

Ventilátorové pneumónie

Matúš Pauliny

Úvod

Ventilátorové pneumónie sú jednou z najzávažnejších a najčastejších komplikácií menežmentu kriticky chorého pacienta na pracoviskách intenzívnej medicíny. Zásadným spôsobom negatívne ovplyvňujú prognózu pacienta a zvyšujú personálnu i ekonomickú náročnosť starostlivosti v intenzívnej medicíne. Komplexné riešenie tohto problému vyžaduje multidisciplinárny prístup a spoluprácu klinických i laboratórnych zložiek medicínskej starostlivosti.

Definícia

Ventilátorová pneumónia (ang. Ventilator Associated Pneumonia, VAP) je pneumónia, ktorá vznikne v rozmedzí 48 - 72 hodín po tracheálnej intubácii alebo neskôr a je charakterizovaná:

- novými infiltrátmi na RTG pľúc resp. ich progresiou
- aspoň dvoma ďalšími klinickými známami: leukocytózou/leukopéniou, febrilitami, prítomnosťou purulentného spúta

VAP tvorí asi polovicu zo všetkých nozokomiálnych pneumónii spojených s hospitalizáciou (Hospital Acquired Pneumonia, HAP).

Ako včasnú VAP (early onset VAP) definujeme pneumóniu, ktorá vznikla do 4.dňa (vrátane) od intubácie, ako neskorú VAP (late onset VAP) pneumóniu vzniknutú neskôr. Obe sa odlišujú patogenetickým mechanizmom vzniku i typickými druhmi patogénov.

Incidenca, mortalita

Určiť presnú incidenciu ventilátorových pneumónii nie je jednoduché. Doteraz totiž neexistuje „zlatý štandard“ diagnostických kritérií, ktorý by umožnil jednoznačné porovnávacie štúdie v incidencii, mortalite ale ani efektivite jednotlivých liečebných postupov a úspešnosti jednotlivých pracovísk resp. zdravotníckych zariadení. Klinické známky vyplývajúce z definície sú totiž výrazne ovplyvňované základným (kritickým) ochorením pacienta, diagnostika je dopĺňovaná problematicky interpretovateľnými zápalovými laboratórnymi parametrami a nejednotná je i mikrobiologická diagnostika zapríčiňujúcich patogénov. Do hry vstupuje i posudzovanie štatistiky VAP ako meradla kvality pracoviska, čo spolu s finančnými postihmi (napr. v USA) spôsobuje umelé stláčanie incidencie do extrémne nízkych čísel.

VAP je štatisticky najčastejšia nozokomiálna infekcia u ventilovaných pacientov a druhá najčastejšia u pacientov na pracoviskách intenzívnej medicíny. V závislosti od použitých diagnostických kritérií a skórovacích systémov dosahuje frekvenciu ca 1.2 až 8.5 na 1000 ventilátorových dní, pričom celková incidencia je udávaná v rozmedzí 9 – 27% ventilovaných pacientov.

Najvyššie riziko vzniku VAP je počas prvých piatich dní od intubácie (stred rozvoja VAP je 3,3 dňa), medzi faktory výrazne zvyšujúce riziko patria:

- podskupiny pacientov v oboroch neurochirurgia, kardiochirurgia, traumatológia
- pacienti s predpokladanou kolonizáciou
- s chronickým ochorením pľúc
- s predošlou ATB liečbou (posledných 90 dní)
- s ARDS
- s predošlou hospitalizáciou (posledných 90 dní)
- s anamnézou inštitucionálnej starostlivosti (ústavy sociálnej starostlivosti, domáca ošetrovateľská starostlivosť)

Mortalita, pôvodne udávaná vďaka rôznorodosti základného ochorenia v značnom rozsahu – 33 - 50 %, klesá v súčasnosti vďaka zavádzaniu rôznych preventívnych opatrení na 5 - 13 %. Okrem významného zvýšenia mortality a morbidity ventilátorové pneumónie výrazne predlžujú aj dobu napojenia pacienta na umelú pľúcnu ventiláciu, pobytu na pracovisku intenzívnej medicíny i celkovú hospitalizáciu v nemocnici. Tento fakt súvisí s podstatným navýšením nákladov na zdravotnícku starostlivosť, preto je potrebné potenciálne náklady na znižovanie incidencie VAP vidieť komplexne na váhach cost – benefit.

