

Piotr Bobik, Andrzej Siemiątkowski

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. A. Siemiątkowski

Zapalenie płuc i inne infekcje związane z wentylacją mechaniczną

Ventilator-associated pneumonia and other infections

Praca nie była finansowana

Abstract

One of the fundamental elements of therapy in patients hospitalised in the Intensive Care Unit (ICU) is mechanical ventilation (MV). MV enables sufficient gas exchange in patients with severe respiratory insufficiency, thus preserving the proper functioning of organs and systems. However, clinical and experimental studies show that mechanical ventilation may cause severe complications, e.g. lung injury (VALI, VILI), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and, on rare occasions, multiple organ failure (MOF). Mechanical ventilation and especially endotracheal intubation are associated also with higher risk of infectious complications of the respiratory system: ventilator-associated respiratory infection (VARI) and ventilator-associated pneumonia (VAP). The complications of the MV listed above have a significant influence on the length of treatment and also on the increase of the costs of therapy and mortality of patients who stay in an ICU. These negative effects of supported breathing are the reasons for intensive research to find new biological markers of inflammation and lung injury, more sensitive and specific diagnostic instruments, more effective methods of therapy, and programs of prevention.

The purpose of this article is the presentation of current knowledge concerning VAP-related infections, to allow pulmonologists and general practitioners to become more familiar with the problem. Basic and the most important data concerning the definition, epidemiology, pathophysiology, microbiology, diagnostics, treatment, and prevention of VAP have been included. Additionally, ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) was discussed.

Key words: mechanical ventilation, pneumonia, endotracheal intubation, drug-resistance

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 472–480

Streszczenie

Jednym z zasadniczych elementów leczenia pacjentów na oddziale intensywnej terapii (OIT) jest wentylacja mechaniczna. U chorych w stanie zagrożenia życia oddech zastępczy umożliwia uzyskanie wymiany gazowej w stopniu niezbędnym do funkcjonowania narządów i układów. Wyniki badań klinicznych i doświadczalnych wykazały jednak, że wentylacja mechaniczna może powodować groźne dla zdrowia komplikacje jak na przykład: uszkodzenie płuc (VALI, VILI), rozwój zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS), a w skrajnych przypadkach wystąpienie zespołu niewydolności wielonarządowej (MOF). Z wentylacją mechaniczną i konieczną do jej prowadzenia intubacją dotchawiczą związane jest również wyższe ryzyko powikłań infekcyjnych w obrębie układu oddechowego (VARI) i rozwój zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP). Te powikłania respiratoroterapii i intubacji dotchawiczej wywierają istotny wpływ na wydłużenie czasu trwania leczenia, wzrost kosztów terapii i zwiększenie śmiertelności chorych przebywających na OIT. Te niekorzystne efekty oddechu zastępczego przyczyniły się do poszukiwań nowych biologicznych wykładników zapalenia i uszkodzenia płuc, czulszych i bardziej swoistych narzędzi diagnostycznych, skuteczniejszych metod leczenia i programów profilaktycznych.

Celem pracy jest przedstawienie istotnego zagadnienia klinicznego, jakim jest VAP, a które może być mało znane w środowisku pulmonologów i internistów. W sposób usystematyzowany opisano w niej podstawowe i najważniejsze informacje dotyczące definicji, epidemiologii, patofizjologii, mikrobiologii, diagnostyki, leczenia i zapobiegania VAP. Tematykę odrespiratorowych infekcji układu oddechowego uzupełniono rozdziałem o zapaleniu tchawicy i oskrzeli związanym z wentylacją mechaniczną (VAT).

Słowa kluczowe: wentylacja mechaniczna, zapalenie płuc, intubacja dotchawicza, lekooporność

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 472–480

Address for correspondence: lek. med. Piotr Bobik, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. M. C. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok, e-mail: drplama42@wp.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0062

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.04.2014 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867-7077

Definicja

Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) jest najczęściej definiowane jako zapalenie miąższu płucnego wywołane przez czynniki infekcyjne, które nie występowało w momencie rozpoczęcia respiratoroterapii [1]. Często dodawany jest warunek czasu trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej powyżej 48 godzin i/lub występowanie intubacji dotchawiczej [2, 3]. Przedłużona (> 48 h) wentylacja mechaniczna jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia płuc u chorych w stanie krytycznym. Brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania VAP sprawia, że gromadzenie i analiza danych są trudne i ograniczone. W praktyce klinicznej problemy diagnostyczne przekładają się na opóźnienie rozpoczęcia właściwej terapii i jej efekty. Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną może być rozpoznane na każdym etapie pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii (OIT). Langer i wsp. rozróżniają VAP o wczesnym początku (*early-onset* VAP), które stwierdzone jest w ciągu pierwszych 4 dni trwania wentylacji mechanicznej i VAP o późnym początku (*late-onset* VAP), które rozwija się po co najmniej 4 dniach od rozpoczęcia oddechu zastępczego [4]. Chastre i wsp. za VAP o wczesnym początku przyjęli zapalenie płuc, które pojawiło się przed 7. dniem wentylacji zastępczej [5]. Oba wymienione rodzaje VAP różnią się czynnikami etiologicznymi, dlatego VAP o wczesnym początku ma łagodniejszy przebieg, a odległe prognozy stanu zdrowia są lepsze niż u chorych z VAP o późnym początku.

