



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Влада Ињац**

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА СМРТНИ ИСХОД  
И ТРОШКОВА ЛЕЧЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА  
МЕХАНИЧКОЈ ВЕНТИЛАЦИЈИ СА  
ПНЕУМОНИЈОМ**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: Др сци. мед. Слободан Јанковић, редовни професор**

**Крагујевац, 2017. године**

## Захвалница

*Посебну захвалност дугујем мом ментору проф. др Слободану Јанковићу на указаном поверењу, идејним решењима, пријатељским саветима и моралној подршци током израде ове дисертације.*

*Од срца за захваљујем др сц. мед. др Урошу Батрановићу на стручним саветима, конструктивним смерницама и великој подршци, као и целокупном колективу Интензивне неге на Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици.*

*Zahvaljuјет се др сц. мед др Зорану Букумирићу на великој помоћи у статистичкој анализи података.*

*Захваљујем се мојој породици за љубав, подршку и разумевање.*

**Садржај**

|   |    |
|---|----|
| 1. Увод .....   | 6  |
| 1.1. Дефиниција пнеумоније код болесника на механичкој вентилацији ( <i>ventilator associated pneumonia</i> - VAP)..... | 6  |
| 1.2. Морбидитет и морталитет .....  | 10 |
| 1.3. Етиологија и етиопатогенеза VAP-а.....   | 12 |
| 1.3.1. Етиологија.....  | 12 |
| 1.3.2. Етиопатогенеза VAP-а.....  | 16 |
| 1.4. Дијагноза VAP-а.....   | 19 |
| 1.4.1. Клиничка дијагноза .....   | 19 |
| 1.4.2. Радиографски налаз.....  | 20 |
| 1.4.3. Систем скоровања.....  | 20 |
| 1.4.4. Микробиолошка дијагноза .....  | 21 |
| 1.4.5. Хистопатолошко испитивање и бактеријске културе из плућног ткива.....  | 24 |
| 1.4.6. Улога биомаркера као прогностичких и дијагностичких метода.....  | 25 |
| 1.5. Превенција VAP-а .....   | 26 |
| 1.6. Терапија VAP-а.....  | 27 |
| 1.7. Трахеостомија.....   | 31 |
| 1.8. Трошкови лечења пацијената са VAP-ом .....   | 32 |

---

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.   | Циљеви и хипотезе истраживања .....   | 35 |
| 2.1. | Циљеви истраживања .....  | 35 |
| 2.2. | Хипотезе истраживања .....  | 35 |
| 3.   | Материјал и методе .....  | 36 |
| 3.1. | Дизајн студије.....   | 36 |
| 3.2. | Испитивана популација .....   | 36 |
| 3.3. | Испитиване варијабле.....   | 38 |
| 3.4. | Микробиолошка анализа.....  | 41 |
| 3.5. | Дефиниције.....   | 42 |
| 3.6. | Статистичка анализа .....   | 44 |
| 4.   | Резултати .....   | 45 |
| 4.1. | Карактеристике пацијената на пријему у ЈИН .....  | 45 |
| 4.2. | Карактеристике пацијената након постављања клиничке сумње на VAP (после 1. дана VAP-а)..... | 50 |
| 4.3. | Узрочници VAP-а.....  | 63 |
| 4.4. | Емпријска терапија VAP-а .....  | 69 |
| 4.5. | Трошкови лечења .....   | 74 |
| 5.   | Дискусија.....  | 79 |
| 5.1  | Морбидитет и морталитет .....   | 79 |

---

---

|  |     |
|--|-----|
| 5.2 Фактори ризика повезани са морталитетом.....                               | 81  |
| 5.2.1 Фактори ризика за смртни исход на пријему у ЈИН .....                    | 81  |
| 5.2.2 Фактори ризика за смртни исход у време постављања дијагнозе VAP- а ..... | 84  |
| 5.2.3. Трахестома .....  | 92  |
| 5.2.4 Адекватност емпиријске антибиотске терапије .....                        | 94  |
| 5.2.5. Други фактори ризика за морталитет .....                                | 100 |
| 5.3. Узрочници VAP-а и њихова осетљивост на антибиотике.....                   | 100 |
| 5.4 Трошкови хоспитализације пацијената са VAP-ом .....                        | 108 |
| 5.5 Значај и ограничења истраживања .....                                      | 111 |
| 6. Закључци .....  | 113 |
| 7. Литература.....   | 114 |

# 1. Увод

Механичка вентилација је неопходан вид терапије код већине критично оболелих и болесника са респираторном слабошћу. Међутим, поред користи овај вид терапије носи и значајне ризике. Бројна истраживања спроведена током последње две деценије показују да механичка вентилација може погоршати постојеће лоше стање, односно и сама узроковати оштећење плућа и допринети појави многих других компликација, па и смрти болесника. Једна од могућих компликација је настанак пнеумоније код болесника на механичкој вентилацији (VAP) (Jevđić et al, 2014).

VAP представља нозокомијалну инфекцију која је повезана са високим морталитетом, продуженом хоспитализацијом, већим трошковима лечења и ширењем узрочника резистентних на антибиотике (Jevđić et al, 2014; CDC, 2016). Упркос напретку у разумевању фактора који доприносе настанку VAP-а и спровођењу мера превенције, VAP и даље представља честу болничку компликацију. Иако подаци Националне здравствене мреже безбедности (*National Healthcare Safety Network - NHSN*) говоре у прилог смањења учесталости VAP-а, последњи публиковани подаци рандомизираних испитивања спроведеног у САД показују да око 10% пацијената на механичкој вентилацији развије VAP и да је ова учесталост остала непромењена последњих десет година (Wang et al, 2014).

## 1.1. Дефиниција пнеумоније код болесника на механичкој вентилацији (*ventilator associated pneumonia - VAP*)

Пнеумонија се дефинише као присуство нових инфилтрата у плућима уз постојање клиничких доказа да су ови инфилтрати инфективног порекла: повишена температура, пурулентни спутум, леукоцитоза и смањење оксигенације (ATS/IDSA, 2005).

Пнеумонија код болесника на механичкој вентилацији (VAP) дефинише се као пнеумонија која је настала више од два дана након почетка механичке вентилације болесника, са тим

да се дан ендотрахеалне интубације рачуна као 1. дан и да је механичка вентилација постојала на почетку пнеумоније или дан пре тога (CDC, 2015).

Такође, VAP може концептуално да се дефинише и као запаљење плућног паренхима узроковано инфективним агенсима који нису постојали, односно били у инкубацији, у моменту започињања механичке вентилације (Chastre and Fagon, 2002).

Упркос јасности овог концепта, протеклих деценија биле су предложене бројне дефиниције од којих ниједна није била универзално прихваћена. Чак и дефиниције базиране на хистопатолошком испитивању ткива након биопсије или обдукције могу бити недовољно прецизне у дијагнози VAP-а. Разлог за то лежи у чињеници да захваћене фокалне ареје лобуса могу бити пропуштене и самим тим култура може бити негативна упркос присуству инфламације у плућима. Одсуство „златног стандарда“ у дијагнози VAP-а додатно повећава контраверзу у погледу адекватности и прецизности ових дефиниција (Chastre and Fagon, 2002).

Према дефиницији Центра за контролу и превенцију болести, VAP се карактерише појавом нових или погоршањем постојећих плућних инфилтрата, знацима системске инфекције (температура, пораст или смањење броја леукоцита), променом карактеристика спутума и микробиолошком детекцијом узрочника (CDC, 2015). Један од недостатака ове дефиниције је што она захтева радиолошке налазе пнеумоније. Међутим, радиолошки налази не могу тачно да идентификују VAP. Субјективност и варијабилност који су карактеристични за радиолошку технику онемогућавају међусобно поређење резултата. Други недостатак ове дефиниције је ослањање на специфичне клиничке знаке или симптоме који су субјективни и могу бити недовољно или неконзистентно забележени у историји болести. Због ових недостатака постојала је потреба за новим приступом у дефинисању VAP-а, а у циљу превазилажења тешкоћа у епидемиолошком надзору и превенцији VAP-а и побољшања лечења пацијената. Валидни и поуздани подаци о епидемиолошком надзору VAP-а неопходни су у процени ефикасности превентивних стратегија (CDC, 2016). Због тога је 2011. године окупљена радна група захваљујући којој је настао нови приступ под називом „Вентилатор придружени догађај“ (*Ventilator*

*associated Event* - VAE) који је био имплементиран у Националној здравственој мрежи безбедности (*National Healthcare Safety Network* - NHSN) у склопу Центра за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) у јануару 2013. године. Треба нагласити, да је VAE алгоритам намењен епидемиолошком надзору и не представља клинички алгоритам за лечење пацијената. VAE обухвата све компликације које доводе до погоршања гасне размене код пацијената на механичкој вентилацији, укључујући и VAP. VAE се идентификује на основу комбинације објективних критеријума: погоршање респираторног статуса након периода стабилности или побољшања на апарату за механичку вентилацију, доказ инфекције или инфламације и лаборторијски показатељи респираторне инфекције. Погоршање оксигенације се дефинише као пораст дневног минималног  $FiO_2$  од  $\geq 0,2$  које се одржава  $\geq 2$  календарска дана или повећање дневног минималног PEEP-а од  $\geq 3$  cm H<sub>2</sub>O који се одржава  $\geq 2$  календарска дана да би оксигенација пацијента била задовољавајућа (CDC, 2016).

На основу новог алгоритма праћења могућа су три типа догађаја:

1. Вентилатор придружена стања (*a ventilator-associated conditions* - VAC);
2. Вентилатор придружена компликације повезана са инфекцијом (*an infection-related ventilator associated complications* - IVAC);
3. Могући VAP (*Possible Ventilator-Associated Pneumonia* - PVAP)

Критеријуми за VAC су следећи: након периода стабилности или побољшања на вентилатору (најмање два дана у току којих остаје исти или се смањује минимални дневни  $FiO_2$  и PEEP) долази до погоршања оксигенације. VAC обухвата плућни едем, ателектазу, плућну емболију, ARDS и VAP. Ови значајни клинички ентитети се могу превенирати. За дијагнозу IVAC, пацијент треба да поред критеријума за VAC има промену температуре ( $>38^\circ\text{C}$  или  $<36^\circ\text{C}$ ) или да има леукоцитозу/леукопенију ( $>12,000/\text{mm}^3$  или  $<4000/\text{mm}^3$ ) и да буде лечен антибиотцима најмање 4 дана. Трећи тип догађаја је могући VAP. За могући VAP пацијент треба да испуњава критеријуме за VAC и IVAC, и да трећег или после трећег дана вентилације и унутар два дана пре или после погоршања оксигенације испуњава један од следећих критеријума:



1. Критеријум: позитивна квантитативна (ендотрахеални аспират -  $ETA \geq 10^5$  CFU/mL, бронхоалвеоларни лават -  $BAL \geq 10^4$  CFU/mL, плућно ткиво  $\geq 10^4$  CFU/g, узорак узет специјалним четкицама које се налазе на врху катетера који се уводи бронхоскопом –  $PSB \geq 10^3$  CFU/mL) или семиквантитативна култура респираторних патогена. Уколико је овај критеријум испуњен, није потребна пурулентна респираторна секреција.
2. Критеријум: пурулентна респираторна секреција (дефинише се као секреција из плућа, бронхи или трахеје која садржи  $>25$  неутрофила и  $<10$  сквамозних епителних ћелија [lpf,  $\times 100$ ]) плус узрочник идентификован у спутуму,  $ETA$ ,  $BAL$ , плућном ткиву или узорку узетом  $PSB$  техником, квалитативном или квантитативном/семиквантитативном методом без значајног пораста који се захтева у првом критеријуму.
3. Критеријум: позитиван један од следећих тестова:
  - идентификовани узрочник у плеуралној течности
  - хистопатологија плућа дефинисана као: 1) стварање апсцеса или фокуса консолидације са интензивним накупљањем неутрофила у бронхиолама и алвеолама; 2) доказ инвазије плућног паренхима гљивицама; 3) доказ инфекције вирусима путем имунохистохемијских есеја, цитологије или микроскопирања плућног ткива.
  - дијагностички тестови за *Legionella species*,
  - дијагностички тестови респираторног секрета на вирус инфлуенце, респираторни синцицијални вирус, аденовирус, вирус параинфлуенце, риновирус, хумани метапнеумовирус, коронавирус (CDC, 2016).

Према овој дефиницији, радиолошки снимак више није потребан, а остали подаци су лако доступни, објективни су и читају се директно са респиратора. Ове нове дефиниције проширују фокус епидемиолошког надзора на друге компликације које могу да настану код пацијената на механичкој вентилацији (Waters and Muscedere, 2015). Исто тако, они представљају користан концепт за праћење тренда оболевања и за процену квалитета пружене неге пацијентима на механичкој вентилацији. Међутим, ови ентитети су створени

са циљем епидемиолошког надзора и побољшања квалитета на нивоу популације, а не са циљем да допронесу бољој дијагнози и унапређивању терапијских одлука (ATS/IDSA, 2016).

## **1.2. Морбидитет и морталитет**

VAP је најчешћа нозокомијална инфекција која компликује лечење пацијената у ЈИИ. Инциденција се креће од 6 до 52%, а стопа учесталости износи 13,2 - 51 случај на 1000 дана механичке вентилације, у зависности од дефиниције и дијагнозе VAP-а, врсте болнице, односно јединице интензивне неге (ЈИИ) и степена изложености антибиотицима (Joseph et al, 2010). Најчешће се инциденција креће од 9 до 27% (Tseng et al, 2012). Хируршке ЈИИ имају већу стопу учесталости VAP-а у поређењу са медицинским (Craven, 2000). Према епидемиолошком надзору NHSN, стопа учесталости VAP-а у САД износи 1,4 - 3,8 случаја на 1000 дана механичке вентилације, док према подацима Европске мреже стопа учесталости VAP-а је око 18 случајева на 1000 дана механичке вентилације (Bouadma et al, 2012). Cook DJ et al (1998) у свом истраживању истичу, да је највећа инциденција VAP-а у првих 5 дана механичке вентилације (3% дневно). Од петог до десетог дана инциденција је 2% дневно, а након тога 1% дневно. Тако, инциденција VAP-а расте са трајањем механичке вентилације и код пацијената који су 30 дана на механичкој вентилацији износи 68,8%. Две студије новијег датума показале су да VAP продужава механичку вентилацију са 7,6 на 11,5 дана и хоспитализацију са 11,5 на 13,1 дана у поређењу са пацијентима без VAP-а (Kollef et al, 2012; Muscedere et al, 2010).

Фактори ризика за развој VAP-а који су били утврђени у различитим студијама приказани су у Табели 1. (Joseph et al, 2010 Erbay et al, 2004; Apostolopoulou et al, 2003; Ibrahim et al, 2001; Cook et al, 1998).

Табела 1. Фактори ризика за настанак VAP-а

| Фактори повезани са домаћином     | Фактори повезани са интервенцијом                             |
|-----------------------------------|---|
| Орофарингеална колонизација       | Хитна интубација  |
| Колонизација желуца               | Реинтубација  |
| Опекотине                         | Трахеостома   |
| Стање после трауме                | Бронхоскопија   |
| Стање после хируршке интервенције | Назогастрични тубус   |
| Поремећај свести                  | Дужина хоспитализације у болници/ЛИН                          |
| Органска дисфункција              | Мултипле инсерције централних венских катетера                |
| Синузитис                         | Седативи  |
| Тежина болести                    | Профилакса стрес улкуса                                       |
| Старост (старији од 60 година)    | Претходна примена антибиотика/одсуство антибиотске профилаксе |
| Коморбидитети                     | Имуносупресивна терапија (кортикостероиди)                    |
|                                   | Лежећи положај  |

VAP је удружен са великим **морталитетом** који се креће од 20 до 76% (Joseph et al, 2010). Пацијенти са VAP-ом имају 2 до 10 пута већи ризик од смртог исхода у поређењу са пацијентима без пнеумоније. Међутим, постоји два независна фактора због којих се поставља питање да ли је пнеумонија заиста одговорна за већи mortalitet код ових пацијената. Први је отежана прецизна дијагноза VAP-а, односно могућност да се јасно идентификују пацијенти са VAP-ом. Самим тим, велики распон у mortalitetу може бити последица не само различите популације која је анализирана, него и различитих дијагностичких критеријума. Други фактор је да постоји велики број студија које показују да тежина пратеће болести предиспонира пацијенте да развију VAP, те је самим тим њихов mortalitet висок. Према томе, тешко је одредити да ли би ти пацијенти преживели уколико се VAP не би развио (Chastre and Fagon, 2002). Упркос овим тешкоћама и ограничењима, постоје студије које подржавају став да је VAP важан фактор за лошу прогнозу код пацијената на механичкој вентилацији. У скоријим истраживањима је показано да су фактори који негативно утичу на прогнозу VAP-а следећи: погоршање респираторне инсуфицијенције, тешко или фатално основно обољење, присуство шока, бактеријемја, неадекватна или касно уведена емпиријска антибиотска терапија и врста ЛИН (медицинске у односу на хируршке) (Chastre and Fagon, 2002; Sanders et al 2008; Tseng

et al 2012). Друге студије су показале да су фактори повезани са морталитетом следећи: малигнитет, ARDS/акутно оштећење плућа (acute lung injury- ALI), шок, сепса, тежина болести и велики SOFA скор (Melsen et al, 2009; Nguile-Makao et al, 2010; Beckaert et al, 2011; Siempos et al, 2010). Опсервационе студије показују да је рана адекватна емпиријска антибиотска терапија повезана са мањим морталитетом код пацијената са VAP-ом (Iregui et al, 2002; Luna et al, 1997; Kollef and Ward, 1998). Мултirezистентне бактерије такође утичу на исход пацијената са VAP-ом (Sanders et al 2008; Tseng et al 2012). Тако, у две различите студије пнеумонија услед *Pseudomonas spp* и *Acinetobacter spp* била је повезана са високим морталитетом (65%, односно 87%), што је значајно више у поређењу са VAP-ом узрокованим другим бактеријама (31 – 55%). Слично томе, када је узрочник VAP-а био MRSA морталитет је износио 86% (Joseph et al, 2010).

Имајући у виду да, према нашем сазнању, не постоје публиковане студије о морталитету и факторима ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом у нашој земљи, циљеви нашег испитивања били су да се утврди морталитет и фактори ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом.

### **1.3. Етиологија и етиопатогенеза VAP-а**

#### **1.3.1. Етиологија**

Етиолошки агенси се разликују у зависности од врсте ЈИН, болнице и земље, као и у току времена у једној ЈИН. Узрочници VAP-а приказани су у Табели 2 (Joseph et al, 2010).

Табела 2. Узрочници VAP-а

| Чести узрочници                      | Ретки/неуобичајени узрочници                               |
|--------------------------------------|--|
| <b>Грам позитивне коке</b>           | <b>Грам позитивни бацили</b>                               |
| <i>Staphylococcus aureus</i>         | <i>Corynebacterium spp</i> (дифтероиди)                    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>      | <i>Listeria monocytogenes</i>                              |
| Друге стрептококе                    | <i>Nocardia spp</i>  |
| Коагулаза негативне стафилококе      | <b>Аеробни Грам негативни бацили</b>                       |
| Ентерококе                           | <i>Serratia spp</i>  |
| <b>Аеробни Грам негативни бацили</b> | <i>Hafnia olveri</i>                                       |
| Ентерични Грам негативни бацили      | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                        |
| <i>Echerichia coli</i>               | <i>Burkholderia cepacia</i>                                |
| <i>Klebsiella spp</i>                | <b>Грам негативне коке</b>                                 |
| <i>Enterobacter spp</i>              | <i>Neisseria spp</i>                                       |
| <i>Proteus spp</i>                   | <i>Moraxella spp</i>                                       |
| <i>Citrobacter spp</i>               | <b>Анаеробне бактерије</b>                                 |
| Неферментативни                      | Бацили   |
| Грам негативни бацили                | <i>Bacteroides spp</i>                                     |
| <i>Pseudomonas spp</i>               | <i>Fusobacterium spp</i>                                   |
| <i>Acinetobacter spp</i>             | <i>Prevotella spp</i>                                      |
| <i>Haemophilus influenzae</i>        | <i>Actinomyces spp</i>                                     |
| <b>Гљивице</b>                       | Коке   |
| <i>Candida spp</i>                   | <i>Veillonella spp</i>                                     |
|                                      | <i>Peptostreptococci</i>                                   |
|                                      | <b>Атипичне бактерије</b>                                  |
|                                      | <i>Legionella spp</i>                                      |
|                                      | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                               |
|                                      | <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                |
|                                      | <b>Гљивице</b>   |
|                                      | <i>Aspergillus spp</i> и друге плесни                      |
|                                      | <i>Pneumocystis jirovecii</i>                              |
|                                      | <b>Вируси</b>  |
|                                      | <i>Influenza</i> и други респираторни вируси               |
|                                      | <i>Herpes simplex virus</i>                                |
|                                      | <i>Cytomegalovirus</i>                                     |
|                                      | <b>Остали узрочници:</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |

Узрочници могу бити део ендогене флоре домаћина или стечени од других пацијената или медицинског особља, уређаја или болничког окружења (Joseph et al, 2010).

VAP се према времену настанка, може поделити на **рано и касно насталу пнеумонију**. Рано настала пнеумонија, настаје у прва четири дана хоспитализације, има бољу прогнозу и обично је узрокована сојевима који су осетљиви на антибиотике (нпр. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Након четири дана, VAP се класификује као касно настала пнеумонија, која има лошију прогнозу. Узрочници су најчешће мултирезистентни сојеви бактерија (метицилин резистентни *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* или *Enterobacter species*) (Joseph et al, 2010).

Концепт рано и касно настале пнеумоније је базиран на подацима из касних 1980-тих година који су показали да око 50% пацијената који су на механичкој вентилацији плућа развију VAP унутар 4 дана након пријема (Langer et al, 1987). Студија Ewig et al (1999) јасно је илустровала патогенезу раног и касног VAP-а. Прво, показано је да је колонизација горњих дисајних путева била независтан предиктор последичне трахеобронхијалне колонизације. Друго, узрочници који колонизују горње и доње дисајне путеве значајно се разликују у прва 3-4 дана у смислу да ли су ванболнички или нозокомијални. Треће, колонизација ванболничким узрочницима је повезана са раном пнеумонијом, док је колонизација нозокомијалним узрочницима била повезана са касном пнеумонијом. Други аутори су показали да се граница између раног и касног VAP -а може повећати до 7 дана (Trouillet et al, 1998).

Већина узрочника VAP-а, као што су *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, MRSA, и ентерични грам-негативни бацили поседују ESBL и AmpC  $\beta$ -лактамазе које указују на висок ниво резистенције на антибиотике. Ове бактерије се називају мултирезистентним бактеријама (*multi drug resistant* - MDR) (ATS and IDSA, 2005). Механизми резистенције на  $\beta$ -лактамске антибиотике су продукција  $\beta$ -лактамаза, недовољна пенетрација лека због мутације порина, присуство ефлукс пумпи, и промена у протеинима који везују пеницилин (PBPs). Бета лактамзае проширеног спектра (ESBL) и AmpC  $\beta$ -лактамазе

примарно указују на резистенцију на пеницилине и цефалоспорине, док метало- $\beta$ -лактамазе (MBL) доприносе резистенцији на карбапенеме (Joseph et al 2010; Bouza et al 2012).

*Acinetobacter baumannii* је грам негативни кокобацил који је чест узročник VAP-а у ЈИИИ и карактерише се брзим развојем резистенције на често коришћене антибиотике. То чини лечење инфекције посебно тешким и представља главни разлог његовог ширења. Последње студије су показале да дужа хоспитализација, продужена механичка вентилација и претходна примена антибиотика представљају факторе који повећавају ризик од VAP-а узрокованог са MDR *Acinetobacter* spp инфекцијом (Ozgun et al, 2014).

Према последњем водичу за лечење VAP-а (2016) присуство фактора ризика за мултирезистентне бактерије (*multi drug resistant* - MDR) треба да игра кључну улогу у дистинкцији између ране и касне пнеумоније. Самим тим, време почетка VAP-а треба да се процењује у контексту других фактора ризика и претходне примене антибиотика. Без обзира на све, ревидирани докази указују да пацијенти који развијају VAP након >5 дана хоспитализације имају већи ризик од инфекције са MDR него пацијенти који развијају VAP раније у току хоспитализације (Kalil et al, 2016).

#### **Фактори ризика за MDR VAP су:**

- претходна интравенска примена антибиотика унутар 90 дана,
- хоспитализација 5 или више дана пре настанка VAP-а,
- септички шок у време VAP-а,
- акутни респираторни дистрес синдром (ARDS) пре VAP-а и
- акутна терапија замене бубрежне функције пре VAP-а (Kalil et al, 2016).

Кома на пријему у ЈИИИ била је повезана са мањим ризиком од MDR VAP-а. Примена системских кортикостероида је само у једној студији била повезана са повишеним ризиком од MDR VAP-а (Giantsou et al, 2005), али због непотпуних података о конкретной примењеној дози и дужини трајања терапије кортикостероидима уз опречне резултате

других студија, кортикостероиди се према новом водичу за лечење VAP-а не сматрају фактором ризика за MDR VAP (Kalil et al, 2016).

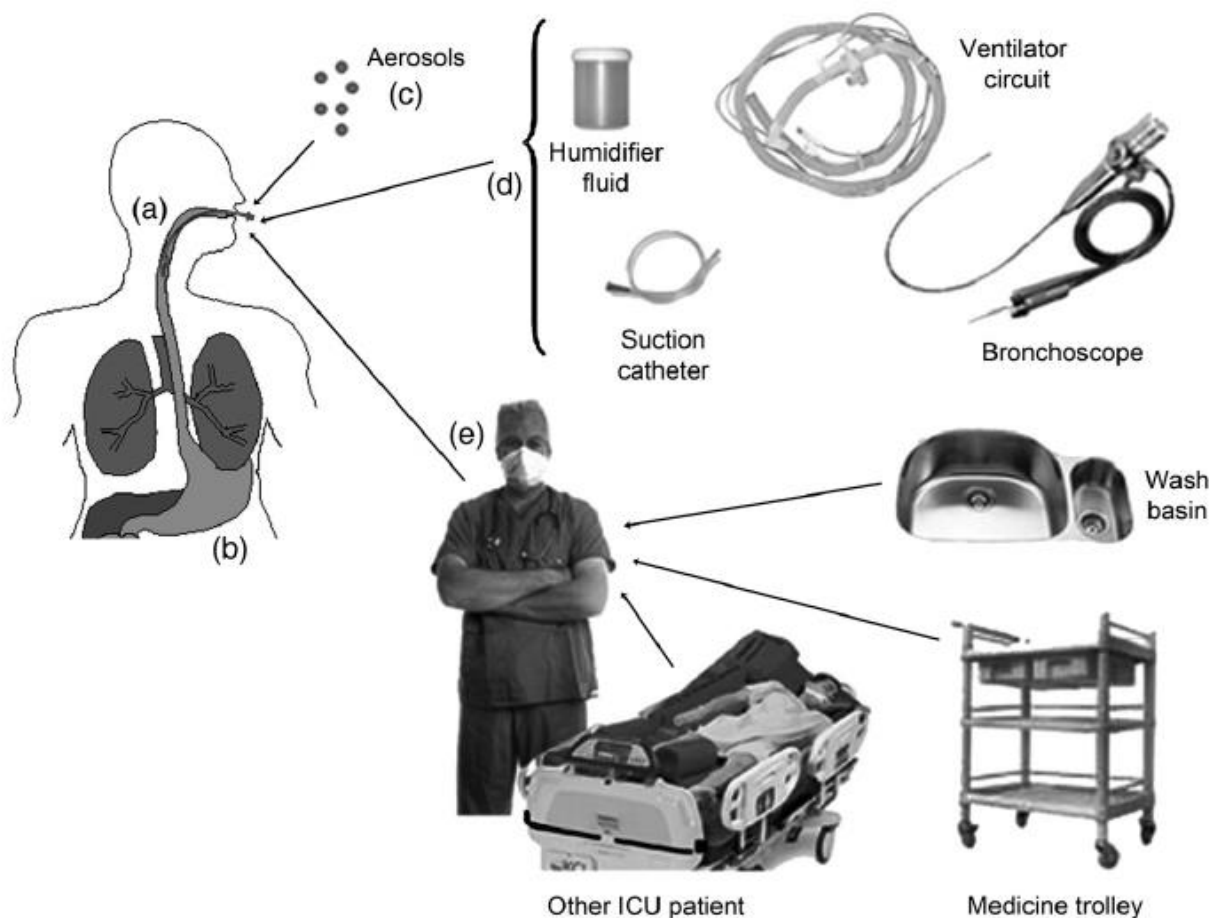
Имајући у виду да не постоји довољно података о узрочницима VAP-а у нашој земљи и њиховој осетљивости на антибиотике, један од циљева нашег истраживања био је да се испита етиологија и резистенција узрочника VAP-а у пулмолошкој ЈИИ.

