

Respiratorne infekcije u strojno ventiliranih bolesnika

Respiratory infections in mechanically ventilated patients

Sunčica KRAUZ¹⁾
Dinko PAULIĆ²⁾
Dubravka IVIĆ^{1, 3)}

¹⁾ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

²⁾ Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Osijek

³⁾ Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

Izvorni znanstveni rad

Cilj istraživanja: Utvrditi učestalost respiratornih infekcija strojno ventiliranih bolesnika, rizične čimbenike odgovorne za nastanak tih infekcija, udio VAP-a i VAT-a u ukupnom broju infekcija te trajanje i ishod liječenja bolesnika.

Ustroj studije: Retrospektivna studija.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 106 strojno ventiliranih bolesnika liječenih u JIL-u Klinike za anesteziologiju od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2016. kod kojih se tijekom liječenja komplicirao pojavom respiratorne infekcije. Podatci su prikupljeni iz medicinskih zapisa i statistički obrađeni pomoću programa MedCalc.

Rezultati istraživanja: Učestalost respiratorne infekcije iznosi 8,5 na 1000 BD-a i 20,1 na 1000 respiratorskih dana. Većini bolesnika (50 %) indikacija za mehaničku ventilaciju bio je poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS), 96% primalo je antimikrobnu terapiju prije nastanka respiratorne infekcije, a svi su bili na invazivnoj strojnoj potpori. Od ukupnog broja respiratornih infekcija, 74 % bolesnika imalo je VAT, a 26 % VAP. Uzročnik infekcija u 72 % slučajeva bio je *Acinetobacter baumannii*. Nije bilo značajne razlike između VAT-a i VAP-a u odnosu na SAPS II i SOFA skor, vrijeme nastupa infekcije, trajanje terapije i mehaničke ventilacije, duljine boravka u JIL-u i ishodu liječenja.

Zaključak: Pojavi respiratornih infekcija sklone su bolesnici s primarnim poremećajem svijesti i dugotrajno ovisni o respiratoru. Narušenost općeg stanja pridonosi nastanku infekcijskih komplikacija bolesnika, a antimikrobna terapija pogoduje selekciji i širenju rezistentnih uzročnika. Nesrazmjer u pojavnosti VAT-a i VAP-a posljedica je teškoća u dijagnostici tih stanja, izuzme li se radiološki nalaz, infekcije se ne razlikuju po utjecaju na tijek i ishod liječenja bolesnika.

Ključne riječi

strojna ventilacija
respiratorne infekcije
upala pluća povezana s mehaničkom ventilacijom (VAP)
traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (VAT)
rizični čimbenici

Key words

mechanical ventilation
respiratory infections
ventilator-associated pneumonia (VAP)
ventilator-associated tracheobronchitis (VAT)
risk factors

Primljeno: 2017–10–01

Received: 2017–10–01

Prihvaćeno: 2017–11–01

Accepted: 2017–11–01

Original scientific paper

Objectives: The aim of this study was to determine the incidence of respiratory infections in mechanically ventilated patients, risk factors responsible for the occurrence of these infections, proportion of ventilator-associated tracheitis (VAT) and ventilator-associated pneumonia (VAP) in the total number of infections and the duration and outcome of patient treatment.

Study design: Retrospective study.

Participants and methods: The study included 106 mechanically ventilated patients treated in the ICU Clinic for Anaesthesiology from 1st January 2014 to 31st December 2016 in whom the treatment course was complicated by the onset of respiratory infection. The data were collected from medical records and statistically processed using MedCalc.

Results: The incidence of respiratory infections was 8.5 per 1000 patient days and 20.1 per 1000 respirator days. Most patients (50 %) had a central nervous system (CNS) disorder at admission, 96 % prior antimicrobial therapy and all had invasive machine support. Of the total number of respiratory infections, 74% of patients had VAT and 26 % VAP. The cause of infection in 72 % of cases was *Acinetobacter baumannii*. There was no significant difference between VAT and VAP compared to SAPS II and SOFA scores, time of onset of infection, duration of therapy and mechanical ventilation, length of stay in the ICU and the outcome of the treatment.

Conclusion: The occurrence of respiratory infections is common in patients with a primary disturbance of consciousness and long-term respiratory dependence. General state of impaired health contributes to the emergence of infec-

tious complications in patients, and antimicrobial therapy favours the selection and dissemination of resistant agents. The disparity in the occurrence of VAT and VAP is a consequence of

difficulties in diagnosing these conditions, and if radiological findings are excluded, infections are not different in terms of the course and outcome of the treatment.

Uvod

Respiratorne infekcije koje nastaju kod strojno ventiliranih bolesnika uključuju infekcije donjeg respiratornog sustava, tzv. *ventilatory-associated pneumonia* (VAP) i *ventilatory-associated tracheobronchitis* (VAT) [1]. Te infekcijske komplikacije dodatno pogoršavaju tijekom liječenja kritičnih bolesnika pridonoseći produljenoj mehaničkoj ventilaciji (MV) i duljem zadržavanju tih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Rano prepoznavanje i primjena odgovarajuće antimikrobne terapije mogu povoljno utjecati na ishod liječenja kritično oboljelih te pridonijeti smanjenju ukupnih troškova liječenja [2]. Procjenjuje se da se VAP pojavljuje od 9 do 27 % svih bolesnika na MV, pri čemu je najveći rizik pojave tijekom rane hospitalizacije, dok se VAT javlja u 1,4 do 19 % kritičnih bolesnika koji zahtijevaju invazivnu MV [3]. Neki autori smatraju da je VAT prijelazno stanje između kolonizacije donjeg respiratornog sustava i nastanka VAP-a [4]. U metaanalizi utjecaja antimikrobne terapije kod bolesnika s VAT-om, Craven DE. i suradnici utvrdili su da od 10 do 30 % bolesnika s VAT-om napreduje u VAP, što rezultira povećanim morbiditetom, ali ne i smrtnošću [5].

Prisutnost je endotrahealnog tubusa (ET) kod strojno ventiliranih bolesnika vrlo bitan čimbenik za razvoj respiratorne infekcije. Umjetni dišni put slabi i onemogućuje prirodne obrambene mehanizme (koči refleks kašlja, mehanički oštećuje sluznicu traheje, smanjuje cilijarno čišćenje sluznice) i time omogućuje nakupljanje kontaminiranog orofaringealnog sekreta oko kafa (manžete) ET-a [6]. Zagađeni orofaringealni sekret, prateći hidrostatski tlak, biva aspiriran u donje dišne puteve, što je najčešći put nastanka respiratorne infekcije [7]. Dodatno, biofilm koji se razvija oko ET-a predstavlja stalan izvor bakterija. Bakterije se oslobađaju iz biofilma aerosolom tijekom MV-e ili puknućem biofilma prilikom čišćenja dišnih puteva (aspiracija sekreta) [8]. Dode li do zamjene normalne bakterijske flore virulentnijim mikroorganizmima, izvori patogenih uzročnika mogu biti okolne anatomske strukture, poput želuca, sinusa i nazofarinksa [3]. Manje su uobičajeni putevi nastanka infekcije inhalacijom bakterija preko kontaminirane medicinske opreme ili njihovo hematogeno širenje u pluća [9]. Životno ugrožavajuća osnovna bolest, komorbiditet i pothranjenost dodatno pogoduju razvoju infekcija kod strojno ventiliranih kritičnih bolesnika [6]. Također je utvrđeno da rana traheotomija nema utjecaja na pojavnost VAP-a [10].