Patogenéza ventilátorovej pneumónie

Patogenéza vzniku ventilátorovej pneumónie je multifaktoriálna. Zahŕňa v sebe problém rizika abnormálnej kolonizácie orofaryngu a dýchacieho systému, insuficienciu prirodzených bariér infekcie, imunokompromitáciu kriticky chorého pacienta, virulenciu bakteriálnych kmeňov a s tým súvisiace problémy tvoriace prepletený komplex vzťahov. Pritom mechanizmus vzniku ako i typické patogény zapríčínujúce včasnú a neskorú VAP sú do istej miery odlišné.

Včasná VAP má v drvivej väčšine prípadov svoj počiatok v inokulácii infekcie pred intubáciou resp. počas intubácie. Typické rizikové faktory sú preto:

- opakované pokusy o intubáciu
- intubácia v teréne (urgentný príjem, bežná izba nemocnice) v sťažených podmienkach
- stav po kardiopulmonálnej resuscitácii
- predchádzajúce bezvedomie
- známa aspirácia do dýchacích ciest

Neskorá VAP vzniká po 4. dni od intubácie, typicky u pacienta na pracovisku intenzívnej medicíny, ktorý je v hlbokoj analgosedácii, so zavedenou endotracheálnou kanylou a napojený na umelú pľúcnu ventiláciu. Najčastejším patogenetickým mechanizmom vzniku neskorej VAP je gastro-oro-faryngeálna cesta. Na zanesení patogénov do dýchacích ciest sa podieľajú tieto faktory:

- zdrojový patologický materiál v okolitých anatomických štruktúrach
- zuboradie, nasofarynx, sínusy (bakteriálne plaky – obmedzenie prehĺtania, pohybu jazyka, tvorby slín, vysychanie sliznice)
- žalúdočný obsah (antiulcerózna profylaxia – bez kyseliny, sladká enterálna výživa)
- (mikro) regurgitácia
- poloha na chrbte
- zvýšené gastrické reziduum
- zavedená gastrická sonda a hlboká sedácia – oslabenie funkcie dolného ezofageálneho zvierča
- hromadenie kolonizovaného sekrétu v orofaryngu, jeho stekanie do hypofaryngu
- endotracheálna kanyla v dýchacích cestách
- stekanie kolonizovaného sekrétu okolo kanyly cez hlasivky do nadbalónikového priestoru ...
- ... + mikroaspirácie okolo balónika do trachey (nesprávny tlak v balóniku, pohyby kanyly pri polohovaní)
- priama inokulácia patogénov vnútram kanyly (nesterilné odsávanie z dýchacích ciest, kolonizovaný biofilm na stene kanyly)
- porucha normálneho mukociliárneho transportu
- nedostatočné zvlhčenie plynnej zmesi
- dehydratácia pacienta

Okrem tohto „vertikálneho“ alebo „endogénneho“ mechanizmu kolonizácie dýchacích ciest dochádza aj k „horizontálnemu“ resp. „exogénnemu“ zaneseniu infekcie. Znamená to prenos z okolitého prostredia, kontaminovaného nábytku, monitorov, výpočtovej techniky a nástrojov pracoviska, ale aj od iných pacientov – predovšetkým na rukách ošetrojúceho personálu.

Ďalším faktorom prispievajúcim k vzniku ventilátorovej pneumónie sú okrem oslabenia a vyradenia prirodzených spôsobov ochrany dýchacích ciest i imunitné poruchy v priebehu kritického ochorenia. V imunitnom profile typicky nachádzame zníženú fagocytárnu aktivitu leukocytov, dysfunkciu T buniek, deaktiváciu monocytov a dysfunkciu neutrofilov.

