

# Bolničke infekcije u jedinici intenzivnog liječenja

---

**Blažević, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:289464>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Blažević**

**Bolničke infekcije u jedinici intenzivnog  
liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Blažević**

**Bolnici i infekcije u jedinici intenzivnog  
liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Mladena Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**AGNB** - aerobni gram-negativni bacili

**ARDS** - akutni respiratorni distress sindrom

**ATS** – American thoracic society

**BAL** – bronhoalveolarna lavaža

**CDC** - Centar za kontrolu i prevenciju zaraze

**CPIS** – klini ko bodovanje plu ne infekcije

**JIL** - jedinica intenzivnog lije enja

**MRSA** - meticilin rezistentan *S. aureus*

**MSSA** – meticilin-osjetljivi *S. aureus*

**MV** - mehani ka ventilacija

**VAP** - ventilatorom uzrokovana pneumonija

## Sadržaj

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY .....	
3. UVOD .....	1
4. KLASIFIKACIJA BOLNI KIH INFEKCIJA .....	2
4.1. Tradicionalni pristup.....	2
4.2. Novi pristup .....	4
4.3. Dokazi iza klasifikacije infekcija u jedinici intenzivnog lije enja na temelju inkubacije i kliconoštva.....	6
4.4. Utjecaj klasifikacije infekcija u JIL-u na temelju inkubacije i kliconoštva.....	8
5. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTOVA .....	10
5.1. "Rano nastala" ventilatorom uzrokovana pneumonija.....	10
5.2 "Kasno nastala" ventilatorom uzrokovana pneumonija .....	11
5.3. Dijagnoza.....	12
5.4. Dijagnostički test za VAP.....	12
5.5. Prevencija i lije enje.....	15
6. ZAHVALE .....	21
7. LITERATURA .....	22
8. ŽIVOTOPIS .....	26

# 1. SAŽETAK

Ivana Blažević

## **Bolni ke infekcije u jedinici intenzivnog lije enja**

Infekcije nastale tijekom hospitalizacije definiraju se kao bolni ke ili nozokomijalne infekcije. To su infekcije koje se razvijaju 48 do 72 sata od hospitalizacije. Zna ajan su zdravstveni i finansijski problem u gotovo svim bolnicama u svijetu. Bolni ka pneumonija je nakon urinarnih infekcija drugi naj eš i oblik bolni ke infekcije i vode i uzrok smrtnosti. Najue stalija komplikacija u jedinicama intenzivnog lije enja je pneumonija uzrokovana ventilatorom (VAP). U stalost ovih infekcija u bolesnika lije enih u jedinicama intenzivnog lije enja kre e se od 20 do 70%, od ega se 80% odnosi na bolesnike na mehani koj ventilaciji koja se svakodnevno rutinski provodi u jedinicama intenzivnog lije enja. Pneumonija uzrokovana ventilatorom (VAP) definirana je kao nozokomijalna pneumonija u bolesnika koji su na mehani koj ventilaciji duže od 48 sati. Bolesnik na respiratoru ima 6 do 21 puta ve u mogućnost za razvijanje upale pluća od bolesnika koji nije na mehani koj ventilaciji. Razvoj VAP-a produžuje boravak bolesnika u JIL-u i bolnici te zna ajno povisuje troškove lije enja. Kod bolesnika koji razviju VAP do sedam puta se pove ava broj dana na mehani koj ventilaciji te se udvostru uje duljina boravka u bolnici. Nastanak VAP-a nemogu e je u potpunosti sprijeti, ali pravilnom prevencijom i lije enjem može se smanjiti.

Ključne riječi: bolni ka ili nozokomijalna infekcija, pneumonija uzrokovana ventilatorom, jedinica intenzivnog lije enja

## **2. SUMMARY**

Ivana Blaževi

### **Nosocomial infections in the intensive care unit**

The infections occurred during hospitalization are called hospital or nosocomial infections. These are the infections that develop 48 to 72 hours after hospitalization. They are a significant health and financial problem in almost all hospitals of the world. Hospital pneumonia is the second most common form of hospital infection, after urinary tract infections, and the leading cause of mortality. The most common complication in intensive care units is ventilator-associated pneumonia(VAP). The frequency of these infections, in patients treated in intensive care units, ranges from 20 to 70%, of which 80% are related to patients on mechanical ventilation, which is routinely carried out daily, in intensive care units. Ventilator-associated pneumonia(VAP) is defined as nosocomial pneumonia in patients who are on mechanical ventilation for more than 48 hours. A patient on a respirator is 6 to 21 times more likely to develop pneumonia, than the patients who are not on mechanical ventilation. The development of VAP prolongs patient's hospital time, time in the ICU, and significantly increases the cost of the treatments. In patients who develop VAP, the number of days on mechanical ventilation increases up to seven times, and the length of hospital stay is doubled. It is impossible to completely prevent the occurrence of VAP, but with proper prevention and treatment, it can be reduced.

Keywords: hospital or nosocomial infection, ventilator-associated pneumonia, intensive care unit



### 3. UVOD

Incidencija bolničkih infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja kreće se oko 15% - 50% i povezana je s velikim morbiditetom i mortalitetom. To ih čini značajnim zdravstvenim i financijskim problemom u gotovo svim bolnicama. Klasifikacija infekcija presudna je za svaki program nadzora infekcija, a posebno u jedinicama intenzivnog liječenja. Vrijeme od 48 sati prihvaćeno je za razlikovanje u zajednici stečenih i bolničkih infekcija od infekcija stečenih u jedinicama intenzivnog liječenja. Unatoč tome, mnogi se kliničari slažu da infekcije nastale nakon 48 sati boravka u JIL-u, a uzrokovane mikroorganizmima koje je pacijent imao u trenutku primanja u JIL, ne mogu biti smatrane "pravim" infekcijama stečenim u JIL-u. Očito, ovakve su infekcije nozokomijalne, tj. javljaju se u JIL-u, budući da je pacijentima potrebna intenzivna njega zbog njihove osnovne bolesti udružene sa slabljenjem imunološkog sustava. Ali mikroorganizmi, uzročnici ovih infekcija, ne pripadaju flori JIL-a nego su doneseni s pacijentom. Floru JIL-a pretežno čine mikroorganizmi sposobni preživljavati u vlažnim medijima kao što su gram-negativne bakterije, zatim mikroorganizmi koji koloniziraju kožu, mikroorganizmi sa sposobnošću u adherencije na medicinske uređaje te mikroorganizmi rezistentni na uobičajene antibiotike. Najčešće nozokomijalne infekcije su infekcije mokraćnog sustava, pneumonije i infekcije krvotoka. Liječenje se temelji na adekvatnoj antibiotskoj terapiji koja se određuje prema nalazu mikrobioloških kultura. Broj nozokomijalnih infekcija može se znatno smanjiti provođenjem jednostavnih preventivnih mjera kao što je pranje ruku, nošenje zaštitne opreme, izolacija, održavanje opreme i higijena okoline.