Glavni problem u liječenju i dijagnozi tih respiratornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika predstavlja nedostatak točnog i objektivnog dijagnostičkog testa, što

rezultira različitim definicijama i epidemiološkim podacima [11].

Kriteriji definicije pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi kod strojno ventiliranih bolesnika prema *Center for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network* (CDC/NHSN) zahtijevaju za potvrdu dijagnoze VAP-a kod odraslih bolesnika koji su strojno ventilirani dulje od 48 sati da zadovolje jedan radiološki i jedan sistemski te jedan ili dva plućna kriterija kod klinički definirane pneumonije (PNU1) te dodatno laboratorijski nalaz kod pneumonije sa specifičnim mikrobiološkim nalazom (PNU2). Radiološki kriterij uključuje nov i progresivni plućni infiltrat, konsolidaciju ili kavitaciju. Sistemski kriterij uključuje povišenu temperaturu višu od 38 °C ili manju od 36 °C, leukocitozu ili leukopeniju te promijenjen mentalni status bez drugog uzroka kod osoba starijih od 70 godina. Jedan ili dva plućna kriterija, uključuju novi nastanak ili promjenu karakteristika sputuma ili povećano stvaranje respiratornog sekreta ili češću potrebu za sukcijom sekreta, novi nastanak ili pogoršanje, kašlja ili dispneje ili tahipneje, auskultacijski nalaz hropčića ili bronhalnih zvukova te pogoršanje izmjene respiratornih plinova. Laboratorijski kriteriji uključuju pozitivnu hemokulturu uz isključenje drugog izvora infekcije, pozitivnu kulturu pleuralnog izljeva, pozitivnu kvantitativno obrađenu kulturu minimalno kontaminiranog uzorka iz donjeg dišnog sustava, >5 % polimorfonukleara (PMN) s intracelularnim bakterijama u Gram preparatu uzorka bronhoalveolarnog lavata i pozitivan histopatološki nalaz. Za razliku od VAP-a, dijagnoza VAT-a temelji se na prisutnosti povišene temperature i lokalnim znakovima infekcije bez pozitivnog radiološkog nalaza, a od mikrobioloških uzoraka ne uključuje hemokulturu, analizu bioptata pluća i pleuralnog punktata [12]. Vjerojatnost dijagnoze VAP-a ne povećava se niti jednim specifičnim radiološkim znakom jer bolesnici na MV-u mogu imati druge moguće uzroke abnormalnosti rendgenske snimke pluća, a pouzdanost tumačenja snimke je niska [13]. Zbog spomenutih ograničenja postoje znatna dijagnostička preklapanja među bolesnicima s VAT-om i VAP-om [14]. S ciljem poboljšanja dijagnoze VAP-a uveden je novi CDC koncept, tzv. VAE (engl. *ventilator associated events*) koji ne zahtijeva rendgensku snimku pluća, ali je upitna njegova korist jer obuhvaća bolesnike s pogoršanjem dišne funkcije bilo kojeg uzroka [15].

Metode i rezultati

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija. Ciljevi su ovoga istraživanja utvrditi učestalost respira-

tornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), rizične čimbenike odgovorne za nastanak tih infekcija, udio VAP-a i VAT-a u ukupnom broju dokumentiranih respiratornih infekcija, prikazati zastupljenost uzročnika VAP-a i VAT-a s osvrtom na rezistentne bolničke mikroorganizme, te utvrditi u kojoj mjeri pojava respiratorne infekcije tijekom strojne ventilacije utječe na trajanje i ishod liječenja.

Ispitanici su odrasli bolesnici liječeni u JIL-u KBC-a Osijek koji su zbog poremećaja dišne funkcije zahtijevali strojnu potporu disanja i kod kojih se tijekom liječenja komplicirao razvojem ventilacijske pneumonije ili traheo-bronhitisa. Kriterij je uključivanja respiratorna infekcija nastala nakon 48 ili više sati trajanja strojne potpore prema kriterijima CDC/NHSN. Nisu uključeni bolesnici kod kojih je infekcija nastala i utvrđena prije dolaska ili u trenutku prijema u JIL. Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola. Za svrhu ove studije uzimana je u obzir samo prva epizoda respiratorne infekcije (VAT-a i VAP-a). Postavljanje dijagnoze VAT-a ili VAP-a bilo je u nadležnosti intenzivista koji su u vrijeme nastanka infekcije skrbbili o kritičnim bolesnicima. Bolesnici su razvrstani u skupine prema godinama praćenja, u odnosu na dob, spol, prema indikaciji za prijem u JIL, vrsti i trajanju strojne potpore, vrsti i uzročniku respiratorne infekcije. Analizirani su čimbenici koji doprinose češćoj pojavi respiratornih infekcija kod bolesnika na strojnoj potpori s posebnim osvrtom na čimbenike povezane s postupcima intenzivnog liječenja (način i trajanje strojne potpore, vrsta invazivnog dišnog puta, ranija antimikrobna terapija, imunosupresivna terapija) i čimbenike na strani bolesnika (šećerna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), maligna bolest, alkoholizam, renalno zatajenje, kronično srčano zatajenje). Podaci o izoliranim vrstama rezistentnih mikroorganizama dobiveni su iz hemokultura, trahealnih (TA) i bronhalnih aspirata (BA). Uspoređeni su prema kliničkim obilježjima ispitanici s VAT-om i VAP-om s osvrtom na vrijeme nastupa infekcije, vrijeme provedeno na respiratoru prije nastanka infekcije, trajanje antimikrobne terapije, vrijeme boravka u JIL-u, vrijed-

nosti tzv. *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) *Score* i tzv. *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) te prema ishodu. Kako bi razlučili kolonizaciju od respiratorne infekcije kao značajan nalaz uziman je broj kolonija 10^6 u TA. Ovaj laboratorijski dijagnostički kriterij nije dio CDC/NHSN kriterija, ali brojne studije ukazuju na značajnost te razine kvantitativnog nalaza [1, 16]. Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između tri i više nezavisnih skupina testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha}=0,05$.

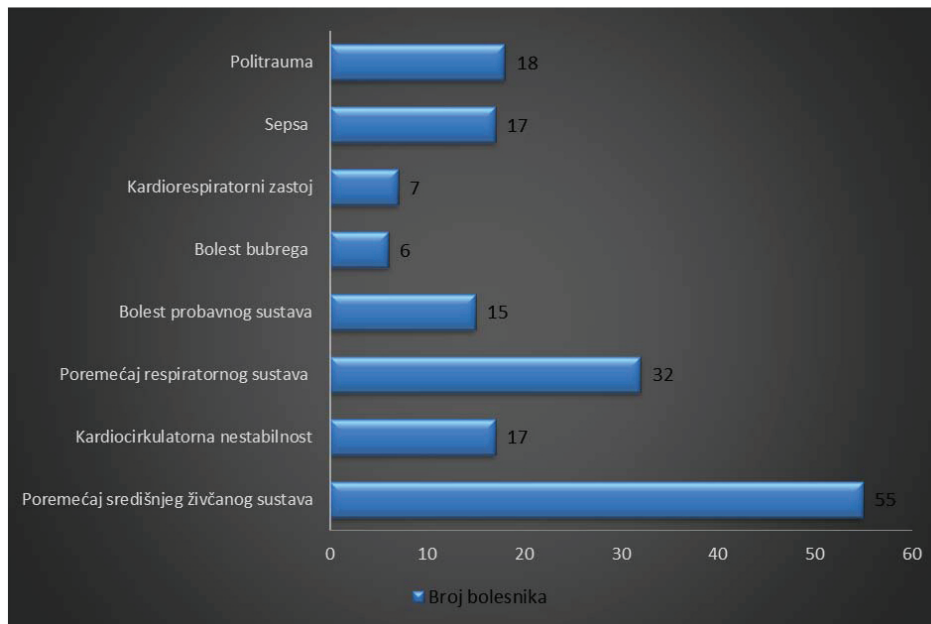
Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

