencirati neinvazivnu MVP.
- ✓ Orotrahealnu intubaciju i orogastričnu sondu treba primenjivati češće u odnosu na nazotrahealnu intubaciju i nazogastričnu sondu kako bi se smanjio nastanak nozozinuzitisa.
- ✓ Kontinuirana aspiracija subglotičkog sekreta.
- ✓ Pritisak kafa endotrahealnog tubusa treba održavati na nivou 22-25 mmHg, kako bi se smanjilo propuštanje nagomilanog sekreta i bakterija iznad kafa u donje disajne puteve.
- ✓ Kontaminirane kondenzate treba pažljivo prazniti iz sistema u aparatu za MVP.
- ✓ Vreme trajanja MVP treba skratiti što je moguće više.
- ✓ Edukacija i kontinuirani trening osoblja na odeljenju intenzivne terapije.
- ✓ Pacijente treba postavljati u polusedeći položaj (30-45 stepeni) kako bi se izbegla aspiracija.
- ✓ Eeneralna ishrana je poželjnija od parenteralne jer smanjuje rizik od komplikacija vezanih za CVK i prevenira se atrofija crevne sluzokože.
- ✓ Rutinska profilaksa VAP-a oralnim antibiotcima i selektivna dekontaminacija GIT-a.
- ✓ Smanjivanje orofaringealne kolonizacije upotrebom oralnog hlorhesidina kod odabranih pacijenata.
- ✓ Povremeno treba smanjivati ili prekidati nivo sedacije, a svakako izbegavati primenu relaksanata kod ovih bolesnika².

Terapija

Izbor inicijalne empirijske antibiotske terapije zavisi od prisustva faktora rizika za nastanak infekcije multirezistentnim sojevima bakterija³¹. Ako je pneumonija nastala u prva četiri dana od intubacije i ne postoje faktori rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija verovatni uzročnici su gram pozitivne bakterije (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*), ili gram negativne bakterije osetljive na antibiotike (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*, *Proteus species*, *Serratia marcescens*). U tom slučaju lek izbora je jedan od sledećih antibiotika: ceftriaxon, hinoloni (levofloxacin ili ciprofloksacin), ampicilin/sulbactam, ili ertapenem³¹.

Ukoliko postoje faktori rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija ili je pneumonija nastala nakon 4 dana od intubacije i započinjanja mehaničke ventilacije pluća mogući uzročnici pneumonije su pored gore pomenutih sojeva osetljivih na antibiotike i neki od rezistentnih sojeva bakterija: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella-ESBL*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, meticilin-resistentni *S. aureus*. U tom slučaju se preporučuje de-eskalaciona strategija primene antibiotika. Ona podrazumeva inicijalnu empirijsku antibiotsku terapiju širokog spektra kako bi se pokrio što veći broj potencijalnih patogena uz kasnije sužavanje i isključivanje antibiotika. Inicijalna empirijska terapija treba da uključi kombinaciju antibiotika. Najpre neki antipseudomonalni cefalosporin (cefepim ili ceftazidim), ili antipseudomonalni karbapenem (imipenem ili meropenem) ili kombinaciju beta laktamskog antibiotika i inhibitora beta laktamaze (piperacilin/tazobactam). Jednom od njih se dodaje drugi antibiotik - neki od antipseudomonalnih hinolona (ciprofloksacin ili levofloksacin) ili neki od aminoglikozida (amikacin, gentamicin, tobramicin). Ako postoji verovatnoća nastanka infekcije meticilin rezistentnim *S. aureus*-om njima se dodaje i treći antibiotik Vankomycin ili Linezolid. Ovakva trojna antibiotska terapija se nastavlja dok mikrobiološka analiza ne bude dostupna (obično 48 časova)²⁴.

Kada rezultat mikrobiološke analize postane dostupan inicijalna empirijska antibiotska terapija može biti sužena, promenjena ili čak ukinuta. Uko-

liko je rezultat mikrobiološke analize negativan, a došlo je do poboljšanja u kliničkoj slici (rezolucija radiografskih promena, smanjenje broja leukocita, smanjenje sekreta iz disajnih puteva) antibiotici se mogu bezbedno ukinuti. Ukoliko je nalaz negativan, a nema poboljšanja u kliničkoj slici treba tragati za drugim mestom i uzročnicima infekcije ili drugom dijagnozom. Ako je mikrobiološki nalaz pozitivan, a ima poboljšanja u kliničkoj slici antibiotike treba suziti ako je uzročnik neka od bakterija osetljivih na antibiotike i nastaviti do ukupno 7-8 dana antibiotske terapije. Ako je uzročnik neka od multirezistentnih bakterija (npr *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* – sojevi koji luče beta laktamaze proširenog spektra...) kombinaciju antibiotika prema antibiogramu treba nastaviti do ukupno 15 dana³².

Put administracije, inicijalno treba da bude intravenski sa mogućnošću prelaska na peroralnu formu, kod bolesnika koji dobro reaguju na terapiju. Ovde se pre svega misli na hinolone i Linezolid koji imaju oralne formulacije nakon čijih primena se postiže ista bioraspoloživost leka kao i nakon primene intravenske forme².

Kontroverze u terapiji VAP

Monoterapiju treba primeniti kad god je to moguće zato što je kombinovana terapija skupa i izlaže bolesnika eventualno nepotrebnim antibioticima. Kod bolesnika koji su bez rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija, kao i kod bolesnika gde je dokazani uzročnik meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) preporučuje se primena samo jednog antibiotika³³.

