

Novinky v oblasti umělé plicní ventilace a prevence, diagnostiky a léčby nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných v roce 2004

Dostál P.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Univerzity Karlovy v Praze,
Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 65–67.

1. Úvod

V období od 1. 10. 2003 do 1. 10. 2004, za které je tento přehled zpracován, bylo publikováno na daná témata obrovské množství prací. Po zadání hesla „mechanical ventilation“ se jenom v databázi Medline vrátí 1988 prací, pro heslo „ventilator-associated pneumonia“ 133 prací. Následující výběr publikovaných prací je proto velmi subjektivní a je ovlivněn také aktuálním zájmem autora o určité téma.

2. Umělá plicní ventilace

V oblasti umělé plicní ventilace bylo mimo řadu původních prací patofyziologického charakteru publikováno i několik retrospektivních analýz, metaanalýz a *in extenso* byly zveřejněny také výsledky některých studií, které byly dosud publikovány pouze ve formě abstrakt.

Wunsch a Mapstone [1] zpracovali metaanalýzu prospektivních randomizovaných studií srovnávajících vysokofrekvenční a konvenční umělou plicní ventilaci pro dvě věková pásma (1–17 let a pro dospělé). Do analýzy mohly být zařazeny výsledky 2 studií. V intervenční skupině byl zjištěn nesignifikantní trend k nižší úmrtnosti ke 30. dni od zařazení do studie (Děti – relativní riziko: 0,83; 95% interval spolehlivosti: 0,43–1,62. Dospělí – relativní riziko: 0,72; 95% interval spolehlivosti: 0,50–1,03). V celkové době umělé plicní ventilace nebyly zjištěny signifikantní rozdíly. V pediatrické studii bylo zjištěno snížení rizika potřeby oxygenoterapie ke 30. dni (relativní riziko 0,36; 95% interval spolehlivosti 0,14–0,93). Autoři výsledky metaanalýzy hodnotí konstatováním, že v současné době neexistuje dostatek důkazů pro tvrzení, že vysokofrekvenční ventilace snižuje úmrtnost nebo dlouhodobou nemocnost u nemocných s akutním plicním selháním (Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome – ALI/ARDS).

Gattinoni et al. [2] publikovali retrospektivní analýzu dat 225 nemocných zařazených do prospektivní randomizované studie, která hodnotila efekt použití pronační polohy v trvání 6 hodin denně po dobu 10 dnů u nemocných s ALI/ARDS. Výsledky studie byly sice hodnoceny jako negativní, následná analýza dat však ukázala, že nemocní, u nichž po uložení do pronační polohy nastal pokles arteriální tenze CO_2 , měli

nižší úmrtnost ve srovnání se skupinou nemocných, u které k poklesu tenze CO_2 nedošlo (úmrtnost 35,1 % vs 52,2 %, $p = 0,01$).

V roce 2004 byly také publikovány výsledky studie, prováděné za podpory tzv. National Heart, Lung and Blood Institute a ARDS Clinical Trials Network, srovnávající tzv. nízké a vysoké hodnoty pozitivního endexpiračního tlaku (PEEP) na klinický výsledek léčby nemocných s ALI/ARDS [3]. V této studii, v jejímž kontrolním rameni byl použit protokol ventilace z předchozí studie autorů, který prokázal redukci úmrtnosti nemocných s ARDS při použití snížené velikosti dechových objemů ve srovnání s ventilací vysokými dechovými objemy (6 ml/kg vs 12 ml/kg), byly opět použity předdefinované kombinace PEEP a inspirační frakce kyslíku. V průběhu prvních 4 dnů od zařazení do studie byla ve skupině s vysokou úrovní PEEP použita signifikantně vyšší hodnota PEEP ($8,3 \pm 3,2$ cm H_2O ve skupině s nízkou úrovní PEEP a $13,2 \pm 3,5$ cm H_2O ve skupině s vysokou úrovní PEEP, $p < 0,001$). Úmrtnost nemocných v průběhu hospitalizace nebyla v obou skupinách rozdílná (24,9 % vs 27,5 %, $p = 0,48$), ani nebyly zjištěny rozdíly v počtu dní bez umělé plicní ventilace. Autoři studii uzavírají konstatováním, že výsledky jsou v obou skupinách obdobné, bez ohledu na použitou hodnotu PEEP. Limitem tohoto závěru je skutečnost, že studie byla ukončena předčasně po provedení mezialýzy, která prokázala negativní trend ve skupině s vysokou úrovní PEEP. Následná analýza charakteristik obou srovnávaných skupin však ukázala, že nemocní ve skupině s vysokou úrovní PEEP byli starší a měli závažnější poruchu oxygenační funkce plic při vstupu do studie. Druhým metodologickým omezením studie je použití definovaných kombinací hodnoty PEEP a inspirační frakce kyslíku, což neumožnilo dostatečně individualizovat přístup k některým podskupinám nemocných s ARDS a vyžadovalo použití vysokých hodnot PEEP i pro nemocné, u kterých to není z patofyziologického hlediska vhodné.

3. Nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných

V oblasti prací věnovaných prevenci vzniku nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných publi-

koval Kola et al. [4] metaanalýzu prospektivních randomizovaných studií, které srovnávaly použití aktivního zvlhčování vyhřívanými zvlhčovači (heated humidifiers – HH) a pasivních výměníků tepla a vlhkosti (heat and moisture exchangers – HME) na výskyt nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných (ventilator-associated pneumonia – VAP). Do metaanalýzy bylo zahrnuto 8 studií publikovaných v letech 1990–2003. V metaanalýze byla zjištěna signifikantní redukce rizika vzniku VAP ve skupině s HME (relativní riziko 0,7), ještě větší rozdíl byl zjištěn u nemocných ventilovaných minimálně 7 dnů (relativní riziko 0,57). Autoři metaanalýzy zdůrazňují limity závěrů spočívající ve vyřazení nemocných s vysokým rizikem obstrukce dýchacích cest z některých studií a v nutnosti respektovat kontraindikace pro použití HME.

Rabitsch et al. [5] studovali vliv použití uzavřeného odsávacího systému na výskyt shodného mikrobiologického nálezu v bronchiálním stromu a v žaludeční šťávě, výskyt VAP a alteraci výměny plynů po odsávání. Genotypizací zjistili, že do 3. dne dochází ke zkrácené kontaminaci pouze u nemocných odsávaných bez použití uzavřeného odsávacího systému. U nemocných s uzavřeným odsávacím systémem byl zjištěn signifikantně nižší výskyt VAP a menší alterace výměny plynů po odsávání. Limitem studie je nízký počet nemocných a absence výskytu VAP ve skupině s uzavřeným odsávacím systémem.

V srpnu 2004 byla v časopise *Annals of Internal Medicine* zveřejněna aktualizovaná doporučení pro prevenci vzniku VAP [6]. Je doporučena orotracheální cesta zajištění dýchacích cest, výměna okruhů ventilátorů pouze mezi jednotlivými nemocnými nebo při znečištění okruhu, použití uzavřeného odsávacího systému měněného mezi nemocnými nebo při potřebě výměny, použití HME při absenci kontraindikací a jejich týdenní výměna, poloha v polosedě při absenci kontraindikací. Doporučuje se zvážit použití kinetických lůžek a subglotické drenáže. Nedoporučuje se použití sukralfátu u nemocných s vysokým rizikem krvácení do trávící trubice a samostatné topické použití antibiotik. Vzhledem k rozporuplným výsledkům klinických studií nebyla vydána doporučení týkající se systematického pátrání po maxilární sinusitidě, fyzioterapie hrudníku, načasování tracheostomie, profylaktického nitrožilního podávání antibiotik a kombinovaného topického a systémového podávání antibiotik.

Rychlá a spolehlivá diagnostika VAP je obtížná, respektive přijatá diagnostická kritéria invazivních kvantitativních mikrobiologických technik (tracheo-bronchiální aspirát – TBAS, bronchoalveolární laváž – BAL, chráněný sťěr – PSB) mohou mít u některých nemocných (např. po předchozí terapii antibiotiky) nedostatečnou senzitivitu a výsledky těchto vyšetření jsou navíc k dispozici s časovým prodlením.