### **1.3.2. Етиопатогенеза VAP-а**

Постоје различити извори из којих бактерије могу да допру у плућа и евентуално изазову VAP. Извори инфекције могу бити ендогени и егзогени. Орофарингеална колонизација и желудачна колонизација су ендогени извори бактерија. Контаминирани респираторни инструменти (бронхоскопи, црева респиратора, овлаживачи и катетери за аспирацију), инфективни аеросол у ЈИИ и контаминиране руке медицинског особља (контакт са другим пацијентима, контаминиране славине, медицинска колица и др.) су значајни егзогени извори инфекције (Joseph et al, 2010). (Слика 1)

Inglis et al (1989) наглашава да постоји и други пут доспевања патогена - кроз тубус. Веома брзо након интубације на унутрашњој површини тубуса ствара се биофилм који у себи садржи бактерије. Фрагментацијом биофилма у току вентилације под позитивним притиском или директном инокулацијом патогена (нестерилним аспирационим катетерима) може да настане колонизација доњих дисајних путева и развој инфекције (Inglis et al, 1989; Adair et al, 1999).





**Слика 1. Извори узрочника ВАП-а. Ендогени извори су орофарингеална колонизација (а) и желудачна колонизација (б). Егзогени извори су аеросол из околног контаминираног ваздуха (ц), контаминирани респираторни инструменти (д) и контаминиране руке и одећа медицинског особља (е) (Joseph et al, 2010)**

Интубација повећава ризик од пнеумоније од 6 до 20 пута. Ендотрахеална интубација омета рефлекс кашља, компромитује мукоцилијарни клиренс, повређује трахеалну епителијалну површину и обезбеђује директни пут за брзи пролаз бактерија из горњих у доње дисајне путеве. Да би бактерије изазвале VAP оне морају да доспеју у иначе стерилне доње дисајне путеве, где адхерирају за мукозу и изазивају инфекцију. Бактерије доспевају на један од 4 начина:

1. аспирацијом бактеријама богатог секрета око ендотрахеалног кафа (најчешћи начин). Извор секрета је или орофаринкс директно или секундарно рефлуksom из желуца у орофаринкс;
2. директним ширењем инфекције, као што је инфекција плеуралног простора;
3. инхалацијом контаминираног ваздуха или медицинских аеросола;
4. хематогеним ширењем бактерија у плућа из удаљеног места локалне инфекције, као што је васкуларна или уринарна катетер сепса (Efrati et al, 2010).

*Орофаринкс* је главни резервоар патогена који изазивају пнеумонију. Епителне ћелије слузокоже усне дупље у здравих особа су нормално прекривене саливарним гликопротеином – фибронектином, који спречава задржавање и пролиферацију патогена. Код критично оболелих, ниво фибронектина је смањен, тако да брзо долази до колонизације усне дупље грам негативним бактеријама из дигестивног тракта или бактеријама из синуса (Gvozdenović et al, 2014). Бројне студије су показале да се након пријема у ЈИН орална флора критично оболелих пацијената драстично помера у смеру преминације ентеричних грам негативних бацила, *Staphylococcus* и *P. aeruginosa* (Safdar et al, 2005 (a); Ewig et al, 1999). Код пацијената на механичкој вентилацији бактеријска адхеренција је олакшана због смањеног имуноглобулина А, повећане продукције протеаза, денудираних мукозних мембрана, пораста рН вредности дисајних путева и повећања рецептора за бактерије у дисајним путевима због акутне болести (Safdar et al, 2005 (a)). Ewig et al (1999) су доказали да је орофарингеална колонизација снажан независан предиктор последичне трахеобронхијалне колонизације.

Главни предиспонирајући фактори за *желудачну колонизацију* су стања када је смањен желудачни рН, као што су алодинија, ахлорхидрија, профилакса стрес улкуса ( $H_2$  антагонисти или инхибитори протонске пумпе) или ентeрална исхрана (Safdar et al, 2005(a)). Рекумбентни положај и назогастрична сонда могу да потпомогну рефлуks желудачних микроорганизама који се касније могу аспирирати у трахеју упркос присуству ендотрахеалног кафа (Safdar et al, 2005(a)). Желудац је потенцијалан резервоар резистентних бактерија посебно код касног VAP-a (Kollef, 2005). Међутим, тренутни став

је да, без обзира на то што је желудац често врло обилно колонизован грам негативним бацилима, гастропулмонални пут није главни пут за развој VAP-а (Joseph et al, 2010).

## 1.4. Дијагноза VAP-а

Дијагноза VAP-а је изазов за интензивисте, јер не постоји златни стандард за дијагнозу VAP-а (Muscedere et al 2008; Joseph et al 2010). Прецењивање вероватноће настанка VAP-а доводи до неадекватне примене антибиотика и пораста MDR бактерија, инвазивних гљивичних инфекција и дијареје узроковане са *Clostridium difficile*. Обрнуто, потцењивање вероватноће пнеумоније доводи до недовољног лечења ове озбиљне нозокомијалне инфекције и пораста морталитета (Lauzier et al, 2008).

Дијагноза VAP-а се поставља на основу клиничке слике, радиографског налаза на плућима, коришћењем скоринг система и на основу микробиолошких анализа секрета дисајних путева. Комбинацијом клиничких, радиолошких и микробиолошких критеријума може се постићи рана и прецизна дијагноза VAP-а (Joseph et al, 2010). Према последњем водичу Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године код пацијената са суспектним VAP-ом препоручује се примена само клиничких критеријума у процени да ли да се започне антибиотска терапија, без праћења CPIS скорa (Kalil et al, 2016).

### 1.4.1. Клиничка дијагноза

Клиничка дијагноза VAP-а се поставља када су присутни нови или прогресивни плућни инфилтрат плус најмање 2 од следећа три параметра: повишена или снижена температура, леукоцитоза/леукопенија или пурулентни трахеални секрет (ATS and IDSA, 2005; Wunderink et al, 2000). Иако је ова дефиниција високо сензитивна, њена специфичност је мала (Niederman et al, 2005; Wunderink, et al 2000). Показано је да је само 1/3 клинички дијагностикованих случајева VAP-а било потврђено микробиолошки коришћењем квантитативних култура (Chastre and Fagon, 2002). Клиничка дијагноза VAP-а има 20 - 25% лажно позитивних и 30 - 35% лажно негативних резултата (Joseph et al, 2010). Клиничка дијагноза је превише сензитивна, јер постоје и други узроци грознице,

леукоцитозе, пурулентног трахеалног аспирата и плућних инфилтрата. Грозница и леукоцитоза су неспецифични, јер могу бити узроковани било којим стањем у коме се ослобађају цитокини, интерлеукин-1, интерлеукин-6, фактор некрозе тумора –алфа (*tumor necrosis factor alpha-TNF-a*) и интерферон гама, као што су: траума, хируршке интервенције, тромбоза дубоких вена, панкреатитис, плућна емболија, плућни едем и инфаркт плућа. Код критично оболелих пацијената у ЈИН коморбидитети као што је имуносупресија, хронична бубрежна инсуфицијенција, могу да супримирају системске знаке инфекције резултујући лажно негативним резултатима у дијагнози VAP-а. Пурулентни спутум такође може постојати код трахеобронхитиса, који захтева антибиотску терапију, продужује лечење, али не повећава смртност болесника.

#### **1.4.2. Радиографски налаз**

Бројне студије су показале да су одређени радиолошки налази (нпр. прогресивна брза кавитација плућног инфилтрата) повезани са 96% специфичношћу у дијагнози VAP-а. Међутим, имајући у виду да такви специфични радиолошки поремећаји нису чести, радиографски снимци плућа су углавном од помоћи у искључивању VAP-а, када су они уредни. Асиметрични плућни инфилтрати који указују на VAP могу да буду узроковани бројним неинфективним стањима ако што су ателектаза, емфизем, хемијски пнеумонитис, асиметрични кардиопулмонални едем, плућна емболија, криптогена организујућа пнеумонија, контузија плућа, плућна хеморагија и реакција на лекове (Joseph et al, 2010). Укупна радиографска специфичност за пнеумонију је само 27% до 35% (Koenig and Truwit, 2006).

#### **1.4.3. Систем скоровања**

Једини алтернативни приступ клиничкој дијагнози VAP-а је CPIS скор (*Clinical pulmonary infection score*) који су осмислили Pugin et al (1991) и који је базиран на 6 клиничких и лабораторијских варијабли од којих се свака бодује са од 0 до 2 бода: температура, број леукоцита, запремина и пурулентност трахеалног секрета, оксигенација, радиолошки снимци и присуство или одсуство позитивних култура спутума. Уколико је вредност овог

скора већа од 6 постоје критеријуми за дијагнозу VAP-а. У студији Pugin et al (1991) показана је висока корелација између CPIS и BAL.

Нејаносће у скоринг систему и недостатак података потребних за израчунавање CPIS скора резултују великом варијабилношћу вредности овог скора између истраживача (Niederman et al, 2005). Оригинални скор укључује резултате бактеријске културе који нису обично доступни у време када се поставља клиничка сумња на VAP. Да би резултати култура ендотрахеалног аспириата стигли обично треба да прође 24–48 сати. Због тога су Singh et al (2000) предложили да се за иницијалну дијагнозу VAP-а користи модификовани CPIS скор са само првих пет клиничких варијабли, а да се након 72 сата рачуна CPIS базиран на свих 6 варијабли, тако да се антибиотици стопирају код пацијената са перзистентно ниским скором ( $CPIS < 6$ ) након 3 дана терапије и на тај начин избегне непотребна примена антибиотика. Накнадне студије су показале да модификован CPIS без резултата култура има сензитивност и специфичност од 60%, односно 43% у дијагнози VAP-а, те је његова корист у дијагнози VAP-а ограничена (Craven, 2000; Kollef, 1993; Apostolopoulou et al, 2003; Ibrahim et al, 2001; Lauzier 2008; Joseph 2010). Fartoukh et al (2003) су такође показали да модификовани CPIS има ниску дијагностичку прецизност, али инкорпорирањем грам бојења (додају се два поена, ако је позитивно) може да се повећа сензитивност скора. Они су такође показали да чак и након инкорпорирања грам бојења,  $CPIS > 6$  и даље има лажно негативне резултате у 16 до 25% случајева.

Према последњем водичу Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године код пацијената са суспектним VAP-ом препоручује се примена само клиничких критеријума у процени да ли да се започне антибиотска терапија. Не препоручује се да се одлука о почетку примене антибиотске терапије базира на праћењу CPIS скора у комбинацији са клиничким критеријумима (Kalil et al, 2016).

#### **1.4.4. Микробиолошка дијагноза**

Дефинитивна дијагноза се поставља на основу микробиолошке анализе материјала добијеног из дисајних путева. Материјал за микробиологију може да се добије неинвазивним (ендотрахеална аспирација) или инвазивним техникама (бронхоалвеоларна

лаважа - BAL и узимање узорка специјалним четкицама које се налазе на врху катетера који се уводи бронхоскопом - *Protected specimen brushing* (PSB) техника). Ендотрахеална аспирација је једноставна и јефтина метода која се свакодневно рутински спроводи у ЈИИ. Пошто се њоме добија аспират из горњих дисајних путева који су обично колонизовани бактеријама, потребно је да број бактеријских колонија у микробиолошком налазу буде већи од  $10^5 - 10^6$  у милилитру да би се поставила дијагноза VAP-а. Друге две технике су скупље, инвазивне су и захтевају употребу бронхоскопа и обученог кадра. *Бронхоалвеоларна лаважа* се изводи са око 150 мл стерилног физиолошког раствора, а у узорку је потребно да буде више од  $10^4 - 10^5$  бактеријских колонија по милилитру да би се поставила дијагноза VAP. У узорку добијеном са *PSB методом* потребно је да број бактеријских колонија буде већи од  $10^3$  у милилитру да би се поставила дијагноза VAP-а. Уколико је број колонија мањи од више наведених вредности онда се вероватно ради о колонизацији или контаминацији узетог материјала.

*Квалитативни* трахеобронхијални аспирати су високо сензитивни (>75%), али су слабе специфичности (<25%) у дијагнози VAP-а због високог процента лажно позитивних резултата због колонизације доњег дела респираторног тракта. Без обзира на то, због високе негативне предиктивне вредности могу бити корисни у искључивању VAP-а, посебно код пацијената који нису претходно добијали антибиотску терапију. Како је квалитативна култура превише сензитивна наставак антибиотске терапије базиран само на позитивној квалитативној лутури може довести до непотребне примене антибиотика, што подстиче бактеријску резистенцију и повећава трошкове. У једној студији било је показано да је 57% пацијената било непотребно лечено антибиотцима на бази квалитативне културе ЕТА (Brun-Buisson et al, 2005). У другој студији квантитативне културе ЕТА су имале мању сензитивност (65%), него квалитативне (81%) (Camargo et al, 2004). Самим тим, квалитативне културе, иако нису високо специфичне, не треба да се замене квантитативним, јер одређени случајеви VAP-а могу да се пропусте коришћењем квантитативне методе (Joseph et al, 2010).

Културе ЕТА могу да се одређују и *семиквантитативно* посматрајући пораст у четири квадраната и на тај начин се приближно одређује број CFU/ml бактерија у узорку (Brun-

Buisson et al, 2005). У студији у којој су се поредиле семиквантитативна и квантитативна метода, било је запажено веома добра корелација између ове две технике са само једним различитим резултатом (Afessa et al, 2006). Међутим, како је показано у студији Brun-Buisson et al (2005) примена семиквантитаитвног одређивања у вођењу антибиотске терапије може да доведе до прекомерне примене антибиотика у око 18% случајева.

*Квантитативне културе* се добијају путем серијских разблажења узорка и изражавају се у CFU/ml. Уколико је број CFU/ml једнак или премашује праг за одређену технику, дијагноза пнеумоније се сматра постављеном. На резултате квантитативних култура утичу различити фактори као што су стадијум пнеумоније, претходна антибиотска терапија, адекватност узорка, обученост особља, начин процесуирања, кашњење у транспорту. Лажно позитивне квантитативне културе могу настати секундарно због ХОБП (имају велики број бактерија и без пнеумоније) и бронхиолитиса. Имајући у виду ова потенцијална ограничења, квантитативна култура није увек дијагностичка за VAP (Joseph et al, 2010). Chastre et al (1995) су показали да BAL има сензитивност од 91% и специфичност од 78%, позитивну предиктивну вредност од 83% и негативну предиктивну вредност од 87%, док PSB има сензитивност од 82%, специфичност од 89%, позитивну предиктивну вредност од 90% и негативну предиктивну вредност од 89% у поређењу са хистопатолошким налазима и квантитативним културама плућног ткива. Иако бронхоскопија има низак ризик чак и за критично оболеле пацијенте, ретко она може довести до срчане аритмије, хипоксемије или бронхоспазма (Joseph et al, 2010). Квантитативна ЕТА може бити прихватљива метода за дијагностику VAP-а, јер овај приступ није инвазиван, није скуп, и широко примењиван. Квантитативна ЕТА исто има високу негативну предиктивну вредност (88,9%), што оправдава њену рану примену у дијагнози VAP-а. Када се дијагноза VAP-а базира на постмортем анализи плућа квантитативни праг од  $10^5$  CFU/ml има сензитивност 63% и специфичност 75% док  $10^6$  CFU/ml има сензитивност од 55% и специфичност од 85% (Joseph et al, 2010). Квантитативна ЕТА и бронхоскопски узети узорци имају веома добру корелацију (Bowton, 2002). Sanchez-Nieto et al (1998) запазили су потпуно слагање између квантитативних култура ЕТА, BAL и PSB без значајне разлике у морталитету. У

проспективној опсервационој клиничкој студији квантитативна ЕТА са прагом од  $10^5$  CFU/ml је имала сензитивност од 92,8% и специфичност од 80% и сигнификантно је корелирала са PSB и BAL код пацијената са суспектним VAP-ом (Wu et al, 2002). У последњем раду Chastre and Luyt (2016) аутори су закључили да, имајући у виду да се BAL-ом прикаупљају ћелије и секрет са велике површине плућа (око 1 милион алвеола) и узорци могу микроскопски да се испитају одмах након узорковања у циљу добијања информације о присуству или одсуству интрацелуларних или екстрацелуларних бактерија, ова метода је веома погодна за брзу идентификацију инфекције. Уколико фиброоптички бронхоскоп са BAL-ом није расположив резултати квантитативне културе ЕТА су прихватљива замена уколико се користи високи праг од  $\geq 10^5$  CFU/mL) да би се избегла непотребна прекомерна примена антибиотика код пацијената са колонизацијом.

Међутим, у новом водичу Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године семиквантитативној анализи узорака прикупљених неинвазивном техником (тј. ендотрахеалном аспирацијом) даје се предност у односу на квантитативну анализу узорака добијених инвазивним техникама у дијагностици VAP-а (Kalil et al, 2016).

#### **1.4.5. Хистопатолошко испитивање и бактеријске културе из плућног ткива**

Хистопатолошко испитивање и бактеријске културе из плућног ткива добијени биопсијом или аутопсијом се генерално сматрају „златним стандардом“ за дијагнозу VAP-а. Међутим, они су такође повезани са значајним проблемима. Постоји сигнификантна варијација од око 18% до 38% у интерпретацији хистопатолошких налаза од стране различитих патолога. Даље, пацијенти укључени у постмортем студије нису потпуно репрезентативни за већину пацијената са VAP-ом тако да евалуација других дијагностичких метода у поређењу са овим «златним стандардом» није потпуно оправдана (Joseph et al, 2010).



#### 1.4.6. Улога биомаркера као прогностичких и дијагностичких метода

У току последњих година број биомаркера се повећава, јер су јефтини метод за дијагнозу и прогнозу VAP-а. CRP (Ц-реактивни протеин), PCT (прокалцитонин), sTREM - 1 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1*) и ендотоксин су дијагностички биомаркери VAP-а. Други биомаркери као што је проадреномедулин, натриуретски пептиди, пептиди прекурсор ендотелина 1 (*endothelin-1 precursor peptides*), копептин и вредности кортизола сматрају се корисним прогностичким маркерима и могу бити од велике помоћи у стратификацији пацијената према ризику (Joseph et al, 2010).

Прокалцитонин (PCT) је прекурсор калцитонина који луче С ћелије тиреоидне жлезде и К ћелије плућа (Maruna et al, 2000). Код здравих, PCT вредности се не могу детектовати ( $< 0,01 \text{ ng/mL}$ ). Међутим, под дејством ендотоксина у паренхимном ткиву целог тела долази до брзог стварања и секреције PCT (Dandona et al, 1994). Ове карактеристике чине PCT потенцијалним дијагностичким тестом за VAP. Stolz et al (2009) су у свом испитивању показали да је PCT био повишен 2 дана пре клиничке дијагнозе VAP-а и да самим тим може да се користи као рани маркер за дијагнозу VAP-а. На основу добијених резултата, ови аутори су сугерисали да прокалцитонином (PCT) вођена антибиотска терапија код болесника са VAP-ом може значајно да редукује трајање антибиотске терапије (за 27%). Ниске вредности PCT ( $< 0,25 \text{ ng/l}$ ) код пацијената без клиничких знакова за тешку болест упућују на безбедно укидање антибиотика, а PCT  $\geq 0,5 \text{ ng/ml}$  указује на потребу за лечењем антибиотицима. Међутим, у последњем испитивању Jensen et al (2011) у којем су ЈИН пацијенти били рандомизирани на оне којима су били укључени антибиотици на основу PCT протокола и на оне са стандардним приступом, покзано је да протокол вођен PCT није резултовао у побољшању преживљавања, него је продужио механичку вентилацију и хоспитализацију у ЈИН.

Анализирањем свих до сада публикованих радова на ову тему, може се закључити да комбиновани клинички плус PCT приступ има сензитивност од 67% и специфичност од 83%. Ове вредности су испод задатих 90% од стране IDSA/ATS (2016) које би биле

довољне да се овај приступ користи у одлучивању да ли да се започне антибиотска терапија. Лажно негативни резултати износе 33% и лажно позитивни 17%. Самим тим, уколико се претпостави да је преваленца VAP-а 50%, онда на сваких 1000 пацијената са суспектним VAP-ом који би били евалуирани приступом РСТ плус клинички критеријуми, 165 пацијената (16,5%) би било погрешно дијагностиковано да немају VAP и 85 пацијената (8,5%) би било погрешно дијагностиковано да имају VAP. Пацијенти који су погрешно дијагностиковани да имају VAP непотребно ће бити изложени антибиотицима и нежељеним дејствима и повећаће непотребне трошкове лечења. Осим тога, биће изгубљено време за постављање праве дијагнозе и терапије. Насупрот томе, пацијенти код којих би био погрешно искључен VAP каснило би се са започињањем антибиотске терапије, што би довело до лошијег клиничког исхода. Због тога, према последњем водичу Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године код пацијената са суспектним VAP-ом препоручује се примена само клиничких критеријума у процени да ли да се започне антибиотска терапија. Не препоручује се да се одлука о почетку примене антибиотске терапије базира на праћењу РСТ или других биолошких маркера у комбинацији са клиничким критеријумима. Међутим, препоручује се да се ниво РСТ плус клинички критеријуми користе за одлуку о укидању антибиотске терапије (Kalil et al, 2016).

## 1.5. Превенција VAP-а

Канадски комитет за израду водича за превенцију и терапију VAP-а, из 2008. године, дао је препоруке које се поклапају са препорукама Америчког удружења за торакалну хирургију из 2005. године и према којима су мере превенције VAP-а следеће:

- Потенцирати неинвазивну механичку вентилацију пацијента (МВП);
- Оротрахеалну интубацију и орогастричну сонду треба примењивати чешће у односу на наотрахеалну интубацију и назогастричну сонду ;
- Континуирана аспирација субглотичког секрета;

- Притисак кафа ендотрахеалног тубуса треба одржавати на нивоу 22-25 mmHg, како би се смањио пролаз нагомиланог секрета и бактерија изнад кафа у доње дисајне путеве;
- Контаминирани кондензати треба пажљиво празнити из система у апарату за МВП;
- Време трајања МВП треба скратити што је могуће више;
- Едукација и континуирани тренинг особља на одељењу интензивне терапије;
- Пацијенте треба постављати у полуседећи положај (30-45 степени) како би се избегла аспирација;
- Ентерална исхрана је пожељнија од парентералне, јер смањује ризик од компликација везаних за ЦВК и превенира се атрофија цревне слузокоже;
- Рутинска профилакса VAP-а оралним антибиотцима и селективна деконтаминација ГИТ-а;
- Смањивање орофарингеалне колонизације употребом оралног хлорхексидина код одабраних пацијената;
- Повремено треба смањивати или прекидати ниво седације, а свакако избегавати примену миорелаксаната код ових болесника (Chastre and Fagon, 2002).

## 1.6. Терапија VAP-а

Иако је превенција најважнија, уколико настане VAP, од великог значаја је оптимална терапија како би се смањио морбидитет, морталитет и трошкови лечења (Muscedere et al, 2008). Успешно лечење VAP-а је и даље тешко и комплексно, јер на то утиче много фактора, као што је одсуство прецизне дијагнозе, тешка диференцијација колонизације од инфекције, недостатак адекватне изводљиве технике директног узимња узорка из плућа и велика инциденција МДР патогена (Chastre and Fagon, 2002).

Без обзира на постојање водича за лечење VAP-а (ATS/IDSA), проценат неадекватне антибиотске терапије варира у литератури од 10 до 73% (Teixeira et al, 2007; Leroy et al, 2003; Dupont et al, 2001; Clec'h et al, 2004; Torres et al, 1990; Rello et al, 1997; Kollef and Ward, 1998; Alvarez-Lerma, 1996; Luna et al, 1997; Sanchez-Nieto et al, 1998). Главни разлог за то је присуство МДР патогена (Niederman, 2006).

Студије епидемиолошког надзора показују да су најчешћи узрочници VAP -а у САД: *S. aureus* (око 20% - 30% изолата), *P. aeruginosa* (око 10% - 20% изолата), ентерични грам негативни бацили (око 20% - 40% изплата) и *Acinetobacter baumannii* (око 5% - 10% изолата) (Sievert et al, 2013). Ове бактерије су такође најчешћи узрочници који су идентификовани у интернационалним програмима епидемиолошког надзора, иако, са већом учесталошћу *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (Jones, 2010). Већина ових бактерија је резистентна на уобичајене антибиотике. Исте студије епидемиолошког надзора су показале да је око 50% изолата *S. aureus* резистентно на метицилин (MRSA), 28% - 35% изолата *P. aeruginosa* резистентно на цефепим, 19 - 29% изолата *P. aeruginosa* резистентно на пиперацилин/тазобактам и 56 - 61% изолата *A. baumannii* резистентно на карбапенеме (Sievert et al, 2013; Jones, 2010). Велики број опсервационих студија показује да је неадекватна и/или закаснела терапија била повезана са већим морталитетом код пацијената са VAP -ом (Luna et al, 2006; Kollef and Ward, 1998; Kuti et al, 2008; Muscedere et al, 2012; Rello et al, 2011). У мета-анализи 9 опсервационих студија (813 patients), неадекватна антибиотска терапија VAP-а била је повезана са већим ризиком од смрти (OR, 2.34; 95% CI, 1.51–3.62) (Kuti et al, 2008).

Према последњем водичу за лечење VAP-а (2016) препоручује се антибиотско покривање *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, и других грам негативних бацила у свим емпиријским приступима код пацијената са суспектним VAP-ом (Kalil et al, 2016). Покривање инфекције са MRSA (линезолидом или ванкомицином) препоручује се само код пацијената са факторима ризика за бактеријску резистенцију, код пацијената који се лече у ЈИИ где је >10 - 20% изолата *S. aureus* резистентно на метицилин и у ЈИИ где преваленца MRSA није позната. Препоручује се да се антибиотик против MSSA (и не MRSA) примењује у емпиријској терапији код пацијената са суспектним VAP-ом без фактора ризика за антибиотску резистенцију и који се лече у ЈИИ где је <10 - 20% изолата *S. aureus* резистентно на метицилин. За лечење MSSA препоручује се пиперацилин/тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем. Оксацилин, нафцилин или цефазолин могу да се користе за доказану MSSA инфекцију, али нису неопходни у емпиријској терапији уколико је један од више наведених антибиотика коришћен (Kalil et al, 2016).

Препоручује се да се за емпиријско лечење суспектног VAP-а користе два антипсеудомонасна антибиотика из различитих класа само код пацијената са факторима ризика за МДР, код пацијената у ЈИН где је >10% грам негативних изолата резистетно на антибиотик који се користи у монотерапији и код пацијената у ЈИН које немају локалне податке о резистенцији. Један антипсеудомонасни антибиотик треба да се користи код пацијената који немају факторе ризика за МДР који се лече у ЈИН где је ≤10% грам негативних изолата резистетно на антибиотик који се користи у монотерапији. Код пацијената са суспектним VAP-ом препоручује се да се избегавају аминокликозиди уколико су расположиви други лекови са адекватном грам негативном активношћу. Исто тако, препорука је да се избегава колистин уколико су расположиви други антибиотици са адекватном грам негативном активношћу (Kalil et al, 2016).

