

Orální hygiena jako klíčová součást balíčku péče v prevenci ventilátorové pneumonie: shrnutí a kritická analýza doporučených postupů v r. 2023

Rambousková K., Línková Š., Jiroutková K., Duška F.

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV Praha

Hygiena dutiny ústní je v běžném životě rutinním každodenním rituálem a nedílnou součástí péče o orální zdraví. V nemocničním prostředí závisí na soběstačnosti pacienta, v prostředí intenzivní péče je pak pacient zcela odkázán na její vykonávání ošetřujícím personálem. Péče o dutinu ústní včetně orální dekontaminace má nezastupitelnou roli v prevenci ventilátorové pneumonie. Ošetrovatelské postupy v této oblasti ale nejsou jednotné a často zahrnují používání antiseptických roztoků na bázi chlorhexidinu, což je ve světle současných poznatků kontroverzní, a proto již není pro rutinní použití doporučeno. Odpověď na otázku, zda je každodenní používání chlorhexidinu v dutině ústní pro naše kriticky nemocné pacienty bezpečné a jaká by byla nejvhodnější alternativa, stále neznáme.

Klíčová slova: intenzivní péče, ošetrovatelská péče, ventilátorová pneumonie, orální hygiena, dekontaminace.

Oral hygiene as a key component of ventilator-associated pneumonia prevention bundle: a summary and critical appraisal of guidelines and recommended practices in 2023

Oral care is a daily routine in modern times and an integral part of oral health care. While in a hospital - standard ward - setting, it depends on the self-reliance of the patient, in the intensive care setting, the patient is completely dependent on the nursing staff. Oral care, including oral decontamination, has an invaluable role in the prevention of ventilator-associated pneumonia. However, nursing guidelines in this area are not uniform and still involve the use of chlorhexidine-based antiseptic solutions, which are not currently recommended by scientific societies. The answer to the question is still unknown whether the routine use of chlorhexidine in the oral cavity is safe for our critically ill patients and what might be the most appropriate alternative.

Key words: critical care, nursing care, ventilator-associated pneumonia, oral care, decontamination.

Úvod

Nozokomiální pneumonie ventilovaných pacientů (ventilator-associated pneumonia, VAP) je nejčastější nemocniční infekce na jednotkách intenzivní péče. Podle definice Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Atlanta, USA) se jedná o epizodu pneumonie diagnostikovanou u pacientů mechanicky ventilovaných po dobu ≥ 48 h a postihuje až 1 z 10 pacientů na invazivní mechanické ventilaci [1]. VAP má velmi závažné dopady, pokud jde o morbiditu, délku hospitalizace a celkové náklady na péči o ventilované pacienty [2], odhady smrtnosti spojené s VAP jsou zatíženy mnoha protichůdnými faktory, některé se ale pohybují až mezi 15–50 % [3].

V patofyziologii hraje klíčovou roli kolonizace dutiny ústní a hypofaryngu patogenními kmeny bakterií, které následně mikroaspiracemi

podél manžety tracheální rourky nebo tracheostomické kanyly kolonizují dolní dýchací cesty [4]. V závislosti na počtu a virulenci organismů, které se dostanou do plic, a na obranných schopnostech hostitele pak může dojít k rozvoji pneumonie [5].

Balíček preventivních opatření VAP

Výskyt VAP je standardním ukazatelem kvality péče o pacienty na jednotkách intenzivní péče, proto je prevence VAP důležité a sledované téma. V minulosti bylo studováno velké množství různých preventivních opatření a intervencí a následně byly účinné preventivní postupy implementovány do praxe, nejdříve samostatně, později jako soubor opatření; ukázalo se totiž, že kombinace několika postupů má v prevenci VAP synergický účinek [6]. V roce 2004 byl uveřejněn první „balíček“