Kauzativným patogenetickým faktorom je samozrejme bakteriálna kolonizácia, vyvolávajúca zápal. V súvislosti s patofyziologickými mechanizmami vzniku i dĺžkou trvania umelej pľúcnej ventilácie je typické spektrum vyvolávajúcich baktérii ich virulencia a citlivosť na antibiotickú liečbu rozdielna pri skoršej a neskoršej VAP. Včasnú VAP zapríčiňujú typicky komunitné kmene, dobre citlivé na antibiotickú liečbu. Neskorá VAP je väčšinou spôsobená nemocničnými kmeňmi s rozvinutou rezistenciou na viaceré druhy antibiotík (multi-drug resistance antibiotics, MDR ATB) alebo extrémnou antibiotickou rezistenciou (extremely drug resistant pathogens, XDR). Výrazný vzostup incidencie MDR a XDR kmeňov je spojený predovšetkým s neadekvátnou antibiotickou liečbou. Tá je definovaná ako antibiotický režim, ktorý je in vitro voči izolovaným mikroorganizmom neefektívny. Typické kmene baktérii pri VAP sú v tabuľke č. 1. Je nutné poznamenať, že v súčasnej situácii častého kontaktu pacienta so zdravotníckym systémom v rozvinutých krajinách, nie je možné striktné rozdelenie typických patogénov skorých a neskorých VAP.

Tabuľka 1. Typické kmene baktérii pri VAP

Včasná VAP	Neskorá VAP
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (species)	Staph. aureus meticilín rezist. (MRSA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Staph. aureus vancocin rezist. (VRSA)
Staph. aureus meticilín senzitívny	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> MDR
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter species</i> MDR
enterobaktery	

Vysoké riziko kolonizácie rezistentnými kmeňmi a ich nález už vo včasných mikrobiologických odberoch očakávame u pacientov s predošlou hospitalizáciou – predovšetkým na intenzivistických pracoviskách, pacientov s onkologickým ochorením po rádioterapii a chemoterapii, u dialyzovaných pacientov a podobne. VAP je často spôsobená viacerými patogénmi, ich prevalencia závisí od rozšírenia na konkrétnom pracovisku a konkrétnej inštitúcii, čo treba brať do úvahy pri plánovaní empirickej liečby. Virálna a fungálna etiológia je pomerne zriedkavá, vyskytuje sa predovšetkým u imunokompromitovaných pacientov.

Diagnostika

Ako už bolo spomenuté, univerzálne akceptovaný zlatý štandard v diagnostike VAP neexistuje. Stále používané klasické klinické kritéria sú známe už vyše 40 rokov. Zahŕňajú:

1. nový infiltrát na RTG snímke pľúc alebo progresia pôvodných
2. aspoň dve ďalšie klinické známky:
 - $TT > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - počet leukocytov > 12.000 alebo < 4000
 - purulentné spútum

Tieto kritéria majú síce vysokú senzitivitu, ale nízku špecificitu. U kriticky chorého pacienta existuje totiž množstvo neinfekčných dôvodov na vznik nových infiltrátov na RTG, zvýšenie teploty alebo zmenu počtu leukocytov (aspirácia, opuch a kontúzie pľúc, krvácanie, poranenia). Takýto prístup vedie potom k zbytočnej antibiotickej liečbe s rizikom vzniku nových rezistencií. O niečo špecifickejšim je výpočet skóre, berúceho do úvahy klinické, fyziologické, mikrobiologické a rádiografické parametre (Clinical pulmonary infection score, CPIS), ktoré dosahuje senzitivitu a špecificitu zhruba 65 a 64% a má význam pri riadení antibiotickej liečby, ak porovnáваме dynamiku vývoja u konkrétneho pacienta (tabuľka č. 2).

Tabuľka 2. CPIS

Parameter	Výsledok	skóre
teplota (°C)	36,5 - 38,4 °C	0
	38,5 - 38,9 °C	1
	< 36 alebo > 39 °C	2
leukocyty (buniek/mm ³)	4000 - 11000	0
	< 4000 alebo > 11000	1
	> 500 nesegmentovaných	2
tracheálny sekrét (subj)	žiaden	0
	slabo resp. nezápalový	1
	zápalový	2
RTG nález (vylúčená kongescia a ARDS)	bez infiltrátu	0
	difúzny infiltrát	1
	lokalizovaný infiltrát	2
výsledok kultivácii	žiadny rast	0
	závažný rast	1
	závažný rast a známy patogén	2
oxygenácia (PaO ₂ /FiO ₂)	> 240 alebo ARDS	0
	< 240 bez ARDS	2

Skóre 0 – 12, > 6 signalizuje VAP s dobrou predikciou.