Уколико постоје фактори ризика за присуство мултирезистентних сојева бактерија могући узрочници пнеумоније су: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella – ESBL*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, метицилин резистентни *S.aureus*. У том случају се препоручује деескалациона стратегија примене антибиотика. Она подразумева иницијалну емпиријску антибиотску терапију широког спектра како би се покрио што већи број потенцијалних патогена уз касније сужавање и искључивање антибиотика. Иницијална емпиријска терапија треба да укључи комбинацију антибиотика. Најпре један од **антипсеудомонасних цефалоспорина** (цефепим у дози од 2 г интравенски на 8 сати или цефтазидим у дози од 2 г интравенски на 8 сати), или **антипсеудомонасних карбапенема** (имипенем 500 мг интравенски на 6 сати или меропенем 1 г интравенски на 8 сати), или **монобактам** (азтреонам у дози од 2 г интравенски на 8 сати) или **комбинација бета лактамског антибиотика и инхибитора бета лактамазе** (пиперацилин/тазобактам 4,5 г интравенски на 6 сати). Једном од њих се додаје други антибиотик – један од **антипсеудомонасних хинолона** (ципрофлоксацин у дози од 400 мг интравенски на 8 сати или левофлоксацин у дози од 750 мг интравенски на 24 сата) или **аминогликозида** (амикацин 15-20 мг/кг интравенски на 24 сата, гентамицин 5-7 мг/кг интравенски на 24 сата, тобрамицин 5 – 7 мг/кг интравенски на 24 сата) или **полимиксин** (колистин 5 мг/кг интравенски у једној дози оптерећења, а након тога доза

одржавања 2,5 мг × (1,5 × CrCl + 30) интравенски на 12 сати или полимиксин Б 2,5 – 3,0 мг/кг/дан интравенски подељено у две дневне дозе (Kalil et al, 2016).

За пацијенте са VAP-ом узрокованом ESBL-позитивним грам негативним бацилима, препоручује се примена циљног антибиотика према резултатима антибиограма и факторима специфичним за пацијента (алергије, коморбидитети). За лечење *Acinetobacter species* препоручује се примена карбапенема или ампицилин/сулбактама уколико су изолати осетљиви на ове антибиотике. Уколико је *Acinetobacter species* сензитиван само на полимиксине, препоручује се интравенски полимиксин (колистин или полимиксин Б) и инхалаторни колистин. Код пацијената код којих је VAP узрокован са *Acinetobacter species* који је сензитиван само на колистин не препоручује се упореда примена рифампицина због веће вероватноће појаве нежељених дејстава. Код пацијената код којих је VAP узрокован са *Acinetobacter species* не препоручује се примена тигециклина (Kalil et al, 2016).

Оваква тројна антибиотска терапија се наставља док микробиолошка анализа не буде доступна (обично 48 часова) (Kalil et al, 2016). Када резултат микробиолошке анализе постане доступан иницијална емпиријска антибиотска терапија може бити сужена, промењена или укинута. Уколико је резултат микробиолошке анализе негативан, а дошло је до побољшања у клиничкој слици (резолуција радиографских промена, смањење броја леукоцита, смањење секрета из дисајних путева) антибиотици се могу безбедно укинути. Уколико је налаз негативан, а нема побољшања у клиничкој слици треба трагати за другим местом и узрочницима инфекције или другом дијагнозом. Ако је микробиолошки налаз позитиван, а има побољшања у клиничкој слици антибиотике треба сузити ако је узрочник нека од бакетрија осетљивих на антибиотике и наставити до укупно 7-8 дана антибиотске терапије. Ако је узрочник нека од мултирезистентних бактерија (нпр. *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* – ESBL и др.) комбинацију антибиотика према антибиограму треба наставити до укупно 15 дана (Paladino et al, 1995; Chastre et al, 2003).

Према новом водичу Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године, препоручена дужина лечења пацијената са VAP-ом је седам дана. Постоје ситуације када је потребна краћа или дужа антибиотска терапија у зависности од степена побољшања радиолошких, клиничких и лабораторијских налаза. Исто тако, препоручује се деескалациона антибиотска терапија у смислу промене антибиотске терапије са антибиотика широког на антибиотике уског спектра дејства, промене лека или преласка са комбиноване на монотерапију. Препоручује се такође да се ниво PCT плус клинички критеријуми користе за одлуку о укидању антибиотске терапије. Праћење CPIS скорa се не препоручује за одлучивање о укидању антибиотске терапије (Kalil et al, 2016).

Према препорукама последњег водича Америчког удружења за инфективне болести и Америчког торакалног удружења из 2016. године све болнице треба редовно да прикупљају и дистрибуирају локалне податке о резистенцији, који, уколико је могуће, треба да буду специфични за популацију пацијената из њихове јединице интензивне неге. Исто тако, емпиријска антибиотска терапија треба да се базира на локалној дистрибуцији патогена узроковача VAP -а и њиховој осетљивости на антибиотике (Kalil et al, 2016).

## 1.7. Трахеостомија

Да би се обезбедила већа сигурност дисајног пута, олакшала хигијена усне дупље и тоалета дисајног пута и на тај начин смањила инциденција инфекције плућа, побољшао комфор пацијента уз омогућавање говора и оралног уноса хране и олакшало одвајање од вентилатора, код пацијената код којих је неопходна продужена механичка вентилација врши се трахеостомија. Трахеостомија је апсолутно индикована код пацијената код којих је отежано успостављање дисајног пута, а очекује се продужена механичка вентилација. Оптимално време за трахеостомију је предмет бројних дебата и истраживања. Општи важећи принцип је:

1. код пацијената код којих се предвиђа потреба за механичком вентилацијом краће од 10 дана трансларингеална интубација је препоручен начин успостављања дисајног пута;

2. уколико се предвиђа да ће потреба за механичком вентилацијом трајати дуже од 21 дан, препоручује се трахеостомија.

Када се не може оријентационо предвидети дужина трајања механичке вентилације, потребно је вршити свакодневну процену стања пацијента и одредити време када је потребно урадити трахеостомију (Young et al, 2013; Angus, 2013).

Код појединих пацијената уместо класичне трахеостомије, може се применити перкутана дилатациона трахеостомија. Њене предности у односу на конвенционалну методу су што је може извести сваки обучени лекар, а не само хирург, може се извести у постељи болесника и тако избећи ризик транспорта у операциону салу, има мању инциденцу перипостоперативних компликација и јефтинија је. Примена трахеалних канила исто има компликације. Притисак у кафу треба редовно контролисати због могуће трахеомалације и стенозе трахеје, могуће је и померање и запушавање каниле, мада у знатно мањој мери него код ендотрахеалног тубуса. Ретке компликације су и развој трахеоезофагеалне фистуле и фистуле између трахеје и артерије инноминате. Како се у данашње време ендотрахеални тубуси праве од мање ригидних материјала и траума трахеје је знатно мања, а компликације трахеостомије као инвазивне процедуре се не могу занемарити, почетни ентузијазам за рану трахеостомију се смањио, а конкретна препорука о броју дана који је прихватљив за трајање трансларингеалне интубације не постоји. Имајући у виду патофизиологију настанка VAP-а, трахеостома би могла да има протективну улогу за настанак VAP-а због несметаног затварања гласних жица и смањеног ризика од аспирације секрета из усне дупље (Cavalcanti et al, 2005).

## 1.8. Трошкови лечења пацијената са VAP-ом

У здравственој економици трошкови могу бити директни (директно везани за болест), индиректни (губитак продуктивности) и недодирљиви (бол, патња). Постоји неколико метода рачунања директних трошкова: „од горе - наниже“ (*top-down*) и „од доле - навише“ (*bottom-up*). „Од горе - наниже“ метода укупне трошкове у ЈИН и дели са бројем пацијент-дана да би се добили просечни трошкови по дану. За разлику од прве, метода „од доле –



навише“ захтева веома сегментирани податке о трошковима. Сваки катетер, лабораторијски тест и сат рада медицинске сестре и лекара треба да се узме у обзир у рачунању. Правила ове методе су доста компликована и није јасно колико су ови трошкови компарабилни између болница које користе различите методе. Оно што је важно, „од доле – навише“ и „од горе - наниже“ приступи дају различите процене трошкова (Wilcox and Rubenfeld, 2015).

Смањење укупних трошкова хоспитализације је тешко, јер је већина хоспиталних трошкова фиксно. Поред тога, варијабилни трошкови имају тенденцију да се смањују са продужењем хоспитализације. Самим тим, покушаји да се смање варијабилни трошкови (као што су дужина хоспитализације, лабораторијски тестови или лекови), имају ограничени успех (Wilcox and Rubenfeld, 2015). Студија која је проучавала скраћење хоспитализације код хируршких пацијената је такође показала малу финансијску корист од елиминације последњих дана у болници које носе мале трошкове (Taheri et al, 2000). Аутори су закључили да фокусирање на потрошњу у почетном току хоспитализације треба да донесе већу уштеду средстава. Постоје три битна разлога зашто смањење дужине боравка у ЈИН не мора да допринесе укупном смањењу трошкова. Први разлог је тај да су варијабилни трошкови на крају боравка у ЈИН мали у поређењу са првим данима. Заправо, трошкови последњих дана у ЈИН су слични трошковима првих дана на одељењу. Друго, у зависности од стратегије рефундирања и перспективе анализе трошкова, смањење дужине боравка у ЈИН може парадоксално да повећа укупне трошкове у ЈИН, јер нови пацијент који долази на место претходног који је напустио ЈИН захтеваће интензивнију и скупљу негу. Повећана расположивост ЈИН кревета и смањење времена чекања на хоспитализацију у ЈИН је свакако позитиван исход, али из перспективе ЈИН он не доприноси уштеди трошкова. И на крају, уколико интервенција смањује дужину боравка у ЈИН, али при томе узима једнак или већи број дана у болници, смањење укупних трошкова ће бити много мање у односу на то када се фокусира на просечне трошкове у ЈИН (Wilcox and Rubenfeld, 2015).

Са становишта здравственог система важно је познавати економске консеквенце VAP-а. Процењено је да су додатни трошкови повезани са VAP-ом око \$40 000 по пацијенту

(Muscedere et al, 2010). У трогодишњој ретроспективној случај – контрола студији трошкови пацијената са VAP-ом били су око 5 пута већи у поређењу са трошковима код пацијената без ове инфекције (Erbay et al, 2004). Трошкови лечења VAP-а варирају у зависности од адекватности примењене иницијалне антибиотске терапије. Мултирезистентне бактерије (МДР) отежавају лечење и повећавају трошкове лечења VAP-а, јер су често повезане са неадекватном емпиријском антибиотском терапијом и неповољним исходом болести (Kollef et al, 2008).

Имајући у виду чињеницу да у нашој земљи до сада нису рађене фармакоекономске анализе лечења VAP-а, један од циљева нашег испитивања је био да се испитају трошкови лечења пацијената са VAP-ом.

## 2. Циљеви и хипотезе истраживања

### 2.1. Циљеви истраживања

1. Испитати морталитет пацијената са VAP-ом 30 и 60 дана након постављања клиничке сумње на VAP;
2. Одредити факторе ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом;
3. Испитати етиологију и резистенцију узročника VAP-а на антибиотике;
4. Испитати да ли постоји разлика између узročника раног и касног VAP-а;
5. Анализирати трошкове лечења пацијената са VAP-ом у зависности од исхода и адекватности примењене иницијалне емпиријске антибиотске терапије.

### 2.2. Хипотезе истраживања

1. Морталитет пацијената са VAP-ом у испитиваној ЈИИ је висок и износи око 40%.
2. На пријему пацијента у ЈИИ и у моменту клиничке сумње на VAP постоје независни фактори ризика на основу којих се може проценити ризик од смртног исхода код пацијената са VAP-ом, као што су: скорови (APACHE II, SAPS II, SOFA), септички шок и акутна бубрежна инсуфицијенција.
3. У јединици интензивне неге где се истраживање спроводи, доминирају MDR бактерије, од којих је најзаступљенији *Acinetobacter spp.*
4. Не постоји разлика у узročницима VAP-а код пацијената са раном и касном пнеумонијом.
5. Трошкови хоспитализације умрлих пацијената са VAP-ом значајно већи у односу трошкове преживелих пацијената са VAP-ом и неадекватна емпиријска антибиотска терапија значајно повећава укупне трошкове лечења VAP-а.

## 3. Материјал и методе

### 3.1. Дизајн студије

Дизајн студије је ретроспективна кохортна студија. Студија је била спроведена у пулмолошкој јединици интензивне неге (ЈИН) на Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици. Студија је била одобрена од Етичког Комиета, Стручног савета и директора установе (бр. 2764/2). Период праћења био је од јануара 2009. године до децембра 2014. године. У циљу анализе промена учесталости појединих узрочника VAP-а и њихове резистенције на антибиотике, шестогодишњи период је био подељен на два дела: период 1 (од јануара 2009. године до децембра 2011. године) и период 2 (од јануара 2012. године до децембра 2014. године).

### 3.2. Испитивана популација

У испитивање су били укључени сви пацијенти старији од 18 година који су били хоспитализовани у пулмолошкој ЈИН који су били на механичкој вентилацији дуже од 48 сати и код којих је након клиничке сумње на VAP, микробиолошки квантитативном методом из узорака узетих путем ендотрахеалног аспириата (ЕТА) био потврђен VAP.

У испитивање нису бити укључени пацијенти млађи од 18 година, они који су били на механичкој вентилацији (МВ)  $\geq 48$  сати пре пријема у ЈИН и пацијенти код којих није постојала микробиолошка потврда VAP-а (није изолован узрочник, колонизација – пораст бактерија  $<10^5$  CFU/ml за ЕТА или контаминација).

Сваки пацијент је могао да буде укључен у студију само један пут. Праћене и анализиране су биле само прве епизоде VAP-а. Наредне епизоде, уколико су постојале, биле су нотиране и класификоване у зависности да ли је у питању била реинфекција или суперинфекција.

Пацијенти су били ендотрахеално интубирани или вентилирани преко трахеостомне каниле. Спровођена је интермитентна субглотишна аспирација. У зависности од врсте вентилатора примењивало се активно овлаживање или овлаживање помоћу НМЕ филтера (*heat moisture exchanger*) који је био позициониран између Y наставка и пацијента. НМЕ филтери су мењани сваких 48 сати или уколико су били видно контаминирани. Пацијенти су били у полуседећем положају. Притисак у балону ендотрахеалног тубуса или трахеостомне каниле се редовно контролисао и одржавао на око 25 cm H<sub>2</sub>O. Профилакса стрес улкуса спровођена је блокаторима H<sub>2</sub> рецептора или блокаторима протонске пумпе. Седација и процедура одвајања од вентилатора су биле стандардизоване и нису мењане у току целог периода испитивања. Ентерална исхрана се спроводила према дневним калкулисаним енергетским потребама код свих хемодинамски стабилних пацијената уз одржавање минималног ентералног уноса код пацијената који су захтевали вазопресорну потпору.

Лечење нозокомијалних инфекција вршено је према стандардном протоколу према којем је на дан постављања клиничке сумње на VAP узиман ЕТА. Емпиријска антибиотска терапија је давана у складу са примарном дијагнозом, коморбидитетима, претходном применом антибиотика, претходним трајањем хоспитализације и резултатима бактериолошког испитивања. Антибиотска терапија је била прилагођена у смислу дозе и интервала дозирања бубрежној и хепатичној функцији пацијената. Примењивала се клиничка стратегија иницијалне антибиотске терапије која подразумева брзо увођење емпиријске терапије за све пацијенте са суспектним VAP-ом у складу са водичем 2005 IDSA/ATS за лечење интрахоспиталне пнеумоније. Терапија је била модификована после 2 – 3 дана када су били расположиви микробиолошки резултати ЕТА. Коришћени су антибиотици широког спектра: трећа и четврта генерација цефалоспорина, карбапенеми, бета-лактами/инхибитори бета-лактамазе уз додавање флуорохинолона или аминогликозида. Уколико су постојали фактори ризика за MPSA инфекцију додаван је линезолид или ванкомицин. Након стабилизације пацијента терапија је била деескалирана у складу са резултатима културе да би се смањио развој резистенције и трошкови лечења.

Отпуст пацијената из ЈИН се вршио према одлуци лекара уколико су пацијенти били хемодинамски стабилни, није било потребе за МВ или су пацијенти само интермитентно захтевали вентилаторну потпору на Одељењу полуинтензивне неге.

### 3.3. Испитиване варијабле

Пратили су се параметри на пријему пацијената у ЈИН, на дан постављања клиничке сумње на VAP (1. дан VAP-a), трећег дана VAP-a и параметри који су се пратили сваког дана хоспитализације до 30. дана VAP-a или смртог исхода. Поред тога, забележене су и све интервенције и компликације у току хоспитализације у ЈИН, изоловани узрочници и њихова осетљивост на антибиотике, примењена антибиотска терапија, дужина лечења VAP-a антибиотцима, дужина хоспитализације у ЈИН и болници и трајање механичке вентилације у данима.

*Параметри који су се пратили на пријему у ЈИН:*

- демографски подаци (узраст, пол);
- пушење;
- дужина хоспитализације пре пријема у ЈИН (у данима);
- дијагноза на пријему;
- коморбидитети (хипертензија и остале кардиолошке болести, хронична опструктивна болест плућа - ХОБП, шећерна болест, психијатријске болести и болести зависности, гастроинтестиналне болести, остале хроничне респираторне болести, имунодефицијенција и малигнитет, исхемијска болест срца, хронична бубрежна болест, хронична болест јетре и цереброваскуларне болести);
- радиолошки снимци плућа и срца;
- скорови: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score*), SAPS II (*Simplified Acute Physiologic Score II*); SOFA (*Sepsis Related Organ Failure Assessment*); *Lung Injury Score*, Charlson скор коморбидитета;
- претходна примена антибиотика (врста антибиотика и дужина примене);
- респираторни или срчани застој 24 сата пре пријема у ЈИН;
- разлог ендотрахеалне интубације и механичке вентилације плућа.

*Параметри који су се анализирали у време постављања клиничке сумње на VAP (први дан VAP-a):*

- трајање механичке вентилације пре почетка VAP-a (рани или касни VAP);
- радиолошки снимци плућа и срца;
- скорови: APACHE II, SAPS II скор, SOFA, *Lung Injury Score*, CPIS скор;
- прокалцитонин;
- почетак примене антибиотика у односу на почетак VAP-a (> 24 сата или < 24 сата);
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> однос;
- клинички знаци VAP-a: температура, леукоцити, обилност ендотрахеалне секреције.

*Параметри који су се анализирали трећег дана VAP-a:*

- радиолошки снимци плућа и срца;
- скорови: APACHE II, SOFA, *Lung Injury Score*, CPIS скор;
- прокалцитонин;
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> однос;
- клинички знаци VAP-a: температура, леукоцити, обилност ендотрахеалне секреције.

*Параметри који су се пратили сваког дана од постављања клиничке сумње на VAP до 30. дана VAP-a:*

- клинички знаци VAP-a: температура, леукоцити, обилност ендотрахеалне секреције,
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> однос;
- радиолошки снимци плућа и срца;
- скорови: *Lung Injury Score* и SOFA скор.

*Интервенције и компликације које су биле нотирание уколико су постојале:*

- реинтубација;
- трахеостома;
- ARDS;
- емпијем;
- акутна бубрежна инсуфицијенција;

- инсуфицијенција јетре;
- дисеминована интраваскуларна коагулација;
- тешка сепса;
- септички шок;
- рекурентна инфекција (реинфекција, суперинфекција);
- примена вазопресора (норадреналина, добутамина и адреналина);
- примена кортикостероида;
- примена трансфузије.

За израчунавање APACHE II, SAPS II и SOFA скора коришћен је систем за израчунавање доступан на сајту: <http://www.sfar.org>.

За израчунавање Lung Injury Score коришћен је сајт: [www.rccc.eu/ppc/protocolos/LIS/](http://www.rccc.eu/ppc/protocolos/LIS/)

Тежина коморбидитета је израчуната уз помоћ Charlson индекса коморбидитета (Charlson, 1987).

Приликом израчунавања CPIS скора користили смо модификовани CPIS скор (доступан на <http://www.surgicalcriticalcare.net>) са том разликом, што нисмо располагали подацима о незрелим облицима леукоцита, јер наша лабораторија не доставља овај податак приликом анализе крвне слике.

За сваког пацијента који је испунио критеријуме за укључивање у испитивање били су израчунати трошкови хоспитализације у болници и упоређени трошкови хоспитализације у зависности од исхода VAP-а (умрли vs преживели пацијенти) и примењене емпиријске антибиотске терапије (адекватна vs неадекватна емпиријска антибиотска терапија). Анализирани су директни трошкови хоспитализације. Индиректни трошкови се нису испитивали, јер је тешко одредити да ли је трајање привремене онеспособљености за рад повезано са основном болешћу или нозокомијалном инфекцијом.

Трошкови хоспитализације су добијени из обрачунске службе Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици и у њих су били укључени следећи трошкови:



1. **Трошкови лекова** (антибиотици и друга фармаколошка терапија);
2. **Трошкови материјала** (дезинфицијенси, рукавице, брауниле, шприцеви, вата, вакутајнери, катетери и др.);
3. **Трошкови услуга:** лабораторија, интервенције (дренажа респираторног система, ендотрахеална интубација, фиброоптичка бронхоскопија, интраартеријска канилација за гасну анализу крви, кардиопулмонална реанимација, катетеризација/канилација осталих артерија и др); радиолошка дијагностика; физикална медицина и рехабилитација;
4. **Трошкови неге** (болнички дан; дан у јединици интензивне неге; дан у јединици полуинтензивне неге).

Због дугог периода праћења и промене курса динара, трошкови хоспитализације су били изражени у еврима према средњем курсу Народне банке Србије за одређену годину:

- 2009. година: 1 ЕУ - 93,8992 РСД;
- 2010. година: 1 ЕУ - 102,8993 РСД;
- 2011. година: 1 ЕУ - 101,9653 РСД;
- 2012. година: 1 ЕУ - 113,0415 РСД;
- 2013. година: 1 ЕУ - 113,0924 РСД;
- 2014. година: 1 ЕУ - 117,2478 РСД.

### **3.4. Микробиолошка анализа**

Осетљивост изолата на антибиотике била је одређена помоћу *Kirby-Bauer* методе дифузионог диска и уколико је било потребно помоћу Е-теста и анализирана у складу са документом Института за клиничке и лабораторијске стандарде (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). Идентификација патогена и њихова осетљивост на антибиотике била је спроведена у Центру за микробиологију, вирусологију и имунологију Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици.

### 3.5. Дефиниције

**Пнеумонија код болесника на механичкој вентилацији (VAP)** – присуство нових или погоршање постојећих радиолошких инфилтрата најмање 48 сати након почетка механичке вентилације уз постојање најмање два од следећа три критеријума: 1) температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 35^{\circ}\text{C}$ ; 2) број леукоцита  $>10.000/\mu\text{L}$  или  $<4000/\mu\text{L}$ , 3) пурулентни трахеални секрет или промена у карактеристикама спутума. Поред тога, позитивна култура из ЕТА ( $\geq 10^5$  cfu/mL) је била неопходна да се потврди дијагноза VAP-а (Joseph et al, 2010; Luna et al, 1997; Inchai et al, 2015 (b)).

**Перзистентни VAP, реинфекција (релапс) и суперинфекција.** Пораст иницијалног узročника VAP-а у сигнификантној концентрацији из другог узорка у току лечења прве епизоде сматрао се перзистентним VAP-ом, али ако се десио после завршетка лечења дефинисан је као реинфекција (релапс). Друге епизоде VAP-а које су биле узроковане другим микроорганизмом у односу на прву инфекцију, који нису били покривени иницијалном терапијом, дефинисане су као суперинфекције (Gursel et al, 2008; Combes et al, 2003).

**Рани и касни VAP.** Епизоде VAP-а које су настале  $\leq 4$  дана након почетка механичке вентилације дефинисане су као рани VAP. Касним VAP-ом су се сматрале све епизоде VAP-а које су настале  $\geq 5$  дана механичке вентилације (Inchai et al, 2015 (b)).

**Полимикробна инфекција:** више од 2 узročника пнеумоније у истом узорку ендотрахеалног аспирата (Tseng et al, 2012)

**Мултирезистентне бактерије (Multidrug resistance - MDR)** дефинисане су као стечена резистенција на најмање један антибиотик у три или више групе антибиотика (Magiorakos et al 2012).

**Бактерије са проширеном резистенцијом на антибиотике (Extensively drug-resistance - XDR)** дефинисане су као резистенција на најмање један антибиотик у свим антибиотски

групама осим од две или мање (тј. бактеријски изолати остају осетљиви на једну или две групе антибиотика). (Magiorakos et al 2012).

**Панрезистентне бактерије** (*Pandrug-resistance* - PDR) дефинисане су као резистентне на све антибиотике у свим антибиотским групама (Magiorakos et al 2012).

**Модификовани CPIS скор.** За израчунавање овог скорa нисмо користили податак о култури трахеалног аспирата, јер у време постављања клиничке сумње на VAP бактериолошке културе нису биле доступне. Категорије које се тичу леукоцита биле су смањене на 2 (50% незрелих облика нису улазили у обрачун, јер овом информацијом нисмо располагали). Самим тим максимални број поена био је 9, а не 10 (Lauzier et al, 2008; Gursel et al, 2008).

**Претходна примена антибиотика** је дефинисана као било које лечење антибиотцима 2 недеље пре хоспитализације у ЈИХ (Nseir et al, 2008)

**Неадекватна емпиријска антибиотска терапија:** антибиотска терапија је сматрана неадекватном уколико ниједан антибиотик није био активан у *in vitro* условима на узročника VAP-a (ATS and IDSA, 2005; Makris, 2011; Gursel and Demirtas, 2006; Inchai et al, 2015(b)).

**Рана и касна примена антибиотика.** Време започињања антибиотске терапије је класификовано као рано или касно у зависности од тога да ли су антибиотици били примењени мање од 24 сата или више од 24 сата у односу на почетак VAP-a. (Inchai et al, 2015 (b))

**ARDS** (*Acute respiratory distress syndrome*) пре настанка VAP-a је дефинисан као  $PaO_2/FiO_2 < 200$ . (Tseng et al, 2012)

**Шок** је дефинисан као хипотензија (сistolни притисак мањи од 90 mmHg) која не реагује на надокнаду течности и захтева примену вазопресора и повезана је са дисфункцијом органа или хипоперфузијом (Dellinger et al, 2008; Makris, 2011)

**Терапија кортикостероидима у току ЈИИ:** кортикостероиди су се давали пацијентима са акутном егзацербацијом ХОБП, интерстицијалном болешћу плућа, и септичким шоком. Под терапијом кортикостероидима се сматрала системска доза метилпреднизолона од 40 до 80 мг/дан у току најмање 5 дана (Gursel et al, 2008)

**Трансфузија:** сви продукти крви који су се давали пацијентима (Gursel et al, 2008)

**Рана трахеостомија:** трахеостомија урађена унутар седам дана од почетка механичке вентилације.

### 3.6. Статистичка анализа

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза коришћени су:  $\chi^2$ -квадрат тест, Фишеров тест тачне вероватноће и Wilcoxon тест. Од метода за анализу односа бинарних исхода и потенцијалних предиктора коришћена је логистичка регресија. За анализу преживљавања пацијената са VAP-ом коришћена је Kaplan Meier метода.