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

Mgr. Kateřina Rambousková, Dis., kacakoubkova@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2023; Přijato k tisku: 5. 3. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(1):42–46

opatření, který sestával ze čtyř doporučení (elevace horní poloviny těla o 30–45°, každodenní sedační prázdniny, profylaxe peptického vředu a profylaxe hluboké žilní trombózy) [7]. V roce 2010 pak přibyla pátá intervence – každodenní péče o dutinu ústní s chlorhexidinem (CHX) [8]. „Balíček prevence VAP“ se v průběhu času vyvíjel a jeho účinnost při snižování incidence VAP a související zlepšení klinických výsledků na jednotkách intenzivní péče (konkrétně délka umělé plicní ventilace, délka pobytu na jednotce intenzivní péče nebo v nemocnici, využití antibiotik apod.) byly kriticky analyzovány [9, 10]. Interpretace studií zabývajících se vlivem preventivních opatření na incidenci VAP je však obtížná. Diagnostická kritéria VAP jsou do určité míry subjektivní a mají omezenou senzitivitu a specifitu, proto je sledování výskytu VAP zatíženo vysokým rizikem zkreslení [11].

Základním preventivním postupem je minimalizovat délku invazivní umělé plicní ventilace. Pokud nejsou kontraindikace (např. nestabilní nitrolební tlak), pak by protokolizovaná sedace a časná mobilizace pacientů v intenzivní péči měly být dnes již standardem [12, 13].

Další skupina doporučení cílí na přerušení výše zmíněného patofyziologického řetězce od kolonizace orální části GIT přes hromadění kolonizovaných sekretů nad obturační manžetou až k průniku bakterií do dolních cest dýchacích. Jde o postupy, jejichž realizace je v náplni činnosti sester – poloha pacienta v polosedu, péče o dutinu ústní, drenáž subglotického prostoru, management obturační manžety, tracheobronchiální laváž a péče o ventilační okruh.

Především péče o dutinu ústní je v posledních deseti letech předmětem častých debat. V České republice jsou nadále na řadě pracovišť akceptovány sesterské doporučené postupy podle Bodzašové [14], kde se uvádí, že péče o dutinu ústní má být prováděna minimálně dvakrát denně zubním kartáčkem (použití pěnových štětiček je vyhodnoceno jako nedostatečné) a součástí hygieny dutiny ústní je odsátí z orofaryngeálního prostoru. Dále je doporučeno použití orálních antiseptik s obsahem chlorhexidinu (CHX) v koncentraci 2 %, a to ideálně třikrát denně s odstupem minimálně 30 minut po čištění zubů zubním kartáčkem s pastou.

Péče o dutinu ústní v intenzivní péči

Hygiena dutiny ústní je soubor opatření, jejichž cílem je dlouhodobé udržení orálního zdraví. Základní pomůcky k péči o dutinu ústní jsou zubní kartáčky, zubní pasta a mezizubní kartáčky nebo dentální nitě. U pacientů v intenzivní péči, především pak u ventilovaných pacientů, je pak hygiena dutiny ústní velmi důležitá – je preventivním opatřením, které omezuje šíření potenciálně patogenních bakterií z dutiny ústní směrem do orofaryngu. Mikroaspirace faryngeálních sekretů podél endotracheální kanyly je považována za důležitý patofyziologický mechanismus v rozvoji nozokomiální pneumonie [15].

V dutině ústní se nachází ústní mikrobiom – soubor bakterií, hub a virů, který významným způsobem ovlivňuje obranné mechanismy hostitele [16]. Je to mnohotvárné společenství, v němž koexistují stovky bakteriálních druhů, z nichž několik má zásadní význam pro udržení zdraví ústní dutiny, např. *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans* a druhy *Actinomyces* patřící mezi komenzály; vytvářejí symbiotické biofilmy, vyrovnávají hladinu pH a zabraňují v dutině ústní kolonizaci

oportunními patogeny [17]. V důsledku faktorů, jako je kritické onemocnění nebo používání širokospektrých antibiotik, dochází u pacientů v intenzivní péči k poklesu početnosti komenzálních druhů a postupně kolonizaci patogeny, jako je *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* nebo *Candida albicans* s potenciálně negativními důsledky [18].

U pacientů, kteří mají zuby, se na jejich povrchu neustále tvoří zubní plak. Pokud není pravidelně odstraňován, vzniká jeho postupnou mineralizací na zubech zubní kámen. Zubní plak se skládá z různých mikroorganismů, extracelulárních polymerů, slin, deskvamovaných epitelů, zbytků potravy, sulkární tekutiny a produktů bakterií. Je postupně osidlován bakteriemi: v časných fázích tvorby plaku se nejčastěji jedná o orální streptokoky, po 24 hodinách začínou přibývat anaerobní a fakultativně anaerobní gramnegativní i pozitivní tyčky a koky, s vytvořením anaerobního prostředí se začínou objevovat také gramnegativní tyčky. Mikroorganismy mohou za určitých okolností přestupovat i do krevního řečiště [19, 20].