Istraživanje je provedeno na 106 ispitanika, od kojih je 64 (60,4 %) muškaraca i 42 (39,6 %) žene. Medijan dobi ispitanika je 66 godina (interkvartilnog raspona 54 do 75 godina). U trogodišnjem razdoblju (od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek liječeno je ukupno 2617 bolesnika, ostvareno 12444 bolesničkih dana (BD) i 5280 ventilatorskih (respiratorskih) dana (RD). Udio bolesnika s respiratornom infekcijom iznosi 4 %, sa stopom infekcije od 8,5 na 1000 BD-a i 20 na 1000 RD. Najveći je broj bolesnika s respiratornom infekcijom uočen 2014. godine, kada je od ukupnog broja liječenih, njih 5 % razvilo infekciju (Tablica 1.).

Tablica 1. Broj bolesnika liječenih u JIL-u i učestalost respiratornih infekcija izražena udjelom i stopama po godinama

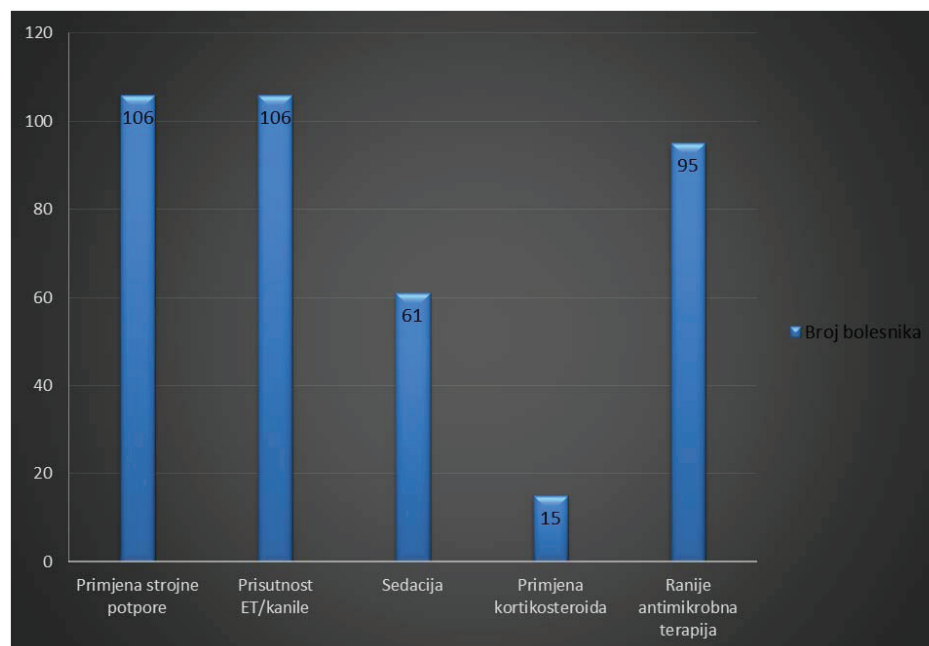
Table 1. Distribution of patients treated in ICU and frequency of respiratory infections expressed in percentages and rates per year

	Godina praćenja			Ukupno
	2014.	2015.	2016.	
Ukupan broj liječenih u JIL-u	972	894	752	2618
Broj bolesničkih dana	4624	4304	3517	12445
Broj respirator dana	1759	1745	1776	5280
Ukupan broj respiratornih infekcija	49 (46)	34 (32)	23 (22)	106
Udio bolesnika s respiratornom infekcijom u ukupnom broju liječenih	5,0 %	3,8 %	3,1 %	4,0 %
Stopa infekcija (na 1000 bolesničkih dana)	10,6	7,9	6,5	8,5
Stopa infekcija (na 1000 respiratorskih dana)	27,9	19,5	13,0	20,1



Slika 1. Indikacije za prijem u JIL

Figure 1. Indications for admission to ICU



Slika 2. Terapijski postupci koji mogu biti odgovorni za nastanak respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika

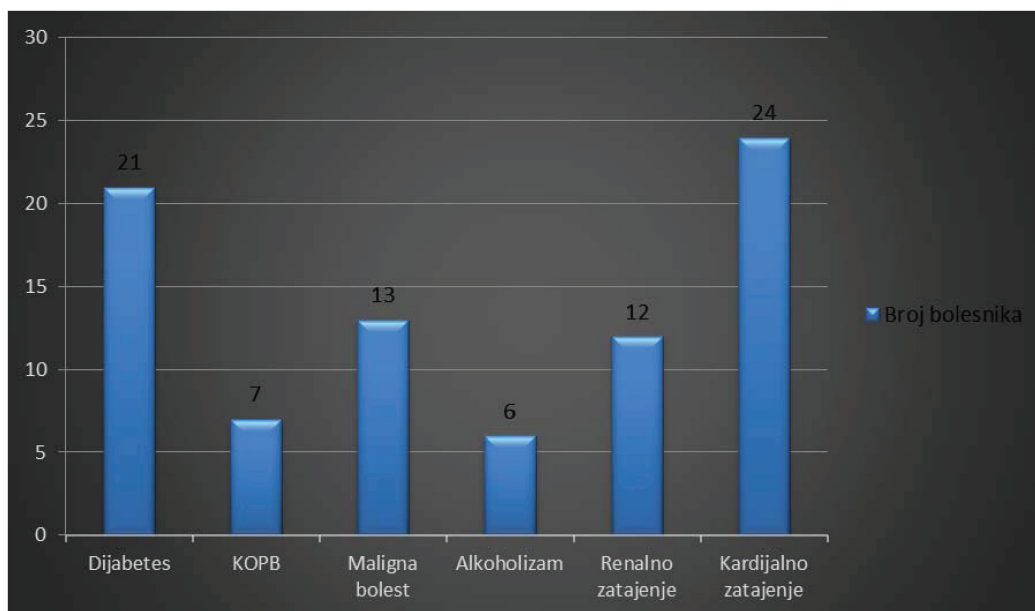
Figure 2. Therapeutic procedures that may be responsible for the occurrence of respiratory infection in mechanically ventilated patients

Najčešća indikacija za prijem u JIL bila je bolest ili poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS) koji je uzrokovao nemogućnost samostalnog disanja (Slika 1.).