Možnost využít při rozhodování o zahájení antibiotické terapie hodnotu tzv. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) byla testována na souboru nemocných

s potvrzenou diagnózou VAP kvantitativními mikrobiologickými metodami [7]. Výsledky této studie zpochybnilly možnost využití úrovně CPIS nad 6 bodů pro rozhodování o zahájení dlouhodobé antibiotické terapie, neboť v této studii by podle skóre CPIS bylo léčeno antibiotiky až 53 % nemocných (60 ze 113), a to bez potvrzené diagnózy VAP podle výsledku kvantitativního mikrobiologického vyšetření.

V poslední době byla věnována pozornost možnosti časně diagnostiky VAP použitím analýzy neutrofilů z BAL nebo PSB. Při vyšetření cytospinového preparátu barveného podle May-Grünwald-Giemsa je kalkulováno procento neutrofilů, které intracelulárně obsahují bakterie. V roce 2002 publikovaná francouzská multicentrická studie [8] ukázala, že vyšetření počtu leukocytů s intracelulárními bakteriemi v centrifugovaném vzorku tekutiny, získané BAL nebo PSB, může být efektivní a rychlou metodou stanovení předběžné diagnózy VAP, a tím i snížení počtu nemocných neúčelně léčených antibiotiky; při použití limitu 5 % leukocytů s intracelulárními bakteriemi měl tento test 90% senzitivitu a 96% specifitu v predikci pozitivního výsledku kvantitativního mikrobiologického vyšetření.

Z tohoto pohledu jsou velmi významné výsledky studie zveřejněné Dupontem et al. [9], která zahrnovala 171 případů VAP diagnostikovaných po splnění klinických, rentgenologických a kvantitativních mikrobiologických kritérií (BAL, hranice $\geq 10^4$ cfu/ml). Ve studii se ukázalo, že procento buněk s intracelulárními (IC) bakteriemi signifikantně klesá s trváním umělé plicní ventilace a navíc bylo zjištěno, že počet buněk s intracelulárními bakteriemi ovlivňuje i typ patogenu a antibiotická terapie. Autoři studie uzavírají výsledky studie konstatováním, že metoda není spolehlivá u nemocných léčených antibiotiky a u nemocných s pozdní VAP.

Výsledky řady klinických studií ukazují, že zahájení tzv. časně adekvátní antibiotické terapie (early appropriate antibiotic therapy) je pravděpodobně spojeno se snížením úmrtnosti, nákladů na antibiotickou léčbu, doby pobytu v intenzivní péči a také s efektivním dávkováním léků založeným na znalosti farmakokinetických a farmakodynamických principů, což může umožnit i snížení rizika nárůstu rezistence. Základní principy tohoto přístupu byly na přelomu let 2003 a 2004 popularizovány řadou přehledných článků [10, 11].

Na souboru 142 nemocných Clech et al. [12] hodnotili, zda adekvátní antibiotická terapie byla zahájena již v den, kdy bylo možné na základě klinických kritérií vyslovit podezření na VAP (den 0), nebo později. V den 0 bylo adekvátní antibiotickou terapií léčeno 44,4 % nemocných, tento podíl vzrostl na 92 % v den 2. V následné analýze bylo zjištěno, že klinický výsledek nemocných s neadekvátní časnou antibiotickou terapií byl statisticky významně horší pouze ve skupině nemocných s iniciální hodnotou tzv. Logistic Organ Dysfunction score (LOD) ≤ 4 (úmrtí v intenzivní péči 37 % vs 7 %, $p = 0,006$;

úmrtnost v průběhu hospitalizace 44 % vs 15 %, $p = 0,01$).

Délka antibiotické terapie u nemocných s VAP je předmětem kontroverze. V prosinci roku 2003 byly publikovány výsledky francouzské multicentrické studie [13], ve které byli nemocní s VAP diagnostikovanou kvantitativním kultivačním vyšetřením bronchoskopicky odebraného vzorku a iniciální správnou léčbou rozděleni do skupin léčených 8 a 15 dnů. U pacientů léčených 8 dnů nebylo zjištěno ani zvýšení úmrtnosti (18,8 % vs 17,2 %), ani více rekurentních infekcí (28,9 % vs 26,0 %). Ve skupině nemocných léčených antibiotiky 8 dnů bylo zjištěno více dní bez antibiotik ($13,1 \pm 7,4$ vs $8 \pm 5,2$, $p < 0,001$). Nebyly zjištěny rozdíly v počtu dnů bez umělé plicní ventilace, počtu selhávajících orgánů, délce pobytu v intenzivní péči, ani v úmrtnosti k 60. dni od zařazení do studie. U nemocných s VAP, způsobenou nefermentujícími gramnegativními tyčkami včetně *Pseudomonas aeruginosa*, bylo ve skupině s kratší délkou léčby zjištěno vyšší procento recidiv VAP (40,6 % vs 25,4 %). Autoři výsledky studie shrnují konstatováním, že u nemocných léčených správnou iniciální antibiotickou terapií mají obě doby trvání léčby (s možnou výjimkou nefermentujících gramnegativních tyček včetně *Pseudomonas aeruginosa*) srovnatelnou klinickou účinnost a ve skupině léčené 8 dnů bylo použito méně antibiotik.