Pravidelné provádění péče o dutinu ústní, které zabraňuje hromadění plaku a stimuluje ústní imunitu, může mít příznivý vliv na incidenci VAP [21, 22]. U pacientů, kteří mají zuby, je pravděpodobnost rozvoje pneumonie obecně vyšší než u pacientů bez zubů [23]. Mechanická očista zubů kartáčkem je efektivní a nedílnou součástí doporučených postupů, na které panuje široká shoda, stejně jako na potřebě čištění a zvlhčení sliznic a jazyka a odsávání přebývajících sekretů z dutiny ústní [24, 25].

Problematická je volba roztoku k orální dekontaminaci. Byť jsou v odborné literatuře popsány alternativy (manganistan draselný [26], ozónovaná voda [27], peroxid vodíku [28] a jiné), v současnosti jsou stále nejvíce používány roztoky na bázi 0,12–2% CHX [22, 29, 30], který byl v této indikaci nedílnou součástí „balíčku“ opatření k prevenci VAP od roku 2010 [8]. Jeho popularita je založena na výsledcích dvou rozsáhlých metaanalýz [31, 32], jejichž závěry však byly významně ovlivněny 3 velkými studiemi u pacientů po kardiochirurgických operacích [33, 34, 35], kteří představovali 55 % všech pacientů v analyzovaných studiích, a nelze je proto zobecnit. CHX má bezesporu svoje pevné místo ve stomatologii a stomatochirurgii, kde se využívá po parodontálních operacích a všude tam, kde nelze provádět mechanickou očistu zubním kartáčkem [36, 37, 38]. Jeho rutinní používání v intenzivní péči dnes ale nelze bezvýhradně doporučit.

Chlorhexidin a rizika spojená s jeho použitím v dutině ústní

Chlorhexidin a ústní mikrobiom

Chlorhexidin (CHX) – (1,10-hexamethylene-bis[5-(p-chlorophenyl) biguanide]) – je antiseptikum široce používané ve stomatologické péči o ústní dutinu, především díky své širokospektré antimikrobiální aktivitě proti řadě bakterií, které se v ústní dutině běžně nacházejí. Jde o kationtový detergent, který se váže na negativně nabitě buněčné stěny bakterií. Tím naruší integritu bakteriální buněčné membrány, což vede k úniku intracelulárního obsahu a následné smrti bakteriální buňky [39]. CHX působí jak na grampozitivní, tak na gramnegativní bakterie, čímž ovlivňuje širokou škálu mikrobiálních druhů v ústní dutině, navíc proniká i do biofilmů, což prokazatelně snižuje množství kvasinek

Candida albicans sídlících na sliznici dutiny ústní [40]. Není účinný na všechny druhy stejně, jeho dlouhodobé užívání snižuje diverzitu ústního mikrobiomu, a současně vytváří příznivé podmínky pro zvyšování podílu multirezistentních mikroorganismů v dutině ústní, což může přispívat k rozvoji vyššího počtu bakteriálních systémových infekcí, které jsou rezistentní vůči běžné antimikrobiální léčbě [38]. Použití roztoků s CHX v dutině ústní u pacientů se sníženou imunitou je spojeno s rizikem rozvoje kvasinkových systémových infekcí [41].

Orální aplikace CHX vede k nárůstu hlavních kmenů *Firmicutes*, tvořených především přírůstkem rodu *Streptococcus*, který obsahuje několik rodin bakterií mléčného kvašení [42], současně dochází k poklesu množství *Bacteroidetes*, které zodpovídají za udržení acidobazické homeostázy v ústech [43]. Ve výsledku CHX podporuje acidifikaci slin změnou poměru četnosti různých kmenů bakterií, které jsou nezbytné pro udržení orálních acidobazických podmínek [44]. Souhrnně lze říci, že chlorhexidin je sice účinný při redukci patogenních bakterií v ústní dutině, v nízkých koncentracích má účinky bakteriostatické, ve vyšších koncentracích je baktericidní [45], ale jeho širokospektré působení může destabilizovat přirozenou rovnováhu ústního mikrobiomu [46].