Invazivna MV-a primijenjena je kod svih bolesnika. Većina (67 %) ih je bila ventilirana preko ET-a, a 33 % preko trahealne kanile. S obzirom na stanje svijesti, 60 % bolesnika bilo je svjesno i nisu zahtijevali sedaciju. Kod

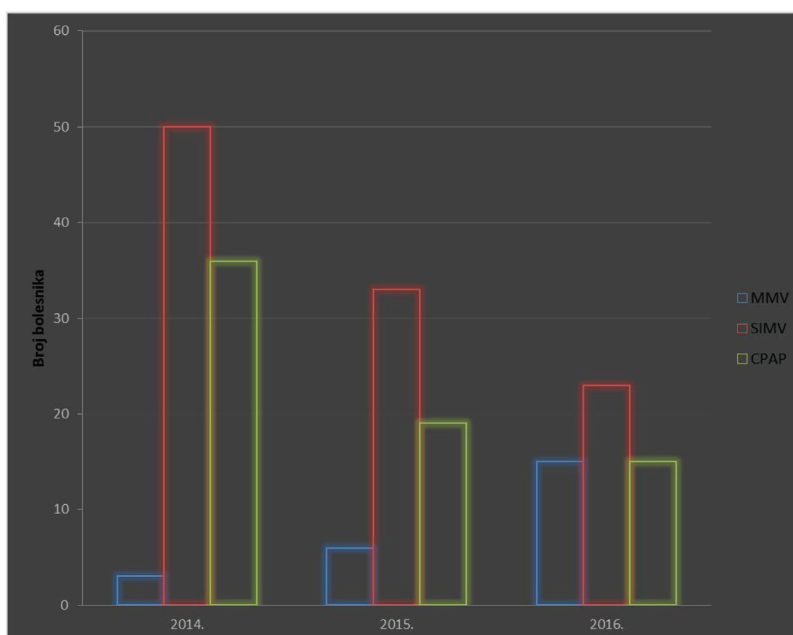
12 % strojno ventiliranih bolesnika primijenjena je kontinuirana, a kod 45 % intermitentna sedacija. Samo 14 % bolesnika primalo je kortikosteroide u terapiji. Devedesetšest posto bolesnika primalo je antimikrobnu terapiju prije nastanka respiratorne infekcije (Slika 2.)

Od popratnih bolesti najučestalije je bilo srčano zatajenje (23 % bolesnika), a potom šećerna bolest (20 % bolesnika) (Slika 3.).



Slika 3. Prateće bolesti kod strojno ventiliranih bolesnika s respiratornom infekcijom

Figure 3. Comorbidities in mechanically ventilated patients with respiratory infection



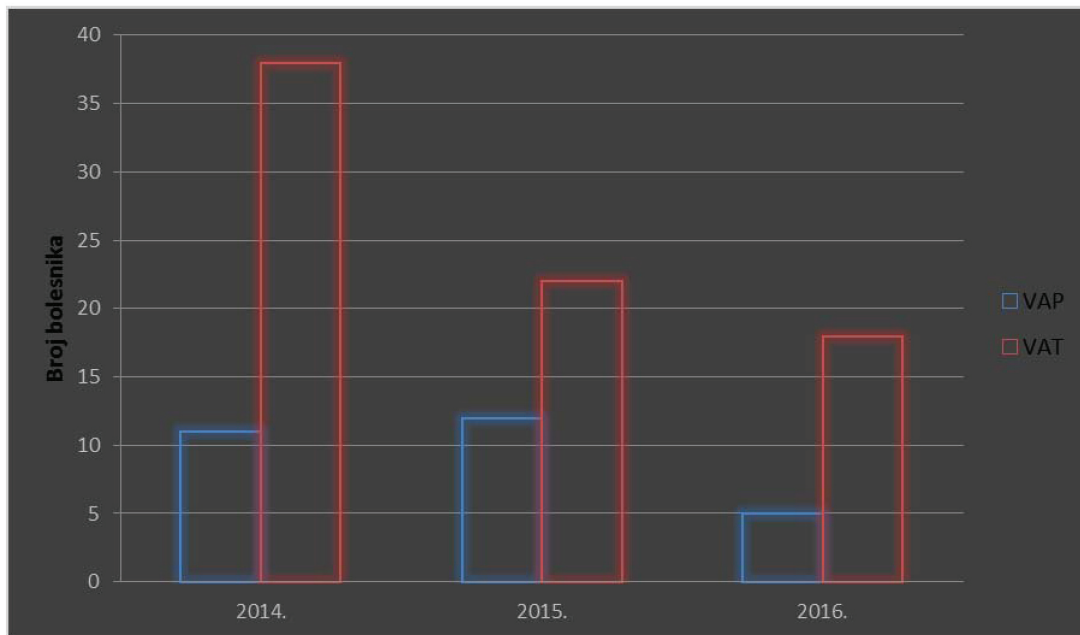
Slika 4. Načini strojne potpore disanja kod bolesnika s respiratornom infekcijom tijekom promatranog razdoblja 2014. – 2016.

Figure 4. Modes of ventilation support in patients with respiratory infection during the observed period 2014 – 2016

Kod 99 % bolesnika bila je primijenjena sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV), relativno često primjenjivana je ventilacija s pozitivnim tlakom pri izdisaju i tlačnom potporom, tzv. *continuous positive airway pressure* (CPAP), bez razlika po godinama. Minutna mandatorna ventilacija (MMV) značajno je više korištena

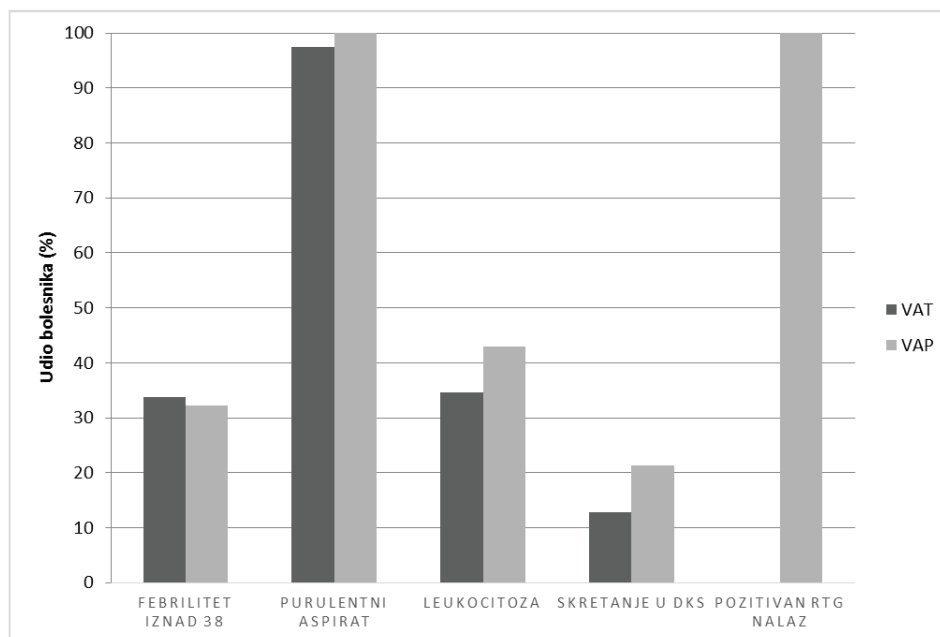
tijekom 2016. godine (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$ (Slika 4.).

Medijan trajanja strojne potpore kod bolesnika koji su razvili respiratornu infekciju iznosio je 17 dana (interkvartilnog raspona 11 do 25 dana), bez značajnih razlika po godinama.



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema vrsti respiratorne infekcije u razdoblju 2014. – 2016.