Súčasťou CPIS, ale i každej inej diagnostiky je mikrobiologická diagnostika. Odber mikrobiologických vzoriek, metodika a rýchlosť ich vyšetrenia ako i interpretácia je kľúčovou súčasťou diagnostiky VAP. Z možností odberu vzoriek na vyšetrenie prichádza do úvahy:

- 1) endotracheálny aspirát
 - a) najjednoduchšia metóda, bez prítomnosti lekára
- 2) bronchoalveolárna laváž (BAL)
 - a) vyžaduje použitie bronchoskopu a prítomnosť lekára
- 3) mini BAL
 - a) BAL „na slepo“ bez použitia bronchoskopu
- 4) Protected specimen brush (PSB)
 - a) cez pracovný kanál bronchoskopu sa zavedená kefka otrie o stenu bronchu

Napriek starším štúdiám dokazujú súčasné klinické práce i meta-analýzy, že pre použitie antibiotík i klinický výsledok liečby sú tieto metódy bez výrazného rozdielu.

Kľúčové je vyšetrenie mikrobiologických vzoriek. V optimálnom prípade je vzorka spracovaná „priamo v budove“ a bez oneskorenia. Prvotné mikrobiologické vyšetrenie dokáže podať do niekoľko hodín informáciu o prítomnosti baktérii (Gram pozitívne, Gram negatívne) i o tom, či ide o zápal (charakterizované ako >25 neutrofilov na zorné pole a < 10 epitelových buniek na zorné pole). Táto informácia umožní v priebehu 2 – 3 hodín nasadenie adekvátnej empiric-

kej liečby, ktorá môže byť po poskytnutí definitívnych výsledkov identifikácie a citlivosti (až 48 - 96 hodín !!!) deeskalovaná. Interpretácia zahŕňa rozdiel medzi kolonizáciou (menej ako 10^5 mikroorganizmov na zorné pole) a infekciou (viac ako 10^5) a prítomnosť neutrofilov. Štandardom liečby kriticky chorého by však malo byť vykonávanie pravidelného mikrobiologického skríningu u všetkých pacientov na umelej pľúcnej ventilácii (napr. odbery 2 – 3 krát týždenne). Väčšinou tento postup umožní, že pri rozvoji klinických známkov VAP máme už k dispozícii (aspoň predbežné) výsledky kultivácie a citlivosti, čo nám dovoľí adekvátne antibioticky zasiahnuť okamžite.

Nové molekulárne techniky umožňujúce diagnostiku v časovom rozmedzí 1 - 6 hodín (PCR, hmotnostná spektrofotometria) sú v našej bežnej klinickej praxi zatiaľ rutinne nedostupné.

Liečba

Pri voľbe antibiotickej liečby je výhodné rešpektovať rozdiely medzi včasnou a neskorou VAP – samozrejme pri zvážení všetkých existujúcich faktorov u konkrétneho pacienta. Empirická liečba pri včasnej pneumónii kde predpokladáme infekciu komunitnými kmeňmi, znamená použitie antibiotík s obmedzeným spektrom. Pokiaľ však predpokladáme infekciu nemocničnými kmeňmi, je potrebné použiť širokospektrálnu liečbu. Nato aby bola efektívna, musíme, optimálne v spolupráci s nemocničným odborníkom (klinickým mikrobiológom, infektológom), podľa výskytu mikroorganizmov a zmien ich citlivosti pravidelne aktualizovať schémy použitia antibiotík – pre každé pracovisko zvlášť. Akákoľvek empirická širokospektrálna liečba vyžaduje po získaní definitívnych výsledkov vyšetrení potenciálnu deeskaláciu, aby sa tak predišlo zvyšovaniu antibiotickej rezistencie (tabuľka č. 3).

Nesmieme zabudnúť, že neskoré nasadenie antibiotickej liečby u pacientov s VAP, ale i s inými závažnými infekčnými stavmi, predstavuje nezávislý faktor zvyšovania ich mortality.