За континуиране варијабле (скорови APACHE II, SOFA, SAPS II) дискриминативна моћ је тестирана користећи ROC криве (receiver-operating characteristic analysis) и површину испод криве (AUC). AUC између 0,7 и 0,8 је класификована као „прихватљива“, између 0,8 и 0,9 као „одлична“ дискриминација. Линеарна регресиона анализа је урађена да би се идентификовали потенцијални фактори ризика повезани са већим интрахоспиталним трошковима. Повезаност између укупних трошкова и дужине хоспитализације у болници је анализирана уз помоћ Spearman коефицијента корелације. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Анализа података рађена је у статистичком пакету IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4. Резултати

### 4.1. Карактеристике пацијената на пријему у ЈИН

У току периода испитивања 845 одраслих пацијената је било примљено у ЈИН. VAP је био дијагностикован код 144 (17%) пацијената. Двадесет и два пацијента је било искључено из анализе због недовољног обима података. Према томе, коначна анализа рађена је на 122 пацијента/ЕТА узорака (78 мушкараца и 44 жене). Инциденција VAP-а у нашем истраживању износила је 47,3 случаја на 1000 дана механичке вентилације. Укупно је била изолована 141 бактерија. Просечна старост пацијената износила је  $56,8 \pm 14,6$  година.

Морталитет код пацијената са VAP-ом након 30 дана од постављања клиничке сумње на VAP износио је 41,0% (50/122), а након 60 дана хоспитализације 49,2% (60/122).

Пацијенти су на пријему најчешће имали дијагнозу тешке сепсе (96,7%), ванболнички стечене пнеумоније (55,7%), MODS-а (49,2%), ARDS-а (43,4%) и септичког шока (36,1%).

*Charlson* индекс тежине коморбидитета је био статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената (3 (0-9) vs 4 (0-11);  $p = 0,023$ ). Најчешћи коморбидитети пацијената са VAP-ом били су хипертензија (50,8%), друге кардиоваскуларне болести (41,8%) и ХОБП (28,7%). Пацијенти који су примљени у ЈИН са дијагнозом егзацербације ХОБП имали су значајно већи морталитет у односу на остале пацијенте ( $p = 0,028$ ).

Најчешћи разлог интубације и механичке вентилације били су: ARDS (39,3%), пнеумонија (34,4%), срчани застој (8,2%) и егзацербација ХОБП (6,6%).

APACHE II скор на пријему ( $22,26 \pm 6,63$  vs  $24,90 \pm 7,36$ ;  $p = 0,041$ ) и SAPS II скор на пријему ( $45,54 \pm 13,70$  vs  $51,34 \pm 13,52$ ;  $p = 0,023$ ) били су статистички значајно већи код умрлих пацијената, док су SOFA и LIS (*lung injury score*) скорови су били слични у ове две групе.

Пре пријема у ЈИН, 69,3% пацијената је примала антибиотике и то углавном из групе цефалоспорина (45,6%), макролида (24,6%) и флуорохиолоне (21,1%).

Демографски подаци и клиничке карактеристике испитиваних пацијената на пријему у ЈИН приказани су у Табели 1.

**Табела 1. Демографске и клиничке карактеристике испитиваних пацијената на пријему у јединицу интензивне неге (ЈИН).**

|   | Сви пацијенти,<br>n = 122 (100) | Преживели,<br>n = 72 (59,0) | Умрли,<br>n = 50 (41,0) | р-<br>вредно<br>ст |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>Старост, средња вредност ± SD</b>                              | 56,78 ± 14,56                   | 54,72 ± 14,90               | 59,74 ± 13,66           | 0,061              |
| <b>Пол, n (%)</b>   |                                 |                             |                         |                    |
| Мушки   | 78 (63,9)                       | 47 (60,3)                   | 31 (39,7)               | 0,711              |
| Женски  | 44 (36,1)                       | 25 (56,8)                   | 19 (43,2)               |                    |
| <b>Индекс телесне масе, n (%)</b>                                 |                                 |                             |                         |                    |
| Потхрањеност (<18,5)  | 5 (4,5)                         | 3 (60,0)                    | 2 (40,0)                | 0,902              |
| Нормална телесна маса (18,5-24,9)                                 | 44 (39,3)                       | 29 (65,9)                   | 15 (34,1)               |                    |
| Прекомерна телесна маса (25-29,9)                                 | 35 (31,3)                       | 22 (62,9)                   | 13 (37,1)               |                    |
| Гојазност (>30)   | 28 (25)                         | 16 (57,1)                   | 12 (42,9)               |                    |
| <b>Пушење, n (%)</b>  | 61 (63,5)                       | 33 (54,1)                   | 28 (45,9)               | 0,165              |
| <b>Скорови, средња вредност ± SD</b>                              |                                 |                             |                         |                    |
| APACHE II скор  | 23,34 ± 7,03                    | 22,26 ± 6,63                | 24,90 ± 7,36            | 0,041*             |
| SAPS II скор  | 47,92 ± 13,87                   | 45,54 ± 13,70               | 51,34 ± 13,52           | 0,023*             |
| SOFA скор   | 8,39 ± 3,03                     | 8,04 ± 3,03                 | 8,88 ± 2,98             | 0,133              |
| Lung Injury Score   | 2,54 ± 0,86                     | 2,54 ± 0,77                 | 2,53 ± 0,99             | 0,930              |
| <b>Температура, средња вредност ± SD</b>                          | 38,48 ± 1,04                    | 38,88 ± 1,19                | 38,63 ± 1,29            | 0,257              |
| <b>Леукоцити, медиана (опсег)</b>                                 | 12,10 (0,1 – 60,0)              | 11,65 (0,4 – 56,1)          | 12,60 (0,1 – 60)        | 0,727              |
| <b>РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> однос, медиана (опсег)</b>     | 125,31 (36,65 – 328,12)         | 129,38 (36,65- 306,00)      | 124,55 (37,8- 328,12)   | 0,427              |
| <b>Прокалцитонин, медиана (опсег)</b>                             | 2,48 (0,05 – 195,47)            | 2,95 (0,05 – 195,47)        | 2,14 (0,05 – 58,59)     | 0,487              |
| <b>Трајање претходне хоспитализације у данима медиана (опсег)</b> | 2 (0-65)                        | 2 (0-65)                    | 1,50 (0 - 20)           | 0,666              |
| <b>Врста пријема, n (%)</b>                                       |                                 |                             |                         |                    |
| Хитан пријем  | 22 (18,0)                       | 13 (59,1)                   | 9 (40,9)                | 0,994              |
| Из исте установе  | 55 (45,1)                       | 34 (61,8)                   | 21 (38,2)               | 0,569              |
| Из друге установе   | 45 (36,9)                       | 25 (55,6)                   | 20 (44,4)               | 0,591              |
| <b>Коморбидитети, n (%)</b>                                       |                                 |                             |                         |                    |
| Хипертензија  | 62 (50,8)                       | 35 (56,5)                   | 27 (43,5)               | 0,558              |
| Остале кардиолошке болести  | 51 (41,8)                       | 27 (52,9)                   | 24 (47,1)               | 0,248              |
| ХОБП  | 35 (28,7)                       | 17 (48,6)                   | 18 (51,4)               | 0,137              |
| Шећерна болест  | 30 (24,6)                       | 15 (50)                     | 15 (50)                 | 0,248              |
| Психијатријске болести и  | 26 (21,3)                       | 19 (73,1)                   | 7 (26,9)                | 0,100              |

|   |                  |                  |                  |              |
|---|------------------|------------------|------------------|--------------|
| болести зависности  |                  |                  |                  |              |
| Гастроинтестиналне болести                                | 25 (20,5)        | 15 (60)          | 10 (40)          | 0,911        |
| Остале хроничне респираторне болести                      | 22 (18)          | 10 (45,5)        | 12 (54,5)        | 0,153        |
| Имунодефицијенција и малигнитет                           | 17 (13,9)        | 7 (41,2)         | 10 (58,8)        | 0,107        |
| Исхемијска болест срца                                    | 16 (13,1)        | 8 (50)           | 8 (50)           | 0,431        |
| Хронична бубрежна болест                                  | 13 (10,7)        | 7 (53,8)         | 6 (46,2)         | 0,688        |
| Хронична болест јетре                                     | 8 (6,6)          | 7 (87,5)         | 1 (12,5)         | 0,139        |
| Цереброваскуларне болести                                 | 4 (3,3)          | 3 (75)           | 1 (25)           | 0,509        |
| <b>Дијагноза на пријему у ЈИИ, n (%)</b>                  |                  |                  |                  |              |
| Тешка сепса   | 118 (96,7)       | 69 (58,5)        | 49 (41,5)        | 0,509        |
| Ванболничка пнеумонија                                    | 68 (55,7)        | 42 (61,8)        | 26 (38,2)        | 0,489        |
| MODS  | 60 (49,2)        | 39 (65)          | 21 (35)          | 0,186        |
| ARDS  | 53 (43,4)        | 33 (62,3)        | 20 (37,7)        | 0,523        |
| Септички шок  | 44 (36,1)        | 22 (50)          | 22 (50)          | 0,128        |
| Инфекција са H1N1 вирусом                                 | 19 (15,6)        | 14 (73,7)        | 5 (26,3)         | 0,157        |
| Вирусна пнеумонија  | 17 (13,9)        | 13 (76,5)        | 4 (23,5)         | 0,115        |
| Акутна бубрежна инсуфицијенција                           | 16 (13,1)        | 9 (56,2)         | 7 (43,8)         | 0,809        |
| Болничка пнеумонија                                       | 15 (12,3)        | 8 (53,3)         | 7 (46,7)         | 0,633        |
| Егзацербација ХОБП  | 13 (10,7)        | 4 (30,8)         | 9 (69,2)         | 0,028*       |
| Кардиореспираторни застој                                 | 10 (8,2)         | 3 (30,0)         | 7 (70,0)         | 0,052        |
| Пнеумонија код болесника под здравственим надзором (HCAP) | 9 (7,4)          | 5 (55,6)         | 4 (44,4)         | 0,826        |
| Плућна тромбоемболија                                     |                  |                  |                  |              |
| Акутна интоксикација                                      | 4 (3,3)          | 2 (50,0)         | 2 (50,0)         | 0,709        |
|   | 4 (3,3)          | 4 (100,0)        | 0 (0,0)          | 0,143        |
| <b>Charlson индекс коморбидитета, медиана (опсег)</b>     |                  |                  |                  |              |
|   | 3 (0-11)         | 3 (0-9)          | 4 (0-11)         | 0,025*       |
| <b>Разлог механичке вентилације, n (%)</b>                |                  |                  |                  |              |
| Пнеумонија  | 42 (34,4)        | 25 (59,5)        | 17 (40,5)        |              |
| ARDS  | 48 (39,3)        | 29 (60,4)        | 19 (39,6)        |              |
| Кардиореспираторни застој                                 | 10 (8,2)         | 4 (40,0)         | 6 (60,0)         |              |
| ХОБП  | 8 (6,6)          | 3 (37,5)         | 5 (62,5)         |              |
| Септички шок  | 5 (4,1)          | 4 (80,0)         | 1 (20,0)         |              |
| Интоксикација   | 4 (3,3)          | 4 (100,0)        | 0 (0)            |              |
| Тромбоемболија  | 3 (2,5)          | 2 (66,7)         | 1 (33,3)         |              |
| Плућни едем   | 2 (1,6)          | 1 (50,0)         | 1 (50,0)         |              |
| <b>Претходна примена антибиотика, n (%)</b>               |                  |                  |                  |              |
|   | <b>79 (69,3)</b> | <b>47 (59,5)</b> | <b>32 (40,5)</b> | <b>0,814</b> |
| Цефалоспорини   |                  |                  |                  |              |
| Макролиди   | 52 (45,6)        | 35 (67,3)        | 17 (32,7)        | 0,090        |
| Флуорохинолони  | 28 (24,6)        | 17 (60,7)        | 11 (39,3)        | 0,810        |
| Аминогликозиди  | 24 (21,1)        | 14 (58,3)        | 10 (41,7)        | 0,961        |
| Карбапенеми   | 14 (12,3)        | 7 (50,0)         | 7 (50,0)         | 0,477        |
| Ванкомицин  | 10 (8,8)         | 7 (70,0)         | 3 (30,0)         | 0,450        |
| Амоксицилин/клавуланска киселина                          | 9 (7,9)          | 7 (77,8)         | 2 (22,2)         | 0,227        |
| Клиндамицин   | 9 (7,9)          | 5 (55,6)         | 4 (44,4)         | 0,838        |
| Клиндамицин   | 7 (6,1)          | 3 (42,9)         | 4 (57,1)         | 0,377        |
| Пиперацилин/тазобактам                                    | 5 (4,4)          | 3 (60,0)         | 2 (40,0)         | 1,000        |

|                      |         |           |          |       |
|----------------------|---------|-----------|----------|-------|
| Пеницилин (ињекције) | 3 (2,6) | 2 (66,7)  | 1 (33,3) | 1,000 |
| Котримоксазол        | 2 (1,8) | 1 (50,0)  | 1 (50,0) | 1,000 |
| Линезолид            | 1 (0,9) | 1 (100,0) | 0 (0,0)  | 1,000 |
| Доксициклин          | 1 (0,9) | 1 (100,0) | 0 (0,0)  | 1,000 |

\* $p < 0,05$

У униваријантној анализи коришћен је приступ поређења умрлих и преживелих испитаника према потенцијалним предикторима. За тестирање разлике коришћен је t-тест, hi-квадрат тест и Mann Whitney тест. У униваријантној анализи нађено је да су APACHE II скор, SAPS II скор, *Charlson* скор и егзацербација ХОБП били фактори повезани са већим ризиком за смртни исход. Пацијенти који су имали веће скорове и егзацербацију ХОБП значајно су више умирали ( $p < 0,05$ ). У модел вишеструке логистичке регресије укључени су они предиктори смртог исхода који су у униваријантном моделу били статистички значајни на нивоу значајности 0,05. APACHE II и SAPS II скор су скорови за предвиђање исхода и имају велики број заједничких варијабли за њихово израчунавање. Коришћење оба скорa у истом моделу вишеструке логистичке регресије довело би до колинеарности и проблема приликом интерпертације резултата. Због тога смо поновили анализу вишеструке логистичке регресије са неколико комбинација (тј. са и без SAPS II скорa), али резултати се нису изменили. На тај начин, модел садржи 3 предиктора наведених у Табели 1 који су упоређени на 122 испитаника (од којих је 50 имало исход од интереса тј. смртни исход). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (hi-квадрат = 11,07;  $DF = 3$ ;  $p = 0,011$ ).

У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор морталитета код испитаника са VAP-ом издвојена је егзацербација ХОБП ( $B = 1,324$ ;  $p = 0,040$ ) чији је однос шанси  $OR = 3,758$ . То показује да испитаници са егзацербацијом ХОБП имају 3,8 пута већу шансу за смртни исход, уз контролу свих осталих фактора у моделу (Табела 2).



**Табела 2. Вишеструка логистичка регресија са смртним исходом као зависном варијаблом**

| Назависна варијабла       | B     | p      | OR   | 95% интервал поверења |               |
|---------------------------|-------|--------|------|-----------------------|---------------|
|                           |       |        |      | доња граница          | горња граница |
| Егзацербација ХОБП        | 1,324 | 0,040* | 3,76 | 1,063                 | 13,278        |
| Charlson скор на пријему  | 0,110 | 0,207  | 1,12 | 0,941                 | 1,325         |
| APACHE II скор на пријему | 0,046 | 0,121  | 1,05 | 0,988                 | 1,110         |

\*p&lt;0,05

Антибиотици које су пацијенти примали између пријема у ЈИН и постављања клиничке сумње на VAP нису се статистички значајно разликовали код преживелих и умрлих пацијената (Табела 3).

**Табела 3. Антибиотици које су пацијенти примали између пријема у ЈИН и постављања клиничке сумње на VAP.**

|                                  | Сви пацијенти, n = 122 (100) | Преживели, n = 72 (59,0) | Умрли, n = 50 (41,0) | p     |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|-------|
| Пеницилини и њихови деривати     | 33 (27)                      | 20 (60,6)                | 13 (39,4)            | 0,828 |
| Цефалоспорини 2. и 3. генерације | 15 (12,3)                    | 9 (60)                   | 6 (40)               | 0,934 |
| Цефалоспорини 4. генерације      | 80 (65,6)                    | 50 (62,5)                | 30 (37,5)            | 0,280 |
| Карбапенеми                      | 37 (30,3)                    | 25 (67,6)                | 12 (32,4)            | 0,205 |
| Азитромицин                      | 67 (54,9)                    | 41 (61,2)                | 26 (38,8)            | 0,589 |
| Клиндамицин                      | 41 (33,6)                    | 24 (58,5)                | 17 (41,5)            | 0,939 |
| Флуорохинолони                   | 24 (19,7)                    | 12 (50)                  | 12 (50)              | 0,316 |
| Котримоксазол                    | 11 (9)                       | 6 (54,5)                 | 5 (45,5)             | 0,752 |
| Гликопептиди и линезолид         | 60 (49,2)                    | 39 (65)                  | 21 (35)              | 0,186 |
| Аминогликозиди                   | 8 (6,6)                      | 6 (75)                   | 2 (25)               | 0,342 |
| Доксициклин                      | 2 (1,6)                      | 2 (100)                  | 0 (0)                | 0,512 |
| Тигециклин                       | 3 (2,5)                      | 3 (100)                  | 0 (0)                | 0,268 |
| Колистин                         | 1 (0,8)                      | 1 (100)                  | 0 (0)                | 1,000 |

## 4.2. Карактеристике пацијената након постављања клиничке сумње на VAP (после 1. дана VAP-а)

Медиана трајања механичке вентилације пре постављања клиничке сумње на VAP (1. дан) била је 7,5 дана (2 – 27 дана). Код преживелих медиана трајања механичке вентилације пре постављања клиничке сумње на VAP била је 9 дана (2 – 23), а код умрлих 6 дана (2 – 27);  $p = 0,048$ . Рани VAP је дијагностикован код 23 пацијента (18,9%) са медианом од 4 дана механичке вентилације (2 - 4 дана). Касни VAP је био дијагностикован код 99 пацијената (81,1%) са медианом од 9 дана механичке вентилације (5 – 27 дана). Морталитет након 30 дана (47,8% vs 39,4%;  $p = 0,46$ ) и након 60 дана (47,8% vs 49,5%;  $p = 0,89$ ) није био различит између пацијената са раним и касним VAP-ом.

Медиана хоспитализације у ЈИН износила је 19 дана (4 – 85 дана). Медиана хоспитализације у болници износила је 32 дана (4 – 141).

APACHE II скор првог дана VAP-а ( $24,08 \pm 6,44$  vs.  $18,94 \pm 5,82$ ;  $p < 0,001$ ) и трећег дана VAP-а ( $24,74 \pm 6,82$  vs.  $18,44 \pm 5,52$ ;  $p < 0,001$ ) био је значајно већи код умрлих пацијената него код преживелих.

SAPS II скор првог дана VAP-а био је статистички значајно већи код умрлих пацијената у поређењу са преживелим ( $52,34 \pm 13,49$  vs.  $42,14 \pm 11,86$ ;  $p < 0,001$ ).

Иако се вредност SOFA скорa није значајно разликовала између умрлих и преживелих на пријему, овај скор је био значајно већи 1., 3. и 7. дана VAP-а код умрлих пацијената у односу на преживеле.

Просечни CPIS скор је износио  $6,36 \pm 1,34$  и није био статистички значајно различит између група.

Клинички показатељи VAP-а: однос  $PaO_2/FiO_2$  1. дана VAP-а, број леукоцита 1., 3. и 7. дана и температура 1., 3. и 7. дана VAP-а нису били статистички значајно различити између група. Међутим,  $PaO_2/FiO_2$  однос је 3. дана VAP-а ( $178,63 \pm 60,47$  vs  $153,55 \pm$

65,92;  $p = 0,035$ ) и 7. дана VAP-a ( $200,10 \pm 88,51$  vs.  $141,93 \pm 62,96$ ;  $p = 0,001$ ) био статистички значајно већи код преживелих у односу на умрле пацијенте. Број леукоцита није био статистички значајно различит између преживелих и умрлих пацијената 1., 3. и 7. дана (Табела 4), али је био статистички значајно различит код умрлих и преживелих пацијената 6. дана ( $p = 0,011$ ), 9. дана ( $p = 0,023$ ), 10. дана ( $p = 0,001$ ), 11. дана ( $p = 0,002$ ), 21. ( $p = 0,036$ ) и 23. дана ( $p = 0,031$ ) VAP-a (Табела 5).

Пацијенти који су 1. дана VAP-a били у септичком шоку имали су већи морталитет у односу на пацијенте који нису били у шоку ( $15 [68,2\%]$  vs.  $7 [31,8\%]$ ;  $p = 0,004$ ). Исто тако, већи морталитет је био код пацијената који су у току хоспитализације у ЈИН добијали норадреналин и адреналин у односу на оне који нису примали ове вазопресоре ( $p < 0,001$ ).

Морталитет пацијената код којих је била урађена трахеостома био је мањи него код пацијената код којих трахеостома није била урађена ( $58 [73,4\%]$  vs  $21 [26,6\%]$ ;  $p < 0,0001$ ). Медиана извођења трахеостоме била је 8 дана (1 - 67 дана). Хоспитализација у ЈИН пацијената са раном трахеостомом била је 16,5 дана (8 - 76), а пацијената код којих није била урађена рана трахеостома 23 дана (9 - 85),  $p = 0,014$ . Укупна хоспитализација у болници пацијената са раном трахеостомом била је 32,5 дана (11 - 141), а пацијената код којих није била урађена рана трахеостома 38,0 дана (13 - 131),  $p = 0,066$ .

Пацијенти који су у току 30 дана хоспитализације развили акутну бубрежну инсуфицијенцију ( $p = 0,001$ ) и они код којих је рађена кардиоверзија ( $p = 0,003$ ) су такође имали статистички значајно већи морталитет.

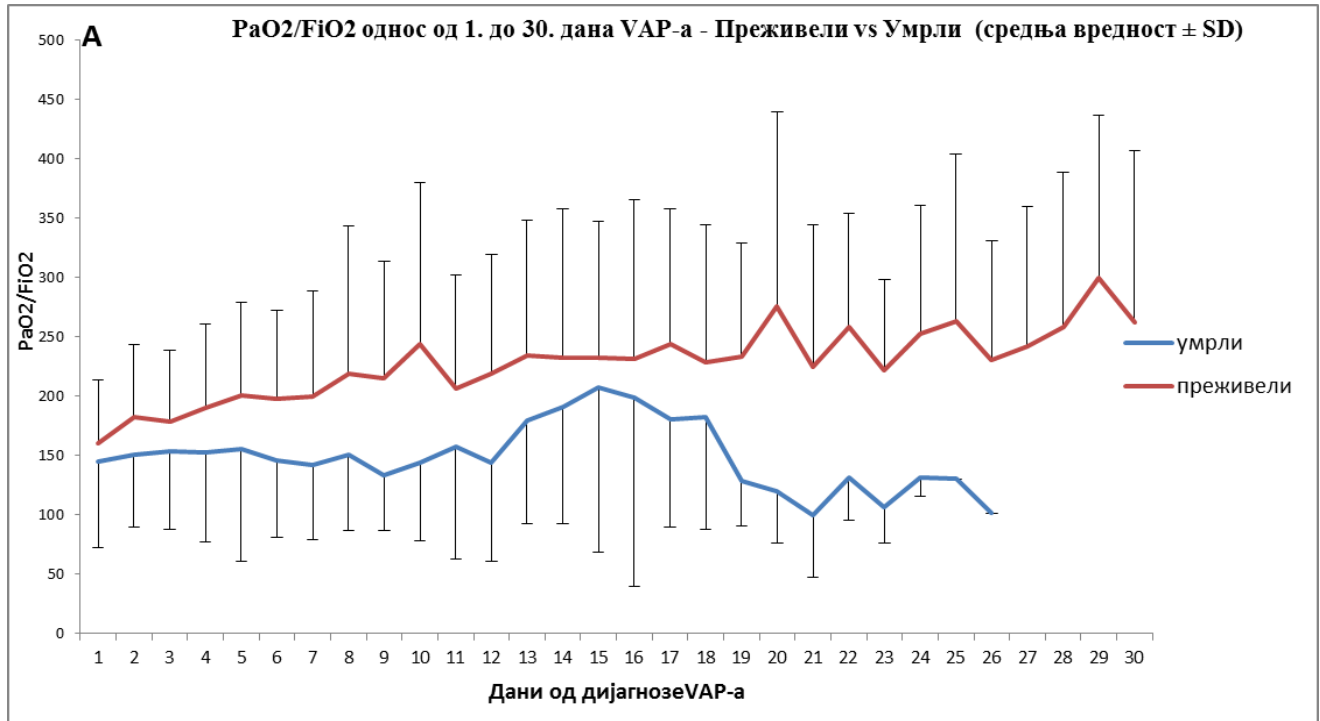
Релапс VAP-a (истом бактеријом) био је статистички значајно чешћи код преживелих пацијената у односу на умрле ( $p = 0,006$ ). Карактеристике испитиваних пацијената након постављања клиничке сумње на VAP приказани су у Табели 4.