Figure 5. The distribution of patients according to the type of respiratory infections in the period 2014 – 2016



Slika 6. Zastupljenost dijagnostičkih kriterija u respiratornim infekcijama

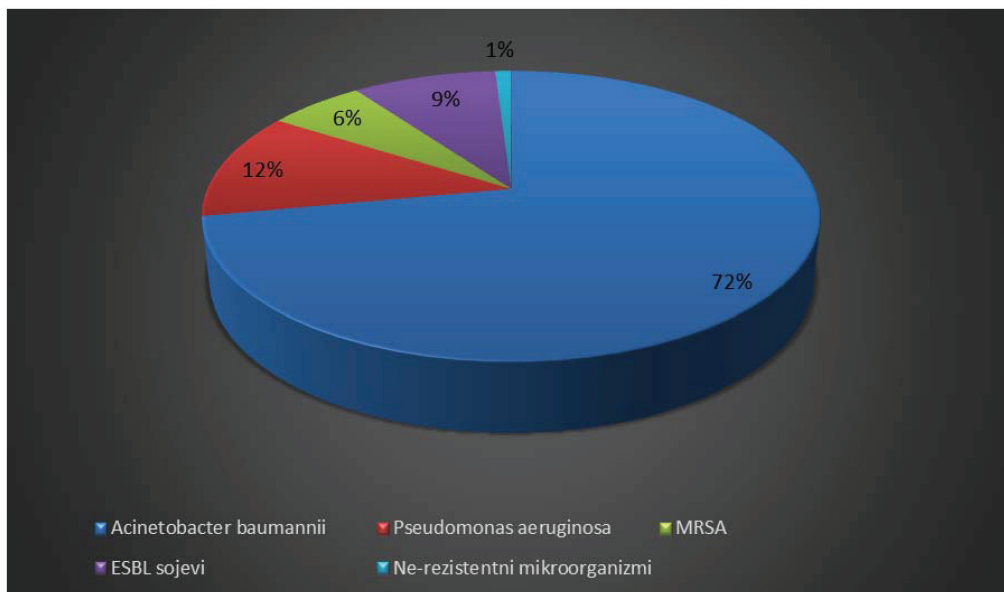
Figure 6. Representation of diagnostic criteria in respiratory infections

S obzirom na vrstu infekcije, VAT je utvrđen kod 74 %, a VAP kod 26 % oboljelih, bez značajnih razlika u odnosu na godine (Slika 5.).

U vrijeme nastanka respiratorne infekcije bilo je febrilno 33,3 % oboljelih, purulentni TA utvrđen je kod 98,1 % bolesnika, leukocitoza u krvnoj slici bila je prisutna u

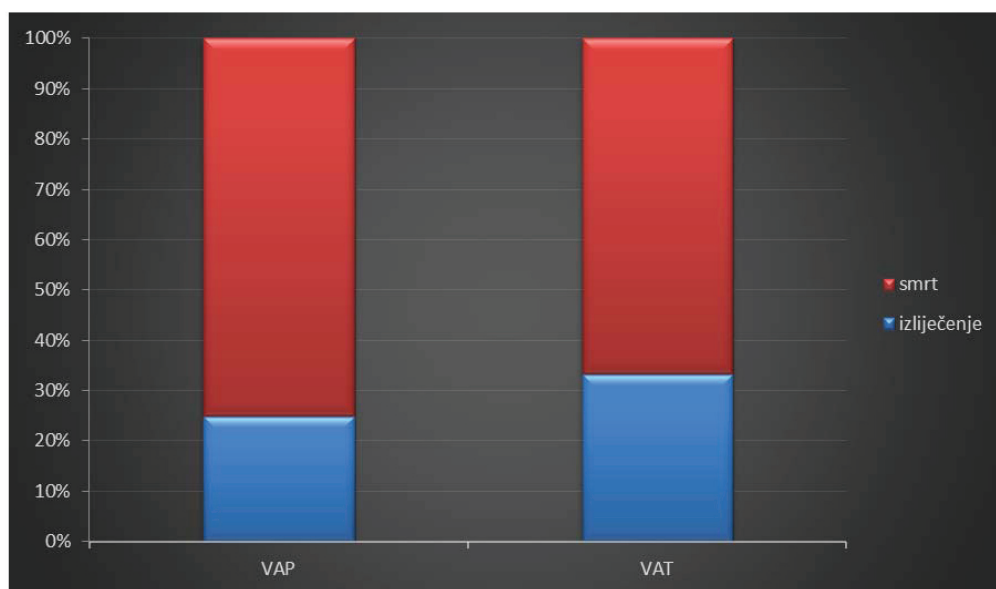
36,8 %, a leukopenija kod 4,7 % bolesnika. Bolesnici s VAT-om imali su uredan radiološki nalaz (Slika 6.).

Prema Slici 7. vidljivo je da je udio nerezistentnih izolata bio 1 %. *Acinetobacter baumannii* je najčešće izoliran mikroorganizam iz dišnih puteva bolesnika s respiratornom infekcijom. Utvrđen je kod 72 % bolesnika. *Pseudomonas aeruginosa* izoliran je kod 12 % bolesnika.



Slika 7. Uzročnici infekcije kod bolesnika s VAT-om i VAP-om

Figure 7. The distribution of microorganisms in patients with VAT and VAP infection



Slika 8. Ishod liječenja bolesnika s VAT-om i VAP-om

Figure 8. The outcome of treatment of patients with VAT and VAP infection

Središnja vrijednost (medijan) vremena nastanka respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika iznosila je 10 dana (interkvartilnog raspona 5 do 15 dana), dok je medijan trajanja MV-e prije nastanka infekcije iznosio 9 dana (interkvartilnog raspona 5 do 13 dana). Medijan trajanja antimikrobne terapije prije pojave infekcije iznosio je 7,5 dana (interkvartilnog raspona 3,8 do 11 dana). Medijan trajanja liječenja, odnosno vremena boravka u JIL-u iznosio je 22 dana (interkvartilnog raspona 15 do 32,3),

dok je medijan vrijednosti SOFA skora u vrijeme utvrđivanja dijagnoze respiratorne infekcije iznosio 9 (interkvartilnog raspona 7 do 10). Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima promatranih parametara u odnosu na vrstu infekcije.

Na odjel je u poboljšanom stanju otpušteno 33 (31,1 %) bolesnika, dok ih je 73 (68,9 %) umrlo, bez značajne razlike u odnosu na vrstu infekcije (Slika 8.).

Tablica 2. Središnje vrijednosti SAPS II skora u vrijeme prijema u JIL te prema ishodu liječenja i vrsti infekcije**Table 2.** The median values of SAPS II score at the time of admission to the ICU, to the outcome of treatment and to the type of infection

	Medijan (interkvartilni raspon)		P *
	VAT	VAP	
Premješteni na odjel			
SAPS II kod prijema	50,5 (34,75 – 66,75)	54 (45 – 59)	0,76
SAPS II kod otpusta	20 (13 – 27,25)	27 (6 – 28)	0,88
SAPS II prijem vs. otpust†	< 0,001	0,02	
Smrt			
SAPS II kod prijema	63,5 (51 – 71,75)	50 (41,5 – 65)	0,04
SAPS II kod umrlih	85 (74,25 – 91)	56 (76,5 – 95,5)	0,41
SAPS II prijem vs. smrtni ishod †	< 0,001	< 0,001	

*Mann-Whitneyjev U test; †Wilcoxonov test

Kod bolesnika premještenih na odjel nema značajnih razlika prema vrsti infekcije u vrijednosti SAPS II skora prilikom prijema ili otpusta. Značajno je smanjenje SAPS II skora kod bolesnika kod otpusta i s VAT-om (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i s VAP-om (Wilcoxonov test, $P = 0,02$). Kod bolesnika s lošim ishodom (smrt) SAPS II je u trenutku prijema značajno viši kod bolesnika s VAT-om (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,04$) u odnosu na bolesnike s VAP-om. Značajno su više vrijednosti SAPS II skora kod umrlih bolesnika i s VAT-om i s VAP-om (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 2.).