Fowler (Fowler R) savetuje da se u terapiji ventilator udružene pneumonije, izazvane gram negativnim multirezistentnim sojevima, kombinuju beta laktamski antibiotik i hinoloni ili aminoglikozidi. Iako je bioraspoloživost hinolona u plućima mnogo veća od bioraspoloživosti aminoglikozida bolji rezultati u lečenju se ipak postižu ako se beta laktamski antibiotik kombinuje sa aminoglikozidima nego ako se kombinuje sa hinolonima. Ukoliko ima kliničkog poboljšanja aminoglikozide treba isključiti iz terapije nakon 5 dana da bi se smanjio rizik nastanka bubrežnih komplikacija³⁴.

Rezultati randomizovane, kontrolisane multicentrične studije, Častre (Chastre J) i saradnika je pokazala da bolesnici koji su antibiotsku terapiju

primali 8 dana imaju sličan ishod lečenja kao i bolesnici koji su antibiotsku terapiju primali 15 dana. Rezultati ove studije su pokazali i češći relaps infekcije ako je uzročnik bio *Pseudomonas aeruginosa* kod bolesnika koji su antibiotik dobijali 8 dana nego kod onih koji su antibiotik dobijali 15 dana. Tako da se sugeriše trajanje terapije od najmanje 15 dana za pneumonije uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija³⁵.

Studija Stolca (Stolz D) i saradnika, sugeriše da prokalcitoninom (PCT) vođena antibiotska terapija kod bolesnika sa VAP-om može značajno da redukuje trajanje antibiotske terapije (za 27%). Kao bezbedna granica uzima se nivo prokalcitonina od 0,25 µg/L. Ako je PCT < 0,25 µg/L, treba razmotriti ukidanje antibiotika. Ukoliko su početne vrednosti prokalcitonina bile izuzetno visoke, antibiotik se može bezbedno ukinuti ako je vrednost prokalcitonina pala za 80-90% od početne vrednosti (npr početna vrednost prokalcitonina je 10,0 µg/L a posle nekoliko dana terapije ona padne na 1,0 µg/L – tada se može bezbedno isključiti antibiotik iako je ova vrednost značajno veća od granične vrednosti od 0,25 µg/L). Ako su vrednosti PCT > 0,5 µg/L treba nastaviti antibiotik, a ako su veće od 1,0 µg/L neophodno je nastaviti antibiotsku terapiju. Po isključivanju antibiotika potrebna je brižna evaluacija bolesnika i vrednosti prokalcitonina za 6 i 24 sata³⁶.

Zaključak

Na osnovu kliničke slike i mikrobiološkog nalaza, antibiotski spektar treba suziti i terapiju prekinuti osmog dana. Ukoliko je uzročnik multirezistentna bakterija, kombinacija antibiotika se nastavlja, 15 dana.

Literatura

1. Koenig S, Truitt J. Ventilator - associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Reviews. 2006;19(4): 637-57.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002;122:2115-21.
4. Kleven RM, Edward JR, Richards CL. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Reports 2007;122:160-6. Available at http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/infections_deaths.pdf.

5. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2011, Device-associated Module. Available at <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/dataStat/2012NHSNReport.pdf>.
6. Kollef MH. The Prevention of Ventilator Associated Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 1999; 340:627-34.
7. Craven DE. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2000; 117:186S-7.
8. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. *Intensive Care Unit Group of Infection Control. Am Rev Respir Dis* 1989;140:302—5.
9. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129(6):433–40.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control 4. Practices Advisory Committee. *MMWR* 2004;53(No. RR-3). Available at <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/HApneu2003guidelines.pdf>.
11. Your guide to the Standardized Infection Ratio (SIR). October 2010. Available at http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Newsletters/NHSN_NL_OCT_2010SE_final.pdf
12. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783-805. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/dataStat/2009NHSNReport.PDF>.
13. Mayall GC. Ventilator Associated Pneumonia or Not? Contemporary Diagnosis. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7:200-4.
14. Hunter J, Corry P. Ventilator-associated pneumonia. *BJA* 2002;2(5):148-50.
15. Cameron JL, Reynolds J, Zuidema GD. Aspiration in patients with tracheostomies. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136:68–70.
16. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242–5.
17. Valles J, Artigas A, Rello J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179–86.
18. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279:781-7.
19. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014–8.
20. Adair CG, Gorman SP, Feron BM. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072–6.
21. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483–9.
22. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121–9.
23. Mehta R, Groth M. Invasive or non-invasive management of suspected ventilator-associated pneumonia? And old controversy revisited. *Clin Pulm Med* 2000;7:277-9.
24. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
25. Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. For the Canadian Critical Care Trials Group: A multi-centre trial of invasive diagnostic techniques for ventilator associated pneumonia. *New Eng J Med* 2006; 355:2619-30.
26. Warren DKS SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and Attributable Cost of Ventilator-Associated Pneumonia among Intensive Care Unit Patients in a Suburban Medical Center. *Critical Care Medicine* 2003; 31:1312-7.
27. Rello J, Paiva JA, Baraibar J. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:955-70.
28. Hubmayr RD BH, Elliot M, Fessler H, Georgopoulos D, Jubran A, Limper A, Pesenti A, Rubenfeld G, Stewart T, Villar J. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia—Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-36.
29. Muscedere J, Dodek P, Keenan S. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *Journal of Critical Care* 2008; 23: 126–37.
30. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:1058-64.
31. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262–8.
32. Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:276–283.
33. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108(2 Suppl):1S–16S.
34. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, GouldMK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes inpatients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003;123:835–44.

35. Chastre J, Wolff M, Fagon JY . Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003; 290: 2588–98

36. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in VAP: A randomized study. Eur Respir J. 2009;34(6):1364-75.