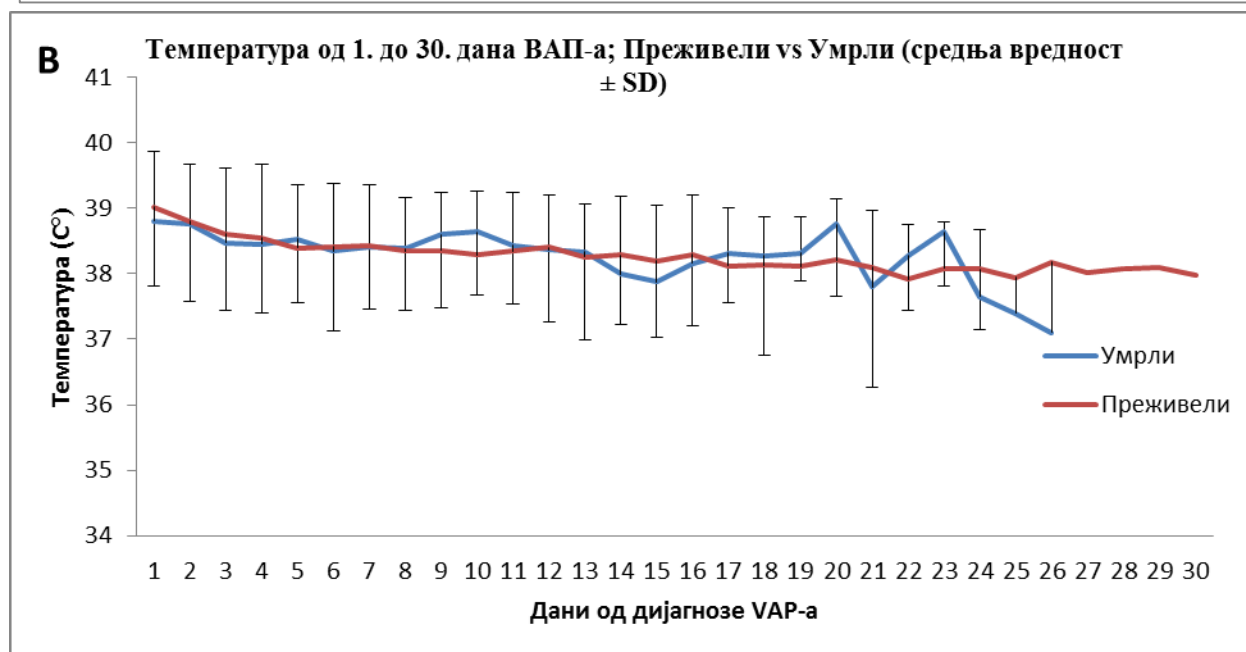
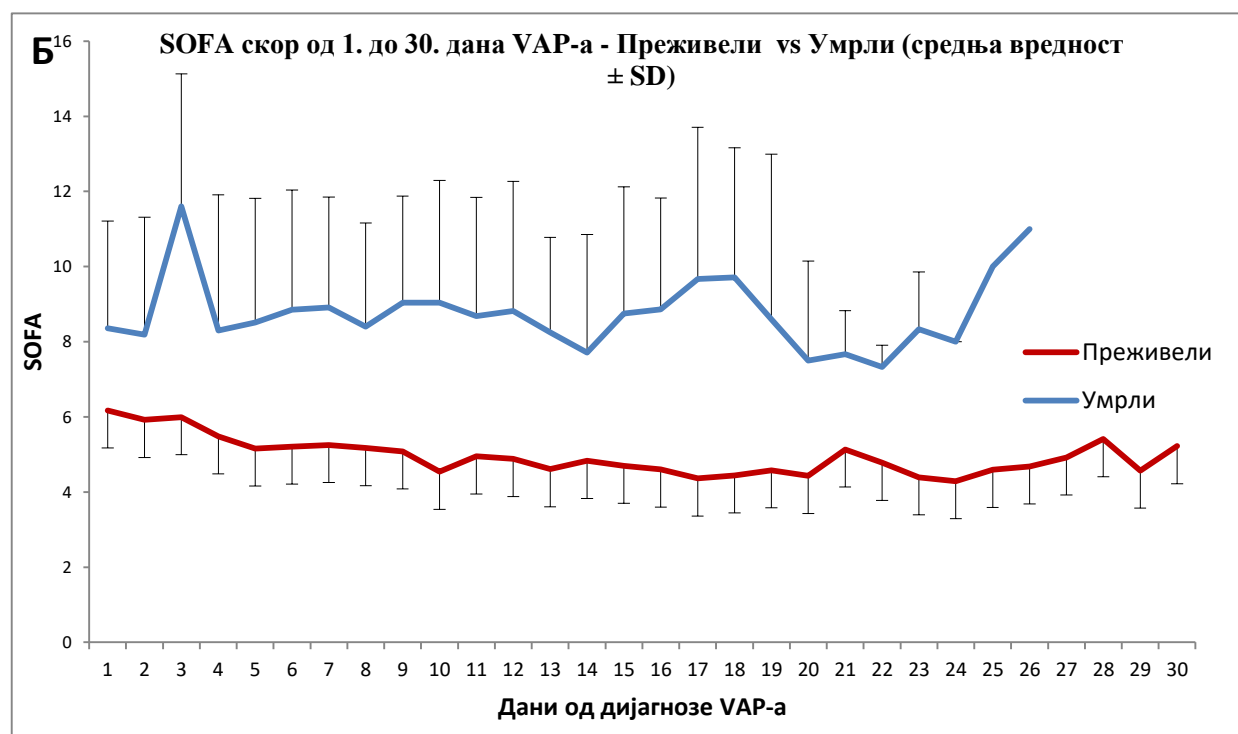
**Табела 4. Карактеристике испитиваних пацијената након постављања клиничке сумње на VAP (након 1. дана VAP-а).**

|   | Сви пацијенти,<br>n = 122 (100) | Преживели,<br>n = 72 (59,0) | Умрли,<br>n = 50 (41,0) | р-<br>вредност |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>Трајање механичке вентилације пре клиничке сумње на VAP, медиана (опсег)</b> | 7,50 (2-27)                     | 9,0 (2-23)                  | 6,0 (2-27)              | 0,048          |
| <b>Врста VAP-а, n (%)</b>   |                                 |                             |                         |                |
| Рани VAP  | 23 (18,9)                       | 12 (52,2)                   | 11 (47,8)               | 0,459          |
| Касни VAP   | 99 (81,1)                       | 60 (60,6)                   | 39 (39,4)               |                |
| <b>1.дан VAP-а:</b>   |                                 |                             |                         |                |
| APACHE II скор, средња вредност ± SD  | 21,05 ± 6,57                    | 18,94 ± 5,82                | 24,08 ± 6,44            | <0,001*        |
| SAPS II скор, средња вредност ± SD  | 46,32±13,47                     | 42,14 ± 11,86               | 52,34 ± 13,49           | <0,001*        |
| SOFA скор, средња вредност ± SD   | 7,07 ± 2,76                     | 6,17 ± 2,31                 | 8,36 ± 2,86             | <0,001*        |
| CPIS скор, средња вредност ± SD   | 6,36 ± 1,34                     | 6,56 ± 1,36                 | 6,08 ± 1,28             | 0,054          |
| <i>Lung injury score</i> , средња вредност ± SD                                 | 2,26 ± 0,66                     | 2,19 ± 0,61                 | 2,35 ± 0,73             | 0,202          |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , средња вредност ± SD                       | 153,96 ± 62,14                  | 160,06 ± 53,23              | 145,31 ± 72,64          | 0,200          |
| Температура (°C), средња вредност ± SD  | 38,94 ± 0,91                    | 39,02 ± 0,84                | 38,81 ± 0,99            | 0,197          |
| Леукоцити, медиана (опсег)  | 13,40 (0,1-57,8)                | 13,30 (2,5-57,8)            | 13,55 (0,1-45,8)        | 0,954          |
| Прокалцитонин, медиана (опсег)  | 2,33 (0,10 - 25,20)             | 1,22 (0,15-12,64)           | 2,82 (0,10-25,20)       | 0,137          |
| Септички шок 1. дана VAP-а, n (%)   | 22 (18)                         | 7 (31,8)                    | 15 (68,2)               | 0,004*         |
| <b>3.дан VAP-а:</b>   |                                 |                             |                         |                |
| APACHE II скор, средња вредност ± SD  | 20,93±6,79                      | 18,44± 5,52                 | 24,74± 6,82             | <0,001*        |
| SOFA скор, средња вредност ± SD   | 7,03 ± 3,15                     | 5,99 ± 2,36                 | 8,60± 3,53              | <0,001*        |
| CPIS скор, средња вредност ± SD   | 6,13±1,43                       | 6,03± 1,49                  | 6,28± 1,33              | 0,360          |
| <i>Lung injury score</i> , средња вредност ± SD                                 | 2,18 ± 0,74                     | 2,08 ± 0,71                 | 2,33± 0,76              | 0,074          |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , средња вредност ± SD                       | 168,64±63,63                    | 178,63 ± 60,47              | 153,55 ± 65,92          | 0,035*         |
| Температура (°C), средња вредност ± SD  | 38,55 ± 1,02                    | 38,61 ± 1,00                | 38,47 ± 1,04            | 0,461          |
| Леукоцити, медиана (опсег)  | 13,25 (0,2-49,2)                | 12,00 (3,8-43,5)            | 13,40 (0,2-49,2)        | 0,500          |
| <b>7.дан VAP-а:</b>   |                                 |                             |                         |                |
| SOFA скор, средња вредност ± SD   | 6,55±3,23                       | 5,25 ± 2,59                 | 8,91 ± 2,94             | <0,001*        |
| <i>Lung injury score</i> , средња вредност ± SD                                 | 2,17±0,81                       | 2,04±0,78                   | 2,42±0,82               | 0,025*         |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , средња вредност ± SD                       | 179,53±84,81                    | 200,10± 88,51               | 141,93± 62,96           | 0,001*         |
| Температура (°C), средња вредност ± SD  | 38,42 ± 0,93                    | 38,43 ± 0,93                | 38,42 ± 0,95            | 0,963          |
| Леукоцити, медиана (опсег)  | 12,50 (2,0-70,9)                | 11,55 (2,0-70,9)            | 14,05 (3,3-68,5)        | 0,160          |
| Перзистентни VAP, n (%)   | 8 (6,6)                         | 3 (37,5)                    | 5 (62,5)                | 0,270          |
| Рекурентни VAP, n (%)   | 28 (23,0)                       | 23 (82,1)                   | 5 (17,9)                | 0,005*         |
| -суперинфекција   | 21 (17,2)                       | 16 (76,2)                   | 5 (23,8)                | 0,079          |
| -релапс   | 10 (8,2)                        | 10 (100,0)                  | 0 (0,0)                 | 0,006*         |
| Примена адреналина, n (%)   | 40 (32,8)                       | 7 (17,5)                    | 33 (82,5)               | <0,001*        |
| Примена норадреналина, n (%)  | 89 (73,0)                       | 44 (49,4)                   | 45 (50,6)               | <0,001*        |
| Примена добутамина, n (%)   | 78 (63,9)                       | 41 (52,6)                   | 37 (47,4)               | 0,054          |
| Примена системских кортикостероида, n (%)                                       | 91 (74,6)                       | 49 (53,8)                   | 42 (46,2)               | 0,047          |
| Трансфузија, n (%)  | 80 (65,6)                       | 49 (61,2)                   | 31 (38,8)               | 0,489          |
| Акутна бубрежна инсуфицијенција, n (%)  | 51 (41,8)                       | 21 (41,2)                   | 30 (58,8)               | 0,001*         |
| Трахеостома, n (%)  | 79 (64,8)                       | 58 (73,4)                   | 21 (26,6)               | <0,001*        |
| Рана трахеостома (≤ 7 дана)   | 32 (40,0)                       | 23 (39,0)                   | 9 (42,9)                | 0,756          |
| Кардиоверзија, n (%)  | 40 (32,8)                       | 16 (40,0)                   | 24 (60,0)               | 0,003*         |

\*p&lt;0,05

Клинички показатељи VAP-а (температура, леукоцити,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос) и SOFA скор бележени су сваког дана VAP-а од 1. до 30. дана. Њихове вредности су приказане графички и табеларно (Слика 2, Табела 5).





Слика 2. А. Промене вредности  $PaO_2/FiO_2$  односа у току времена у функцији исхода VAP-а (умрли vs преживели); средња вредност ( $\pm$  SD). Статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) између преживелих и умрлих постојала је од 2. до 11. дана, 19., 22. и 23. дана VAP-а. Б. Промене вредности SOFA скорa у току времена у функцији исхода VAP-а (умрли vs преживели); средња вредност ( $\pm$  SD). Статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ )

између преживелих и умрлих забележена је од 1. до 20. дана и 23. дана VAP-а. **В. Кретање температуре у току времена у функцији исхода VAP-а (умрли vs преживели); средња вредност ( $\pm$  SD).** Није била забележена статистички значајна разлика између температуре код преживелих и умрлих пацијената.

**Табела 5. Вредности PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> односа, SOFA скорa и броја леукоцита ( $\times 10^9$ ) у првих 30 дана VAP-а.**

| Дани | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> однос |                     |         | SOFA скор        |                  |         | Број леукоцита ( $\times 10^9$ ) |                  |        |        |
|------|--|---------------------|---------|------------------|------------------|---------|----------------------------------|------------------|--------|--------|
|      | Преживели                                | Умрли               | р       | Преживели        | Умрли            | р       | Преживели                        | Умрли            | р      |        |
| 1    | 160,06 $\pm$ 53,23                       | 145,31 $\pm$ 72,64  | 0,200   | 6,17 $\pm$ 2,31  | 8,36 $\pm$ 2,855 | <0,001* | 13,30 (2,5-57,8)                 | 13,55 (0,1-45,8) | 0,954  |        |
| 2    | 182,28 $\pm$ 60,73                       | 150,30 $\pm$ 60,55  | 0,006*  | 5,92 $\pm$ 2,27  | 8,19 $\pm$ 3,126 | <0,001* | 12,70 (3,4-39,6)                 | 15,65 (0,1-53,8) | 0,291  |        |
| 3    | 178,63 $\pm$ 60,47                       | 153,55 $\pm$ 65,92  | 0,035*  | 5,99 $\pm$ 2,36  | 8,60 $\pm$ 3,530 | <0,001* | 12,00 (3,8-43,5)                 | 13,40 (0,2-49,2) | 0,500  |        |
| 4    | 190,34 $\pm$ 70,25                       | 152,75 $\pm$ 75,91  | 0,009*  | 5,48 $\pm$ 2,27  | 8,30 $\pm$ 3,606 | <0,001* | 11,40 (4,8-49,0)                 | 13,35 (0,1-64,7) | 0,257  |        |
| 5    | 201,13 $\pm$ 77,89                       | 155,14 $\pm$ 94,01  | 0,007*  | 5,16 $\pm$ 2,47  | 8,51 $\pm$ 3,310 | <0,001* | 11,60 (3,7-53,7)                 | 13,70 (0,1-56,6) | 0,121  |        |
| 6    | 197,52 $\pm$ 74,37                       | 145,66 $\pm$ 65,04  | <0,001* | 5,21 $\pm$ 2,547 | 8,85 $\pm$ 3,191 | <0,001* | 11,10 (2,3-71,3)                 | 16,40 (2,8-50,0) | 0,011* |        |
| 7    | 200,10 $\pm$ 88,51                       | 141,93 $\pm$ 62,96  | 0,001*  | 5,25 $\pm$ 2,59  | 8,91 $\pm$ 2,944 | <0,001* | 11,55 (2,0-70,9)                 | 14,05 (3,3-68,5) | 0,160  |        |
| 8    | 218,80 $\pm$ 124,57                      | 150,73 $\pm$ 63,73  | 0,006*  | 5,17 $\pm$ 2,768 | 8,40 $\pm$ 2,762 | <0,001  | 11,35 (1,6-28,8)                 | 14,05 (4,2-35,2) | 0,162  |        |
| 9    | 215,48 $\pm$ 97,66                       | 133,34 $\pm$ 46,16  | <0,001* | 5,08 $\pm$ 2,708 | 9,04 $\pm$ 2,835 | <0,001* | 11,20 (1,3-42,6)                 | 16,05 (4,2-36,9) | 0,023* |        |
| 10   | 243,66 $\pm$ 135,89                      | 144,31 $\pm$ 65,85  | 0,001*  | 4,54 $\pm$ 2,558 | 9,04 $\pm$ 3,254 | <0,001* | 10,40 (1,5-32,6)                 | 18,35 (5,2-39,2) | 0,001* |        |
| 11   | 206,35 $\pm$ 96,04                       | 157,84 $\pm$ 94,71  | 0,062   | 4,95 $\pm$ 2,62  | 8,68 $\pm$ 3,163 | <0,001* | 11,20 (1,9-27,5)                 | 17,50 (8,0-27,4) | 0,002* |        |
| 12   | 218,71 $\pm$ 100,68                      | 143,75 $\pm$ 82,76  | 0,007   | 4,88 $\pm$ 2,526 | 8,82 $\pm$ 3,450 | <0,001* | 10,75 (2,3-27,5)                 | 12,50 (4,6-34,7) | 0,129  |        |
| 13   | 234,50 $\pm$ 114,14                      | 179,31 $\pm$ 86,74  | 0,136   | 4,61 $\pm$ 2,44  | 8,25 $\pm$ 2,527 | <0,001* | 11,60 (3,1-50,5)                 | 10,25 (2,4-43,3) | 0,840  |        |
| 14   | 232,86 $\pm$ 125,45                      | 190,83 $\pm$ 98,11  | 0,400   | 4,83 $\pm$ 2,316 | 7,71 $\pm$ 3,147 | 0,004*  | 12,30 (2,9-39,0)                 | 13,40(5,9-28,3)  | 0,703  |        |
| 15   | 232,00 $\pm$ 115,53                      | 207,16 $\pm$ 138,24 | 0,585   | 4,70 $\pm$ 2,654 | 8,75 $\pm$ 3,370 | <0,001* | 11,10 (4,6-29,4)                 | 16,00(7,1-63,7)  | 0,065  |        |
| 16   | 231,78 $\pm$ 134,14                      | 198,91 $\pm$ 159,40 | 0,559   | 4,60 $\pm$ 2,374 | 8,86 $\pm$ 2,968 | <0,001* | 11,40 (3,4-26,6)                 | 16,10 (4,6-54,7) | 0,394  |        |
| 17   | 243,46 $\pm$ 114,14                      | 180,11 $\pm$ 90,20  | 0,200   | 4,36 $\pm$ 2,664 | 9,67 $\pm$ 4,033 | <0,001* | 12,05 (5,6-33,5)                 | 11,45(3,4-90,3)  | 0,777  |        |
| 18   | 228,17 $\pm$ 116,17                      | 181,93 $\pm$ 94,42  | 0,328   | 4,44 $\pm$ 2,426 | 9,71 $\pm$ 3,450 | <0,001* | 11,40 (4,1-21,2)                 | 21,80 (4,8-90,3) | 0,317  |        |
| 19   | 233,24 $\pm$ 95,70                       | 128,25 $\pm$ 37,36  | 0,021*  | 4,58 $\pm$ 2,532 | 8,60 $\pm$ 4,393 | 0,004*  | 11,20 (4,3-23,4)                 | 20,40 (5,6-68,8) | 0,404  |        |
| 20   | 275,42 $\pm$ 163,94                      | 119,76 $\pm$ 43,64  | 0,069   | 4,43 $\pm$ 2,834 | 7,50 $\pm$ 2,646 | 0,045*  | 10,30 (2,6-25,2)                 | 12,60 (2,9-26,1) | 0,965  |        |
| 21   | 224,61 $\pm$ 119,36                      | 100,00 $\pm$ 53,12  | 0,086   | 5,13 $\pm$ 2,938 | 7,67 $\pm$ 1,155 | 0,151   |                                  | 30,70 (17,-      |        |        |
|      |  |                     |         |                  |                  |         |                                  | 10,20(4,9-37,7)  | 43,7)  | 0,036* |
| 22   | 257,86 $\pm$ 95,93                       | 131,74 $\pm$ 36,25  | 0,033*  | 4,78 $\pm$ 3,329 | 7,33 $\pm$ 5,577 | 0,200   | 10,20 (5,0-19,3)                 | 19,30 (8,6-22,5) | 0,141  |        |
| 23   | 221,89 $\pm$ 76,68                       | 106,59 $\pm$ 30,04  | 0,017*  | 4,39 $\pm$ 2,767 | 8,33 $\pm$ 1,528 | 0,023*  |                                  | 41,70 (17,5-     |        |        |
|      |  |                     |         |                  |                  |         |                                  | 10,20 (4,0-26,6) | 65,9)  | 0,031* |
| 24   | 252,39 $\pm$ 108,61                      | 131,88 $\pm$ 15,83  | 0,133   | 4,29 $\pm$ 2,661 | 8,00 $\pm$ 0,000 | 0,061   |                                  |                  |        |        |

\*p<0,05

У униваријантној анализи (Табела 4) коришћен је приступ поређења умрлих и преживелих испитаника према потенцијалним предикторима за смртни исход. За тестирање разлике коришћен је t-тест, hi-квадрат тест и Mann-Whitney тест. У униваријантној анализи нађено је да су **првог дана VAP-а APACHE II скор, SAPS II скор, SOFA скор и септички шок** били фактори повезани са већим ризиком за смртни исход. Пацијенти који су имали септички шок и веће скорове статистички су значајно више умирали ( $p < 0,05$ ). У модел вишеструке логистичке регресије укључени су они предиктори смртог исхода који су у униваријантном моделу били статистички значајни на нивоу значајности 0,05. APACHE II, SAPS II и SOFA скор су скорови за предвиђање исхода и имају велики број заједничких варијабли за њихово израчунавање. Коришћење сва три скорa у истом моделу вишеструке логистичке регресије довело би до колинеарности и проблема приликом интерпретације резултата. Због тога смо поновили анализу вишеструке логистичке регресије са неколико комбинација (1. APACHE II скор и септички шок; 2. SAPS II и септички шок; 3. SOFA скор и септички шок), и за сва три скорa је била показана значајност (SAPS II скор: OR: 1,060; CI: 1,025 – 1,097;  $p < 0,001$ ; и SOFA скор: OR: 1,343; CI: 1,130 – 1,596;  $p = 0,001$ ), док је септички шок био независан предиктор морталитета само у комбинацији са APACHE II скором.

Будући да се APACHE II скор више користи у клиничкој пракси у односу на SAPS II скор, ниже је приказана 1. комбинација модела вишеструке логистичке регресије. На тај начин, модел садржи 2 предиктора за смртни исход 1. дана VAP-а наведених у Табели 4 који су упоређени на 122 испитаника (од којих је 50 имало исход од интереса тј смртни исход). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (hi-квадрат = 25,47; DF = 2;  $p < 0,001$ ). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајни предиктори морталиета код испитаника са VAP-ом издвојена су оба фактора: септички шок ( $B = 1,284$ ;  $p = 0,017$ ) чији је однос шанси OR = 3,610 и APACHE II скор ( $B = 0,137$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси OR = 1,147. То показује да испитаници са септичким шоком првог дана VAP-а имају 3,6 пута већу шансу за смртни исход, а пацијенти са високим APACHE II скором првог дана VAP-а 1,2 пута већу шансу за смртни исход уз контролу свих осталих фактора у моделу (Табела 6).



**Табела 6. Вишеструка логистичка регресија са смртним исходом као зависном варијаблом (1. дан VAP-а).**

| Назависна варијабла | B     | p       | OR   | 95% интервал поверења |               |
|---------------------|-------|---------|------|-----------------------|---------------|
|                     |       |         |      | доња граница          | горња граница |
| Септички шок        | 1,284 | 0,017*  | 3,61 | 1,261                 | 10,335        |
| APACHE II скор      | 0,137 | <0,001* | 1,15 | 1,068                 | 1,233         |

\*p<0,05

**Трећег дана VAP-а** у униваријантној анализи нађено је да су APACHE II скор, SOFA скор и  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос били фактори повезани са већим ризиком за смртни исход. Пацијенти који су имали веће скорове и мање вредности  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  односа статистички су значајно више умирали. У модел вишеструке логистичке регресије укључени су они предиктори смртог исхода који су у униваријантном моделу били статистички значајни на нивоу значајности 0,05. APACHE II и SOFA скор су скорови за предвиђање исхода и имају велики број заједничких варијабли за њихово израчунавање. Коришћење оба скорa у истом моделу вишеструке логистичке регресије довело би до колинеарности и проблема приликом интерпретације резултата. Због тога смо поновили анализу вишеструке логистичке регресије са неколико комбинација (са и без SOFA скорa) и резултати се нису разликовали. Наиме, за оба скорa је била показана значајност (SOFA скор: OR: 1,336; CI: 1,147 – 1, 556; p < 0,001). Ниже је приказан модел вишеструке логистичке регресије са APACHE II скором и  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  односом као предикторима за смртни исход 3. дана VAP-а наведених у Табели 4 који су упоређени на 122 испитаника (од којих је 50 имало исход од интереса тј смртни исход). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (hi-квадрат = 27,71; DF = 2; p < 0,001). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор морталитета код испитаника са VAP-ом издвојен је APACHE II скор (B = 0,161; p < 0,001) чији је однос шанси OR = 1,175. То показује да пацијенти са високим APACHE II скором тећег дана VAP-а имају 1,2 пута већу шансу за смртни исход уз контролу свих осталих фактора у моделу (Табела 7).

**Табела 7. Вишеструка логистичка регресија са смртним исходом као зависном варијаблом (3. дан VAP-а).**

| Назависна варијабла                      | B      | p       | OR   | 95% интервал поверења |               |
|--|--------|---------|------|-----------------------|---------------|
|  |        |         |      | доња граница          | горња граница |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> однос | -0,003 | 0,350   | 1,00 | 0,990                 | 1,004         |
| APACHE II скор                           | 0,161  | <0,001* | 1,18 | 1,089                 | 1,268         |

\*p<0,05

Седмог дана VAP-а у униваријантној анализи нађено је да су SOFA скор и PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> однос били фактори повезани са већим ризиком за смртни исход. Пацијенти који су имали већи SOFA скор и мање вредности PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> односа статистички су значајно више умирали. У модел вишеструке логистичке регресије укључени су они предиктори смртног исхода који су у униваријантном моделу били статистички значајни на нивоу значајности 0,05. На тај начин, модел садржи 2 предиктора за смртни исход 7. дана VAP-а наведених у Табели 4 који су упоређени на 122 испитаника (од којих је 50 имало исход од интереса тј. смртни исход). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (hi-квадрат = 34,39; DF = 2; p < 0,001). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор mortalитета код испитаника са VAP-ом издвојен је SOFA скор (B = 0,407; p < 0,001) чији је однос шанси OR = 1,503. То показује да пацијенти са високим SOFA скором седмог дана VAP-а имају 1,5 пута већу шансу за смртни исход уз контролу свих осталих фактора у моделу (Табела 8).

**Табела 8. Вишеструка логистичка регресија са смртним исходом као зависном варијаблом (7. дан VAP-а)**

| Назависна варијабла                      | B      | p       | OR   | 95% интервал поверења |               |
|--|--------|---------|------|-----------------------|---------------|
|  |        |         |      | доња граница          | горња граница |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> однос | -0,006 | 0,133   | 0,99 | 0,987                 | 1,002         |
| SOFA скор                                | 0,407  | <0,001* | 1,50 | 1,236                 | 1,827         |

\*p<0,05

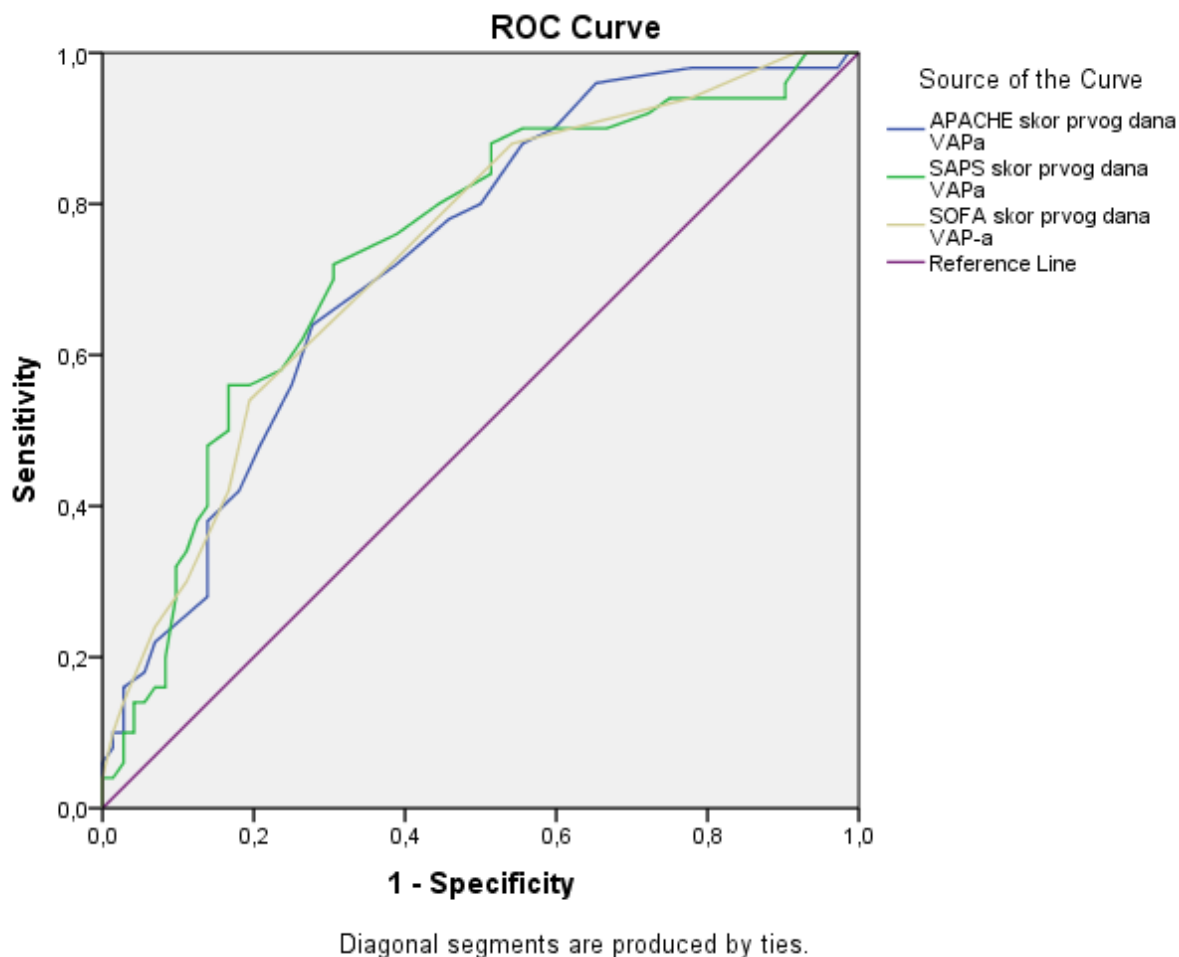
Од других догађаја који су се десили у току хоспитализације у униваријантној анализи нађено је да су примена адреналина и норадреналина, акутна бубрежна инсуфицијенција и кардиоверзија били позитивни фактори повезани са већим ризиком за смртни исход. Пацијенти који су добијали адреналин и норадреналин у току хоспитализације, којима је рађена кардиоверзија као и они који су развили акутну бубрежну инсуфицијенцију статистички су значајно више умирали. Као негативни фактори повезани са смртним исходом у униваријантној анализи издвојени су релапс VAP-а и трахеостома. Пацијенти који су имали релапс VAP-а и којима је рађена трахеостома статистички су значајно мање умирали. У модел вишеструке логистичке регресије укључени су они предиктори смртог исхода који су у униваријантном моделу били статистички значајни на нивоу значајности 0,05. Из модела су изостављени примена адреналина и норадреналина, јер су ови вазопресори повезани са стањем шока за који је већ показано у моделу вишеструке логистичке регресије да је независни предиктор смртог исхода. На тај начин, у модел су укључени акутна бубрежна инсуфицијенција, кардиоверзија, трахеостома и релапс VAP-а, односно 4 предиктора за смртни исход код пацијената са VAP-ом наведених у Табели 4 који су упоређени на 122 испитаника (од којих је 50 имало исход од интереса тј смртни исход). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ( $\chi^2$ -квадрат = 40,98;  $DF = 4$ ;  $p < 0,001$ ). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајни предиктори морталитета код испитаника са VAP-ом издвојени су акутна бубрежна инсуфицијенција ( $B = 0,915$ ;  $p = 0,039$ ) чији је однос шанси  $OR = 2,497$ ; кардиоверзија ( $B = 0,969$ ;  $p = 0,038$ ), чији је однос шанси  $OR = 2,635$  и трахеостома ( $B = -1,725$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси  $OR = 0,178$ . То показује да пацијенти који имају акутну бубрежну инсуфицијенцију у току хоспитализације у ЈИН имају 2,5 пута већу шансу за смртни исход, пацијенти којима је рађена кардиоверзија имају 2,6 пута већу шансу за смртни исход, а пацијенти којима је рађена трахеостома имају 0,18 пута мању шансу за смртни исход уз контролу свих осталих фактора у моделу (Табела 9).