Epidemiologia

W ostatnich trzydziestu latach dokonał się znaczny postęp w leczeniu pacjentów wymagających stosowania wspomaganego oddechu, a respiratoroterapia stała się jednym z podstawowych narzędzi terapeutycznych. Mimo najnowocześniejszego sprzętu i właściwego postępowania personelu szpitalnego VAP pojawia się u 8–28% pacjentów wentylowanych mechanicznie [1–3, 6]. Ten odsetek jest jeszcze większy u chorych przebywających na OIT i sięga 27–30% [2, 6]. To zarazem najczęstsza infekcja nabyta na OIT. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u chorych przebywających na OIT w porównaniu z innymi oddziałami jest zwiększone od 3 do 10 razy w przypadku intubacji oraz stosowania oddechu zastępczego i rośnie 21-krotnie wraz z wydłużaniem się wentylacji mechanicznej

[1, 3]. W szpitalnych infekcjach innych układów, jak skóra czy układ moczowy, śmiertelność jest niska i waha się w granicach 1–4%. W przypadku VAP śmiertelność wynosi 5,8–50%, a może sięgać nawet w pewnych okolicznościach 70–80%, gdy infekcję układu oddechowego powodują patogeny wysokiego ryzyka, charakteryzujące się szczególną zjadliwością i lekoopornością. Wystąpienie zapalenia płuc zwiększa ryzyko zgonu chorego przebywającego na OIT od 2 do 10 razy [1–3, 6]. Zapalenia płuc związane z wentylacją mechaniczną znacząco zwiększa również koszty leczenia poprzez wydłużenie pobytu pacjenta na OIT, przedłużoną mechaniczną wentylację i konieczność stosowania dodatkowych procedur diagnostycznych i leczniczych. Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną jest powodem stosowania około 50% wszystkich antybiotyków na OIT. Dokładne oszacowanie strat finansowych spowodowanych przez VAP w poszczególnych państwach jest bardzo trudne i zależy od wielu czynników, takich jak system organizacji ochrony zdrowia, organizacja pracy szpitali i poszczególnych OIT czy ceny leków. Alp i wsp. wyliczyli, że czas pobytu pacjentów z VAP wydłużał się czterokrotnie, a całkowity koszt leczenia był około 3 razy większy niż u pacjentów bez zapalenia płuc [7]. Karaoglan i wsp. wykazali, że w grupie chorych hospitalizowanym na OIT z rozpoznaniem VAP całkowity koszt terapii wyniósł średnio 8602.7 USD w porównaniu z 2621.9 u chorych bez tego powikłania [8].

Patofizjologia

Zapalenie płuc jest efektem zakażenia jałowych w normalnych warunkach dolnych dróg oddechowych. Może się do tego przyczynić obniżenie odporności chorego, szczególna zjadliwość mikroorganizmów oraz wprowadzenie do organizmu znacznej ilości patogenu. Układ oddechowy ma wiele mechanizmów obronnych chroniących płuca przed infekcją, jak na przykład bariery anatomiczne (gardło i krtań), odruch kaszlowy, produkcję wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej i powiazaną z nim czynność nabłonka migawkowego, odporność komórkową i humoralną oraz układ fagocytarny tworzony przez makrofagi i neutrofile pęcherzykowe [1]. U pacjentów przyjmowanych do szpitala fizjologiczna flora nosogardła jest szybko zastępowana bakteriami Gram (–) i szczepami *Staphylococcus aureus*. Wyniki badania wykazały, że na rurce intubacyjnej i wokół mankietu uszczelniającego szybko formuje się biofilm, który jest rezerwuarem patogenów dla rozwi-

jającej się infekcji drzewa oskrzelowego [1, 9]. Wyniki wielu badań potwierdzają hipotezę, że kolonizacja układu oddechowego i pokarmowego przez patogeny chorobotwórcze jest głównym elementem patogenezы VAP. W modelu tym mikroorganizmy przemieszczają się z gardła do oskrzeli i płuc oraz przez układ pokarmowy do krwi i regionalnych węzłów chłonnych [2]. Bahrani-Mougeot i wsp. potwierdzili, że u pacjentów ze zdiagnozowanym VAP w 88% przypadków z jamy ustnej i z płuc izolowano takie same bakterie, co sugeruje, że źródłem infekcji układu oddechowego była flora bakteryjna z części ustnej gardła [10]. Ponadto odnotowano, że 56% patogenów nie było identyfikowanych poprzez standardowe metody dostępne w laboratorium mikrobiologicznym, co zasugerowało, że coraz częściej do identyfikacji gatunków bakterii są potrzebne metody molekularne. W zwiększeniu ryzyka wystąpienia VAP dużą rolę odgrywa intubacja dotchawicza, która zaburza funkcjonowanie naturalnej bariery między górnymi a dolnymi drogami oddechowymi i sprzyja rozprzestrzenianiu się flory bakteryjnej z gardła, żołądka, jamy nosowej z zatokami przynosowymi, płytki nazębnej i jamy podgłośnia (przestrzeń pomiędzy strunami głosowymi a mankietem uszczelniającym rurki intubacyjnej). Wydzielina gromadząca się powyżej mankieta uszczelniającego, zawierająca duże ilości patogenów może być aspirowana do tchawicy i przemieszczana do płuc z powietrzem wtłaczanym przez respirator [1, 2]. Ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych zwiększa ponadto procedura odsysania wydzieliny z tchawicy i oskrzeli, używanie do wentylacji niejałowych układów oddechowych i skażonych nebulizatorów. Innym miejscem gromadzenia się chorobotwórczych mikroorganizmów są ręce personelu medycznego. Czynności takie jak mycie chorego, higiena jamy ustnej i dróg oddechowych, karmienie enteralne, manipulacje rurką intubacyjną (częsta ich wymiana) mogą sprzyjać transmisji patogenów, gdy standardy zapobiegania zakażeniom szpitalnym nie są przestrzegane.