Další rizika orální aplikace chlorhexidinu

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky perorální aplikace CHX jsou změna barvy zubů, jazyka a bukalní sliznice, poruchy chuti a deskvamace ústní sliznice. CHX ovlivňuje barvu zubní skloviny – při aplikaci 2% roztoku dochází k tvorbě bílých a žlutých plaků [47]. Změny barvy jazyka, kompozitních výplní i zubů jsou ovšem popisovány už při použití koncentrace 0,2% roztoku [48]. Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří pocity pálení (glosodynie), změna chuti a parostezie v ústech [49].

Znáмым nežádoucím účinkem spojeným s perorální aplikací CHX je hypersenzitivní reakce (typu I a IV) s možným rozvojem anafylaktické reakce [50]. Animální studie ukazují na možný rozvoj akutní plicní toxicity při masivní aspiraci CHX [51].

In vitro má CHX cytotoxické a prozánětlivé účinky [52]. Na animálních modelech bylo prokázáno, že s rostoucí dobou expozice a se zvyšující se koncentrací roztoku CHX klesá buněčná proliferace, vysoká koncentrace CHX vyvolává nevratné poškození buněk a okamžitou buněčnou smrt [53]. Studie účinku CHX na buňky bukalní sliznice a gingivální epitelální buňky nicméně riziko genotoxicity nepotvrdily [54, 55].

Chlorhexidin a smrtnost uměle ventilovaných kriticky nemocných

V roce 2014 publikovali Klompas et al. metaanalýzu, která odstartovala pokračující přezkoumávání přínosu a rizika použití CHX k orální dekontaminaci u kriticky nemocných ventilovaných pacientů v intenzivní péči [56]. Podle této práce je vliv CHX na prevenci VAP sporný, navíc může znamenat pro pacienty riziko: analýza uvádí statisticky nesignifikantní zvýšení smrtnosti u nekardiocirurgických pacientů v souvislosti s použitím CHX v této indikaci, toto reportují i další práce [57, 58].

Mechanismus, jakým chlorhexidin může zvyšovat smrtnost, není jasný. Aspirace velkého objemu chlorhexidinu sice může podle animálního modelu vyvolat syndrom akutní respirační tísně [51], toto bylo

popsáno i u člověka [59], ovšem množství CHX potřebné k rozvoji takto závažné komplikace je násobně vyšší než množství mikroaspirované podél záhybů nafouknuté manžety endotracheální kanyly [60].

Zajímavým patofyziologickým mechanismem by mohla být také snížená biologická dostupnost molekuly oxidu dusnatého (NO) [61]. Fakultativně anaerobní bakterie na kořeni jazyka fyziologicky redukuji dusičnany na dusitany, které jsou spolu se slinami spolknuty a v kyselém prostředí žaludku částečně dále redukovány na NO. V trávicím traktu se pak zbývající dusitany mohou vstřebávat a v krevním oběhu také redukovat na NO několika cestami zahrnujícími hemoglobin, myoglobin a xanthin oxidoreduktázu [62, 63, 64]. NO je klíčová molekula v mnoha fyziologických procesech včetně udržování cévního tonu a cévní propustnosti, orální aplikace CHX (ale též jiných antiseptik) může vést k relativnímu snížení její systémové dostupnosti s možnými závažnými důsledky pro pacienty [65, 66].

Žádná z těchto teorií nebyla dosud potvrzena, patofyziologický mechanismus možného vlivu orální aplikace CHX na zvýšení smrtnosti uměle ventilovaných pacientů zůstává nejasný. Přesto v současnosti odborné společnosti ERS/ESCM/ESCMID/ALAT upustily od formálního doporučení rutinního používání chlorhexidinu v ústní dutině u všech pacientů vzhledem k absenci příznivého vlivu na smrtnost, délku UPV, délku pobytu v IP a možnému zvýšení smrtnosti dle některých metaanalýz [67]. Na druhé straně se ale také objevují práce, které negativní vliv orální aplikace CHX zpochybňují [68].