**Табела 9. Вишеструка логистичка регресија са смртним исходом као зависном варијаблом.**

| Назависна варијабла             | B       | p       | OR   | 95% интервал поверења |               |
|---------------------------------|---------|---------|------|-----------------------|---------------|
|                                 |         |         |      | доња граница          | горња граница |
| Акутна бубрежна инсуфицијенција | 0,915   | 0,039*  | 2,50 | 1,047                 | 5,959         |
| Кардиоверзија                   | 0,969   | 0,038*  | 2,64 | 1,054                 | 6,590         |
| Релапс VAP-а                    | -20,568 | 0,999   | 0,00 | 0,000                 | .             |
| Трахеостома                     | -1,725  | <0,001* | 0,18 | 0,072                 | 0,442         |

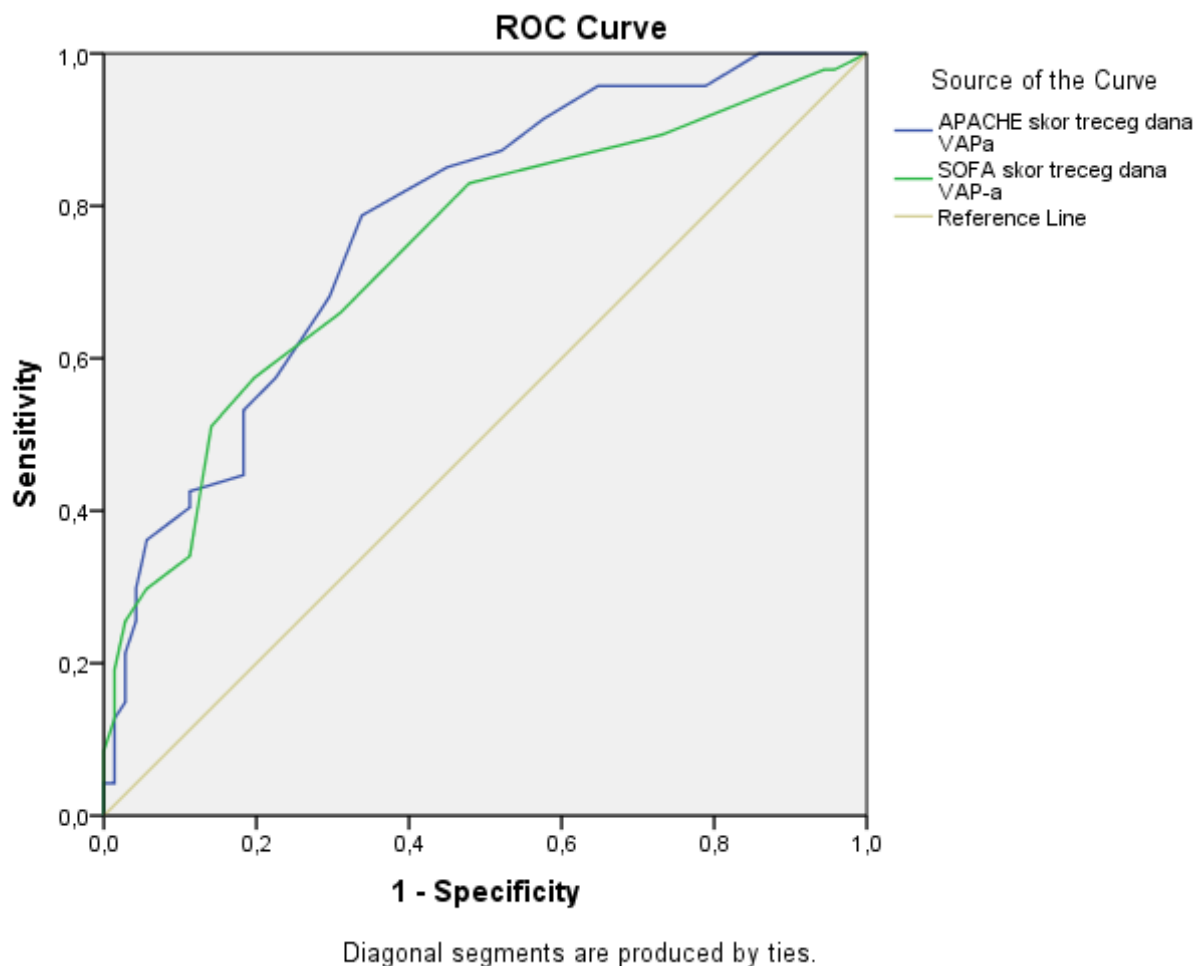
\* $p < 0,05$

Имајући у виду да су коморбидитети, старост пацијената и терапијски протоколи различити у јединицама интензивне неге, свака од њих треба да одреди осетљивост, специфичност и граничне вредности за сваки скор, чак и за различите групе пацијената. Првог дана VAP-а, дискриминација је била прихватљива (AUC од 0,7 до 0,8) за APACHE II (AUC: 0,73, CI: 0,64–0,82,  $p < 0,001$ ), SOFA (AUC: 0,734, CI: 0,645–0,823,  $p < 0,001$ ) и SAPS II (AUC: 0,74, CI: 0,65–0,83,  $p < 0,001$ ) скорове (Слика 2).



**Слика 2. ROC крива за APACHE II, SAPS II, SOFA скорове 1. дана VAP-а у односу на морталитет.**

Трећег дана VAP-а дискриминација је била прихватљива (AUC од 0,7 до 0,8) за APACHE II (AUC: 0,78, CI: 0,69–0,86,  $p < 0,001$ ) и SOFA (AUC: 0,74, CI: 0,65–0,83,  $p < 0,001$ ) скорове (Слика 3).



**Слика 3. ROC крива за APACHE II и SOFA скорове 3. дана VAP-a у односу на морталитет.**

За тестиране скорове рачунате су сензитивност и специфичност и одређене су *cut-off* тачке у којима је највећа сензитивност и специфичност за морталитет. Првог дана VAP-a за APACHE II скор *cut-off* тачка је 21,5 (сензитивност: 64%, специфичност: 72,2%), за SOFA скор 7,5 (сензитивност: 54%, специфичност: 80,6%) и за SAPS II скор 44,5 (сензитивност: 72%, специфичност: 69,4%).

Трећег дана VAP-a за APACHE II скор *cut-off* тачка је 19,5 (сензитивност: 78,7%, специфичност: 65,3%) и за SOFA скор 7,5 (сензитивност: 55,3%, специфичност: 80,3%).

### 4.3. Узрочници VAP-а

Мономикробна инфекција постојала је код 103 од 122 (84,4%) пацијента. Скоро сви изолати су били бактерије. Гљивична инфекција (*Candida albicans*) била је пријављена код једног пацијента. Код једног пацијента била је изолована бактерија *Stenotrophomonas maltophilia* (0,8%). Изоловани узрочници, осетљивост на антибиотике и морталитет након 30 и 60 дана приказани су у Табели 10.

**Табела 10. Узрочници VAP-а и њихова осетљивост на антибиотике код пацијената који су преживели и умрли у току 30 и 60 дана VAP-а.**

| Врста бактерије, n (%)                                       | Укупно (n=122)    | Морталитет након 30 дана |                  |             | Морталитет након 60 дана |                  |             |
|--|-------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------|------------------|-------------|
|  |                   | Преживели (n=72)         | Умрли (n=50)     | р-вредност  | Преживели (n=62)         | Умрли (n=60)     | р-вредност  |
| <b>Мономикробни VAP</b>                                      | <b>103 (84,4)</b> | <b>61 (59,2)</b>         | <b>42 (40,8)</b> | <b>0,91</b> | <b>51 (49,5)</b>         | <b>52 (50,5)</b> | <b>0,50</b> |
| Грам-позитивне (MRSA)  | 5 (4,1)           | 2 (40,0)                 | 3 (60,0)         | 0,40        | 1 (20,0)                 | 4 (80,0)         | 0,20        |
| Грам негативне <i>Acinetobacter spp</i>                      | 98 (80,3)         | 59 (60,2)                | 39 (39,8)        | 0,59        | 50 (51,0)                | 48 (49,0)        | 0,93        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                | 73 (59,8)         | 42 (57,5)                | 31 (42,5)        | 0,69        | 35 (47,9)                | 38 (52,1)        | 0,44        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                 | 14 (11,5)         | 10 (71,4)                | 4 (28,6)         | 0,32        | 9 (64,3)                 | 5 (35,7)         | 0,28        |
| Сви други узрочници осим <i>Acinetobacter spp</i>            | 10 (8,2)          | 7 (70,0)                 | 3 (30,0)         | 0,46        | 6 (60,0)                 | 4 (40,0)         | 0,54        |
| 49 (40,2)  | 30 (61,2)         | 19 (38,8)                | 0,69             | 27 (55,1)   | 22 (44,9)                | 0,44             |             |
| <b>Полимикробни VAP</b>                                      | <b>19 (15,6)</b>  | <b>11 (57,9)</b>         | <b>8 (42,1)</b>  | <b>0,91</b> | <b>11 (57,9)</b>         | <b>8 (42,1)</b>  | <b>0,50</b> |
| <i>Acinetobacter spp</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 8 (6,6)           | 5 (62,5)                 | 3 (37,5)         | 1,00        | 5 (62,5)                 | 3 (37,5)         | 0,72        |
| <i>Acinetobacter spp</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 6 (4,9)           | 4 (66,7)                 | 2 (33,3)         | 0,23        | 4 (66,7)                 | 2 (33,3)         | 0,44        |
| <i>Acinetobacter spp</i> и MRSA                              | 3 (2,5)           | 2 (66,7)                 | 1 (33,1)         | 1,00        | 2 (66,7)                 | 1 (33,1)         | 1,00        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 (1,6)           | 2 (100,0)                | 0 (0,0)          | 0,51        | 2 (100,0)                | 0 (0,0)          | 0,50        |
| <b>Осетљивост</b>  |                   |                          |                  |             |                          |                  |             |
| Осетљиве   | 5 (4,1)           | 3 (60,0)                 | 2 (40,0)         | 1,00        | 3 (60,0)                 | 2 (40,0)         | 1,00        |
| MDR бактерије  | 21 (17,2)         | 15 (71,4)                | 6 (28,6)         | 0,20        | 12 (57,1)                | 9 (42,9)         | 0,52        |
| XDR бактерије  | 96 (78,7)         | 54 (56,2)                | 42 (43,8)        | 0,23        | 47 (49,0)                | 49 (51,0)        | 0,43        |

MDR – мултирезистентне бактерије; XDR – бактерије са проширеном антибиотском резистенцијом

Полимикробни VAP узрокован са *Acinetobacter spp plus Klebsiella pneumoniae* био је чешћи код пацијената са раним VAP-ом. Узрочници раног и касног VAP-а приказани су у Табели 11.

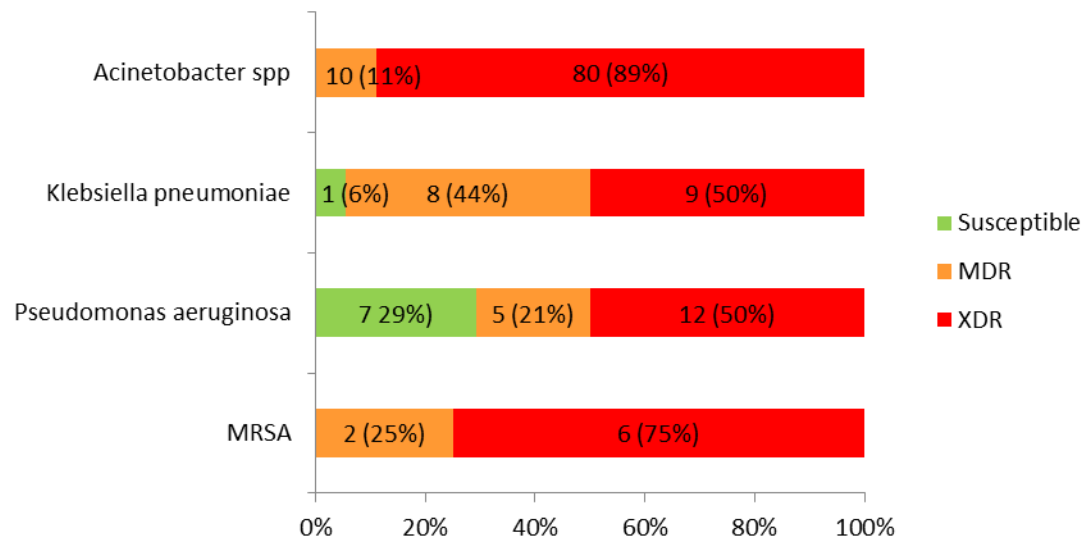
**Табела 11. Врсте бактерија изолованих из узорака ендотрахеалног аспирата (ЕТА) код пацијената са VAP-ом.**

| n (%)                             | Укупно<br>(n=122) | Рани VAP<br>(n=23) | Касни VAP<br>(n=99) | р-вредност  |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------|
| <b>Мономикробни VAP</b>           | 103 (84,4)        | <b>18 (78,3)</b>   | <b>85 (85,9)</b>    | <b>0,37</b> |
| Грам-позитивне (MRSA)             | 5 (4,1)           | 1 (4,3)            | 4 (4,0)             | 0,95        |
| Грам негативне                    | 98 (80,3)         | 17 (73,9)          | 81 (81,8)           | 0,39        |
| <i>Acinetobacter spp</i>          | 73 (59,8)         | 13 (56,5)          | 60 (60,6)           | 0,72        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 14 (11,5)         | 1 (4,3)            | 13 (13,1)           | 0,23        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 10 (8,2)          | 3 (13,0)           | 7 (7,1)             | 0,35        |
| <b>Полимикробни VAP</b>           | <b>19 (15,6)</b>  | <b>5 (21,7)</b>    | <b>14 (14,1)</b>    | <b>0,37</b> |
| <i>Acinetobacter spp plus</i>     | 8 (6,6)           | 0 (0,0)            | 8 (8,1)             | 0,16        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |                   |                    |                     |             |
| <i>Acinetobacter spp plus</i>     | 6 (4,9)           | 4 (17,4)           | 2 (2,0)             | 0,01*       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      |                   |                    |                     |             |
| <i>Acinetobacter spp plus</i>     | 3 (2,5)           | 1 (4,3)            | 2 (2,0)             | 0,47        |
| MRSA                              |                   |                    |                     |             |
| <i>Klebsiella pneumoniae plus</i> | 2 (1,6)           | 0 (0,0)            | 2 (2,0)             | 1,00        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |                   |                    |                     |             |

\*p<0,05

На Слици 4 приказана је осетљивост изолованих узрочника на антибиотике.





**Слика 4. Процент осетљивости на антибиотике изолованих узрочника.** Скраћенице: MDR – мултирезистентне бактерије; XDR – бактерије са проширеном антибиотском резистенцијом

Резистенција свих изолата *Acinetobacter* била је велика на пиперацилин/тазобактам (86/87 [99%]), ципрофлоксацин (73/75 [97%]), карбапенеме (83/87 [95%] на имипенем, 82/85 [96%] на меропенем), цефтазидим (82/89 [92%]), котримоксазол (49/56 [88%]) и гентамицин (75/86 [87%]). Од четврте генерације цефалоспорина резистенција је била мања на цефепим (62/86 [72%]), а од аминогликозида на нетилмицин (28/42 [67%]). *Acinetobacter* spp није био тестиран на амикацин код 52 пацијента (58%), међутим сви изолати који су били тестирани (38/90) били су резистентни на амикацин (42%). Ампицилин/сулбактам је био ефикасан против *Acinetobacter* spp, са резистенцијом од 39% (32/82). Није забележена резистенција на колистин, док је резистенција на тигециклин била 7% (4/55).

Седамдесет три процента изолата (16/22) *Pseudomonas aeruginosa* било је резистентно на гентамицин, 67% (14/21) на ципрофлоксацин, 57% (13/23) на меропенем, 55% (12/22) на пиперацилин, 42% (10/24) на пиперацилин/тазобактам, 52% (12/23) на цефтазидим, 41% (9/22) на амикацин, 38% (9/24) на цефепим и 35% (8/23) на имипенем.

Највећа резистенција *Klebsiella pneumoniae* постојала је на бета – лактамске антибиотике (100% изолата је било резистентно на ампицилин и 94% (15/16) на ампицилин/сулбактам; трећу и четврту генерацију цефалоспорина (93% [13/14] на цефтриаксон, 89% [8/9] на цефотаксим, 94% [17/18] на цефатзидим и цефепим), на ципрофлоксацин (16/17 [94%]) и котримосказол (13/14 [93%]). Међутим, резистенција је била мања на пиперацилин/тазобактам (8/17 [47%]), гентамицин (7/16 [44%]) и амикацин (4/18 [22%]). Од карбапенема, 38% (6/16) изолата било је резистентно на ертапенем, 11% (2/18) на имипенем, и 11% (2/18) на меропенем.

Код метицилин резистентног *Staphylococcus aureus* (MRSA) није била забележена резистенција на ванкомицин, теикопланин и линезолид (Табела 12).

**Табела 12. Резистенција *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и MRSA на антибиотици**

|                     | <i>Acinetobacter spp</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>K. pneumoniae</i> | MRSA |
|---------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------|
| меропенем           | 96%                      | 57%                  | 11%                  | -    |
| имипенем            | 95%                      | 35%                  | 11%                  | -    |
| ертапенем           | -                        | -                    | 38%                  | -    |
| амикацин            | -                        | 41%                  | 22%                  | 33%  |
| нетилмицин          | 67%                      | -                    | -                    | -    |
| гентамицин          | 87%                      | 73%                  | 44%                  | 80%  |
| пиперацилин         | -                        | 55%                  | -                    | -    |
| пиперац./газобактам | 99%                      | 42%                  | 47%                  | -    |
| ампицилин           | -                        | -                    | 100%                 | -    |
| ампицилин/сулбактам | 39%                      | -                    | 94%                  | -    |
| цефотаксим          | -                        | -                    | 89%                  | -    |
| цефтриаксон         | -                        | -                    | 93%                  | -    |
| цефтазидим          | 92%                      | 52%                  | 94%                  | -    |
| цефепим             | 72%                      | 38%                  | 94%                  | -    |
| котримоксазол       | 88%                      | -                    | 93%                  | 43%  |
| ципрофлоксацин      | 97%                      | 67%                  | 94%                  | 100% |
| тигециклин          | 7%                       | -                    | -                    | -    |
| колистин            | 0%                       | -                    | -                    | -    |
| еритромицин         | -                        | -                    | -                    | 100% |
| клиндамицин         | -                        | -                    | -                    | 100% |
| линезолид           | -                        | -                    | -                    | 0%   |
| ванкомицин          | -                        | -                    | -                    | 0%   |
| теикопланин         | -                        | -                    | -                    | 0%   |

Између периода I (2009. – 2011.) и периода II (2012. – 2014.) није било разлике у заступљености *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* и MRSA, међутим постојао је статистички значајан пораст *Klebsiella pneumoniae* са 8,9% у периоду I на 25,6% у периоду II ( $p = 0,019$ ). У периоду II (2012. – 2014.) забележен је значајан пораст резистенције *Acinetobacter spp* на ампицилин/сулбактам (30,2% vs 58,6%;  $p = 0,01$ ). Резистенција *Acinetobacter spp* на друге тестиране антибиотици није се значајно разликовала између два посматрана периода.

Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на карбапенеме, цефалоспорине, пиперацилин/тазобактам и аминогликозиде и ципрофлоксацин није се значајно разликовала између два посматрана периода. Резистенција *Klebsiella pneumoniae* је порасла посебно на карбапенеме (ертапенем: 0% vs 54.5%;  $p = 0,09$ ), али због малог узорка статистичка значајност није могла бити детектована. Између два посматрана периода није било разлике у инциденци XDR сојева (75,9% vs 83,7%,  $p = 0.317$ ) и MDR сојева (19,0% vs 14,0%,  $p = 0,482$ ) свих изолованих бактерија (Табела 13).

**Табела 13. Заступљеност узрочника VAP-а и њихова резистенција на антибиотике у периоду I (2009. - 2011.) и периоду II (2012. - 2014.)**

| Узрочници VAP-а                             | период I            | период II           | p-вредност   |
|---|---------------------|---------------------|--------------|
| <b><i>Acinetobacter</i> spp, n (%)</b>      | <b>59/79 (74,7)</b> | <b>31/43 (72,1)</b> | <b>0,756</b> |
| имипенем, n (%)                             | 50/54 (92,6)        | 27/27 (100,0)       | 0,296        |
| меропенем, n (%)                            | 50/53 (94,3)        | 27/27 (100,0)       | 0,547        |
| пиперацилин/тазобактам, n (%)               | 54/55 (98,2)        | 27/27 (100,0)       | 1,000        |
| ципрофлоксацин, n (%)                       | 41/43 (95,3)        | 28/28 (100,0)       | 0,518        |
| ампицилин/сулбактам, n (%)                  | 16/53 (30,2)        | 17/29 (58,6)        | 0,012*       |
| цефепим, n (%)                              | 39/57 (68,4)        | 23/29 (79,3)        | 0,440        |
| цефтазидим, n (%)                           | 48/55 (87,3)        | 28/28 (100,0)       | 0,143        |
| котримоксазол, n (%)                        | 21/25 (84,0)        | 26/27 (96,3)        | 0,183        |
| гентамицин, n (%)                           | 47/55 (85,5)        | 25/25 (100,0)       | 0,052        |
| нетилмицин, n (%)                           | 25/37 (67,6)        | 3/5 (60,0)          | 1,000        |
| тигециклин, n (%)                           | 25/59 (42,4)        | 0/2 (0,0)           | 0,119        |
| колистин, n (%)                             | 2/2 (100,0)         | 23/23 (100,0)       | -            |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n (%)</b> | <b>15/79 (19,0)</b> | <b>9/43 (20,9)</b>  | <b>0,796</b> |
| имипенем, n (%)                             | 3/15 (20,0)         | 5/7 (71,4)          | 0,052        |
| меропенем, n (%)                            | 7/15 (46,7)         | 5/7 (71,4)          | 0,381        |
| гентамицин, n (%)                           | 8/10 (80,0)         | 3/5 (60,0)          | 0,560        |
| ципрофлоксацин, n (%)                       | 8/10 (80,0)         | 3/5 (60,0)          | 0,560        |
| цефепим, n (%)                              | 5/15 (33,3)         | 4/9 (44,4)          | 0,678        |
| цефтазидим, n (%)                           | 7/11 (63,6)         | 3/5 (60,0)          | 1,000        |
| амикацин, n (%)                             | 5/14 (35,7)         | 5/8 (62,5)          | 0,378        |
| пиперацилин, n (%)                          | 7/10 (70,0)         | 1/5 (20,0)          | 0,119        |

|  |                   |                     |               |
|--|-------------------|---------------------|---------------|
| пиперацилин/газобактам, n (%)              | 7/15 (46,7)       | 3/9 (33,3)          | 0,678         |
| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i>, n (%)</b> | <b>7/79 (8,9)</b> | <b>11/43 (25,6)</b> | <b>0,013*</b> |
| ампицилин, n (%)                           | 6/6 (100,0)       | 7/9 (77,8)          | 0,486         |
| ампицилин/сулбактам, n (%)                 | 5/6 (83,3)        | 9/9 (100,0)         | 0,400         |
| цефтриаксон, n (%)                         | 5/6 (83,3)        | 6/6(100,0)          | 1,000         |
| цефотаксим, n (%)                          | 1/2 (50,0)        | 6/6(100,0)          | 0,250         |
| цефтазидим, n (%)                          | 5/6 (83,3)        | 10/10(100,00)       | 0,375         |
| цефепим, n (%)                             | 5/6 (83,3)        | 10/10(100,00)       | 0,375         |
| ципрофлоксацин, n (%)                      | 5/6 (83,3)        | 9/9(100,00)         | 0,400         |
| котримоксазол, n (%)                       | 2/3 (66,7)        | 10/10(100,00)       | 0,231         |
| пиперацилин/газобактам, n (%)              | 3/6 (50,0)        | 3/9 (33,3)          | 0,626         |
| имипенем, n (%)                            | 0/7 (0,0)         | 2/11 (18,2)         | 0,497         |
| меропенем, n (%)                           | 0/6 (0,0)         | 1/10 (10,0)         | 1,000         |
| ертапенем, n (%)                           | 0/5 (0)           | 6/11 (54,5)         | 0,093         |
| амикацин, n (%)                            | 1/7 (14,3)        | 3/11 (27,3)         | 1,000         |
| гентамицин, n (%)                          | 2/7 (28,6)        | 5/9 (55,6)          | 0,358         |
| <b>Осетљивост бактерија, n (%)</b>         |                   |                     |               |
| Осетљиве                                   | 4/79 (5,1)        | 1/43 (2,3)          | 0,656         |
| MDR  | 15/79 (19,0)      | 6/43 (14,0)         | 0,482         |
| XDR  | 60/79 (75,9)      | 36/43 (83,7)        | 0,317         |

\* $p < 0,05$ . Скраћенице: MDR – мултирезистентне бактерије; XDR – бактерије са проширеном антибиотском резистенцијом

#### 4.4. Емпијска терапија VAP-а

У нашем истраживању показали смо да су пацијенти за терапију ВАП-а чешће добијали комбиновану емпиријску антибиотску терапију (47,5%), него монотерапију (35,2%). Није постојала статистички значајна разлика између монотерапије и комбиноване терапије код преживелих и умрлих пацијената. Најчешће је била прописивана комбинација карбапенем + гликопептид/линезолид (18% [22/122]). Од монотерапије антибиотцима пацијенти су најчешће добијали карбапенеме (9,8%), пиперацили/газобактам (7,4%) и ампицилин/сулбактам (7,4%) (Табела 14).