Mikrobiologia

Rozpoznanie czynnika etiologicznego zapalenia płuc związanego z VAP jest niezwykle istotne przy wyborze optymalnej i skutecznej antybiotykoterapii. Większość przypadków VAP wywołują bakterie kolonizujące gardło, górne drogi oddechowe i przewód pokarmowy lub bakterie przenoszone przez personel medyczny ze środowiska bądź od innych pacjentów [11]. Częstość

występowania poszczególnych gatunków zależy od wielu czynników, na przykład: pierwotnej terapii antybiotykowej, czasu hospitalizacji i mechanicznej wentylacji, występowania u pacjenta zespołu ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) czy urazu wielonarządowego. Mikroorganizmy powodujące VAP mogą wykazywać geograficzne zróżnicowanie występowania, nawet pomiędzy oddziałami tego samego szpitala. Wczesne VAP jest zazwyczaj wywoływane przez bakterie bytujące w jamie ustnej i gardle, tj.: *Streptococcus pneumoniae*, MSSA (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*), *Haemophilus influenzae*. Późne VAP wywołują patogeny szpitalne jak np.: Gram (–) pałeczki *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, szczepy *Acinetobacter* (*baumannii* i *calcoeticus*), *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Rzadziej przyczyną VAP mogą być bakterie atypowe (z rodzaju *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*), drożdże *Candida*, wirusy (grypy, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*) [8, 11, 12]. Infekcje płuc na OIT mogą być powodowane przez więcej niż jeden gatunek mikroorganizmów (*polymicrobial* VAP). Organizmy wywołujące późne VAP jak *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, MRSA wykazują wysoki stopień oporności na antybiotyki. Patogeny te oraz enteralne Gram (–) pałeczki są określane jako „potencjalnie lekooporne” lub „wielooporne” (MDR, *multidrug resistant*). Wykazują one ekspresję enzymów rozkładających cząsteczki antybiotyków: β -laktamazy o szerokim spektrum — ESBL (*extended-spectrum beta-lactamases*), karbapenemazy, metalo- β -laktamazy — MBL (*metallo-beta lactamases*) AmpC β -laktamazy [11, 12]. Do najważniejszych czynników ryzyka zakażenia patogenami lekoopornymi należą: przedłużona wentylacja mechaniczna, immunosupresja, stosowanie pierwotnej antybiotykoterapii, przewlekła dializoterapia, przedłużona hospitalizacja [11]. W badaniu Josepha i wsp. nad etiologią zapalen płuc na OIT wykazano, że 37 z 47 patogenów wywołujących VAP (78,7%) wykazywało cechy lekooporności [12].

Diagnostyka

Właściwe rozpoznanie zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną u chorych z oddechem zastępczym może być trudne. Postawienie błędnej diagnozy prowadzi niekiedy do niepotrzebnego stosowania antybiotyków i stymulowania rozwoju lekoopornych mikroorganizmów. W diagnostyce VAP bierze się pod uwagę

następujące kryteria: kliniczne i ogólnoustrojowe objawy infekcji układu oddechowego, pojawienie się zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej sugerujących proces zapalny oraz wyniki badań mikrobiologicznych materiału pobranego z dróg oddechowych [1]. Towarzystwa naukowe cyklicznie przygotowują wytyczne dotyczące poszczególnych etapów diagnostyki VAP oraz pomocnicze narzędzia w postaci na przykład specjalnej punktowej skali oceny ciężkości infekcji płuc — CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*). Kryteria rozpoznania VAP przedstawiono w tabelach 1–3 [6, 13–15]. Johanson i wsp. w latach 70. XX wieku przedstawili listę układowych i ogólnoustrojowych objawów VAP, do których zaliczyli: podwyższoną temperaturę ciała $> 38^{\circ}\text{C}$, leukocytozę lub leukopenię, pojawienie się ropnej wydzieliny w oskrzelach [16]. Wymienione objawy kliniczne są niespecyficzne i mogą występować u chorych po urazach wielonarządowych lub operacjach (w ciągu pierwszych 72 h),