## 4. KLASIFIKACIJA BOLNI KIH INFEKCIJA

### 4.1. Tradicionalni pristup

Postoje dva standardna načina kojima se tradicionalno klasificiraju infekcije koje se pojavljuju u jedinici intenzivnog liječenja: metoda bojanja po Gramu, koja svrstava mikroorganizme i infekcije u gram-negativne i gram-pozitivne, i vrijeme inkubacije po kojem se razlikuju u zajednici stene od bolničkih infekcija. In vitro metoda bojanja, opisana prije 120 godina, još uvijek se koristi za razlikovanje gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija te za klasifikaciju mikroorganizama koji uzrokuju infekcije u jedinici intenzivnog liječenja. U European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) studiji (Richards MJ et al., 1999.), bakterijski izolati bili su skoro podjednako podijeljeni na gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme. Međutim, nema poveznice između gram reakcije pojedinog mikroorganizma i njegove patogenosti. Na primjer, od pet gram-pozitivnih koka prisutnih u dušniku kritično bolesnih pacijenata u JIL-u, poput enterokoka, koagulaza-negativnih stafilokoka, viridans streptokoka, *S. aureus* i *S. pneumoniae*, samo *S. aureus* i *S. pneumoniae* općenito uzrokuju infekcije donjih dišnih putova, sugeriraju i drugačiju patogenost među gram-pozitivnim bakterijama. Slično, smrtnost pacijenata u JIL-u s infekcijom donjeg dišnog puta zbog *Pseudomonas aeruginosa* viša je nego zbog *Haemophilus influenzae*, s tim da su obje aerobni gram-negativni bacili (AGNB). Uz to, primijećeno je gori ishod sepse zbog AGNB u usporedbi s gram-pozitivnim bakterijama. Mikroorganizmi koji uzrokuju infekcije u JIL-u preferirano se klasificiraju po njihovom unutarnjem indeksu patogenosti na patogene niže razine, patogene visoke razine i potencijalno patogene mikroorganizme. Samo patogeni visoke razine i potencijalno patogeni uzrokuju smrtnost, dok patogeni niže razine rezultiraju samo bolešću. Studije o raširenosti infekcija u JIL-u uključile su uobičajenu definiciju bolničkih infekcija izdanu od strane Centra za kontrolu i prevenciju zaraze (CDC) (Garner JS et al., 1988.): "Da bi se infekciju definiralo kao bolničku, ne smije postojati dokaz da je infekcija bila prisutna ili u inkubaciji u vrijeme primitka u bolnicu". Na temelju ove definicije EPIC istraživanje razlikuje svaku infekciju kao jednu od sljedećih (tablica 1):

1. *u zajednici ste ena*: infekcija nastala u zajednici i manifestirana pri primitku u jedinicu intenzivnog liječenja
2. *bolni ka*: infekcija manifestirana pri primitku u jedinicu intenzivnog liječenja za koju se smatra da je povezana s trenutnim pristupom JIL-u
3. *ste ena u jedinici intenzivnog liječenja*: infekcija nastala u JIL-u, ali ne klinički manifestirana pri primitku u JIL-u.

Tablica 1. Klasifikacija infekcija ste enih u JIL-u na temelju kriterija vremena od 48 sati

Tip infekcije	Mikroorganizam	Vrijeme	Incidenција
U zajednici ste ena	Gram-pozitivni i/ili gram-negativni	Unutar 48h boravka u JIL-u	Oko 15%-50%
Bolni ka	Gram-pozitivni i/ili gram-negativni	Unutar 48h boravka u JIL-u	Oko 15%-50%
Ste ena u JIL-u	Gram-pozitivni i/ili gram-negativni	Nakon 48h boravka u JIL-u	Oko 50%-85%

Uzeto iz Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999; 27:887-892

Ova studija je pokazala da je otprilike 45% registriranih pacijenata bilo inficirano, od toga skoro polovica njih (46%) inficiralo se u JIL-u. Neodređenost ove definicije potaknula je istražitelje da prihvate "vremena inkubacije" kako bi bolje razlikovali infekcije ste ene u zajednici i/ili bolničke od onih ste enih tijekom liječenja pacijenta u JIL-u. Proizvoljno vrijeme između 24 sata i 7 dana odabrano je kako bi se razlikovale infekcije povezane s JIL-om i one koje nisu, jer CDC nije odredio to vremensko razdoblje (McGowan JE et al., 1975.). Prag od 48 sati primijenjen je u većini epidemioloških istraživanja o infekcijama u JIL-u, odražavajući pretpostavku da su sve infekcije koje se pojave dva dana nakon boravka u JIL-u bolničke i zbog mikroorganizama prenesenih rukama njegovatelja, što poprilično uveličava problem infekcija "ste enih u jedinici intenzivnog liječenja".

## 4.2. Novi pristup

Tradicionalni pristup sada može biti promijenjen zbog kliconoštva (van Saene HKF et al., 1996.). Ukoliko je isti soj izoliran u bar dva uzastopna kontrolna uzorka (npr. bris grla ili rektalni bris) u pacijenta s JIL-a, u bilo kojoj koncentraciji, u vremenskom razdoblju od bar jednog tjedna (Sarginson RE et al., 2001.), govorimo o kliconoštvu ili stanju kliconoše. Kontrolni uzorci su uzorci uzeti s dijelova tijela na kojima se nalaze potencijalno patogeni mikroorganizmi, npr. dišni i probavni trakt. Kontrolni set sastoji se od brisa grla i rektalnog brisa uzetog pri primanju u bolnicu i nakon toga dvaput tjedno. Dijagnostički ili klinički uzorci su uzorci iz unutarnjih organa koji su inače sterilni, poput donjeg dišnog puta, krvi, mokraonica, mjehura i ozljeda kože, a uzeti su pri kliničkoj indikaciji s ciljem mikrobiološkog dokazivanja upale, generalizirane ili lokalne. Saznanje o kliconoštvu, zajedno s dijagnostičkim kulturama, omogućuje razlikovanje tri tipa infekcija koje se pojavljuju u JIL-u. (Tablica 2)

Tablica 2. Tri različita tipa infekcija uzrokovana s 15 različitih potencijalno patogenih mikroorganizama (PPM)

Tip infekcije	PPM	Vrijeme	Incidenција
Primarno endogena	Normalni/abnormalni	<1 tjedna	55%
Sekundarno endogena	Abnormalni	>1 tjedna	30%
Egzogena	Abnormalni	Bilo koje vrijeme tijekom boravka u JIL-u	15%

Uzeto iz Sarginson RE, Taylor N, van Saene HKF. Glossary of terms and definitions. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12:2-5.

1. *Primarno endogene infekcije* najčešće su infekcije u JIL-u. Uestalost varira između 50% i 85%, ovisno o populaciji koja se proučava i razini imunosupresije (Murray AE et al., 1998.). Uzrokuju ih i normalni i abnormalni potencijalno patogeni mikroorganizmi uneseni u JIL preko pacijenta. Ove epizode infekcije općenito se pojave rano, u prvom tjednu boravka u JIL-u. Glavni je problem kod ventiliranih pacijenata pojava infekcije donjeg dišnog puta u prvom tjednu boravka u JIL-u. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *S. aureus* etiološki su agensi kod prethodno zdravih pojedinaca koji zahtijevaju intenzivnu njegu nakon akutnog događaja, poput (kirurške) traume, pankreatitisa, akutne bolesti jetre i opekotina. Abnormalni bolnički

AGNB kao što je *Klebsiella* spp., mogu uzrokovati primarno endogene infekcije u pacijenata sa skrivenom kroničnom bolešću u poput ozbiljne kronične opstruktivne plućne bolesti, pri čemu dolazi do akutnog pogoršanja skrivene bolesti (Petros AJ et al., 2001.). Adekvatni parenteralni antibiotici dani odmah nakon primitka u JIL smanjuju učestalost primarno endogenih infekcija (Stoutenbeek CP, 1989.).