V květnu 2004 byla uveřejněna studie hodnotící efekt použití kritérií pro ukončení antibiotické léčby VAP [14]. 290 nemocných s klinicky suspektní VAP bylo rozděleno na skupinu léčenou konvenčně a skupinu, ve které bylo ošetřujícím lékařem – při splnění definovaných kritérií – doporučeno ukončení antibiotické terapie. Ukončení antibiotické terapie bylo doporučeno při zjištění neinfekční etiologie plicních infiltrátů nebo při známkách ústupu aktivní infekce (pokles teploty pod $38,3^\circ\text{C}$, pokles leukocytů pod $10 \times 10^9/\text{l}$ nebo o více než 25 % z maximální hodnoty, zlepšení nebo absence zhoršení na RTG plic, absence purulentního sputa, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nad 250; musely být splněny všechny tyto podmínky). Ve skupině léčené konvenčně bylo trvání antibiotické terapie signifikantně delší ($8,0 \pm 5,6$ vs $6,0 \pm 4,9$ dne, $p = 0,001$). Výskyt druhé epizody VAP nebyl statisticky významně odlišný (19,3 % vs 17,3 %, $p = 0,667$). Nebyly zjištěny ani rozdíly v nemocniční úmrtnosti (37,1 % vs 32,0 %, $p = 0,357$), ani v délce pobytu v intenzivní péči ($7,0 \pm 7,3$ vs $6,8 \pm 6,1$ dne, $p = 0,798$). Autoři studie konstatují, že při příznivém klinickém vývoji je použití kratšího trvání antibiotické léčby bezpečné.

Literatura

1. Wunsch, H., Mapstone, J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 1, CD004085.
2. Gattinoni, L., Vagginelli, F., Carlesso, E. et al. Prone-Supine Study Group. Decrease in PaCO_2 with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2003, 12, p. 2727–2733.
3. Brower, R. G., Lanken, P. N., MacIntyre, N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 4, p. 327–336.
4. Kola, A., Eckmanns, T., Gastmeier, P. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.*, 2004, [Epub ahead of print].
5. Rabitsch, W., Kostler, W. J., Fiebiger, W. et al. Closed suctioning system reduces cross-contamination between bronchial system and gastric juices. *Anesth. Analg.*, 2004, 99, 3, p. 886–892.
6. Dodek, P., Keenan, S., Cook, D. et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, 4, p. 305–313.
7. Luyt, Ch. E., Chastre, J., Fagon, J. Y., the VAP Trial Group. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 5, p. 844–852.
8. Fagon, J. Y., Chastre, J., Wolff, M. et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, p. 621–630.
9. Dupont, H., Chalhoub, V., Plantefeve, G. et al. Variation of infected cell count in bronchoalveolar lavage and timing of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 8, p. 1557–1563.
10. Kollef, M. H. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. Getting it right the first time. *Drugs*, 2003, 63, p. 2157–2168.
11. Masterton, R., Drusano, G., Paterson, D. L., Park, G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – the clinical challenge. *Journal of Hospital Infection*, 2003, 55, p. 1–12.
12. Clech, C., Timsit, J. F., De Lasseigne, A. et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 7, p. 1327–1333.
13. Chastre, J., Wolff, M., Fagon, J. Y. et al., PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290, 19, p. 2588–2598.
14. Micek, S. T., Ward, S., Fraser, V. J., Kollef, M. H. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2004, 125, 5, p. 1791–1799.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavel Dostál, PhD.
Brožanská 76
530 09 Pardubice