Tabela 1. Punktowa ocena ciężkości zapalenia płuc

Table 1. *Clinical Pulmonary Infection Score*

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
• 36,5–38,4 –0 pkt.
• 38,5–38,9 –1 pkt.
• $< 36 > 39$ –2 pkt.
Leukocyty
• 4 tys.–11 tys. –0 pkt.
• < 4 tys. > 11 tys. –1 pkt.
• > 500 form niedojrzałych –2 pkt.
Oksygenacja ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
• $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 240$ lub ARDS –0 pkt.
• $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$ bez ARDS –2 pkt.
Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej
• brak nacieku –0 pkt.
• rozlane lub plamiste nacieki –1 pkt.
• zlokalizowany nacieki –2 pkt.
Wydzielina w drogach oddechowych
• nieobecna –0 pkt.
• obecna, nieropna –1 pkt.
• obecna, ropna –2 pkt.
Bakterie w aspiracie oskrzelowym (posiew półilościowy: +, ++, +++)
• brak wzrostu lub pojedyncze kultury (+) –0 pkt.
• wzrost średni lub obfity (++, +++) –1 pkt.
• jeśli się barwią metodą Grama –2 pkt.

Całkowita punktacja > 6 pkt. sugeruje VAP
ARDS — *acute respiratory distress syndrome*

a w późniejszym czasie mogą być powodowane przez na przykład: obrzęk płuc, niedokrwienie i niewydolność narządową, powstanie ran i przetok [1]. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej jest badaniem obrazowym bardzo często wykonywanym u pacjentów przebywających na OIT. Uwidocznione w nim zmiany mogą być wywołane przez proces zapalny, ale również przez na przykład: kardiogeny i niekardiogeny obrzęk płuc, stłuczenie płuc, niedodmę, zespół ARDS i inne. W badaniu z 1992 roku Wunderink i wsp. oceniali siedem radiologicznych oznak zapalenia

Tabela 2. Kryteria rozpoznania VAP według Centers for Disease Control and Prevention

Table 2. Components of VAP diagnosis according to Centers for Disease Control and Prevention

Objawy kliniczne
• co najmniej jeden objaw z poniższych:
— gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$)
— leukopenia (< 4 tys. WBC/mm^3) lub leukocytoza (> 12 tys. WBC/mm^3)
— dla dorosłych w wieku > 70 lat zmiana stanu psychicznego, przy braku innych przyczyn
• plus co najmniej dwa objawy z poniższych:
— pojawienie się ropnej wydzieliny w oskrzelach lub zmiana jej charakteru
— wzrost ilości wydzieliny oskrzelowej lub konieczność częstszego odsysania
— pojawienie się lub pogorszenie kaszlu, duszność, <i>tachypnoe</i>
— rżenia, szmer oddechowy oskrzelowy
— pogorszenie wymiany gazowej (spadek saturacji, konieczność zwiększenia ilości tlenu w mieszaninie oddechowej, konieczność zwiększenia wentylacji minutowej)
Objawy radiologiczne
• dwa lub więcej zdjęć klatki piersiowej z co najmniej jednym objawem z poniższych:
— nowy lub przetrwały nacieki, progresja zmian
— konsolidacja, zlewanie się nacieków
— rozpad, pojawienie się jam w nacieku
Kryteria mikrobiologiczne
• co najmniej jedno kryterium z poniższych:
— dodatni wynik posiewu krwi przy braku powiązania z innym źródłem infekcji
— dodatni wynik posiewu płynu z opłucnej
— pozytywny ilościowy wynik posiewu z BAL ($> 10^4$) lub wymazu szczoteczki ($> 10^3$)
— 5% lub więcej komórek w wchłoniętych bakteriami w preparacie mikroskopowym BAL barwionym metodą Grama
— histopatologiczne potwierdzenie zapalenia płuc
BAL — <i>bronchoalveolar lavage</i>

Tabela 3. Kryteria rozpoznania VAP według *European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine*

Table 3. Components of VAP diagnosis according to *European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine*

Obecność nowego nacieku w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej plus co najmniej jeden z poniższych objawów:

- gorączka > 38°C
- leukocytoza lub leukopenia
- ropna wydzielina w drzewie oskrzelowym

płuc u chorych wentylowanych mechanicznie z potwierdzonym VAP. Żaden z pojedynczych objawów w obrazie radiologicznym klatki piersiowej nie miał skuteczności diagnostycznej wyższej niż 68%. Bronchogram powietrzny w 64% korelował z rozpoznaniem i pozwalał przewidzieć wystąpienie zapalenia płuc [17]. Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być szersze stosowanie tomografii komputerowej w diagnostyce chorób infekcyjnych układu oddechowego.