2. *Sekundarno endogene infekcije* su nepromjenljivo uzrokovane osam abnormalnih AGNB i meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA), što čini jednu trećinu svih infekcija u JIL-u. Ovaj tip infekcije najčešće nastaje nakon prvog tjedna boravka u JIL-u. Ovi se potencijalno patogeni mikroorganizmi prvo nalaze u dušniku, a zatim u želucu i crijevu. Topička primjena neapsorbirajućeg antimikrobnog polimiksina E/tobramicina/amfotericina B na određene dijelove tijela pokazala je kontrolu sekundarno endogenih infekcija (van Saene HKF et al., 2003.).

3. *Egzogene infekcije* (otprilike 15%) uzrokovane su bolničkim potencijalno patogenim mikroorganizmima i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom pacijentova boravka u JIL-u. Tipični primjeri su *Acinetobacter* uzrokovana infekcija donjeg dišnog puta kao posljedica korištenja kontaminirane ventilacijske opreme ili cistitis koji uzrokuje *Serratia* što je povezano s urinometrima ili MRSA traheobronhitis u traheotomiranih pacijenata. Kontrolni uzorci su negativni za mikroorganizme koji se smjesta pojave na dijagnostičkim uzorcima. Za kontrolu ovih infekcija potrebne su visoke razine higijene. (Larson EL, 1995.).

Prema ovom kriteriju, samo sekundarno endogene i egzogene infekcije označene su kao infekcije nastale u jedinici intenzivnog liječenja, dok se primarno endogene infekcije smatraju unesenim izvana.

### **4.3. Dokazi iza klasifikacije infekcija u jedinici intenzivnog liječenja na temelju inkubacije i kliconoštva**

Ne postoje dokazi da se infekcije koje se dogode u vrijeme prijma ili u neko specifično vrijeme nakon prijma u JIL, mogu pripisati samo mikroorganizmima prenesenim putem ruku njegovatelja i tako ste enim tijekom boravka u JIL-u (European Task Force on VAP, 2001.). Također, u literaturi i dalje ostaje nejasno odnosi li se izabrano vrijeme na broj dana u JIL-u ili broj dana nakon intubacije. Zbog neuspjeha smjernica CDC-a da specificiraju to vrijeme, došlo je do uvođenja arbitrarnih i različitih vremena i do korištenja tipa mikroorganizma koji uzrokuju infekciju za razlikovanje u zajednici steenih i bolničkih infekcija te infekcija steenih u JIL-u. Na primjer, pretpostavlja se da *H. influenzae* uzrokuje samo u zajednici steene infekcije (Miler EH et Caplan ES, 1984.), *P. aeruginosa* samo bolničke (Murray AE et al., 1998.), a koagulaza-negativni stafilokoki su po definiciji patogeni niske razine koji uzrokuju infekcije povezane s kateterom (Das I et al., 1997.). Klasifikacije temeljene na vremenu razvijene su nakon općeg iskustva sa specifičnim vremenima inkubacije povezanim s visoko patogenim mikroorganizmima, i viralnim i bakterijskim. Na primjer, vrijeme inkubacije varicelle zoster i *Salmonelle typhimurium* je 12, odnosno 3 dana (Gorbach SL et al., 1998.). Ova, skoro fiksirana vremena inkubacije, zbog visoke su unutarnje patogenosti povezana s varicella zoster virusom i *S. typhimurium*, a ne s razinom imunosupresije nositelja. *S. typhimurium* i influenza A virus inficiraju zdrave pojedince. Međutim, u pacijenata koji zahtijevaju intenzivnu njegu, razvijaju se infekcije s potencijalno patogenim mikroorganizmima uključujući i MRSA i AGNB, a i s patogenima niske razine poput CNS i enterokoka, zbog ozbiljnosti bolesti i povezane imunosupresije (Leonard EM et al., 1990.). Ozbiljnost bolesti je, prije nego virulencija mikroorganizama, odrediti vrijeme u kojem je potencijalni patogen ili patogen niske razine uzrokovati infekciju (Bueno-Cavanillas A et al., 1991.). Kliničari su, kod produživanja vremenskog razdoblja, ocijenili da infekcije koje se razvijaju u prvim danima nakon primitka u JIL nemaju ništa s mikrobnom florom JIL-a te tako priznali da vrijeme inkubacije predstavlja nesiguran kriterij za klasifikaciju infekcija kod kritično bolesnih. Po patogenosti infekcija steenih u JIL-u, nakon stjecanja potencijalno patogenog mikroorganizma slijedi prenošenje i prerastanje tog mikroorganizma prije nego se može dogoditi kolonizacija i infekcija unutarnjeg organa. Nesumnjivo, za razvijanje ovog procesa treba više od 2, 3 ili 4 dana. Stoga se infekcija donjeg respiratornog trakta zbog potencijalnog patogenog mikroorganizma koji se već nalazi u grlu i/ili crijevu na primitku i

razvija se u ventiliranog traumatiziranog pacijenta nakon 3, 4 ili čak 10 dana nakon primitka u JIL, ne može smatrati steenom u jedinici intenzivnog liječenja.

Stoga, saznanje o kliconoštvu u vrijeme primitka i kroz boravak u JIL-u, neophodno je za razlikovanje infekcija uzrokovanih "uvezenim" potencijalno patogenim mikroorganizmima (npr. primarno endogenim) od infekcija uzrokovanih bakterijama steenim na odjelu (npr. sekundarno endogene i egzogene). Samo su sekundarno endogene i egzogene infekcije "stvarno" steene u jedinici intenzivnog liječenja, jer je podrijetlo bakterije koja uzrokuje infekciju izvan pacijenta, tj. u okolini jedinice intenzivnog liječenja.

U zadnjih pet godina, sedam studija je prospektivno ocijenilo točnost 48-satnog vremenskog razdoblja koristeći kliconoštvo kao zlatni standard (tablica 3). Ove studije uključuju više od 2 700 pacijenata s više od 1 500 infekcijskih epizoda. Pet studija u jedinicama intenzivnog liječenja za odrasle pokazalo je da je 65% - 80% infekcija klasificirano kao infekcije steene u jedinici intenzivnog liječenja, koristeći 48-satno vremensko razdoblje. U skladu s tim, kada je korištena metoda kliconoštva, do 50% tih epizoda infekcija steenih u jedinici intenzivnog liječenja reklasificirane su kao primarno endogene. Ova brojka je bila slična, ako ne i viša, me u pedijatrijskom populaciji. Štoviše, dvije kohortne studije određile su vremensko razdoblje koje se najviše slagalo s konceptom kliconoštva. Utvrđeno je da razdoblje od 7 do 10 dana (ovisno o populaciji koju se proučavalo) točnije identificira infekcije steene u JIL-u od 48-satnog vremenskog razdoblja, iako je utvrđeno da je vrijeme manje pouzdana metoda za identifikaciju uvezenih infekcija i onih steenih u JIL-u.