Rasprava

Ispitana su epidemiološka obilježja respiratornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika hospitaliziranih u JIL-u KBC-a Osijek. Osobitu pozornost usmjerili smo na vrstu tih infekcija, čimbenike rizika odgovorne za njihovu pojavnost te vrstu i distribuciju uzročnih patogena.

Respiratorna infekcija (VAT ili VAP) utvrđena je kod 106 kritičnih bolesnika koji su zahtijevali strojnu potporu disanja dulje od 48 sati. Ukupna stopa respiratornih infekcija u promatranom razdoblju iznosila je 8,5 na 1000 BD-a, odnosno 20,1 na 1000 RD. Dobiveni podatci ne odudaraju od podataka u literaturi. Općenito se pojavnost respiratornih infekcija povezanih sa strojnom ventilacijom kreće u širokom rasponu 0 do 28 %, a izraženo u stopama od 0 do 8,5 na 1000 BD-a i ovisi o profilu bolesnika, tipu i opremljenosti jedinice te mogućnosti i učestalosti primjene strojne potpore disanja. U studiji Marthina Loechesa i suradnika koja je uključivala 114 JIL-ova iz Španjolske, Francuske, Portugala, Brazila, Argentine, Ekvadora, Bolivije i Kolumbije, respiratornu infekciju razvilo je 23 % strojno ventiliranih bolesnika dulje od 48 sati [17]. Uvođenjem mjera prevencija u studiji Bergenholtz i suradnika u 112 JIL-ova koji su ukupno ostvarili 3,228 bolesnička mjeseca i 550,800 RD uspjeli su smanjiti ukupni medijan stopa VAP-a od 5,5 do 0 na 1000 RD tijekom 18 mjeseci

nakon implementacije ($P < 0,001$) [18]. U nerazvijenim je zemljama stopa VAP-a u rasponu 10 do 41 na 1000 respiratorskih dana i VAP je glavni vodeći uzrok smrti kod hospitaliziranih bolesnika zbog nepracticiranja mjera prevencije [19].

Većina oboljelih (64 %) bili su stariji muškarci s medijanom dobi od 66 godina (s interkvartilnim rasponom 54 do 75 godina). Studije pokazuju veću zastupljenost muškaraca među kritičnim bolesnicima [20].

Indikacija za prijem u JIL je u više od polovine (52 %) ukupnog broja bolesnika s respiratornom infekcijom bila bolest ili poremećaj SŽS-a neurokirurške naravi. Većina tih bolesnika pomaćena je svijesti, respiratorno insuficijentna i nesposobna samostalno održavati prohodnost dišnog puta. Zbog potonjega su podložni aspiraciji orofaringealnog sekreta, što je glavni mehanizam nastanka respiratorne infekcije. Kontinuirana duboka sedacija, koju kao dio liječenja zahtijevaju bolesnici s kranio-cerebralnom ozljedom i povišenim intrakranijskim tlakom, dodatni je pridonoseći rizični čimbenik za razvoj spomenutih infekcija [21]. Sepsa je tijekom 2015. godine više dijagnosticirana prilikom prijema u JIL (u 16 % bolesnika). Sepsa kod bolesnika karakterizirana je prekomjernom upalom praćenom duljim razdobljem smanjenog imunološkog odgovora i teškim zatajenjem organa [22]. Teško stanje kritičnih bolesnika potencirano sistemnim upalnim odgovorom i snažnim kataboličkim procesima, predisponira kolonizaciji patogenim uzročnicima i razvoju respiratorne infekcije [23]. Kod svih bolesnika primijenjena je invazivna MV, od toga 67 % bolesnika ventilirano je preko ET-a. Razlozi za endotrahealnu intubaciju bili su duboka nesvijest, zastoj disanja, teško ventilacijsko i hipoksemično zatajenje disanja. ET prilikom i tijekom MV omogućava izravan unos sekreta bolesnika u donji respiratorni trakt i postaje stalan izvor bakterija stvaranjem biofilma [3, 6, 7, 8, 24, 25, 26]. U studiji Cook DJ. i suradnika rizik za razvoj pneumonije iznosi 3 % po danu tijekom prvog tjedna MV-e, 2 % po danu tijekom drugoga tjedna MV-e te 1 % po

danu u trećem i ostalim tjednima MV-e [27]. Poznato je da sama MV oštećuje pluća prekomjernim rastezanjem, volutraumom i barotraumom te slabi imunostni odgovor domaćina [28]. Pobornici neinvazivne MV smatraju da je taj način strojne potpore disanja bolji izbor za suradljive bolesnike s akutnom egzacerbacijom KOPB-a i u blažim slučajevima akutnog hipoksemičnog zatajenja, kada je vlastito disanje očuvano i nije došlo do potpunog iscrpljenja dišne pumpe te se tada može izbjeći invazivna ventilacija [29]. Kortikosteroide je primalo 14 % bolesnika. Najčešće su indikacije za primjenu tih lijekova kod kritičnih bolesnika septički šok, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), KOPB, tumorski edem mozga te edem sluznice dišnih puteva [30]. Kortikosteroidi mogu izazvati brojne nuspojave, uključujući imunosupresiju koja može pogodovati nastanku respiratorne infekcije. Čak 90 % naših bolesnika dobivalo je antimikrobne lijekove prije pojave respiratorne infekcije. Neopravdana i dugotrajna primjena doprinosi selekciji i širenju multirezistentnih mikroorganizama koji najprije koloniziraju sluznicu dišnih puteva, a potom izazivaju teško izlječive respiratorne infekcije [29, 31].

Od pratećih bolesti koje se smatraju važnim pridonosećim rizičnim čimbenicima za nastanak infekcijskih komplikacija kod promatranih bolesnika najzastupljenije su srčano zatajenje (23 %) i šećerna bolest (20 %). Srčano zatajenje i šećerna bolest česte su bolesti starije populacije koje zbog komplikacija zahtijevaju hospitalizaciju i imaju općenito loš ishod kod kritično oboljelih bolesnika [32].

Kod gotovo svih (99 %) bolesnika koji su zahtijevali strojnu potporu disanja primijenjen je SIMV način strojne potpore. Taj način strojne potpore predstavlja kombinaciju kontroliranog i spontanog disanja. U vrijeme dok je bolesnik apnoičan ili iscrpljen i nesposoban disati samostalno, stroj u potpunosti obavlja rad disanja. Nakon što se barem djelomično oporavi spontano disanje, respirator dopušta bolesniku da u pauzi između zadanih strojnih udara, diše spontano osiguravajući mu pritom određeni stupanj potpore. MMV je novija, unaprijeđena inačica SIMV-a, koja je češće primjenjivana tijekom 2016. godine. CPAP način dišne potpore primjenjivan je kod bolesnika s dovoljno oporavljenim vlastitim disanjem, odnosno u vrijeme odvajanja od respiratora. Svrha je opisanih načina strojne potpore da se bolesniku što prije omogući prodisavanje, kako bi što manje i što kraće vrijeme bio ovisan o respiratoru i kako bi se dijelom izbjegli ili umanjili neželjeni učinci MV, uključujući respiratorne infekcije [33].