Praxe na pracovišti autorů

Mechanické čištění zubů, jazyka a sliznic je základním pilířem péče o dutinu ústní (a to i bez zubní pasty), zatímco volba antiseptických roztoků, zejména CHX, vyžaduje pečlivou úvahu kvůli možným vedlejším účinkům, rezistenci a interakcím s orální mikroflórou. Na základě dostupných dat v roce 2023 postupujeme následovně:

- U pacientů se zachovalou denticí nebo nesnímatelnou zubní náhradou probíhá čištění zubů kartáčkem 2x denně.
- U pacientů s kompletní zubní náhradou provádíme mechanickou očištění protézy zubním kartáčkem také dvakrát denně. Protézu následně opláchneme tekoucí vodou a vložíme do úst po očištění dutiny ústní tyčinkami na hygienu dutiny ústní. Protéza by po každém jídle měla být opláchnuta proudem vody. Protézu, která není pacientem využívána kontinuálně, vkládáme do nádoby s roztokem pro hygienu dutiny ústní pouze na pár minut. Poté ji vysušíme a uložíme do vhodné nádoby. V případě použití čistících tablet na zubní protézy respektujeme dobu expozice doporučenou výrobcem.
- Při volbě roztoku k orální dekontaminaci přistupujeme k pacientům individuálně. Při příjmu pacienta hodnotíme jeho celkový stav (vědomí, stav výživy, stav imunitního systému) a především stav dutiny ústní včetně stavu rtů, zubů, jazyka a množství slinné sekrece.
- Pokud se rozhodneme pro užití CHX při ústní hygieně, jeví se 0,12% koncentrace jako kompromis mezi účinností a nežádoucími účinky. CHX aplikujeme s minimálním odstupem 30 minut po mechanické očištění zubů.

- V případě, kdy dojde ke změně stavu sliznic nebo jazyka, jejich otoku, či krvácení z nich, zbarvení zubů, bolestivé reakci pacienta, je vždy informován lékař.
- Před hygienou kontrolujeme tlak v obturační manžetě a bezprostředně po hygieně dutiny ústní odsajeme přebytky roztoku a ústních sekretů z úst a hypofaryngu.
- Hygienu dutiny ústní provádíme vždy v polosedě, se zvednutou horní polovinou těla minimálně do 30°.

LITERATURA

1. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med*. 2018 Nov 1;379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoa1801550. PMID: 30380384; PMCID: PMC7978499.
2. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):1167-1174. doi: 10.1097/CCM.0000000000003136. PMID: 29629985.
3. Nguile-Makao M, Zahar JR, François A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):781-9. doi: 10.1007/s00134-010-1824-6. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20232046.
4. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Behal H, Chiche A, et al; BestCuff Study Group and the BoRéal Network. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1562-1571. doi: 10.1007/s00134-017-4736-x. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28303301.
5. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1647-55. doi: 10.1164/ajrccm.156. 5. 96-04076. PMID: 9372689.
6. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 15;51(10):1115-22. doi: 10.1086/656737. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20936973.
7. Resar P, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005 May;31(5):243-8. doi: 10.1016/s1553-7250(05)31031-2. PMID: 15960014.
8. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Roger R, Griffin FA, Haraden H, et al. Using Care Bundles to Improve Health Care Quality. IHI Innovation Series White Paper. Cambridge, MA, Institute for Healthcare Improvement [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2012 Jun 1] Available from: <http://www.IHI.org>. Accessed June 1, 2017.
9. Kallet RH. Ventilator Bundles in Transition: From Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia to Prevention of Ventilator-Associated Events. *Respir Care*. 2019 Aug;64(8):994-1006. doi: 10.4187/respcare.06966. PMID: 31346074.
10. Thapa D, Liu T, Chair SY. Multifaceted interventions are likely to be more effective to increase adherence to the ventilator care bundle: A systematic review of strategies to improve care bundle compliance. *Intensive Crit Care Nurs*. 2023 Feb;74:103310. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103310. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36154789.
11. Klompas M. Eight initiatives that misleadingly lower ventilator-associated pneumonia rates. *Am J Infect Control*. 2012 Jun;40(5):408-10. doi: 10.1016/j.ajic.2011. 07. 012. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21943868.
12. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE, Schmidt GA, Truitt JD, et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Minimizing Sedation, and Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *Chest*. 2017 Jan;151(1):166-180. doi: 10.1016/j.chest.2016. 10. 036. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818331.
13. Waldauf P, Jiroutková K, Krajčová A, Puthucherry Z, Duška F. Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2020 Jul;48(7):1055-1065. doi: 10.1097/CCM.0000000000004382. PMID: 32345834.
14. Bodžašová M. Prevence ventilátorové pneumonie – role sestry. *akutně.cz*. [Internet] 2022. Available from: PowerPoint Presentation (akutne.cz).
15. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 25;10(10):CD008367. doi: 10.1002/14651858.CD008367.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 24;12:CD008367. PMID: 27778318; PMCID: PMC6460950.