Tablica 3. Sažetak studija o klasifikaciji infekcija (PE primarno endogene, SE sekundarno endogene)

Autor	Broj pacijenata	Broj epizoda infekcija	PE	SE	Egzogene	Ste ene u JIL-u	Nozokomijalne
Murray	21	12	6	6	0	6	9
Silvestri	117	74	44	17	13	30	59
Petros	52	18	15	2	1	3	15
De la Cal	56	37	21	14	2	16	30
<b>Silvestri</b>							
Adult	130	27	14	10	3	13	19
Pediatric	400	40	32	4	4	8	26
Sarginson	1,214	792	480	42	270	312	547
Viviani	778	573	292	173	108	281	379
Ukupno	2,795	1,573	904	268	401	669	705

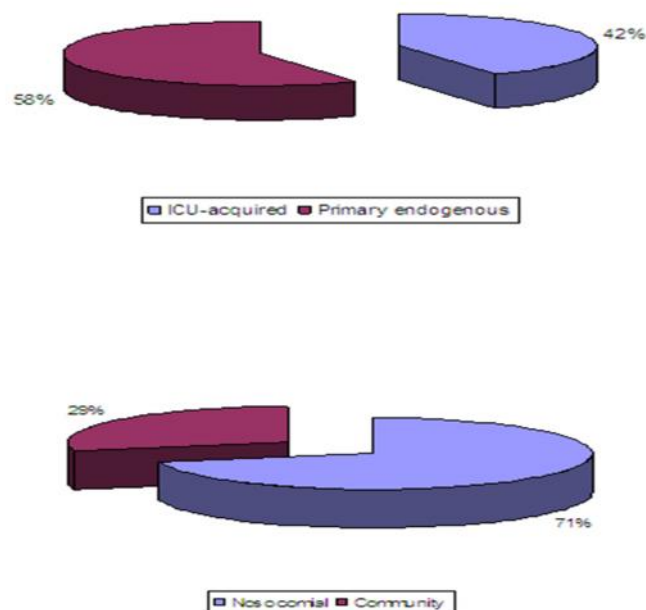
Uzeto iz van Saene HKF, Silvestri L, De La Cal MA. Infection Control in the Intensive Care Unit. 2005.

#### 4.4. Utjecaj klasifikacije infekcija u JIL-u na temelju inkubacije i kliconoštva

Glavna poruka tradicionalista, koji koriste vremensko razdoblje od 48 sati za klasifikaciju infekcija, jeste da je problem infektivnosti ste ene u JIL-u veliki fenomen koji uključuje dvije trećine (oko 85%) svih infekcija JIL-a. Njihov pristup implicira da je zbog mikroorganizama prenesenih preko ruku njegovatelja, većina infekcija koje se pojave u JIL-u bolnika, osim onih utvrđenih u prvih 2 dana. Također, 48-satno vremensko razdoblje je odgovorno za okrivljavanje osoblja za skoro sve infekcije koje se pojave u JIL-u i za pokretanje skupih istraga. Stoga je pranje ruku visoko preporučeno od strane utjecajnih autoriteta kao najvažnija mjera za kontrolu pretjeranih bolničkih problema uzrokovanih precijenjenom razinom prijenosa (Larson E, 1988.). Infekcije ste ene u zajednici i bolničke ste ene infekcije koje su prisutne ili inkubiraju u vrijeme primitka u JIL, ne mogu biti spriječene pranjem ruku.



Ovi koncepti su u suprotnosti s podacima prijašnjih sedam studija. Tablica 3 i slika 1 pokazuju da je više od 60% svih infekcija u JIL-u primarno endogeno, npr. uzrokovane mikroorganizmima koji nisu povezani s okolinom JIL-a i razvijaju se unutar prvog tjedna boravka u JIL-u. Preostalih 40% su "stvarne" infekcije stečene u JIL-u koje se razvijaju nakon prvog tjedna. Ne može se očekivati da će pranje ruku kontrolirati primarno endogene infekcije jer ne uspijeva spriječiti prijenos respiratornih i gastrointestinalnih potencijalno patogenih mikroorganizama prisutnih na primitku. Dodatno, pranje ruku ne utječe na imunološki status pacijenta (van Saene HKF et al., 2000.). Otkrivanjem primarno endogenih infekcija kao glavnog infektivnog problema u JIL-u izbjegava se okrivljavanje zdravstvenih njegovatelja za krivo klasificirane infekcije nakon 48 sati, za koje nisu odgovorni te sprječava nepotrebne skupe istrage. Konačno, strogo identificiraju i primarno endogeni i bolnički problem sekundarno endogenih i egzogenih infekcija, nadzor i infekcije i nositeljstva dopušta njegovatelju s JIL-a da započne s prikladnim mjerama prevencije, koje uključuju selektivnu dekontaminaciju probavnog trakta (Silvestri L et al., 2000.).



Slika 1. Infekcije stečene u JIL-u klasificirane prema vremenu inkubacije i stanju kliconoštva

## 5. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTOVA

Ventilatorom uzrokovana pneumonija (VAP) odnosi se na pneumoniju razvijenu u mehanički ventiliranih (MV) pacijenata više od 48 sati nakon intubacije, bez kliničkih dokaza koji bi sugerirali na prisutnost ili mogućnost razvijanja pneumonije u vrijeme intubacije (Pingleton SK et al., 1992.). Prema zadnjim američkim studijama 21% pacijenata razvilo je infekciju u jedinici intenzivne skrbi. Pneumonija se razvila u 46,9% pacijenata, zatim traheobronhitis i infekcije urinarnog trakta, oboje u 17% pacijenata (Alberti C et al., 2002.). Pojava VAP-a češća je u pacijenata s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) (55%) nego u drugih MV pacijenata (28%). Najvjerojatnije objašnjenje za ovako visoku incidenciju VAP-a u ovoj populaciji je njihova potreba za dužim trajanjem mehaničke ventilacije. Rizik za razvijanje VAP-a postoji sve dok je pacijentu potrebna ventilacija (George DL et al., 1998.). VAP produžuje boravak u JIL-u i može povećati rizik smrtnosti u kritično bolesnih pacijenata, ali taj rizik je različit, ovisno o populaciji pacijenata i mikroorganizmima uzročnicima. Na smrtnost utječu patogenezna mikroorganizama, obrambene sposobnosti domaćina i odgovarajuća antimikrobna terapija. Za prepoznavanje pacijenata s rezistentnim mikroorganizmima koriste se dobro poznati čimbenici rizika, kao što su ranija antimikrobna terapija tijekom hospitalizacije, prolongiran ostanak u bolnici i korištenje invazivnih aparata (Kollef MH, 2001.).

### 5.1. "Rano nastala" ventilatorom uzrokovana pneumonija

U talijanskim multicentričnim studijama polovica svih ventilatorom uzrokovanih pneumonija bila je dijagnosticirana unutar četiri dana od primanja u JIL (Langer M et al., 1987.). Stoga se za razlikovanje "rano nastale pneumonije" od "kasno nastale pneumonije" koristi vremensko razdoblje od četiri dana. Različita vremenska razdoblja bila su predložena u ovisnosti o uzročnom mikroorganizmu. *S. pneumoniae* i *H. influenzae* bili su pretežni u pneumonijama koje su se razvile unutar pet dana, dok su aerobni gram-negativni bacili, prije svega *P. aeruginosa*, uzrokovali infekcije donjih dišnih putova nakon pet dana. Pojava VAP-a povezanih s anaerobnim bakterijama bila je mnogo češća u prvih pet dana (Dore P et al., 1996). Anaerobi su bili dentalnog ili orofaringealnog podrijetla. Ovo naglašava činjenicu da ventilatorom uzrokovane pneumonije mogu biti uzrokovane aspiracijom kontaminiranog orofaringealnog sekreta ili curenjem oko umjetnog dišnog puta.