Рану адекватну емпиријску антибиотску терапију (мање од 24 сата у односу на клиничку сумњу на VAP) примило је 33,6% пацијената (41/122). Пацијенти који су добили рану адекватну антибиотску емпиријску терапију имали су веће преживљавање (32 [78%] vs 9 [22%];  $p = 0,002$ ) у односу на оне који нису добили адекватну емпиријску терапију.

Дужина лечења VAP-а антибиотцима у данима била је значајно већа код преживелих него код умрлих пацијената (10 [0 - 17] vs 5 [0 - 14]  $p < 0,001$ ) (Табела 14).

**Табела 14. Емпиријска антибиотска терапија код умрлих и преживелих пацијената са VAP-ом.**

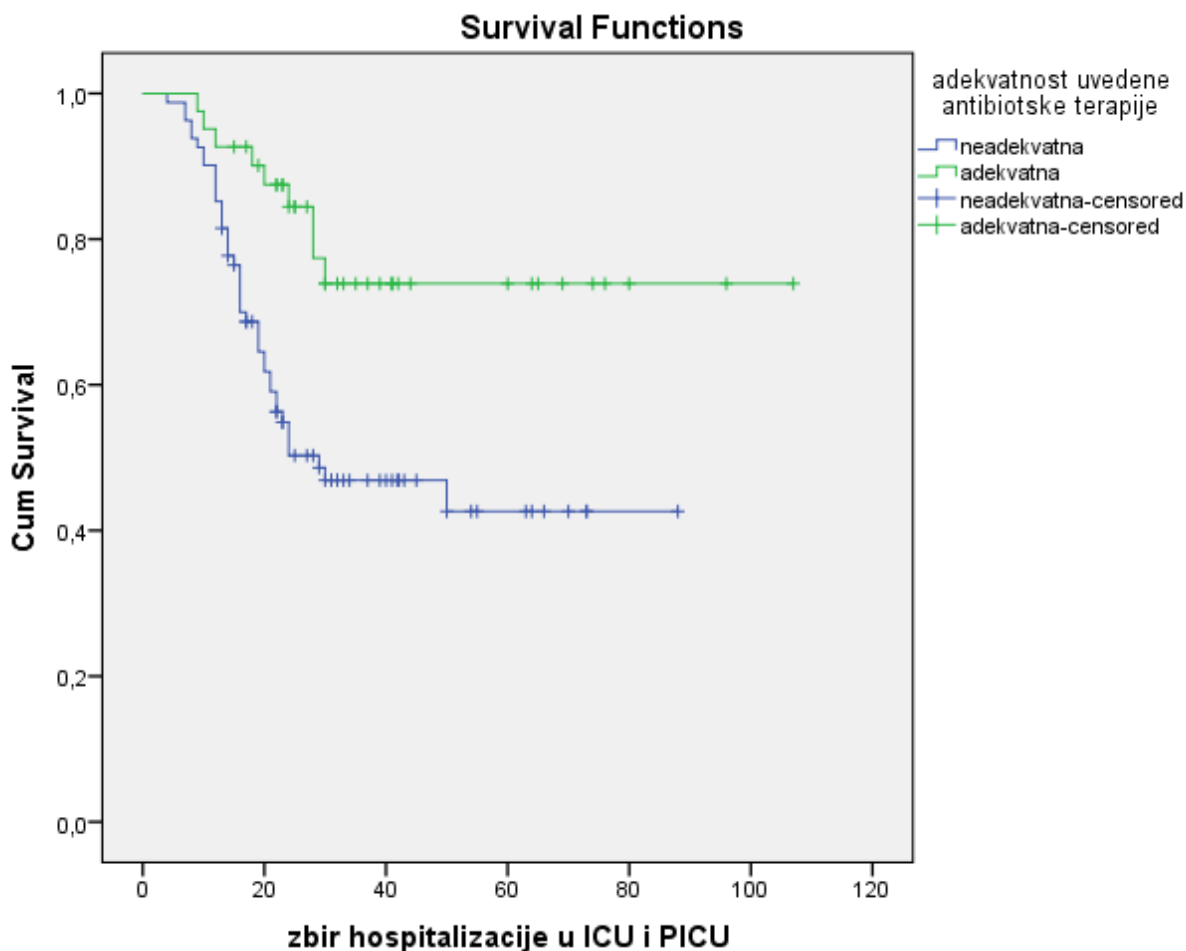
|  | Сви пацијенти,<br>n=122 | Преживели,<br>n=72 | Умрли,<br>n=50 | p-<br>вредност |
|--|-------------------------|--------------------|----------------|----------------|
| <b>Адекватност примењене антибиотске терапије, n (%)</b> | 41 (33,6)               | 32 (78,0)          | 9 (22,0)       | 0,002*         |
| рана адекватна   | 41 (33,6)               | 32 (78,0)          | 9 (22,0)       | 0,002*         |
| рана неадекватна   | 60 (49,2)               | 28 (46,7)          | 32 (53,3)      | 0,006*         |
| касна адекватна  | 0                       | 0                  | 0              |                |
| касна неадекватна  | 21 (17,2)               | 12 (57,1)          | 9 (42,9)       | 0,848          |
| <b>Емпиријска примена антибиотика, n (%)</b>             |                         |                    |                |                |
| Монотерапија   | 43 (35,2)               | 24 (55,8)          | 19 (44,2)      | 0,596          |
| Комбинована антибиотска терапија                         | 58 (47,5)               | 36 (62,1)          | 22 (37,9)      | 0,514          |
| <b>Монотерапија, n (%)</b>                               |                         |                    |                |                |
| пиперацилин/тазобактам                                   | 9 (7,4)                 | 5 (55,6)           | 4 (44,4)       | 0,826          |
| флуорохинолони   | 2 (1,6)                 | 1 (50,0)           | 1 (50,0)       | 1,000          |
| карбапенеми (меропенем или имипенем)                     | 12 (9,8)                | 7 (58,3)           | 5 (41,7)       | 0,960          |
| ванкомицин   | 2 (1,6)                 | 1 (50,0)           | 1 (50,0)       | 1,000          |
| ампицилин/сулбактам                                      | 9 (7,4)                 | 5 (55,6)           | 4 (44,4)       | 0,826          |
| колистин   | 2 (1,6)                 | 1 (50,0)           | 1 (50,0)       | 1,000          |
| тигециклин   | 3 (2,5)                 | 3 (100,0)          | 0 (0,0)        | 0,268          |
| линезолид  | 1 (0,8)                 | 0 (0,0)            | 1 (100,0)      | 0,410          |
| Цефалоспорини 4. ген (цефатазидим или цефепим)           | 2 (1,6)                 | 0 (0,0)            | 2 (100,0)      | 0,166          |
| Триметоприм/сулфаметоксазол                              | 1 (0,8)                 | 1 (100,0)          | 0 (0,0)        | 0,403          |
| <b>Комбинована терапија, n (%)</b>                       |                         |                    |                |                |
| пипер./тазоб.+гликоп/линезолид                           | 8 (5,7)                 | 5 (62,5)           | 2              | 1,000          |
| пипер./тазоб.+ампицилин/СБ                               | 2 (1,6)                 | 2                  | 0              | 0,512          |
| пипер./тазоб.+гликоп+ампицилин/СБ                        | 1 (0,8)                 | 0                  | 1              | 0,410          |
| пипер./тазоб.+гликоп+аминогликозиди                      | 1                       | 1                  | 0              | 1,000          |
| пипер./тазоб.+аминогликозиди                             | 2 (1,6)                 | 2                  | 0              | 0,512          |
| цефалоспорини 4.ген+гликопептиди                         | 4 (3,3)                 | 2                  | 2              | 1,000          |
| цефалоспорини 4.ген+ампицилин/СБ                         | 1 (0,8)                 | 1                  | 0              | 1,000          |
| цефалоспорини 4.ген+тигециклин                           | 1 (0,8)                 | 1                  | 0              | 1,000          |
| тигециклин+аминогликозиди                                | 2                       | 2                  | 0              | 0,512          |
| тигециклин+линезолид                                     | 1                       | 1                  | 0              | 1,000          |
| тигециклин+карбапенеми                                   | 1                       | 0                  | 1              | 0,410          |
| тигециклин+колистин                                      | 1                       | 1                  | 0              | 1,000          |
| тигециклин+клиндамицин                                   | 1                       | 1                  | 0              | 1,000          |

|  |              |               |              |         |
|--|--------------|---------------|--------------|---------|
| карбапенеми+гликопептиди/линезолид                           | 22 (18)      | 11            | 11           | 0,342   |
| карбапенеми+гликоп/линез+аминогликоз.                        | 1            | 1             | 0            | 1,000   |
| карбапенеми+пиперацилин/тазобактам                           | 1            | 0             | 1            | 0,410   |
| карбапенеми+аминогликоз.                                     | 1            | 0             | 1            | 0,410   |
| ампицилин/СБ+аминогликозиди                                  | 3 (2,5)      | 3             | 0            | 0,268   |
| ампицилин/СБ+линезолид                                       | 3 (2,5)      | 1 (33,3)      | 2            | 0,567   |
| <b>Дужина лечења VAP-а антибиотцима,<br/>медиана (опсег)</b> | 9,0 (0 – 17) | 10,0 (0 – 17) | 5,0 (0 – 14) | <0,001* |

\*  $p < 0,05$ .

Није било значајне повезаности између рекурентног VAP-а (релапс, суперинфекција) и адекватности примењене антибиотске терапије. Седамнаест пацијената (21%) са рекурентним VAP-ом су примали неадекватну емпиријску терапију, а 11 (26,8%) пацијената адекватну емпиријску антибиотску терапију ( $p = 0,469$ ). Шест пацијената (7,4%) са релапсом су примали неадекватну емпиријску терапију, а 4 (9,8%) пацијената адекватну емпиријску антибиотску терапију ( $p = 0,655$ ). Тринаест пацијената (16,0%) са суперинфекцијом су примали неадекватну емпиријску терапију, а 8 (19,5%) пацијената адекватну емпиријску антибиотску терапију ( $p = 0,632$ ).

*Kaplan-Meier* анализом показано је да је средње преживљавање испитаника који су добијали адекватну антибиотску емпиријску терапију било 84,4 дана (95% CI 71,56 – 97,23), испитаника који су добили неадекватну емпиријску терапију 48,1 дана (95% CI 39,62 – 56,58). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на адекватност добијене емпиријске антибиотске терапије (Ни-квадрат = 10,031;  $p = 0,002$ ). (Слика 6).



Слика 6. *Kaplan-Meier* графикон који показује пропорцију пацијената који су преживели у току времена у зависности од тога да ли су примили адекватну или неадекватну антибиотску терапију. Линије су статистички значајно различите (*log-rank test*):  $p = 0,002$ .

Дужина лечења у ЈИН била је слична у групама пацијената са адекватном и неадекватном терапијом (19 (9-82) vs. 19 (4-85) дана;  $p = 0,252$ ). Дужина укупне хоспитализације је била статистички значајно већа код пацијената који су добијали адекватну емпиријску антибиотску терапију (37 (9-131) vs 27 (4-141);  $p = 0,017$ ).



Дужина лечења антибиотицима у данима била статистички значајно већа код пацијената лечених адекватном ( $n = 41$ ) него неадекватном ( $n = 81$ ) емпиријском терапијом (10 (0-17) дана vs 8 (0-14) дана;  $p < 0,001$ ).

Пацијенти који су преживели били су статистички значајно дуже хоспитализовани у ЈИН, у односу на умрле (22 (9-85) vs 16 (4-50) дана;  $p < 0,001$ ). Укупна хоспитализација је такође била статистички значајно дужа код преживелих него код умрлих пацијената (42,50 (15-141) vs 17,50 (4-98) дана;  $p < 0,001$ ) (Табела 15).

**Табела 15. Дужина боравка у ЈИН и болници и трајање антибиотске терапије у зависности од морталитета унутар 30 дана и адекватности примењене антибиотске терапије (средња вредност  $\pm$  SD).**

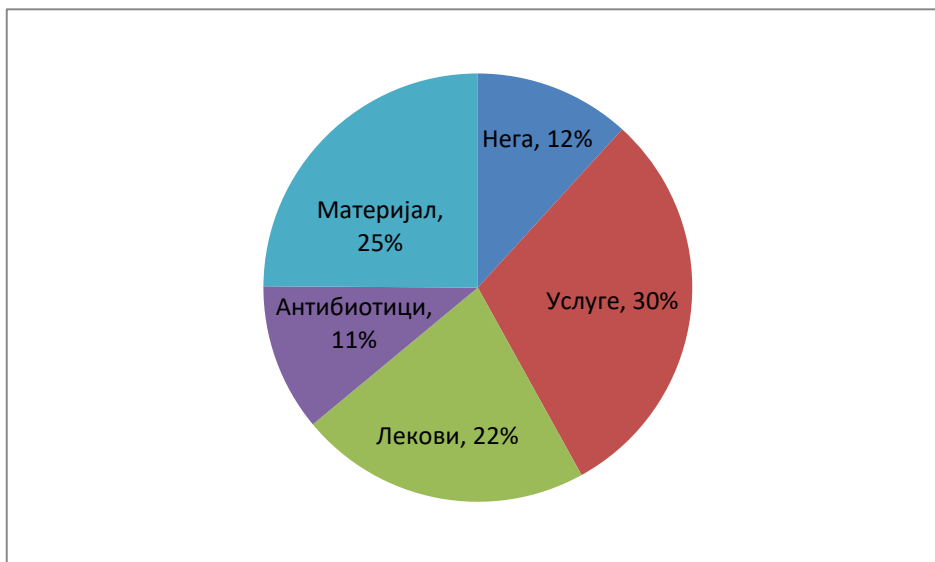
| Варијабле,<br>медиана (опсег)             | Преживели<br>( $n = 72$ ) | Умрли<br>( $n = 50$ ) | р-<br>вредност | Адекватна<br>иницијалана<br>антибиотска<br>терапија<br>( $n = 41$ ) | Неадекватна<br>иницијалана<br>антибиотска<br>терапија<br>( $n = 81$ ) | р-<br>вреднос<br>т |
|---|---------------------------|-----------------------|----------------|---|---|--------------------|
| Боравак у<br>болници (дани)               | 42,50 (15-141)            | 17,50 (4 – 98)        | $< 0,001^*$    | 37 (9 -131)   | 27 (4-141)  | 0,017*             |
| Боравак у ЈИН<br>(дани)                   | 22 (9-85)                 | 16 (4-50)             | $< 0,001^*$    | 19,0 (9-82)   | 19,0 (4-85)   | 0,252              |
| Трајање<br>антибиотске<br>терапије (дани) | 10,0 (0 – 17)             | 5,0 (0 – 14)          | $< 0,001^*$    | 10,0 (0-17)   | 8,0 (0-14)  | $< 0,001^*$        |

\*  $p < 0,05$ .

## 4.5. Трошкови лечења

Један од циљева овог истраживања био је да се утврде трошкови хоспитализације пацијената са VAP-ом и њихова варијација у зависности од адекватности примењене иницијалне емпиријске антибиотске терапије.

Највећи део трошкова лечења пацијената са VAP-ом чинили су лекови (32%), од којих су антибиотици чинили 11%. Медицинске услуге чиниле су 30% трошкова, а материјал 25% трошкова. Нега болесника је била најјефтинија и чинила је само 12% укупних трошкова лечења пацијената са VAP-ом. Дистрибуција укупних трошкова пацијената са VAP-ом приказана је на Слици 7.



**Слика 7. Дистрибуција укупних трошкова изражених по једном дану хоспитализације (Материјал: дезинфицијенси, рукавице, брауниле, шприцеви, вата, вакутајнери, катетери и др.; Услуге: лабораторија, интервенције, радиолошка дијагностика, физикална медицина и рехабилитација; Нега: дан у јединици интензивне неге и дан у јединици полуинтензивне неге).**

Сви трошкови хоспитализације били су значајно већи код преживелих него код умрлих пацијената, јер су преживели пацијенти дуже боравили у болници у односу на умрле.

Међутим, када су се трошкови хоспитализације изразили по једном дану добило се да су све групе трошкова (нега, антибиотици, други лекови, услуге и др.) били статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената (Табела 16).

Пацијенти лечени адекватном антибиотском терапијом имали су сличне трошкове хоспитализације у поређењу са пацијентима леченим неадекватном антибиотском терапијом (Табела 16).

**Табела 16. Трошкови хоспитализације у зависности од исхода VAP-а (морталитет у току 30 дана) и адекватности примењене антибиотске терапије (изражени у еврима; средња вредност  $\pm$  SD)**

| Групе трошкова           | Сви пацијенти (n=112) | Преживели (n=63)       | Умрли (n=49)          | p       | Адекватна антибиотска терапија (n=38) | Неадекватна антибиотска терапија (n=74) | p     |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------|---------------------------------------|---|-------|
| <b>Нега</b>              |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 1335,69 $\pm$ 872,44  | 1752,78 $\pm$ 806,87   | 799,43 $\pm$ 630,36   | <0,001* | 1554,10 $\pm$ 863,26                  | 1223,53 $\pm$ 861,44                    | 0,057 |
| -по једном дану          | 37,14 $\pm$ 6,49      | 34,87 $\pm$ 7,41       | 39,35 $\pm$ 6,49      | 0,001*  | 37,24 $\pm$ 7,19                      | 37,09 $\pm$ 6,15                        | 0,909 |
| <b>Услуге</b>            |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 3087,68 $\pm$ 3345,42 | 3815,74 $\pm$ 4047,267 | 2151,60 $\pm$ 1770,01 | 0,008*  | 3345,02 $\pm$ 4057,15                 | 2955,53 $\pm$ 2936,41                   | 0,562 |
| -по једном дану          | 95,39 $\pm$ 79,88     | 76,58 $\pm$ 56,40      | 117,99 $\pm$ 98,86    | 0,006*  | 77,32 $\pm$ 47,10                     | 104,66 $\pm$ 91,21                      | 0,086 |
| <b>Лекови</b>            |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 3204,42 $\pm$ 2454,34 | 3739,88 $\pm$ 2339,13  | 2515,97 $\pm$ 2449,97 | 0,008*  | 3796,06 $\pm$ 2424,85                 | 2900,61 $\pm$ 2429,70                   | 0,067 |
| -по једном дану          | 104,67 $\pm$ 92,94    | 76,58 $\pm$ 44,70      | 139,23 $\pm$ 123,73   | <0,001* | 113,22 $\pm$ 113,68                   | 100,28 $\pm$ 80,78                      | 0,488 |
| <b>Антибиотици</b>       |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 1172,94 $\pm$ 978,71  | 1487,69 $\pm$ 1080,34  | 768,26 $\pm$ 640,57   | <0,001* | 1314,20 $\pm$ 968,38                  | 1100,40 $\pm$ 982,58                    | 0,276 |
| -по једном дану          | 35,14 $\pm$ 22,49     | 30,92 $\pm$ 21,19      | 39,92 $\pm$ 23,63     | 0,035*  | 32,80 $\pm$ 19,23                     | 36,34 $\pm$ 24,02                       | 0,432 |
| <b>Материјал (Еу)</b>    |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 2324,74 $\pm$ 2163,05 | 2585,16 $\pm$ 2586,84  | 1989,91 $\pm$ 1404,52 | 0,149   | 2594,15 $\pm$ 2571,57                 | 2186,39 $\pm$ 1924,93                   | 0,347 |
| -по једном дану          | 78,64 $\pm$ 67,78971  | 84,24 $\pm$ 28,59      | 115,82 $\pm$ 48,95    | <0,001* | 72,46 $\pm$ 60,54                     | 81,82 $\pm$ 71,41                       | 0,492 |
| <b>Сви трошкови (Еу)</b> |                       |                        |                       |         |                                       |   |       |
| -укупни                  | 9912,35 $\pm$ 7089,10 | 11813,00 $\pm$ 7937,31 | 7468,65 $\pm$ 4899,18 | 0,001*  | 11317,40 $\pm$ 7957,98                | 9190,83 $\pm$ 6539,25                   | 0,133 |
| -по једном дану          | 315,39 $\pm$ 165,9467 | 235,80 $\pm$ 94,17     | 412,91 $\pm$ 189,63   | <0,001* | 300,50 $\pm$ 175,24                   | 323,03 $\pm$ 161,66                     | 0,499 |

\* p<0,05.

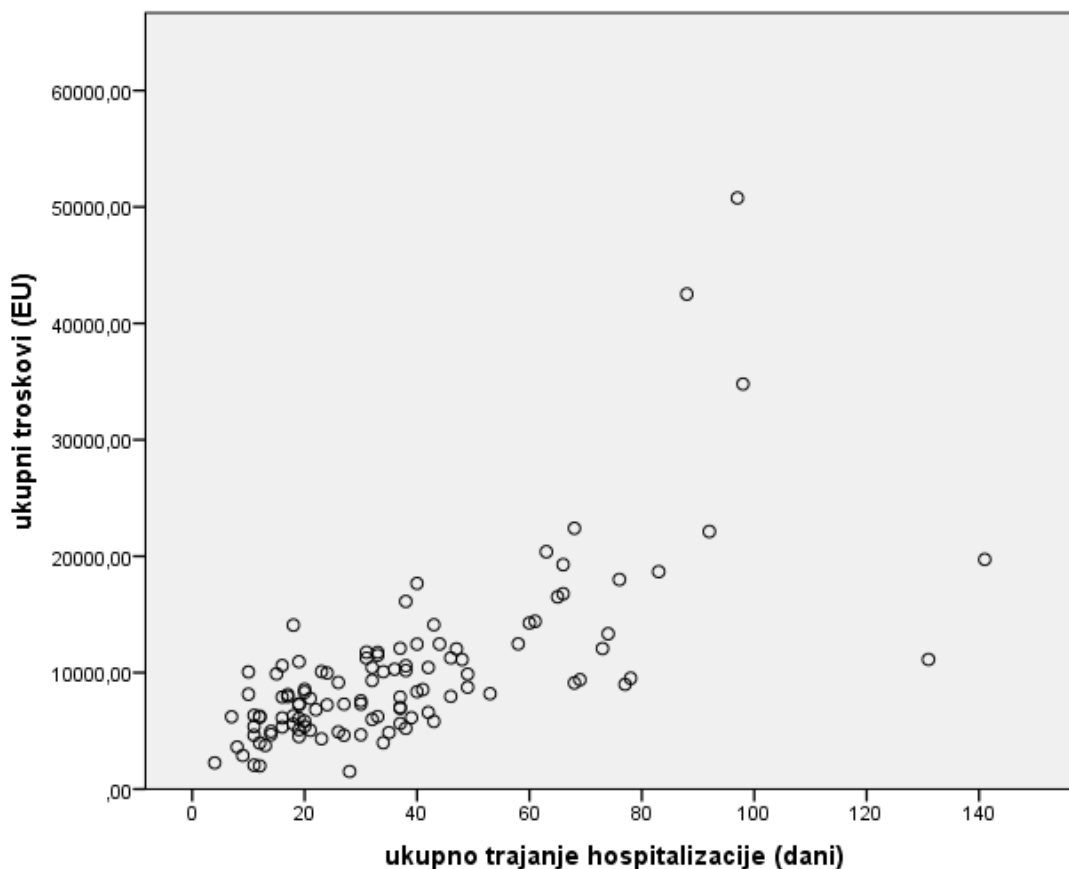
Укупни трошкови и дужина хоспитализације били су линеарно зависни (Табела 17; Слика 8). Линеарна регресиона анализа у коју су ушли укупно трајање хоспитализације, АРАСНЕ II скор, морталитет и рана адекватна антибиотска терапија, показала је да је дужина хоспитализације независно повезана са већим интрахоспиталним трошковима (Табела 17; Слика 8).

**Табела 17. Линеарна регресиона анализа АРАСНЕ II скорa (1.дана ВАП-а), морталитета након 30 дана, ране адекватне антибиотске терапије и дужине хоспитализације у зависности од интрахоспиталних трошкова.**

**Коефицијенти<sup>а</sup>**

| Модел                              | B        | t      | p       | 95% интервал поверења за B |               |
|------------------------------------|----------|--------|---------|----------------------------|---------------|
|                                    |          |        |         | доња граница               | горња граница |
| (Constant)                         | -169,992 | -0,082 | 0,935   | -4272,209                  | 3932,225      |
| АРАСНЕ скор првог дана VAP-а       | 49,712   | 0,585  | 0,560   | -118,774                   | 218,198       |
| Исход након 30 дана лечења         | 2014,778 | 1,450  | 0,150   | -740,447                   | 4770,004      |
| Укупно трајање хоспитализације     | 209,978  | 8,700  | <0,001* | 162,134                    | 257,821       |
| Рана адекватна емпиријска терапија | 1029,247 | 0,938  | 0,350   | -1145,121                  | 3203,615      |

а. Зависна варијабла: укупни трошкови; \*  $p < 0,05$ .



**Слика 8. Дијаграм растурања укупних трошкова хоспитализације vs дужина хоспитализације. Однос између две варијабле је статистички значајан. Spearman  $\rho$  коефицијент корелације = 0,684 ( $p < 0,001$ ).**

Слична анализа која је користила дужину хоспитализације као зависну варијаблу исхода је идентификовала интрахоспитални морталитет (-31,090 дана; 95% CI, -39,92 -22,26 дана;  $p < 0,001$ ) као једини предиктор повезан са дужином хоспитализације у болници (Табела 18). Дужина хоспитализације је била статистички значајно мања код умрлих него код преживелих пацијената (Табела 18).

**Табела 18. Линеарна регресиона анализа АРАСНЕ II скорa (1. дана ВАП-а), морталитета након 30 дана и ране адекватне антибиотске терапије у зависности од дужине хоспитализације.**

**Коефицијенти<sup>а</sup>**

| Модел                              | В       | t      | p       | 95% интервал поверења за В |               |
|------------------------------------|---------|--------|---------|----------------------------|---------------|
|                                    |         |        |         | доња граница               | горња граница |
| (Constant)                         | 47,133  | 6,956  | <0,001* | 33,714                     | 60,551        |
| АРАСНЕ скор првог дана VAP-а       | 0,166   | 0,514  | 0,608   | -0,473                     | 0,805         |
| Рана адекватна емпиријска терапија | 0,131   | 0,031  | 0,976   | -8,356                     | 8,619         |
| Исход након 30 дана лечења         | -31,090 | -6,975 | <0,001* | -39,917                    | -22,264       |

а. Зависна варијабла: Укупно трајање хоспитализације; \*  $p < 0,05$ .

## 5. Дискусија

VAP је честа нозокомијална инфекција код критично оболелих пацијената која је повезана са високим морталитетом (Chaari, 2013). Непредвидљив ток и исход болести представљају изазов за клиничаре, јер отежавају рану идентификацију пацијената који имају већи ризик од смртог исхода. У водичу за лечење VAP-а инсистира се на раном препознавању пацијената са незадовољавајућим одговором на терапију да би се правовремено реаговало и побољшао исход лечења (ATS and IDSA, 2005). Међутим, подаци о природном току VAP-а у нашој земљи су ограничени, као и испитивања која се баве одређивањем фактора ризика за неповољан исход код пацијената са VAP-ом. Идентификација фактора ризика на које се може утицати и препознавање пацијената са великим ризиком од смртог исхода, може да омогући ранију примену дијагностичких и терапијских интервенција у циљу побољшања исхода болести (Gursel 2008; Shorr 2008).

### 5.1 Морбидитет и морталитет

У нашем истраживању VAP је био дијагностикован код 144/845 (17%) пацијената, а анализирано је 122 пацијента. Седамдесет и осам (63,9%) пацијената било је мушког пола, а 44 (36,1%) пацијената женског пола, просечне старости  $56,8 \pm 14,6$  година. Инциденција VAP-а у нашем истраживању износила је 47,3 случаја на 1000 дана механичке вентилације. Према подацима из литературе, инциденција VAP-а креће се од 13,2 до 51 случај на 1000 дана механичке вентилације (Joseph et al, 2010). У студији спроведеној у хируршкој и медицинској ЈИН у терцијарној установи у Кини показано је да је инциденција VAP-а у медицинској ЈИН била 29,7 случаја на 1000 дана механичке вентилације (Song et al, 2014). Разлике у контроли инфекције и недостатак утврђених програма за контролу инфекције могу објаснити велику инциденцију VAP-а у нашем испитивању.