Tijekom trogodišnjeg razdoblja 78 (74 %) strojno ventiliranih bolesnika razvilo je VAT, dok je VAP utvrđen kod njih 28 (26 %). Očigledan je nerazmjer u broju tih dvaju entiteta, odnosno znatno je veći udio VAT-ova u odnosu na VAP-ove, kako u cjelokupnom razdoblju promatranja, tako i po godinama. Sam udio VAP-a i VAT-a kod strojno ventiliranih bolesnika teško je odrediti jer nema objek-

tivnog i točnog dijagnostičkog testa koji bi razlučio VAP od VAT-a [3]. Dodatno, istodobna pojava VAT-a i VAP-a u histološkim preparatima (bronhopneumonija), zajednička patogeneza, teško stanje kritičnih bolesnika i predhodna pojava VAP-a bez VAT-a otežavaju dijagnozu tih respiratornih infekcija i stavljaju kliničare pred tešku odluku, trebali li bolesnika s dijagnozom VAT-a liječiti antibioticima [34]. Brojne studije preporučuju individualan pristup u liječenju, a ne pravocrtno slijeđenje smjernica [35]. VAT je definiran bez radioloških nalaza pneumonije, povišenom tjelesnom temperaturom iznad 38 °C bez drugog prepoznatljivog uzroka, novim nastankom ili povećanim stvaranjem sputuma i pozitivnom kulturom TA-a ili BA-a [12]. Glavni je (dijagnostički) kriterij po kojemu se VAP razlikuje od VAT-a pozitivan radiološki nalaz, što je vidljivo za sve bolesnike s VAP-om. Da bi se postavila dijagnoza VAP-a na rendgenskoj snimci pluća mora se javiti novi ili se uočava progresija ranijeg plućnog infiltrata. Unatoč primjeni naprednih slikovnih tehnika, poput računalne tomografije, osjetljivost i specifičnost radioloških znakova nije u svim slučajevima dovoljna za dijagnozu VAP-a, posebice kod bolesnika s dekompenziranim zatajenjem srca [26]. Na temelju rendgenske snimke može se razlikovati samo teži oblik VAP-a od lakšeg [34].

Kod gotovo svih strojno ventiliranih bolesnika (96 %) uzročnici su izolirani iz TA-a. Najčešće su izolirani rezistentni uzročnici. *Acinetobacter baumannii* izoliran je kod 72 % bolesnika, *Pseudomonas aeruginosa* (12 %), ESBL producirajuće enterobakterije (9 %) i metilicilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (6 %). U drugim su studijama najčešće izolirani uzročnici bolničkih respiratornih infekcija ESCAPE bakterije (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp.), iako postoji značajna razlika u njihovoj rasprostranjenosti [17, 36, 37, 38]. U odnosu na preostale godine, tijekom 2016. godine značajno je izoliran *Acinetobacter baumannii* (91 % bolesnika). Zaraženost strojno ventiliranih bolesnika tim uzročnikom jednim dijelom posljedica je težine njihove osnovne bolesti te posljedično tomu znatne narušenosti općeg stanja (na što upućuje visoki SAPS II skor u vrijeme dolaska u JIL, kao i visoka vrijednost SOFA skora u vrijeme nastupa infekcije) te lokalne epidemiološke okolnosti (prisutnost uzročnika u prostoru JIL-a). U istraživanju provedenom 2015. godine, Inchai i suradnici pokazali su da vrijednost SOFA skora i prijašnja antimikrobna terapija pogoduju nastanku infekcije tim uzročnikom [39]. Garnacho-Montenero i suradnici dodatno navode neurokirurgiju, traumu glave, sepsu, produljeni boravak i trajanje MV-e kao rizične čimbenike [40].

Respiratorne infekcije (VAT i VAP) javile su se kod naših bolesnika tijekom drugog tjedna primjene strojne potpore i boravka u JIL-u (medijan 9 s interkvartilnim rasponom 5 do 13 dana, odnosno medijan 10 s interkvartilnim rasponom 5 do 15 dana), što je u skladu s podatcima iz

literature [17, 36, 37, 38]. Nismo uočili razliku u vremenu nastupa infekcije između VAT-a i VAP-a.

Antimikrobni lijekovi primjenjivani su jednako dugo kod bolesnika s VAT-om i VAP-om (medijan 7,5 s interkvartilnim rasponom 3,8 do 11 dana), što nije u skladu s očekivanjem da bi antimikrobna terapija oboljelih od VAT-a trebala trajati kraće nego kod bolesnika s VAP-om. Pretpostavljamo da su bolesnici zbog visokih upalnih parametara i teškog općeg stanja te ograničenih mogućnosti dijagnostičiranja pneumonije posljedično imali dulju antimikrobnu terapiju. U metaanalizi Agrafiotis M. i suradnika napravljenoj na 17 različitih relevantnih studija, ukazali su da antimikrobna terapija smanjuje progresiju VAT-a u VAP, povećava broj slobodnih dana bez respiratora, ali ne smanjuje trajanje MV-e i duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja. Antimikrobna terapija nije smanjila smrtnost i atributivnu smrtnost kod bolesnika s VAT-om [41].

Također nismo uočili razliku u vremenu boravka u JIL-u između bolesnika s VAT-om i VAP-om (medijan 22 s interkvartilnim rasponom 15 do 32,3 dana), što je u skladu s opažanjima drugih autora [17, 37].

Nismo utvrdili razliku u vrijednosti SOFA skora između oboljelih od VAT-a i VAP-a, što može upućivati da VAT i VAP u jednakoj mjeri narušavaju organsku funkciju ili je pak višeorganski poremećaj (izražen SOFA skorom) prethodio nastanku respiratorne infekcije. Jednokratno mjerenje SOFA skora ne može potkrijepiti potonju pretpostavku. Međutim visoka vrijednost SAPS II skora u vrijeme prijema u JIL govori u prilog spomenutoj pretpostavci [17].

Tijekom trogodišnjeg razdoblja u našem istraživanju premješteno (otpušteno) je s odjela 33,7 % bolesnika s VAT-om naspram 25 % s VAP-om. Smrtni ishod nastao je kod 66,7 % bolesnika s VAT-om i 75 % bolesnika s VAP-om, bez značajne statističke razlike tijekom godina. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su bolesnici s VAT-om sa srednjom vrijednosti SAPS II skora 20 i manje i bolesnici s VAP-om sa srednjom vrijednošću SAPS II skora 27 i manje premješteni na odjel ili otpušteni.

Do smrtnog ishoda došlo je kod bolesnika s VAT-om i srednjom vrijednosti SAPS II skor 85 ili više i bolesnika s VAP-om i vrijednosti SAPS II skora 56 ili više. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nema razlike u ishodu liječenja bolesnika s obzirom na vrstu infekcije, što je u suprotnosti s navodima drugih istraživanja [17]. Teško je dokazati koliko respiratorna infekcija sama po sebi utječe na ishod liječenja kritičnih bolesnika jer na pojavu infekcije, kao i na ishod može utjecati više čimbenika o kojima je prethodno bilo govora (težina osnovne bolesti, podležeće bolesti, vrsta uzročnika, problem dijagnostike respiratorne infekcije, antimikrobne terapije). Tome u prilog govori značajna razlika u inicijalnoj srednjoj vrijednosti SAPS II skora kod umrlih bolesnika s VAT-om i VAP-om. Suprotno

očekivanju SAPS II je u bolesnika s VAT-om u vrijeme prijema bio viši u odnosu na vrijednost kod bolesnika s VAP-om.