U francuskim studijama rano nastala ventilatorom uzrokovana pneumonija definirana je kao infekcija donjih dišnih putova nastala unutar sedam dana od početka mehaničke ventilacije (Trouillet JL et al., 1998.). U pacijenata koji nisu primali raniju antimikrobnu terapiju, ovi su slučajevi VAP-a bili uzrokovani aerobnim gram-negativnim bacilima, H.influenzae, meticilin-osjetljivim S.aureus ili S. pneumoniae. Kasno nastala VAP u pacijenata koji su primili ranije antibiotike bila je uzrokovana potencijalno rezistentnim bakterijama, uključujući i meticilin rezistentni S. aureus, P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii i Stenotrophomonas maltophilia.

Dokazano je da je curenje kontaminiranog subglotičnog sekreta oko endotrahealnog tubusa najvažniji rizik za nastanak pneumonije unutar prvih 8 dana intubacije (Rello J et al., 1996.). Incidencija VAP-a u ovom vremenskom razdoblju bila je znatno manja u pacijenata koji su primali antibiotsku terapiju zbog prijašnje ili prateće infekcije nego u pacijenata koji nisu primali antibiotsku terapiju.

Ventilatorom uzrokovane pneumonije nastale unutar 48 sati od intubacije spadaju u kategoriju rano nastalih zbog svoje patogeneze. Aspiracija orofaringealnog (želučanog) sekreta, akutna retencija traheobronhijalnog sekreta nakon nezgode ili naglo nastala bolest, kao npr. moždani udar ili intoksikacija, mogu izazvati masivnu plućnu inokulaciju mikroorganizmima. Ovo se može pojaviti prije primitka u JIL ili za vrijeme endotrahealne intubacije (Rello J et al., 1999.). Antibiotska terapija osigurava zaštitu protiv ovog tipa pneumonije. Zaključeno je da se rizik za pneumoniju u intubiranim pacijenata mijenjaju tijekom vremena u istog pacijenta.

## **5.2 "Kasno nastala" ventilatorom uzrokovana pneumonija**

U studijama (Trouillet JL et al., 1998.) je istraživani rizik za nastanak VAP-a zbog potencijalno rezistentnih bakterija kao što su MRSA, P. aeruginosa, A. Baumannii i S. Maltophilia. Incidencija VAP-a zbog ovih mikroorganizama bila je 57%. Tri su varijable ostale nezavisno povezane s ovim infekcijama: trajanje MV-e  $\geq 7$  dana, ranija uporaba antibiotika i ranije korištenje antibiotika širokog spektra, uključujući i treću generaciju cefalosporina, imipenem i fluorokinolone. Kasno nastala pneumonija u pacijenata koji su primali ranije antibiotsku terapiju uglavnom je bila uzrokovana rezistentnim

mikroorganizmima. Potvrđeno je da su *Pseudomonas* spp. i MRSA pretežni uzročnici kasno nastale ventilatorom uzrokovane pneumonije, >5 dana MV (George DL et al., 1998.).

Pacijenti s ARDS-om često se mnogo ranije tretiraju antibioticima u tijeku sindroma. Stoga je po etak VAP-a često poslije prvog tjedna od početka MV-e i uglavnom su uzrokovane MRSA-om i drugim multi-rezistentnim mikroorganizmima (Chastre J et al., 1998.).

Definicija rano nastale pneumonije dosta varira ovisno o tome koji su referentni čimbenici odabrani, vrijeme primitka u bolnicu, primanje u JIL ili intubacija. Ako je izabrano vrijeme primanja u JIL, pacijenti mogu biti već kolonizirani tijekom njihovog boravka u bolnici, i zbog toga razlike među mikroorganizmima koji uzrokuju rano i kasno nastale pneumonije više nisu očigledne (Ibrahim EH et al., 2000.).

### **5.3. Dijagnoza**

Razlikovanje kolonizacije od infekcije nije lako. Osim toga, uvijek postoji mogućnost postojanja neinfektivnog plućnog procesa. Pristupi za dijagnosticiranje hospitalno stečene pneumonije su širokog raspona, od kliničkog neinvazivnog pristupa korištenjem trahealnog aspirata do invazivnih bronhoskopskih metoda za dobivanje plućnog uzorka. Kontroverze postoje oko toga koji pristup i specifične metode koristiti i što je djelotvornije (Torres A et al., 2001.). Nespecifični pristup temeljen na kliničkoj procjeni ima potencijalno štetne posljedice i mnogi pacijenti tako mogu dobiti nepotrebno antibiotike, što ih izlaže nepotrebnoj toksičnosti, povećava bolničke troškove i rezistenciju mikroorganizama. Nadalje, prekomjerna uporaba antibiotika u takvih pacijenata može odgoditi dijagnozu pravog uzroka vrućice i plućnog infiltrata. Osim toga, adekvatnost inicijalne antimikrobne terapije je važan čimbenik za ishod (Fagon JY et al., 2000.). To je dovelo do neodložnog uvođenja antibiotika širokog spektra u terapiju, uključujući i vankomicin, imipenem i ciprofloksacin.

### **5.4. Dijagnostički test za VAP**

Početkom 1990.god. usvojeni su sljedeći dijagnostički kriteriji za VAP:

1. vrućica >38.3°C, leukocitoza i pogoršanje izmjene plinova
2. radiološki prikaz novih i perzistirajućih infiltrata
3. obilna purulentna traheobronhalna sekrecija

Nažalost, ovi dijagnostički kriteriji sami po sebi imaju malu specifičnost, ali s daljom dijagnostikom pacijenti se mogu kategorizirati prema vjerojatnosti VAP-a u: definitivnu,

vjerojatnu, vjerojatno odsutnu i definitivno odsutnu pneumoniju (Tablica 4.). Ve ina dijagnoza VAP-a spada u vjerojatnu pneumoniju.

Godine 1995. u The American Thoracic Society utvr eno je da se dijagnostiki testovi za pneumoniju ordiniraju iz tri razloga:

1. utvrditi ima li pacijent pneumoniju kao objašnjenje za novonastale simptome i znakove;
2. identificirati etiološki patogen, kad je prisutna pneumonija;
3. odrediti ozbiljnost bolesti.

Tablica 4. Definicija ventilatorom uzrokovane pneumonije (VAP)

<b>Definitivna pneumonija</b> Klinička sumnja + jedno od sljedećeg:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pozitivna kultura aspirata iz plućnog apscesa</li> <li>2. Histopatološki dokaz pneumonije na temelju otvorene biopsije pluća ili postmortalnog pregleda</li> </ol>
<b>Vjerojatna pneumonija</b> Klinička sumnja + jedno od sljedećeg:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pozitivan nalaz mikrobiološke kulture u uzorcima iz donjeg dišnog puta</li> <li>2. Pozitivna kultura krvi nepovezana s drugim izvorom infekcije</li> <li>3. Pozitivna kultura pleuralne tekućine, isti mikroorganizam otkriven u donjem dišnom putu</li> </ol>
<b>Vjerojatno odsutna pneumonija</b> Nedostatak značajnog rasta u odgovarajućim uzorcima s jednim od:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otklanjanje kliničke sumnje na VAP bez korištenja antibiotika</li> <li>2. Alternativna dijagnoza ustanovljena zbog vrućice i infiltrata</li> </ol>
<b>Definitivno odsutna pneumonija</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Postmortalno nema histoloških znakova plućne infekcije</li> <li>2. Definitivna alternativna etiologija i negativan odgovorajuć uzorak donjeg dišnog puta</li> </ol>

Uzeto iz Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Criteria for evaluating diagnostic techniques. Chest 1992; 102:553-556.