Optimálne dávkovanie je nutné upraviť s ohľadom na hepatálnu a renálnu funkciu. Je potrebné pravidelné meranie hladiny aminoglykozidov. Odporúčané dávky sú pre i.v. infúziu. Bežné trvanie liečby 8 dní, pri MDR 14 dní.

Preventívne opatrenia

Používaním preventívnych opatrení v spojení s efektívnou antimikrobiálnou liečbou sa v posledných rokoch darí znižovať mortalitu pacientov s VAP. Z rôznych prác vyplýva, že v posudzovaní jednotlivých opatrení samostatne máme k dispozícii kontradiktívne výsledky. Úspech prevencie teda zrejme záleží na režime u ventilovaného pacienta, ktorý rešpektuje známe riziká a patogenézu VAP. Podľa povahy jednotlivých intervencií ich môžeme rozdeliť do troch skupín (tabuľka č.4).

Záver

Ventilátorová pneumónia je u kriticky chorých pacientov častým problémom, zvyšujúcim mortalitu, morbiditu i náklady na liečbu. Problémom ostávajú nejasné diagnostické kritéria, i keď najšpecifickejšou metódou je zrejme použitie skórovacích systémom zahŕňajúcich klinické, rádiologické a mikrobiologické nálezy. Nasadenie empirickej liečby ATB v adekvátnom čase, dávkovaní a zložení zásadne ovplyvňuje klinický vývoj i prežívanie pacienta. Neoddeliteľnou súčasťou riešenia problému je prijímanie balíčkov opatrení s potenciálom znížiť incidenciu VAP.

Literatúra

1. Kalanuria AA et al.: Ventilator-associated pneumonia in the ICU CritCare 2014;18:208.
2. Guillet CV et al: Update on ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Crit Care 2015;21:430.
3. Miletto C et al: Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. Respir Care 2013;58:990.

Tabuľka 3. Porovnanie odporúčenej iniciálnej empirickej liečby VAP podľa času začiatku

Včasná VAP	Neskorá VAP
II. alebo III. generácia cefalosporínov ceftriaxon 2 g denne cefuroxim 1,5g á 8 h cefotaxim 2 g á 8 h	cefalosporín cefepim 2 g á 8 h ceftazidim 2 g á 8 h
<i>alebo</i>	<i>alebo</i>
fluorochinolóny levofloxacin 750 mg denne moxifloxacin 400 mg denne	karbapenem imipenem+cilastin 1 g á 8 h meronem 1 g á 8 h
<i>alebo</i>	<i>alebo</i>
aminopenicilin + inhibítor beta- laktamázy ampicilin+sulbaktam 3 g á 8 h	beta-laktám/beta-laktamáza inhibítor piperacilin + tazobaktm 4,5 g á 8 h
<i>alebo</i>	plus
ertapenem 1 g denne	aminoglykozid amikacin 20 mg/kg/d gentamycin 7 mg/kg/d tobramycin 7 mg/kg/d
	<i>alebo</i>
	fluorochinolon - pseudomonády ciprofloxacín 400 mg á 8 h levofloxacin 750 mg denne
	plus
	krytie MRSA vancomycin 15 mg/kg á 12 h linezolid 600 mg á 12 h

Tabuľka 4. Intervencie v prevencii VAP podľa povahy

Patogenéza	Mikrobiológia	ATB liečba
včasné ukončenie invazívnych procedúr a vstupov	mikrobiologický dohľad pracoviska	včas
neraintubovať	umývanie rúk personálu	dostatočná dávka
denné posudzovanie sedácie včasné odpájanie od UVP včasná tracheostómia	mikrobiologické sledovanie pacienta - pravidelne	myslieť na prienik ATB
semirecumbentná poloha	vzdelávacie programy pre personál	schémy ATB liečby
kanyly so subglotickým odsávaním	logistika odberu a transportu vzoriek	pravidelné prehodnotenie, ukončenie liečby
GS cez ústa resp. jejunálna s.		
orálna hygiena (chlorhexidín)		
sledovať tlak v balóniku (20 cmH ₂ O)		
probiotiká profylakticky		