W mikrobiologicznej diagnostyce VAP można wyróżnić dwie strategie: nieinwazyjną, opartą na identyfikacji patogenów z materiału pobranego z górnych dróg oddechowych, oraz inwazyjną, opartą na materiale pobranym z dolnych dróg oddechowych podczas wykonywania bronchofiberoskopii. Rutynowe pobieranie aspiratu z tchawicy do badań mikrobiologicznych może zwiększać ryzyko błędnego rozpoznania w przypadku kolonizacji dolnych dróg oddechowych lub u chorych z zapaleniem oskrzeli [18]. U wszystkich chorych z podejrzeniem VAP należy pobrać materiał do badania mikrobiologicznego podczas badania endoskopowego dróg oddechowych. Mogą nim być popłuczyny oskrzelowe (*bronchial washings*) lub wymaz szczoteczkowy (PSB, *protected specimen brush*). Te bezpieczne metody, o małym ryzyku powikłań, mogą być wykonywane przy łóżku chorego. W badaniu Kowalczyka i wsp. porównywano efektywność bronchoaspiracji z metodami bronchofiberoskopowymi w diagnostyce mikrobiologicznej VAP [19]. Wykazano dużą korelację pomiędzy wynikami badań uzyskanymi z posiewu aspiratu tchawiczego a wynikami otrzymanymi z PSB, oraz, w jeszcze większym stopniu, z rezultatem badań mikrobiologicznych popłuczyn oskrzelowych. Stwierdzono, że ze względu na dużą czułość, prostotę wykonania

i niskie koszty, bronchoaspiracja może być stosowana w diagnostyce większości przypadków lub jako badanie przesiewowe. Dodatkowo wyniki badań mikrobiologicznych uzyskano jedynie w 63,9% przypadków rozpoznanego VAP, głównie z powodu stosowania wcześniejszej antybiotykoterapii, która zmniejsza ilość namnażających się bakterii na podłożach i utrudnia ich identyfikację.

Trwają badania nad wykazaniem markera biologicznego pozwalającego przewidzieć wystąpienie VAP lub potwierdzić jego rozpoznanie [20, 21]. Biomarkery mogą być badane w różnych materiałach biologicznych, na przykład: w surowicy krwi, BAL (*bronchoalveolar lavage*), wydychanym powietrzu (EBC, *exhaled breath condensate*). Idealny marker powinien mieć niskie stężenie (aktywność) przy braku objawów infekcji i podwyższone — w odpowiedzi na zakażenie patogenami chorobotwórczymi. Powinien też pozwalać na odróżnienie uszkodzenia płuc od kolonizacji dolnych dróg oddechowych. Początkowo duże nadzieje wiązano z białkiem C-reaktywnym (CRP, *C-reactive protein*), prokalcytoniną (PCT) i rozpuszczalnym receptorem TREM-1 (*sTREM-1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells type 1*), ale sprzeczne wyniki badań wykazały, że mają one niewielkie znaczenie w diagnostyce VAP. Mimo testowania wielu substancji i związków nie znaleziono dotychczas idealnego biomarkera dla VAP [20].

Terapia

Skuteczna antybiotykoterapia zapalenia płuc związanej z wentylacją mechaniczną ma fundamentalne znaczenie dla wyników leczenia chorych wymagających oddechu zastępczego. Na podstawie badań klinicznych i opinii ekspertów są opracowywane wytyczne postępowania z chorymi z VAP i innymi rodzajami szpitalnego zapalenia płuc [22]. *American Thoracic Society* w 2004 roku opublikowało zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z infekcjami dolnych dróg oddechowych. Najistotniejsze punkty tego opracowania dotyczące terapii chorych u których rozpoznano VAP to:

- wybór początkowej antybiotykoterapii empirycznej powinien się opierać na obecności czynników ryzyka infekcji patogenami lekoopornymi;
- wybór leków powinien zależeć od lokalnie izolowanych szczepów bakteryjnych, dostępności odpowiednich środków i formalnych ograniczeń;
- u chorego na szpitalne zapalenie płuc należy uwzględnić w leczeniu lekooporność flory

- bakteryjnej, niezależnie od tego, w którym momencie hospitalizacji doszło do rozwoju zakażenia;
- niewłaściwa terapia (niewrażliwość mikroorganizmu na podawany antybiotyk) jest czynnikiem ryzyka wzrostu śmiertelności i wydłużenia hospitalizacji, a nieskuteczność terapii najczęściej wiąże się z występowaniem patogenów lekoopornych;
 - przy wyborze terapii, u chorych otrzymujących wcześniej antybiotyki, należy użyć chemioterapeutyku z innej grupy, gdyż wcześniejsze leczenie zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii i może przyczyniać się do pojawienia się oporności na antybiotyki z tej samej grupy;
 - początkowa antybiotykoterapia powinna być włączona natychmiast po rozpoznaniu VAP, gdyż opóźnienie leczenia może prowadzić do wzrostu śmiertelności;
 - protokół wyboru środków powinien być dostosowany do lokalnych baz danych na temat występowania patogenów i ich oporności na antybiotyki, które powinny być regularnie uaktualniane;
 - empiryczna terapia VAP wymaga użycia antybiotyków w optymalnej dawce, w celu zapewnienia maksymalnej skuteczności; początkowa terapia u wszystkich chorych powinna być podawana dożylnie, późniejsze włączenie leczenia doustnego/enteralnego jest możliwe u wybranych pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną i z prawidłowo funkcjonującym układem pokarmowym;
 - nie ma dowodów potwierdzających skuteczność antybiotyków podawanych w nebulizacji w leczeniu VAP, można jednak rozważyć ich użycie jako wspomagającą terapię u pacjentów z infekcją lekoopornymi Gram (–) bakteriami, które nie odpowiadają na terapię układową;
 - terapia skojarzona powinna być wdrożona u chorych z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia mikroorganizmami lekoopornymi, zwiększa to szansę włączenia właściwej terapii początkowej, w porównaniu z monoterapią;
 - jeśli pacjent otrzymał właściwą terapię początkową, należy skrócić czas antybiotykoterapii z tradycyjnych 14–21 dni do 7 dni, pod warunkiem że czynnikiem etiologicznym VAP nie jest *Pseudomonas aeruginosa*, a chory wykazuje dobrą odpowiedź kliniczną z ustąpieniem klinicznych objawów infekcji;
 - do określenia odpowiedzi na terapię początkową powinno się stosować ciągłą ocenę parametrów klinicznych, modyfikację antybiotykoterapii powinny się opierać na tych informacjach w połączeniu z danymi mikrobiologicznymi;
 - poprawa kliniczna następuje zazwyczaj po 48–72h leczenia, w tym czasie terapia nie powinna być zmieniana, chyba że następuje szybkie pogorszenie się stanu pacjenta; niepowodzenie leczenia najczęściej jest diagnozowane w 3 dobie terapii;
 - u chorego z dobrą odpowiedzią na leczenie powinno się zmniejszyć zakres antybiotykoterapii zawężając leczenie, skupiając się przy tym na wynikach badań mikrobiologicznych;
 - u pacjentów bez odpowiedzi klinicznej na leczenie powinno się brać pod uwagę wystąpienie: chorób nieinfekcyjnych naśladujących zapalenie płuc, zakażenia patogenami atypowymi lub lekoopornymi, powikłań zapalenia płuc i samej terapii; odpowiednie testy diagnostyczne powinny być wykonywane w przypadku wysokiego prawdopodobieństwa wyżej wymienionych sytuacji klinicznych.