Nažalost, klinički i bakteriološki pokazatelji ne mogu uvijek dati sve ove informacije. Za dijagnozu pneumonije zato se koristi Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Pugin J et al., 1995.). Ovo bodovanje pokazalo se korisnim u povećavanju specifičnosti rtg-a prsnog koša u dijagnosticiranju VAP-a. Bodovanje je korišteno u prospektivnoj kohortnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 129 pacijenata s razvijenim plućnim infiltratima s kirurškog JIL-a s ciljem da se utvrde prediktori i ishod plućnih infiltrata (Singh N et al.). Obita, u zajednici steena pneumonija nastala <72h nakon hospitalizacije, bila je isključena. Najčešća etiologija bili su pneumonija (30%), plućni edem (29%), akutna ozljeda pluća (15%), i atelektaza (13%). CPIS bodovanje >6 zapravo isključuje akutnu ozljedu pluća, plućni edem ili atelektazu kao etiologiju plućnih infiltrata.

Dijagnoza VAP-a veliki je problem jer ne postoji "zlatni standard", nepobitni referentni test za dokazivanje infekcije. Sve postojeće strategije za dijagnosticiranje VAP-a jako se razlikuju. Primjena histologije za dokaz VAP-a omogućuje detekciju svih stadija pneumonije, ali ne može razlikovati klinički simptomatsku od asimptomatske, perzistirajuće, ili infekcije u povlačenju. Uporabom kultura iz plućnog tkiva dobiva se ukupni broj bakterija u uzorku, ali ne razlikuje se kolonizacija i infekcija. Kombinacija ova dva načina je mnogo korisnija kod klinički simptomatske infekcije, ali nije ni to nepogrešivo ako se ne uzmu u obzir raniji stadiji pneumonije, neinfektivne plućne bolesti i istovremena antibiotska terapija (Torres A et al., 2000.). Ipak, kao referentni test uzima se kombinacija histološkog dokaza pneumonije s pozitivnom kulturom plućnog uzorka. Veliki broj lažno pozitivnih nalaza dobivenih rtg-om pluća vjerojatno je uzrokovan alternativnim dijagnozama koje mogu uzrokovati plućne infiltrate, kao što su alveolarna hemoragija, atelektaza, plućni infarkt i fibroproliferativna faza ARDS-a. Kombinacija infiltrata na rtg-u pluća s dva ili tri klinička kriterija ima razumnu dijagnostičku vrijednost. Negativni mikrobiološki rezultati uz kliničku sumnju na VAP ne smiju biti razlog nedavanja antibiotika, jedino ako je dokazana alternativna dijagnoza. Stoga je ključna stvar u kliničkoj praksi naći ravnotežu između informacija dobivenih kliničkom procjenom i mikrobiološkim nalazima donjeg dišnog sustava, i davanja antibiotika pri kliničkoj sumnji na VAP.

## 5.5. Prevencija i liječenje

Nozokomijalna (bolnička) upala pluća najčešća je infekcija mehaniki ventiliranim bolesnicima na respiratoru (mehanički ventiliranim bolesnicima) liječena na odjelima intenzivne skrbi i povezana je s povećanim morbiditetom, uporabom antibiotika i produženim ležanjem (boravkom) u bolnici. Prevencija nozokomijalne upale pluća, prema tome, ostaje izazovom za intenzivnu medicinu (Kollef MH, 1999.).

Američki centar za kontrolu bolesti (CDC) objavio je neke smjernice prikazane u tablici 5 (Tablan OC et al., 1994.). U mnogim bolnicama primjenjuju se različite mjere prevencije, iako neke ostaju predmetom rasprava zbog nedostatka dokaza u opsežnijim studijama. Neke preporuke, kao što su cijepljenje protiv pneumokoknih infekcija i gripe, ispravno pranje ruku, dezinfekcija i izolacija pacijenata s višestruko rezistentnim patogenima, lako je primijeniti i široko su prihvaćene. Drugi uinkoviti pristupi koji su široko zastupljeni u nekim medicinskim ustanovama uključuju posvećivanje posebne pozornosti umjetnom hranjenju pacijenta i pažljivo rukovanje cijevicama ventilatora i pripadajućom opremom. Učestalost zamjene sustava ventilatora (svakih 7 dana) i vrsta endotrahealnog sustava za sukciju izgleda da nisu povezani s porastom rizika od VAP-a. Međutim, niska pojavnost VAP-a može biti povezana s izbjegavanjem grijanih ovlaživača i uporabom izmjenjivača topline i vlage. Reintubacija povećava rizik od VAP-a (Torres A et al., 1995.). Neinvazivna tlakom potpomognuta ventilacija skraćuje boravak na odjelu intenzivne njege i smanjuje incidenciju nozokomijalne upale pluća (Girou E et al., 2000.).

Izmjena imunološkog sustava organizma pacijenta imunosupresivima, umjetnim hranjenjem i liječenjem citokinima kao profilaktičkim imunomodulatorima tema je koja zahtijeva više istraživanja.

Tablica 5. Smjernice za prevenciju VAP-a predložene od strane CDC-a

Kategorija	Niski troškovi	Srednji troškovi <50 Eura	Visoki troškovi >50 Eura
<b>Preporučene Smjernice</b>	Poluleže i položaj Izbjegavanje prekomjerne distenzije želuca Pranje ruku Nekorištenje preventivne sistemske terapije protutijelima	Adekvatno održavanje opreme ventilatora  Korištenje zaštitnih kuta i rukavica	
<b>Predložene Smjernice</b>		Profilaksa stres ulkusa	G-CSF kod neutropenije
<b>Neriješeni problemi</b>	Prilagođavanje lijekova Izbjegavanje prolongiranja nazalne intubacije Izbjegavanje reintubacije	Kontinuirana subglotična drenaža Tip nazogastrične cijevi Neinvazivna ventilacija Oralno ispiranje klorheksidinom	Selektivna dekontaminacija probavnog trakta Nutritivna podrška Citokini Standardni imunoglobulini

Uzeto iz Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:588-625

Postoji šest randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa koji procjenjuju neantibiotske postupke kontrole upale pluća. Četiri pokusa, koja uključuju približno 800 pacijenata, provedena su za istraživanje utjecaja subglotične drenaže na upalu pluća u proteklih deset godina. Samo su dva pokusa proučavala 300 pacijenata u poluležećem položaju (45°) u proteklih pet godina.