Istraživanje je opterećeno s više nedostataka. Nedovoljna dokumentacija pojedinih bolesnika koji ne zahtijevaju svakodnevno određivanje istraživanih parametara i korištenje rendgenske snimke za razlučivanje VAT-a od VAP-a mogla je utjecati na rezultate istraživanja. Većina bolesnika primala je antimikrobnu terapiju i bila teškog općeg stanja pri prijemu u JIL te je samim time stvarni utjecaj antimikrobne terapije i respiratornih infekcija na ishod strojno ventiliranih bolesnika teško odrediti. U provedenom istraživanju nije evaluirana vrsta antimikrobne terapije. U većini studija kao i u našoj ispitivani su bolesnici iz mješovitih tipova JIL-ova. Poseban problem predstavljaju različiti dijagnostički kriteriji za dijagnozu respiratornih infekcija, što se odražava u različitim dobivenim rezultatima pojedinih studija. Uz to, mali broj ispitanika u drugim studijama (i u našoj) i broj studija koje uspoređuju VAT i VAP-a ograničen je čimbenik u evaluiranju pravog utjecaja respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika.

Zaključak

Tijekom trogodišnjeg razdoblja respiratorna infekcija utvrđena je kod 106 strojno ventiliranih bolesnika, odnosno bilo je 20 infekcijskih epizoda na 1000 RD. Respiratorna je infekcija kod većine bolesnika nastupila tijekom drugoga tjedna strojne ventilacije i boravka u JIL-u. Izuzevši radiološki nalaz, između oboljelih s VAT-om i VAP-om nije bilo razlika u vrijednostima kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, SAPS II i SOFA skora. Umrlo je gotovo 70 % ispitanika bez značajne razlike između bolesnika s VAT-om i onih s VAP-om. Obzirom na visoku stopu smrtnosti, naglasak treba staviti na prevenciju. Uz opće preventivne mjere u mehanički ventiliranih bolesnika treba redovito provoditi higijenu usne šupljine uz poseban naglasak na mehaničko odstranjivanje zubnog plaka koji predstavlja biofilm s potencijalnim uzročnicima, toaletu dišnih putova i aspiraciju nakupljenog sekreta. Neinvazivna ventilacija, pomoću kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (CPAP) ili dvostruko pozitivnog tlaka (BiPAP), sprječava prodor bakterija u dišne putove za vrijeme endotrahealne intubacije, a u nekih bolesnika eliminira i potrebu za intubacijom [42]. Povišeno uzglavlje bolesničkog kreveta smanjuje rizik od aspiracije, a samim time i od pneumonije u odnosu na ravno-ležeći položaj. Selektivna dekontaminacija orofarinksa (topički gentamicin, kolistin i vankomicin) ili čitavog probavnog trakta primjenom neresorptivnih lijekova (polimiksin, aminoglikozid ili kinolon, te nistatin ili amfotericin) smanjuje incidenciju i mortalitet VAP-a jer značajno smanjuje kolonizaciju i respiratorne infekcije u bolesnika na respiratoru, premda može pove-

čati rizik od kolonizacije rezistentnim sojevima. U tim slučajevima preporuča se topička primjena antiseptika (klorheksidin) [43].

Uzimanje kontrolnih kultura i rutinsko mijenjanje potrošnih dijelova respiratora ili endotrahealnih tubusa nije dovelo do smanjenja broja pneumonija izazvanih strojnom ventilacijom [42].

Aktualne strategije za prevenciju VAP-a temelje se na implementaciji "snopova skrbi" razvijenih u Institutu za unaprijeđenje zdravlja i UK Zavoda za zdravstvo [44], a brojni centri koji ih primjenjuju, prijavljuju pad incidencije pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom [45].

Zahvale

Ovo istraživanje podržali su Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek i Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa i da nisu primili nikakvu naknadu.

Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Osijeku.

Literatura

- [1] Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: Thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 1): S59–66.
- [2] Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med*. 2013;126(6): 542–549.
- [3] Ashok Kalanuria A, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18(2): 208.
- [4] Nseir S, Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(3): 212–214.
- [5] Craven DE, Hudcova J, Craven KA, Scopa C, Lei Y. Antibiotic treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: to treat or not to treat? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5): 532–41.
- [6] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50(6): 725–39.
- [7] Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6): 990–1007.
- [8] Boisvert AA, Cheng MP, Sheppard DC, Nguyen D. Microbial Biofilms in Pulmonary and Critical Care Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9): 1615–23.
- [9] Bonten MJ1, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8): 1141–9.
- [10] Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G i sur. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8): 915–36.
- [11] Hubner Dalmora C, Deuschendorf C, Nagel F, Pires dos Santos R, Lisboa S. Defining ventilator-associated pneumonia: a (de) construction concept. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2): 81–86.
- [12] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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(5): 309–332.
- [13] Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117: 1885–1905.
- [14] Abu-Salah T, Dhand R. Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update. *Adv Ther* 2011; 28: 728–747.
- [15] Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, i sur. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Crit Care Med*. 2013;41(11): 2467–2475.
- [16] 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.
- [17] Martin-Loeches I, Povoja P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, i sur. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11): 859–68.
- [18] Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, Needham DM, Lubomski LH, Hyzy RC, i sur. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(4): 305–14.
- [19] Arabi Y1, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2008;12(5): 505–12.
- [20] Banck M, Walther S, Karlstrom G, Nolin T, Sjoberg F, Samuelsson C. There are more male than female patients within intensive care. But it is still unclear whether there are gender inequalities in Swedish intensive care or not. *Lakartidningen*. 2014;111(9-10):388–90.
- [21] Sachdeva D, Singh D, Loomba P, Kaur A, Tandon M, Bishnoi I. Assessment of surgical risk factors in the development of ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients: Alarming observations. *Neurol India* 2017;65: 779–84.
- [22] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012;78(1): 1–8.
- [23] Mira JC et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness and PICS. *Crit Care Med*. 2017; 45(2): 253–262.
- [24] Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J*. 2006;82(965): 172–178.
- [25] Jukić M i sur. *Intenzivna medicina*. 1. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
- [26] Donald E Craven. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? *Critical Care*. 2008;12: 157.
- [27] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa Di sur. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6): 433–40.
- [28] Bielen K, 's Jongers B, Malhotra-Kumar S, Jorens PG, Goossens H, Kumar-Singh S. Animal models of hospital-acquired pneumo-

- nia: current practices and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2017; 5(6): 132.
- [29] 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.
- [30] Abdallah MS, Madi AF, Rana MA. The Best Use of Systemic Corticosteroids in the Intensive Care Units, Review. *J Steroids Hormon Sci.* 2015;6: 149.
- [31] Chastre J, Fagon JY. State of the art: ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:867–903.
- [32] Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70(10): 984–9.
- [33] Frutos-Vivar F, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation: why are we still looking for alternative methods? *Med Intensiva.* 2013;37(9): 605–17.
- [34] Nseir S, Povoia P, Salluh J, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Is there a continuum between ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med.* 2016; 42(7):1190–2.
- [35] Kalil CA et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–e111.
- [36] Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3): 187–93.
- [37] Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, i sur. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J.* 2002;20(6): 1483–9.
- [38] Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, i sur. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8): 2360–8.
- [39] Inchai J, Pothirat C, Bumroongkit C, Limsukon A, Khositsakulchai W, Liwsrisakun C. Prognostic factors associated with mortality of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care.* 2015;3 :9.
- [40] Garnacho-Montenero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA i sur. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005; 31(5): 649–55.
- [41] Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2010; 104(3): 325–336.
- [42] Merck Sharp&Dohme. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 18th Ed. New York: Merck&Co. 2010;430–32.
- [43] Torres A. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017;50(3).
- [44] Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. 3. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
- [45] Klompas M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(5):378–384.