Zapobieganie

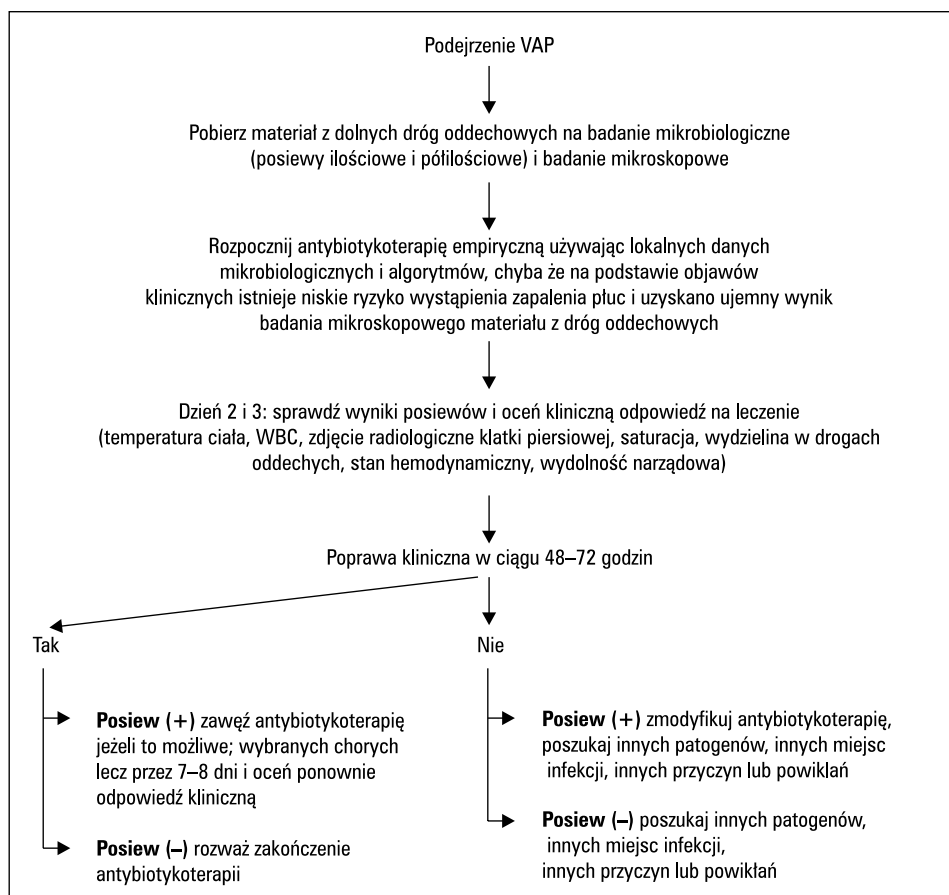
Równolegle do wypracowywania wytycznych leczenia zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną zaczęto poszukiwać strategii, które zapobiegałyby jego wystąpieniu. Oceniano skuteczność nowego sprzętu medycznego (np. pokryte srebrem rurki intubacyjne) i procedur [23, 24]. Wśród najczęściej proponowanych strategii należy wymienić: uniesienie głowy pacjenta (do 45%), ciągłe odsysanie wydzieliny z okolicy podgłośniowej (poprzez rurkę intubacyjną ze specjalnym portem), stosowanie antyseptyków, jak chlorheksydyna, do dekontaminacji jamy ustnej, modulację kolonizacji układu oddechowego i pokarmowego poprzez stosowanie probiotyków i żywienie enteralne. Pomimo zmniejszenia częstości rozpoznawania VAP metody te nie miały jednak wpływu na odległe efekty terapii (skrócenie czasu wentylacji mechanicznej i długości pobytu na OIT czy zmniejszenie śmiertelności) [23]. Prewencyjne stosowanie antybiotyków w celu selektywnej dekontaminacji nosogardła (SOD, *selective oropharyngeal decontamination*) i układu pokarmowego (SDD, *selective decontamination of the digestive tract*) jest kontrowersyjne. Wyniki wskazują, że oprócz zmniejszenia liczby rozpoznanych VAP, takie postępowanie może korzystnie wpływać na końcowy efekt leczenia, ale stwarza również ryzyko stymulowania antybiotykoopor-