Závěr

Péče o dutinu ústní je u ventilovaných kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči důležitá – její poctivé rutinní provádění patří mezi základní pilíře balíčku opatření k prevenci VAP. Otázka, jaký roztok je vhodný k orální dekontaminaci, však zůstává otevřená a vzhledem k tomu, že chlorhexidin má při aplikaci do dutiny ústní známé nežádoucí účinky a může představovat riziko, musíme v zájmu našich pacientů dále hledat bezpečné alternativy.

16. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018 Apr 10;24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517. PMID: 29634682; PMCID: PMC7043356.
17. Tuganbaev T, Yoshida K, Honda K. The effects of oral microbiota on health. *Science*. 2022 May 27;376(6596):934-936. doi: 10.1126/science.abn1890. Epub 2022 May 26. PMID: 35617380.
18. Wolff NS, Hugenholtz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU. *Crit Care*. 2018 Mar 20;22(1):78. doi: 10.1186/s13054-018-1999-8. PMID: 29559006; PMCID: PMC5861706.
19. Limeback H. Preventivní stomatologie. Praha: Grada; 2017. ISBN [19] 978-80-271-0094-1.
20. Marino PJ, Hannigan A, Haywood S, Cole JM, Palmer N, Emanuel C, et al. Comparison of foam swabs and toothbrushes as oral hygiene interventions in mechanically ventilated patients: a randomised split mouth study. *BMJ Open Respir Res*. 2016 Oct 14;3(1):e000150. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000150. PMID: 27843549; PMCID: PMC5073587.
21. Jakubec P, Křenková A, Kolek V. Nozokomiální pneumonie [Hospital-acquired pneumonias]. *Vnitřní Lékař*. 2018 Winter;63(11):776-785. Czech. PMID: 29303279.
22. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 24;12(12):CD008367. doi: 10.1002/14651858.CD008367.pub4. PMID: 33368159; PMCID: PMC811488.
23. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):54-69. doi: 10.1902/annals.2003. 8. 1. 54. PMID: 14971248.
24. Feider LL, Mitchell P, Bridges E. Oral care practices for orally intubated critically ill adults. *Am J Crit Care*. 2010 Mar;19(2):175-83. doi: 10.4037/ajcc2010816. PMID: 20194614.
25. Kearns R, Booth M. Oral Hygiene Practices in Scottish Intensive Care Units – a National Survey. *Journal of the Intensive Care Society*. 2009;10(2):155-157. doi:10.1177/175114370901000224
26. Meidani M, Khorvash F, Abbasi S, Cheshmavar M, Tavakoli H. Oropharyngeal Irrigation to Prevent Ventilator-Associated-Pneumonia: Comparing Potassium Permanganate with Chlorhexidine. *Int J Prev Med*. 2018 Oct 12;9:93. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_370_17. PMID: 30450176; PMCID: PMC6202778.
27. Hanifi N, Masoumi M, Jamshidi MR, Faghihzadeh S. The Effect of Ozonated Water and Chlorhexidine Gluconate on Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. In Press. 60576. 10.5812/ircmj.60576.
28. Nobahar M, Razavi MR, Malek F, Ghorbani R. Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2016 Sep-Oct;20(5):444-50. doi: 10.1016/j.bjid.2016. 06. 005. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27471125; PMCID: PMC9425535.
29. Sozkes S, Sozkes S. Use of toothbrushing in conjunction with chlorhexidine for preventing ventilator-associated pneumonia: A random-effect meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Dent Hyg*. 2023 May;21(2):389-397. doi: 10.1111/idh.12560. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34687588.
30. Collins T, Plowright C, Gibson V, Stayt L, Clarke S, Caisley J, et al. British Association of Critical Care Nurses: Evidence-based consensus paper for oral care within adult critical care units. *Nurs Crit Care*. 2021 Jul;26(4):224-233. doi: 10.1111/nicc.12570. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124119.
31. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Apr 28;334(7599):889. doi: 10.1136/bmj.39136.528160.BE. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387118; PMCID: PMC1857782.
32. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Nov;11(11):845-54. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70127-X. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21798809.
33. DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and

- nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1556-61. doi: 10.1378/chest.109.6.1556. PMID: 8769511.
34. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care*. 2002 Nov;11(6):567-70. PMID: 12425407.
35. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Nov 22;296(20):2460-6. doi: 10.1001/jama.296.20.2460. PMID: 17119142.
36. Chye RML, Perrotti V, Piattelli A, Iaculli F, Quaranta A. Effectiveness of Different Commercial Chlorhexidine-Based Mouthwashes After Periodontal and Implant Surgery: A Systematic Review. *Implant Dent*. 2019 Feb;28(1):74-85. doi: 10.1097/ID.0000000000000854. PMID: 30648980.
37. Solderer A, Kaufmann M, Hofer D, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019 Jan;23(1):21-32. doi: 10.1007/s00784-018-2761-y. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30535817.
38. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent*. 2020 Dec;103:103497. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103497. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33075450; PMCID: PMC7567658.
39. Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine-pharmaco-biological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(7):1321-6. PMID: 25912596.
40. Dehghani Nazhvani A, Haddadi P, Badiee P, Malekhoseini SA, Jafarian H. Antifungal Effects of Common Mouthwashes on Candida Strains Colonized in the Oral Cavities of Liver Transplant Recipients in South Iran in 2014. *Hepat Mon*. 2016 Jan 30;16(1):e31245. doi: 10.5812/hepatmon.31245. PMID: 27110254; PMCID: PMC4834379.
41. Ann A, Easton Ch, Liddle L, Hickson M, Moore M, Bescos R. The effects of antibacterial mouthwash on the oral microbiome: potential consequences for intensive care patients. *Clinical Nutrition ESPEN* (2018). p. 255-256. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.022>.
42. de Soet JJ, Nyvad B, Kilian M. Strain-related acid production by oral streptococci. *Caries Res*. 2000 Nov-Dec;34(6):486-90. doi: 10.1159/000016628. PMID: 11093023.
43. Brooks GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):757-785. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.008. PMID: 29617642.
44. Bescos R, Ashworth A, Cutler C, Brookes ZL, Belfield L, Rodiles A, et al. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020 Mar 24;10(1):5254. doi: 10.1038/s41598-020-61912-4. PMID: 32210245; PMCID: PMC7093448.
45. Gunsolley JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent*. 2010 Jun;38 Suppl 1:S6-10. doi: 10.1016/S0300-5712(10)70004-X. PMID: 20621242.
46. Desai C. Meyler's side effects of drugs. In: Aronson JK. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16th ed. Indian J Pharmacol. 2016. PMCID: PMC4825447. p. 239-248.
47. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Leleu K, Depuydt P, Van den Abeele AM, Brun-Buisson C, et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med*. 2016 Apr;42(4):620-621. doi: 10.1007/s00134-016-4217-7. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26850333; PMCID: PMC5413521.
48. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Sep;44(5):571-589. doi: 10.1080/1040841X.2018.1467876. Epub 2018 May 11. PMID: 29749263.
49. Tartaglia GM, Tadakamadla SK, Connelly ST, Sforza C, Martín C. Adverse events associated with home use of mouthrinses: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Sep 23;10:2042098619854881. doi: 10.1177/2042098619854881. PMID: 31579502; PMCID: PMC6759706.
50. Pemberton MN, Gibson J. Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry. *Br Dent J*. 2012 Dec;213(11):547-50. doi: 10.1038/sj.bdj.2012.1086. PMID: 2322325.
51. Xue Y, Zhang S, Yang Y, Lu M, Wang Y, Zhang T, et al. Acute pulmonary toxic effects of chlorhexidine (CHX) following an intratracheal instillation in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Nov;30(11):1795-803. doi: 10.1177/0960327111400104. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339254.