#### *Subglotična drenaža*

Smatra se da kumulacija slina zaražene potencijalno patogenim mikroorganizmima iznad balona endotrahealnog tubusa povećava rizik od aspiracije mikroorganizama i upale pluća. Uklanjanje i/ili sprečavanje slijevanja sekreta sukcijom subglotičnog područja je postupak poznat pod nazivom subglotična drenaža i pretpostavlja se da smanjuje rizik od aspiracije i upale pluća uzrokovane mehaničkom ventilacijom. Subglotična drenaža zahtijeva uporabu specijalno izrađenih za ovu svrhu endotrahealnih tubusa koji sadrže posebnu stražnju cijevicu koja se širi u subglotičnom području. Tri od četiri studije ispitivale su subglotičnu drenažu na



miješanom uzorku pacijenata na JIL-u, a preduvjet je da su bili najmanje 72 sata mehanički ventilirani. četvrta studija (Kollef MH et al., 1999.) ograničena je na pacijente postoperativno nakon kardiokirurških zahvata. Rezultati ovih pokusa su mješoviti. Dvije studije (Mahul P et al., 1992.; Smulders K et al., 2002.) prikazuju statistički bitno opadanje upale pluća u testnoj skupini. Uzrok ovog smanjenja je značajan pad broja primarno endogene upale pluća uzrokovane "normalnim" PPM-om, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Preostale dvije studije (Valles J et al., 1995.) nisu pokazale razliku. Metaanaliza četiri studije je pokazala značajno smanjenje relativnog rizika od upale pluća. Nije primijećena razlika u mortalitetu.

#### *Poluleže i položaj (45°)*

Iako se smatra da je izvorište uzročnika upale pluća u orofarinksu, neki znanstvenici vjeruju da i želudac potencijalno patogeni mikroorganizmi mogu pridonijeti nastanku upale pluća. Ova teorija gastro-pulmonarnog puta implicira da ležanje i položaj pacijenta povećava rizik od želučanog refluksa, aspiracije i upale pluća. Pretpostavlja se da poluleže i položaj (položaj glave uzdignut je za 45° u odnosu na krevet) smanjuje rizik od VAP-a.

Dvije su studije procjenjivale u inak poluleže i položaja na incidenciju upale pluća. Jedan, manje opsežan ( $n=86$ ) klinički pokus pokazao je da poluleže i položaj značajno smanjuje pojavnost upale pluća (Drakulovic MB et al., 1999.) u pacijenata na JIL-u. Nije primijećena razlika u mortalitetu. Iz pokusa su isključeni pacijenti koji su imali operaciju abdomena ili neurokiruršku operaciju sedam ili manje dana prije pokusa, zatim oni koji su doživjeli šok otporan na vazoaktivnu terapiju ili nužni ponovni prijam u bolnicu u mjesec ili manje dana prije pokusa. Druga, opsežnija studija ( $n=221$ ) koja se provodila u više centara, nije uspjela potvrditi pozitivne rezultate prvog pokusa (van Nieuwenhoven CA et al., 2002.).

Selektivna dekontaminacija probavnog trakta korištenjem parenteralnih i enteralnih antimikrobika istraživana je u 54 studije i u 9 metaanaliza i pokazala je apsolutni pad mortaliteta od 8% (van Saene HKF et al, 2003.).

#### *Empirijsko liječenje antibioticima*

Bez obzira na dijagnostičku metodu, Američka torakalna udruga (ATS) preporučuje po etnu empirijsku terapiju koja se temelji na ozbiljnosti pacijentove bolesti i stadiju bolesti, koristeći antibiotike kako bi se pokrili određeni patogeni kod pacijenata sa specifičnim imbenicima rizika (ATS, 1995.). Prema ovim smjernicama, VAP kojem je uzrok *H. influenzae* i meticilin

senzitivni *S. aureus* (MSSA), treba se liječiti 7 - 10 dana, dok se epizode kojima je uzrok *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. trebaju liječiti antibioticima najmanje 14 - 21 dan. Međutim, zabilježen je značajan pad broja uspješnih empirijskih antibiotskih terapija. U pacijenata koji su prethodno liječeni antibioticima, epizode zakašnjelog VAP-a uglavnom su prouzročene potencijalno rezistentnim bakterijama (Trouillet JL et al., 1998.). Štoviše, ranija antibiotska terapija smanjila je senzitivnost mikrobioloških studija. Postoji samo jedan klinički pokus na temu trajanja terapije antibioticima koji ne pokazuje razliku u rezultatima između pacijenata koji su primali terapiju jedan tjedan i onih koji su je primali dva tjedna (Chastre J et al., 2003.).

Treba li nas voditi pravilo odlučivanja u propisivanju antibiotika? Singh i suradnici koristili su modificirano kliničko bodovanje plućne infekcije (CPIS) (Tablica 6.) da bi izračunali vjerojatnost upale pluća (Singh N et al., 2000.). CPIS  $\geq 6$  implicira da je malo vjerojatno da će pacijent dobiti bakterijsku upalu pluća. CPIS nije korišten kao dijagnostički alat, kako je izvorno predložio Pugin s grupom autora (Pugin J et al., 1991.), već kao alat probira za odlučivanje o terapiji antibioticima. Istraživanje je pokazalo da je 74% pacijenata s plućnom infekcijom u JIL-u imalo CPIS  $\geq 6$ . Trodnevna empirijska terapija ciprofloksacinom propisana je jer je ovo vremensko razdoblje koje bi dopustilo kulturama mikroba da postanu podobne za procjenu potrebe za nastavkom terapije antibioticima. Unatoč kraćem trajanju s monoterapijom, to se nije nepovoljno odrazilo na duljinu boravka u JIL-u ili broj preživjelih pacijenata. Kod 21% pacijenata, u obje skupine, CPIS se treći dan povećao na  $> 6$ . Broj smrtnih slučajeva 14. ili 30. dana nije se razlikovao između pacijenata s CPIS-om  $>6$  koji su u početku primili monoterapiju i onih koji su primili standardnu terapiju. Mogući razlozi koji bi mogli objasniti uspjeh eksperimentalne terapije uključuju činjenicu da pacijent s CPIS-om  $\geq 6$  nije imao nozokomijalnu pneumoniju i prema tome je CPIS ispravno isključio infekciju. Također je moguće da je dio pacijenata s CPIS-om  $\geq 6$  imao blažu infekciju, kao što je traheobronhitis i minimalni pneumonitis liječenu kraćom terapijom antibioticima. Bez obzira na precizno objašnjenje, dokumentirano je da su mjerila CPIS-a u inkubitima u minimaliziranju uporabe antibiotika bez štetnog utjecaja na klinički ishod. CPIS korišten kao kriterij za operaciju, bez obzira na preciznu definiciju pneumonije, bio je točan u identificiranju pacijenata s plućnim infiltratima u jedinicama intenzivne njege u kojih je monoterapija s kraćim trajanjem antibiotika bila prikladna.

Provedena je i studija koja je procjenjivala korist kliničkih smjernica za antibiotski tretman VAP-a (Ibrahim EH et al., 2001.). Kada je postavljena klinička dijagnoza prateći protokole

ATS-a, započeli su terapiju vankomicinom, imipenemom i ciprofloksacinom. Antibiotička terapija modificirana je nakon 24 - 48 sati prema nalazima mikrobioloških kultura iz endotrahealnog aspirata ili bronhoskopske bronhoalveolarne lavaže ili nebronhoskopske bronhoalveolarne lavaže, za sedmodnevnu terapiju. Iako korištenje ovog protokola nije smanjilo broj smrtnih slučajeva u bolnicama ili duljinu boravka u bolnici, izgleda da je došlo do značajnog poboljšanja u inkovitosti propisane antibiotičke terapije i smanjenja nepotrebnog uzimanja antibiotika.