ności i powstawania lekoopornych szczepów bakterii. Udowodniono skuteczność takich działań jak: codzienne przerwy w stosowaniu sedacji, stosowanie protokołów odłączenia od respiratora, jak najszybsze usunięcie rurki intubacyjnej (czynności umożliwiające podjęcie pacjentowi samodzielnego oddychania). Do zmniejszenia ryzyka wystąpienia VAP może się przyczynić stosowanie, w wybranych przypadkach, nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NIMV, *non-invasive mechanical ventilation*), która polega na wspomaganie oddechu chorego bez użycia rurki dotchawiczej. W praktyce klinicznej najczęściej prowadzi się ją poprzez wytwarzanie dodatniego ciśnienia bezpośrednio w drogach oddechowych (NIPPV, *noninvasive positive pressure ventilation*) przy użyciu specjalnych aparatów i odpowiednio szczelnych masek twarzowych lub nosowych. Publikacje wskazują, że w porównaniu z tradycyjną wentylacją mechaniczną metody nieinwazyjne obniżają ryzyko wystąpienia infekcji układu oddechowego, zmniejszają zużycie antybiotyków, skracają czas intubacji i pobytu na OIT, zmniejszają śmiertelność [25, 26].

W zapobieganiu VAP ogromne znaczenie ma także higiena — mycie rąk personelu medycznego odpowiednimi środkami oraz ścisła kontrola stosowania antybiotyków [9]. Podsumowanie strategii postępowania z chorymi, u których jest podejrzewane wystąpienie VAP przedstawiono na rycinie 1.

Zapalenie tchawicy i oskrzeli związane z wentylacją mechaniczną

Coraz częściej stwierdzanym powikłaniem respiratoroterapii jest zapalenie tchawicy i oskrzeli związane z wentylacją mechaniczną (VAT, *ventilator-associated tracheobronchitis*) [27–29]. Podobnie jak VAP, pojawia się ono zawsze w odpowiedzi na przedłużającą się intubację i wentylację mechaniczną chorego, a patogeneza tego zjawiska nie odbiega od teorii proponowanej dla zapalenia płuc [29]. Częstość występowania VAT szacuje się na 2,7–10,6% pacjentów z oddechem zastępczym, przebywających na OIT [30]. Wykazano, że VAT wiąże się z wydłużeniem pobytu pacjenta w szpi-



Rycina 1. Algorytm postępowania z pacjentem, u którego podejrzewamy wystąpienie VAP

Figure 1. The general scheme of procedure with patient with suspected appearance of VAP

talu, dłuższym okresem wspomagania oddechu, a nawet zwiększoną śmiertelnością [27, 28]. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że wystąpienie VAT może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju VAP, a właściwe leczenie VAT może stać się jednym z elementów jego zapobiegania. Uważa się, że VAT jest etapem pośrednim pomiędzy kolonizacją dolnych dróg oddechowych a zapaleniem miąższu płucnego i wywołują je takie same czynniki etiologiczne [28, 29]. Najczęściej izolowanymi patogenami z tchawicy i dużych oskrzeli są: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, MRSA, *Klebsiella pneumoniae* [27–29]. Dallas i wsp. wykazali, że tylko u 10–32% pacjentów z VAT dochodzi do progresji choroby. W tym samym badaniu autorzy wskazują, że VAT występuje istotnie rzadziej niż VAP (1,4 v. 4% chorych, a w przeliczeniu na 1000 dni wentylacji mechanicznej 3,2 v. 9,4 przypadków) [31].

Kryteria rozpoznania VAT opierają się na stwierdzonych objawach klinicznych, badaniach laboratoryjnych i mikrobiologicznych [27–29]. Do potwierdzenia VAT konieczny jest pozytywny wynik badania mikrobiologicznego wydzieliny z tchawicy. W metodzie ilościowej jest to 10^6 cfu/ml (kolonii bakteryjnych w ml), co odpowiada wzrostowi średniemu lub obfitemu w metodzie półilościowej. Badanie radiologiczne klatki piersiowej jako mało czułe i specyficzne może być trudne do interpretacji u chorych w stanie krytycznym oraz nie uwidocznić toczącego się procesu zapalnego. Może to prowadzić do rozpoznawania VAT, u chorego w początkowym okresie VAP. Do błędnego rozpoznawania zakażeń układu oddechowego może się przyczyniać zbyt częste rutynowe pobieranie materiału z drzewa oskrzelowego do badań mikrobiologicznych, podczas gdy powinno się to robić przy wystąpieniu objawów infekcji [29, 32].