52. Balloni S, Locci P, Lumare A, Marinucci L. Cytotoxicity of three commercial mouthrinses on extracellular matrix metabolism and human gingival cell behaviour. *Toxicol In Vitro*. 2016 Aug;34:88-96. doi: 10.1016/j.tiv.2016.03.015. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27039991.
53. Faria G, Cardoso CR, Larson RE, Silva JS, Rossi MA. Chlorhexidine-induced apoptosis or necrosis in L929 fibroblasts: A role for endoplasmic reticulum stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009 Jan 15;234(2):256-65. doi: 10.1016/j.taap.2008.10.012. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19027770.
54. Carlin V, Matsumoto MA, Saraiva PP, Artioli A, Oshima CT, Ribeiro DA. Cytogenetic damage induced by mouthrinses formulations in vivo and in vitro. *Clin Oral Investig*. 2012 Jun;16(3):813-20. doi: 10.1007/s00784-011-0559-2. Epub 2011 May 6. PMID: 21547372.
55. Ros-Llor I, Lopez-Jornet P. Cytogenetic analysis of oral mucosa cells, induced by chlorhexidine, essential oils in ethanolic solution and triclosan mouthwashes. *Environ Res*. 2014 Jul;132:140-5. doi: 10.1016/j.envres.2014.03.032. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24769563.
56. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 May;174(5):751-61. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.359. PMID: 24663255.
57. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1277-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2427. PMID: 27428482.
58. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 31;348:g2197. doi: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313; PMCID: PMC3970764.
59. Hirata K, Kurokawa A. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome. *Vet Hum Toxicol*. 2002 Apr;44(2):89-91. PMID: 11931511.
60. Blot SI, Poelaert J, Kollef M. How to avoid microaspiration? A key element for the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Nov 28;14:119. doi: 10.1186/1471-2334-14-119. PMID: 25430629; PMCID: PMC4289393.
61. Blot S. Antiseptic mouthwash, the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway, and hospital mortality: a hypothesis generating review. *Intensive Care Med*. 2021 Jan;47(1):28-38. doi: 10.1007/s00134-020-06276-z. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067640; PMCID: PMC7567004.
62. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, et al. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. *Circ Res*. 2007 Mar 16;100(5):654-61. doi: 10.1161/01.RES.0000260171.52224.6.b. Epub 2007 Feb 9. PMID: 17293481.
63. Rassaf T, Lauer T, Heiss C, Balzer J, Mangold S, Leyendecker T, et al. Nitric oxide synthase-derived plasma nitrite predicts exercise capacity. *Br J Sports Med*. 2007 Oct;41(10):669-73; discussion 673. doi: 10.1136/bjsm.2007.035758. Epub 2007 May 11. PMID: 17496072; PMCID: PMC2465183.
64. Millar TM, Stevens CR, Benjamin N, Eisenthal R, Harrison R, Blake Dr. Xanthine oxidoreductase catalyses the reduction of nitrates and nitrite to nitric oxide under hypoxic conditions. *FEBS Lett*. 1998 May 8;427(2):225-8. doi: 10.1016/S0014-5793(98)00430-X. PMID: 9607316.
65. Kapil V, Haydar SM, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med*. 2013 Feb;55:93-100. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.013. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23183324; PMCID: PMC3605573.
66. Bondonno CP, Liu AH, Croft KD, Considine MJ, Puddey IB, Woodman RJ, et al. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *Am J Hypertens*. 2015 May;28(5):572-5. doi: 10.1093/ajh/hpu192. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359409.
67. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. PMID: 28890434.
68. Dale CM, Rose L, Carbone S, Pinto R, Smith OM, Burry L, et al. Effect of oral chlorhexidine de-adoption and implementation of an oral care bundle on mortality for mechanically ventilated patients in the intensive care unit (CHORAL): a multi-center stepped wedge cluster-randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1295-1302. doi: 10.1007/s00134-021-06475-2. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609548; PMCID: PMC8490143.