Nasuprot slučajevima pneumonije stečene izvan bolnice, incidencija multirezistentnih patogena kod VAP-a široko varira i blisko je povezana s lokalnim imbenicima. Ranije studije pokazuju da su glavne varijable koje određuju uzročnog patogena u VAP-u osnovna bolest i komorbiditeti, duljina intubacije i selekcija flore parenteralnim antibioticima. Ovo vrijedi za endogene patogene kao što su MSSA, H. influenzae, Enterobacteriaceae i P. aeruginosa (Trouillet JL et al., 1998.). Nadalje, imbenici povezani s prijenosom na pacijente i kontaminacijom iz okoline u zdravstvenim ustanovama povezani su s kolonizacijom/infekcijom organizmima egzogenog porijekla. (Rello J et al., 1999.).

Luna (Luna CM et al., 1997.) i Kollef izvješuju da je manje od 30% pacijenata s VAP-om primilo odgovarajuću antimikrobnu terapiju. U novijoj, Dupontovoj studiji (Dupont H et al., 2001.) počinje antibiotička terapija preinačena u 50,5%. Ovo upućuje na to da empirijska terapija antibioticima ima rastući stopu neuspjeha, što povećava rizik od broja smrtnih slučajeva u bolnicama.

Tablica 6. Izražavanje kliničkog bodovanja plućne infekcije

<b>Temperatura (°C)</b>	$\geq 36.5$ i $\leq 38.4$ =0 bodova $\geq 38.5$ i $\leq 38.9$ =1 bod $\geq 39$ i $\leq 36$ =2 boda
<b>Broj leukocita (/mm<sup>3</sup>)</b>	$\geq 4,000$ i $\leq 11,000$ =0 bodova $\geq 4,000$ ili $\leq 11,000$ =1 bod plus neutrofili $\geq 50\%$ =dodaje 1 bod
<b>Trahealni sekret</b>	Izostanak trahealnog sekreta=0 bodova Nepurulentni trahealni sekret=1 bod Purulentni trahealni sekret=2 boda
<b>Oksigenacija: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(mmHg)</b>	240 ili ARDS=0 bodova $\leq 240$ ili nema ARDS-a=2 boda
<b>RTG pluća</b>	Nema infiltrata=0 bodova Difuzni infiltrat=1 bod Lokalizirani infiltrat=2 boda
<b>Progresija plućnog infiltrata</b>	Nema radiološki vidljive progresije=0 bodova Radiološki vidljiva progresija=2 boda
<b>Kultura trahealnog aspirata</b>	Blaga prisutnost patogenih bakterija u kulturi ili nema rasta=0 bodova Umjerena ili teška prisutnost patogenih bakterija u kulturi=1 bod Ista bakterija kao dobivena gram bojanjem, dodaje se 1 bod

Uzeto iz Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic blind bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1121-1129

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr. sc. Mladenu Peri u na pomo i i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

## 7. LITERATURA

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121
2. American Thoracic Society (1995) Hospital-acquired pneumonia in adults. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711-1725
3. Bueno-Cavanillas A, Rodriguez-Contreras R, Lopez-Luque A et al (1991) Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive Care Med* 17:336-339
4. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A et al (1998) Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1165-1172
5. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 290:2588-2598
6. Das I, Philpott C, George RH (1997) Central venous catheter-related septicemia in pediatric cancer patients. *J Hosp Infect* 36:67-76
7. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354:1851-1858
8. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al (2001) Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27:355-362
9. European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia (2001) Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 17:1034-1046
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16:128-140
11. George DL, Falk PS, Wunderink RG et al (1998) Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1839-1847
12. Girou E, Schortgen F, Delclaux C et al (2000) Association of non invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 284:2376-2378

13. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (1998) *Infectious diseases*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia
14. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al (2000) A comparative analysis of patients with early onset versus late onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 117:1434-1442
15. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109-1115
16. Kollef MH (1999) The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 340:627-634
17. Kollef MH (2001) Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 29:1473-1475
18. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM (1999) A randomised clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 116:1339-1346
19. Langer M, Cigada M, Mandelli M et al (1987) Early-onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 140:342-346
20. Larson E (1988) A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 9:28-36
21. Larson EL. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology 1992-1993, 1994 APIC Guidelines Committee (1995) APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Contr* 23:251-269
22. Leonard EM, van Saene HKF, Stoutenbeek CP et al (1990) An intrinsic pathogenicity index for microorganisms causing infection in a neonatal surgical unit. *Microbiol Ecol Health Dis* 3:151-157
23. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676-685
24. Mahul P, Auboyer C, Jospe R et al (1992) Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 18:20-25
25. McGowan JE, Barnes MW, Finland M (1975) Bacteremia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1965-72), with special reference to hospital-acquired cases. *J Infect Dis* 132:316-335

26. Miller EH, Caplan ES (1984) Nosocomial Haemophilus pneumonia in patients with severe trauma. *Surg Gynecol Obstet* 159:153-156
27. Murray AE, Chambers JJ, van Saene HKF (1998) Infections in patients requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. *Clin Microb Infect* 4:94-102
28. Petros AJ, O'Connell M, Roberts C et al (2001) Systemic antibiotics fail to clear multiresistant Klebsiella from a pediatric intensive care unit. *Chest* 119:862-866
29. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr (1992) Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 102:553-556
30. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic „blind“ bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121-1129
31. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 27:887-892
32. Rello J, Diaz E, Roque M et al (1999) Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1742-1746
33. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al (1999) Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 160:608-613
34. Rello J, Sonora R, Jubert P et al (1996) Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 154:111-115
35. Sarginson RE, Taylor N, van Saene HKF (2001) Glossary of terms and definitions. *Curr Anaesth Crit Care* 12:2-5
36. Silvestri L, Mannucci F, van Saene HKF (2000) Selective decontamination of the digestive tract: a life saver. *J Hosp Infect* 45:185-190
37. Singh N, Falestiny MN, Reed MJ et al (1998) Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. *Chest* 114:1129-1136
38. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505-511



39. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I et al (2002) A randomised clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 121:858-862
40. Stoutenbeek CP (1989) The role of systemic antibiotic prophylaxis in infection prevention in intensive care by SDD. *Infection* 17:418-421
41. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH et al (1994) Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:588-625
42. Torres A, Carlet J and European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia (2001) Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 17:1034-1045
43. Torres A, Fabregas N, Ewig S et al (2000) Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 28:2799-2804
44. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M et al (1995) Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:137-141
45. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531-539
46. Valles J, Artigas A, Rello J et al (1995) Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 122:179-186
47. van Nieuwenhoven CA, van Tiel FH, Vandenbroucke-Grauls C et al (2001) The effect of semi-recumbent position on development of ventilator-associated pneumonia (VAP). *Intensive Care Med* 27 Suppl 2:S285
48. van Saene HKF, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D (2003) All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 29:677-690
49. van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal MA (2000) Prevention of nosocomial infection in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 6:323-329

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Sarajevu, 3.7.1989. godine. Odrasla sam uapljini, gdje sam pohađala osnovnu školu Vladimir Pavlović. Srednju školu sam završila u jezičnoj gimnaziji uapljini. Medicinski fakultet sam upisala 2008. godine.