Właściwa antybiotykoterapia VAT może poprawić rokowanie i efekty leczenia pacjentów z OIT poprzez skrócenie czasu wentylacji mechanicznej i pobytu na oddziale [27]. Leczenie VAT może ograniczyć stan zapalny, zanim dojdzie do uszkodzenia płuc, co przekłada się na wcześniejszą ekstubację i redukcję ryzyka wystąpienia VAP. Takie postępowanie jest wykładnią wytycznych opracowanych dla VAP, gdzie szczególny nacisk kładzie się na wczesną, właściwą i skuteczną terapię. W wielu badaniach nie odnotowano jednak różnic w śmiertelności pomiędzy grupami chorych z leczonym i nieleczonym VAT, a antybiotykoterapia nie zapobiegała rozprzestrzenieniu się infekcji na pęcherzyki płucne [29].

Podsumowanie

Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną jest jedną z najczęstszych przyczyn przedłużonej hospitalizacji i zwiększonej śmiertelności pacjentów przebywających na OIT, przyczyniając się do znacznego zwiększenia kosztów leczenia szpitalnego. Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną może pojawić się w każdym momencie trwania wentylacji mechanicznej i jest ono często wywoływane przez bakterie o dużej zjadliwości, odporne na wiele grup antybiotyków. Diagnostyka VAP opiera się na występowaniu objawów klinicznych infekcji, obrazie radiologicznym płuc i badaniach mikrobiologicznych materiału pobranego z dolnych dróg oddechowych. W leczeniu VAP szczególny nacisk kładzie się na wczesne wdrożenie terapii i jej skuteczność oraz na czynności prowadzące do zakończenia wspomagania oddechu i ekstubacji chorego. Zmniejszenie częstości występowania VAP wydaje się jednym z najważniejszych wyzwań stojących przed lekarzami intensywnej terapii w najbliższej przyszłości.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 867–903.
2. Pileggi C., Bianco A., Flotta D., Nobile C.G.A., Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit. Care* 2011; 15: R115.
3. Luna C.M., Sibila O., Agusti C., Torres A. Animal models of ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 182–188.
4. Langer M., Cigada M., Mandelli M., Mosconi P., Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med.* 1987; 13: 342–346.
5. Chastre J., Trouillet J.L., Vuagnat A. i wsp. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1165–1172.
6. Rea-Neto A., Youssef N.C., Tuche F. i wsp. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit. Care* 2008; 12: R56.
7. Alp E., Kalin G., Coskun R., Sungur M., Guven M., Doganay M. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *J. Hosp. Infect.* 2012; 8: 128–130.
8. Karaoglan H., Yalcin A.N., Cengiz M. i wsp. Cost analysis of ventilator-associated pneumonia in Turkish medical-surgical intensive care units. *Infez. Med.* 2010; 18: 248–255.
9. Wiener-Kronish J.P., Dorr H.I. Ventilator-associated pneumonia: problems with diagnosis and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22: 437–449.
10. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S. i wsp. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 1588–1593.

11. Park D.R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care* 2005; 50: 742–763.
12. Joseph N.M., Sistla S., Dutta T.K., Badhe A.S., Rasitha D., Parija S.C. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2010; 4: 218–225.
13. Zilberberg M.D., Shorr A.F. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 131–135.
14. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control.* 2008; 36: 309–332.
15. Torres A., Ewig S., Lode H., Carlet J. European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 9–29.
16. Johanson W.G. Jr, Pierce A.K., Sanford J.P., Thomas G.D. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 701–706.
17. Wunderink R.G., Woldenberg L.S., Zeiss J., Day C.M., Ciemins J., Lacher D.A. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458–463.
18. Estella A., Alvarez-Lerma F. Should the diagnosis of ventilator associated pneumonia be improved? *Med. Intensiva* 2011; 35: 578–582.
19. Kowalczyk W., Rybicki Z., Tomaszewski D., Truszczyński A., Guzek A. The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2011; 43: 74–79.
20. Fagon J.Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care* 2011; 15: 130–132.
21. Palazzo S.J., Simpson T., Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011; 40: 293–298.
22. American Thoracic Society: Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 388–416.
23. Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8: 791–800.
24. Bonten M.J. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 115–121.
25. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. i wsp. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361–2367.
26. Burns K.E., Adhikari N.K., Meade M.O. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can. J. Anaesth.* 2006; 53: 305–315.
27. Craven D.E. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? *Crit. Care* 2008; 12: 157–158.
28. Wunderink R.G. Ventilator-associated tracheobronchitis: public-reporting scam or important clinical infection? *Chest* 2011; 139: 485–488.
29. Craven D.E., Hjalmarson K.I. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 59–66.
30. Nseir S., Di Pompeo C., Pronnier P. i wsp. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1483–1489.
31. Dallas J., Skrupky L., Abebe N., Boyle W.A. 3rd, Kollef M.H. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011; 139: 513–518.
32. Pirracchio R., Mateo J., Raskine L. i wsp. Can bacteriological upper airway samples obtained at intensive care unit admission guide empiric antibiotherapy for ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2559–2563.