У бројним студијама је показано да је мушки пол један од фактора ризика за развој VAP-а (Craven et al, 1995; Kollef, 1993; Sharpe et al, 2014). Rello et al (2002) су на основу свог

истраживања закључили да су мушки пол, тежина болести и траума, били фактори ризика за настанак VAP-а. Могуће објашњење које су аутори понудили је то да су мушки пол и траума заправо показатељи постојања других фактора ризика који предиспонирају пацијенте на колонизацију, односно аспирацију патогених бактерија. Иако је инциденција VAP-а већа код мушкараца, показано је да је код жена морталитет услед VAP-а већи (Combes et al, 2007; Sharpe et al; 2014). У нашем испитивању пацијенти са VAP-ом су чешће били мушког пола (63,9%), али није било статистички значајне разлике између морталитета код жена и мушкараца (43,2% vs. 39,7%;  $p = 0,71$ ). Sharpe et al (2014) су проучавали морталитет код мушкараца и жена и показали су да је морталитет код жена већи. Исто тако, у раду Combes et al (2007) предиктор морталитета у току 28 дана је између осталог био женски пол (OR: 2,30). Већи морталитет код жена се може објаснити тиме да су код њих чешћи фактори карактеристични за тешку форму VAP-а (полимикробни VAP, MDR узрочници и VAP дијагностикован унутар 7 дана од пријема) (Sharpe et al, 2014).

За разлику од других истраживања у нашем раду није била запажена разлика у морталитету у зависности од узраста ( $59,74 \pm 13,66$  vs  $54,75 \pm 14,90$ ;  $p = 0,062$ ). У раду Chittawatanarat et al (2014) узраст је био један од фактора ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом ( $59,6 \pm 19,0$  vs  $49,5 \pm 20,8$ ;  $p < 0,01$ ). Исто тако, у раду Combes et al (2007) предиктор морталитета у току 28 дана је између осталог био узраст (OR: 1,06).

Морталитет код пацијената са VAP-ом варира (25% до 50%) и већи је код инфекција узрокованих псеудомонасом и ацинетобактером, у медицинским ЈИН и код примене неадекватне емпиријске антибиотске терапије (ATS and IDSA, 2005; Chaari, 2013). Морталитет у студији Zhou et al (2014) износио је 28,9%. У једној од студија у коју је био укључен 621 пацијент са VAP-ом морталитет након 30 дана износио је 44,4% (Inchai et al, 2015 (c)). У испитивању Tejerina et al (2006) морталитет је био 38%. У нашој студији морталитет након 30 дана износио је 41,0%, а након 60 дана 49,2%, што је у складу са резултатима других радова. У истраживању Song et al (2014) морталитет код пацијената са VAP-ом у медицинској ЈИН након 30 дана износио је 41,9%, а након 60 дана 53,5%. Једна од битних карактеристика наших пацијената је велика инциденција ARDS-а на пријему у



ЈИН (43,7%). Бројне клиничке студије су показале да је плућна инфекција веома честа код пацијената са ARDS-ом (34-70%) и често доводи до сепсе, мултиорганске дисфункције и смрти (Chastre et al, 1998). Слично нашим резултатима, у истраживању Forel et al (2012), морталитет пацијената са ARDS-ом и VAP-ом износио је 41,8%.

Медиана хоспитализације у ЈИН износила је 19 дана (4 - 85). Медиана укупне хоспитализације износила је 32 дана (4 – 141), што је у складу са резултатима других аутора. У истраживању Chang et al (2011) просечно трајање хоспитализације износило је 47 дана, а према другим радовима из западних земаља просечна хоспитализација се кретала у опсегу од 29 до 40 дана (Blot et al, 2002; Sunenshine et al, 2007).

## **5.2 Фактори ризика повезани са морталитетом**

Иако је морталитет услед VAP-а висок, мали је број студија које су испитивале факторе ризика за смртни исход код пацијената са овом нозокомијалном инфекцијом.

### **5.2.1 Фактори ризика за смртни исход на пријему у ЈИН**

Хроничне болести, као што су малигнитети, ХОБП, бубрежна инсуфицијенција, хроничне кардиоваскуларне болести (укључујући срчану инсуфицијенцију) утичу на исход код пацијената са VAP-ом. Показано је да лечење VAP-а не зависи само од прецизности бактериолошке дијагнозе и адекватне антибиотске терапије, него и од коморбидитета, одговора домаћина на инфекцију и других органских дисфункција (Napolitano et al, 2010).

У нашем истраживању било је показано да је *Charlson* индекс тежине коморбидитета био статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената ( $p = 0,023$ ), међутим у моделу вишеструке логистичке регресије није био изолован као независан фактор ризика за смртни исход. За разлику од наших резултата, у раду Depuydt et al (2008) у мултиваријантној анализи било је показано да је *Charlson* индекс коморбидитета био независан предиктор морталитета (SHR: 1,21; 95% CI: 1,03– 1,41;  $p = 0,03$ ). Други истраживачи су такође показали да коморбидитети утичу на исход VAP-а. У раду Chang et al (2011) пацијенти који су умрли имали су значајно већи *Charlson* индекс коморбидитета

у односу на преживеле. У раду Tseng et al (2012), у коме је испитивано да ли адекватна антибиотска терапија, одређени патогени и *Charlson* индекс коморбидитета утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са VAP-ом, вишеструком логистичком регресијом, између осталог, био је идентификован *Charlson* индекс, као независан предиктор морталитета.

У великом броју радова је показано да ХОБП повећава морталитет пацијената са VAP-ом (Tseng et al 2012, Makris et al 2011; Parker et al 2008; Zhou et al, 2015). Од коморбидитета у нашем истраживању само је ХОБП био статистички значајно повезан са већим морталитетом и у моделу вишеструке логистичке регресије издвојио се као независан предиктор смртог исхода (OR = 3,758; CI: 1,063 - 13,278; p = 0,040). У другим испитивањима је такође било показано да је ХОБП повезана са већим морталитетом код пацијената са VAP-ом (Torres et al, 1990; Rello et al, 1993). У испитивању Rello et al, 1993, у кохорти од 129 пацијената са VAP-ом од којих је 24 имало ХОБП морталитет је био значајно већи код пацијената са ХОБП (33% vs 9%, p < 0.002). Сличне резултате су објавили и Torres et al (1990) чији је циљ био да идентификују прогностичке факторе за нозокомијалну пнеумонију код пацијената на механичкој вентилацији. Међутим, у овим студијама популација пацијената са ХОБП била је релативно мала и вероватно због тога снага студије није била довољна за добијање значајне разлике у моделу вишеструке логистичке регресије. За разлику од њих, Makris al (2011) су у проспективној студији спроведеној у мултидисциплинарној ЈИН проучавали утицај ХОБП на морталитет на великој популацији болесника (n=157) и пружили јасне доказе да је ХОБП независно повезана са морталитетом пацијената са VAP-ом. Имајући у виду да повезаност ХОБП и морталитета може бити резултат присуства потенцијалних мешајућих фактора (*confounding factors*), аутори су узели у обзир неколико потенцијалних мешајућих фактора (кардиоваскуларне болести, шећерна болест, тежина болести изражена путем SAPS II и других скорова) и, користећи мултиваријабилни модел, показали да је ХОБП била независан фактор морталитета (Makris et al, 2011). Слично нашим резултатима, Yalcinsoy et al (2015) су радили испитивање на 108 пацијената са VAP-ом у пулмолошкој ЈИН и показали да је ХОБП (HR: 3,15, 95 % CI: 1,06–9,38; p = 0,039) била независно повезана са

мањим преживљавањем пацијената са VAP-ом. Неколико фактора може да објасни већи морталитет у ЈИН код пацијената са ХОБП и VAP-ом. ХОБП има негативно дејство на функцију респираторних мишића. Поред тога, ХОБП је инфламаторна болест са комплексном патофизиологијом у коју су укључени различити механизми. ХОБП има такође значајну системску компоненту и пацијенти могу да буду у кахексији или у нутритивном дефициту који негативно утичу на имуни одговор (Makris et al, 2011). Наши резултати и резултати досадашњих истраживања могу да имају неколико клиничких импликација у смислу превенције и лечења VAP-а. Постојеће стратегије превенције VAP-а треба да буду појачане у популацији пацијената са ХОБП и ефикасност ригорознијих протокола треба да се процени посебно у узнапредовалој ХОБП. Поред тога, ови резултати подржавају примену неинвазивне вентилације код критично оболелих пацијената са ХОБП. Лекари треба не само да имају у виду присуство ХОБП у анамнези пацијената који се примају у ЈИН, него и да брзо детектују знаке који говоре у прилог слабе проходности дисајних путева у току механичке вентилације. Осим тога, стратегија механичке вентилације која смањује хиперинфлацију и рана примена адекватне емпиријске антибиотске терапије треба да имају високи приоритет код пацијената са ХОБП (Makris et al, 2011).

Тежина стања пацијента на пријему се такође сматра фактором ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом. У раду Tejerina et al (2006) анализирано је 361 ЈИН из 20 земаља и 439 пацијената са VAP-ом. Фактори ризика повезани са морталитетом били су: тежина стања пацијента на пријему, ограничена активност пре почетка механичке вентилације, шок, акутна бубрежна инсуфицијенција и погоршање хипоксемије у току механичке вентилације (Tejerina et al, 2006). APACHE II скор је био први развијен да предвиди морталитет пацијената на пријему у ЈИН (Knaus et al, 1985). Iregui et al (2002) су у моделу вишеструке логистичке регресије идентификовали већу тежину стања пацијента на пријему измерену APACHE II скором, касно примењену адекватну антибиотску терапију и малигнитет као независне факторе за морталитет код пацијената са VAP-ом. Као израз тежине стања пацијента на пријему у ЈИН у нашем истраживању користили смо APACHE II, SAPS II и SOFA скорове. APACHE II скор на пријему ( $22,26 \pm 6,63$  vs  $24,90 \pm$

7,36;  $p=0,041$ ) и SAPS II скор на пријему ( $45,54 \pm 13,70$  vs  $51,34 \pm 13,52$ ;  $p=0,023$ ) били су статистички значајно већи код умрлих пацијената. Међутим, у моделу вишеструке логистичке регресије ови скорови нису били издвојени као независни предиктори смртог исхода. Наши резултати у погледу вредности APACHE II и SAPS II скорова потврђују резултате из других студија. Gursel et al (2006) су имали за циљ да процене и упореде предиктивне вредности APACHE II, CPIS и SOFA скорa на морталитет код пацијената са VAP-ом. APACHE II скор на пријему био је значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената ( $17 \pm 5$  vs  $21 \pm 5$ ;  $p=0,004$ ). EPIC II студија (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) је показала да су малигнитет и тежина стања пацијента на пријему (високе вредности SAPS II и SOFA скорa) независни фактори ризика за морталитет (Vincent et al, 2009). За разлику од EPIC II студије Leroy et al (2003) и Froon et al (1998) су показали да се SAPS II скор на пријему не разликује значајно између преживелих и умрлих. У нашем испитивању, SOFA скор на пријему био је сличан код умрлих и преживелих пацијената са VAP-ом. Ови резултати су у складу са радом Gursel et al (2006) где SOFA скор на пријему такође није био значајно различит код преживелих и умрлих пацијената.

## **5.2.2 Фактори ризика за смртни исход након постављања дијагнозе VAP-а**

### **5.2.2.1. Скорови**

Једна од важних компоненти лечења пацијената са пнеумонијом је иницијална процена тежине болести. Рана идентификација пацијената са високим ризиком од смртог исхода може да помогне лекарима да прецизније изаберу иницијалну антибиотску терапију. Мета анализа је показала да је тежина болести у време постављања дијагнозе VAP-а независан предиктор морталитета (Siempos et al, 2010). Иако је неколико скорова расположиво за процену тежине болести и предикцију морталитета код ванболнички стечене пнеумоније, нема специфичних скорова за процену ризика од морталитета код пацијената са VAP-ом. Способност одређеног скорa да предвиди морталитет је прихватљива за групу пацијената као целину, али се не односи на предвиђање морталитета за одређеног пацијента, што је посебно важно имајући у виду хетерогеност пацијената који се примају у ЈИН.

Карактеристике пацијената лечених у различитим ЈИИ нису исте. Различите групе пацијената могу да развију различите врсте органских дисфункција и да имају различите АРАСНЕ II скорове у току VAP-а (Gursel et al, 2006). Мало се зна о дистрибуцији и временској појави органске дисфункције код пацијената са обољењем плућа. Због тога је примарни циљ овог испитивања био да се процени АРАСНЕ II, SAPS II и SOFA скорови управо код ових пацијената. Ови скорови имају велики број заједничких варијабли за њихово израчунавање. Коришћење сва три скорa у истом логистичком моделу би донело проблеме у колонеарности приликом интерпретације резултата. Због ове потенцијлане колонеарности смо поновили логистичку регресиону анализу са различитим комбинацијама.

**АРАСНЕ II** скор је веома користан инструмент у предвиђању морталитета у ЈИИ (Rocker et al, 2004). Обзиром да нема специфичног скорa за предвиђање морталитета услед VAP-а, било је предложено израчунавање АРАСНЕ II скорa у време дијагнозе VAP-а (Gursel et al, 2006). У нашем истраживању АРАСНЕ II скор 1. дана VAP-а био је статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената ( $24,08 \pm 6,44$  vs.  $18,94 \pm 5,82$ ;  $p < 0,001$ ). Исто тако, трећег дана VAP-а АРАСНЕ II скор био је значајно већи код умрлих пацијената у поређењу са преживелим ( $24,74 \pm 6,82$  vs.  $18,44 \pm 5,52$ ;  $p < 0,001$ ). Исто тако, у моделу вишеструке логистичке регресије АРАСНЕ II скор је био издвојен као независан предиктор морталитета 1. и 3. дана VAP-а (1. дан: OR: 1,147; CI: 1,068-1,233;  $p < 0,001$ ; и 3. дан: OR: 1,175; 95%CI: 1,089 - 1,268;  $p < 0,001$ ). Наши резултати су показали да АРАСНЕ II скор има добру дискриминативну моћ. Првог дана и трећег дана VAP-а, дискриминација је била прихватљива (AUC од 0,7 до 0,8). Првог дана VAP-а за АРАСНЕ II скор *cut-off* тачка је износила 21,5 (сензитивност: 64%, специфичност: 72,2%), а трећег дана VAP-а 19,5 (сензитивност: 78,7%, специфичност: 65,3%). Gursel and Demirtas (2006) и Gursel et al (2008) су показали да је АРАСНЕ II скор  $> 16$  био независан предиктор морталитета и терапијског неуспеха код пацијената са VAP-ом. Слично нашим резултатима, у раду Huang et al (2010) просечне вредности АРАСНЕ II скорa биле су веће од 20. У њиховом раду бактеријемија, неадекватна иницијална антибиотска терапија, висок CPIS скор и висок АРАСНЕ II скор у време дијагнозе VAP-а били су повезани са

високим морталитетом, а само је APACHE II скор издвојен као независан предиктор у моделу вишеструке логистичке регресије (OR: 1.94; CI: 1,12 - 3,36;  $p = 0,018$ ). *Cut-off* тачка за APACHE II скор износила 27 (сензитивност: 70%, специфичност 90,60%) (Huang et al, 2010). И други аутори су последњих година проучавали предиктивну моћ појединих скорова за морталитет код пацијената са VAP-ом и показали да је APACHE II скор био значајно већи у групи умрлих него у групи преживелих пацијената (Gupta et al, 2011; Chittawatanarat et al, 2014).

Испитивања су показала да је висок **SAPS II скор** један од три независна фактора ризика за морталитет пацијената са нозокомијалном пнеумонијом (Lee et al, 2005) и један од раних предиктора за рекурентну инфекцију и смрт код пацијената са VAP-ом (Combes et al, 2007; Муну et al, 2005). Наши резултати су такође показали да је SAPS II скор првог дана VAP-а био статистички значајно већи код умрлих пацијената у поређењу са преживелим ( $52,34 \pm 13,49$  vs.  $42,14 \pm 11,86$ ;  $p < 0.001$ ) са *cut-off* тачком од 44,5 (сензитивност: 72%, специфичност: 69,4%). У моделу вишеструке логистичке регресије SAPS II скор првог дана VAP-а је такође изолован као независан предиктор морталитета (OR: 1,060; CI: 1,025 – 1,097;  $p < 0,001$ ). Наши резултати су у складу са радовима Inchai et al (2015 (b)) и Тејерина et al (2006). Inchai et al (2015 (b)) су показали да је просечни SAPS II скор на дан дијагнозе VAP-а износио је  $46,3 \pm 14,2$  и у моделу вишеструке логистичке регресије SAPS II скор  $> 45$  изолован је као независан фактор ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом (HR = 1,62; 95% CI: 1,03 – 2,56;  $p = 0,041$ ) (Inchai et al, 2015 (b)). Тејерина et al (2006) су показали да је SAPS II скор изнад 45 био предиктор морталитета код пацијената са VAP-ом (OR 2,2; 95% CI: 1,4- 3,5) (Тејерина et al, 2006). Leroy et al (2003) и Froon et al (1998) су показали да је SAPS II скор након настанка VAP-а био значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената (Leroy et al, 2003; Froon et al, 1998). У великој мултицентричној кохортној студији у Француској висок SAPS II скор је био фактор ризика за смртни исход код пацијената у ЈИИ (HR:1,023; 95% CI: 1,011–1,034;  $p = 0,001$ ) (Beckaert et al, 2011).

**SOFA скор** се често користи да се опише дисфункција органа или инсуфицијенција органа код пацијената у ЈИИ (Vincent et al, 1996; Vincent et al, 1998). Иако примарни циљ

SOFA скор није био да се предвиди mortalitet, постоји повезаност између инсуфицијенције органа и смртог исхода и самим тим између morbидитета и mortaliteta. У нашем испитивању SOFA скор је био статистички значајно већи код умрлих пацијената у односу на преживеле у току првих 20 дана од дана постављања клиничке сумње на VAP. Првог дана VAP-а за SOFA скор *cut-off* тачка била је 7,5 (сензитивност: 54%, специфичност: 80,6%), трећег дана VAP-а за SOFA скор *cut-off* тачка била је такође 7,5 (сензитивност: 55,3%, специфичност: 80,3%). У моделима вишеструке логистичке регресије SOFA скор је био издвојен као независан фактор ризика за смртни исход 1., 3. и 7. дана VAP-а (1. дан: OR: 1,343; CI: 1,130 – 1,596;  $p = 0,001$ ; 3. дан: OR: 1,336; CI: 1,147 – 1,556;  $p < 0,001$  и 7. дан: OR: 1,503; CI: 1,236 - 1,827;  $p < 0,001$ ).

Ови резултати су у корелацији са резултатима других радова. У студији Chang et al (2011) који су испитивали VAP узрокован ацинетобактером такође је показано да је дисфункција органа независан фактор ризика за mortalitet. Seligman et al (2011) су показали да је SOFA скор предиктор mortaliteta 0. дана и 4. дана VAP-а (Seligman, 2011). Garnacho-Montero et al (2005) су спровели проспективну студију у коју је било укључено 81 епизода VAP-а код критично оболелих пацијената и показали су да је SOFA скор првог дана VAP-а једини предиктор интрахоспиталног mortaliteta. Chaari et al (2013) су показали да је SOFA скор у моменту дијагнозе VAP-а значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената ( $8.4 \pm 2.8$  vs.  $6.5 \pm 3.1$ ;  $p = 0.004$ ), али у мултиплој логистичкој регресионој анализи скор  $>7$  није био издвојен као независан предиктор mortaliteta. За разлику од овог рада, у испитивању Combes et al (2007) који су користили податке једног од највећих мултицентричних проспективних испитивања VAP-а (PNEUMA Trial, Chastre et al, 2003) било је потврђено да је SOFA скор независан предиктор рекурентног VAP-а и mortaliteta у току 28 дана (Combes et al. 2007). Inchai et al (2015 (b)) су такође показали да је SOFA скор на дан дијагнозе VAP-а значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената ( $7 \pm 3$  vs.  $4 \pm 2$ ;  $p = 0,002$ ) и да је SOFA скор  $> 5$  прогностички индикатор за смртни исход (HR = 3,40; 95% CI 2,00 – 5,81;  $p < 0,001$ ). Ови резултати су били слични испитивању Gursel и Demirtas (2006) у којем је било показано да је SOFA скор добар предиктор mortaliteta (ROC AUC: 0,71;  $p = 0,005$ ). Поред тога, у мета-анализи Siempos et

al (2010) и ревијском раду Minne et al (2008) је закључено да је захваљујући SOFA скору унапређена предикција морталитета.

**CPIS скор** је првобитно осмишљен као семиобјективна мера која би служила као помоћ лекарима приликом доношења одлуке о започињању антибиотске терапије код пацијената са суспектним VAP-ом. CPIS се састоји од неколико елемената који служе квантификацији знакова пнеумоније: температура, број леукоцита, присуство и карактер респираторног секрета,  $PaO_2/FiO_2$  однос и радиографски налази (Pugin et al, 1991). Међутим, желели смо да тестирамо и овај скор, јер већи скор може да рефлектује тежину болести и самим тим морталитет. У нашем испитивању CPIS скор се није показао као предиктор морталитета код пацијената са VAP-ом. Просечни CPIS скор 1. и 3. дана VAP-а износио је  $6,36 \pm 1,34$ , односно  $6,13 \pm 1,43$  и није био статистички значајно различит између преживелих и умрлих пацијената. Ниже вредности CPIS скорa у нашем раду могу се објаснити тиме што нисмо располагали подацима о незрелим облицима леукоцита који носе додатна два поена у укупном скору. Резултати других радова су опречни у погледу предиктивне способности CPIS скорa. У студији Gursel and Demirtas (2006) CPIS скор је био већи код умрлих пацијената, али сензитивност и специфичност овог скорa није била прихватљива. Shorr et al (2008) су на основу свог испитивања закључили да CPIS скор може да буде прогностички фактор најраније 3. дана терапије, али да не може да буде предиктор исхода 1. дана VAP-а. Zhou et al (2015) су имали за циљ да процене APACHE II и CPIS скорове као предикторе морталитета код 135 пацијената са VAP-ом. Као и у нашем истраживању, за разлику од APACHE II скорa, CPIS скор није имао дискриминативну моћ за предикцију морталитета са AUC 0,612 (95% CI 0,485 – 0,739,  $p = 0,083$ ).

#### ***5.2.2.2. Параметри клиничке дијагнозе VAP-а ( $PaO_2/FiO_2$ однос, температура, број леукоцита)***

Праћење клиничких показатеља VAP-а је неизоставан део у дијагностици и праћењу тока пнеумоније. Сматрамо да је веома битно да се промене одређених клиничких параметара анализирају у току времена, јер то више подсећа на свакодневни рад клиничара.



Клиничари не анализирају податке изоловано појединим данима (нпр. 3. и 8. дана), него интерпретирају нове податке у односу на претходне.

У нашем испитивању  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос првог дана VAP-а није био статистички значајно различит између група. Међутим, од другог дана до 12. дана VAP-а  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос био је статистички значајно већи код преживелих у односу на умрле пацијенте. Међутим, у моделу вишеструке логистичке регресије  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос није изолован као независан фактор за смртни исход код пацијената са VAP-ом. Shorr et al (2008) су проучавали факторе ризика за клинички неуспех у лечењу VAP-а (укључујући смртни исход који је био најчешћи) на 179 пацијената. Ови пацијенти су између осталог имали значајно мањи однос  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $206,0 \pm 75,7$  vs  $224,0 \pm 85,9$ ;  $p = 0,03$ ).  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос 3. дана VAP-а био је за 15% мањи код пацијената са клиничким неуспехом и ове мање вредности су се задржале у току прве 2 недеље након дијагнозе VAP-а. У мултиваријантној анализи не повећање односа  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  до трећег дана био је један од независних фактора за клинички неуспех (Shorr et al, 2008). Поред тога, пацијенти са клиничким неуспехом су ређе имали смањење температуре у поређењу са пацијентима који су успешно реаговали на терапију. То су биле једине временски зависне карактеристике повезане са исходом; ни тежина болести нити промена тежине болести независно нису предвиђали евентуалан опоравак од VAP-а. Међутим, у нашој студији температура се није разликовала значајно између преживелих и умрлих пацијената са VAP-ом. Shorr et al (2008) су потврдили да је  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос најкориснији алат за процену одговора VAP-а на терапију. Разлог за то је вероватно тај, што  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  однос специфично одсликава функцију плућа пацијента, као органа који је директно захваћен пнеумонијом. Непобољшавање овог односа идентификује пацијенте који имају повишени ризик од лошег исхода. Према томе, интензивисти не би требало да се фокусирају на конкретне вредности  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  него да их прате у току времена. Највећа евалуација резолуције VAP-а била је урађена од стране Combes et al (2007). Поред тога што су они закључили да  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  разликује преживеле од умрлих и оне са рекурентним VAP-ом од оних без рекуренције, они су такође закључили да мултипли маркери као што је температура, број леукоцита и тежина болести разликују оне са позитивним исходом од оних са лошим исходом. У раду Tejerina et al

(2006) анализирано је 361 ЈИН из 20 земаља и 439 пацијената са VAP-ом и показно је такође да је погоршање хипоксемије у току механичке вентилације један од фактора независно повезаних са смртним исходом. Tseng et al (2012) су вишеструком логистичком регресијом идентификовани иницијални индекс оксигенације као један од независних фактора ризика за морталитет код пацијената са VAP-ом.

У нашем испитивању је такође показано да је број леукоцита био већи код умрлих пацијената, а статистички значајна разлика је била постигнута 6., 9., 10., 11., 21. и 23. дана од дијагнозе VAP-а. Број леукоцита као фактор ризика за смртни исход може бити неспецифичан показатељ, јер је под утицајем других фактора који нису директно повезани са VAP-ом (Shorr et al, 2008).

$P_{aO_2}/F_{iO_2}$  однос, температура и број леукоцита су варијабле које се веома лако мере и које корелирају са смртним исходом код пацијената са VAP-ом. Клиничари треба да прате  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  однос и уколико се он не повећава до трећег VAP-а то може бити лош знак (Shorr et al, 2008). Ове корисне прогностичке информације могу да помогну интензивистима да поново преиспитају пацијенте који се лече од суспектног VAP-а у смислу спровођења додатне дијагностике или алтернативних терапијских приступа.

### **5.2.2.3 Прокалцитонин**

Прокалцитонин (PCT) је прохормон калцитонина који одсликава тежину инфекције и представља један од највише испитиваних и обећавајућих биомаркера у погледу стратификације пацијената према ризику од неповољног исхода код VAP-а. PCT је специфичан за бактеријску инфекцију и сепсу и његова кинетика је повезана са морталитетом код пацијената са VAP-ом и сепсом (Tannverdi et al, 2015). Ramirez et al (2008) су показали да код микробиолошки потврђеног VAP-а просечни ниво PCT износи 3,86 нг/мл (2,99 – 11,30) и да је гранична вредност PCT за дијагнозу VAP-а била 2,99 нг/мл (осетљивост 78%, специфичност 97%, AUC 0,87). У нашем испитивању медиана вредности прокалцитонина износила је 2,48 (0,05 – 195,47) и његове вредности нису биле статистички значајно различите између преживеих и умрлих пацијената првог дана VAP-а

(2,95 (0,05-195,47) vs 2,14 (0,05-58,59);  $p = 0,487$ ). У нашем испитивању одређивање прокалцитонина није било рађено циљано одређених дана VAP-а. Тако да су вредности прокалцитонина биле расположиве за веома мали број пацијената да би се интерпретирали резултати (31 пацијента је имало вредности PCT 1. дана VAP-а и 11 пацијената 3. дана VAP-а). У студији Tannverdi et al (2015) није била пронађена статистички значајна разлика у вредностима серумског PCT 1. дана VAP-а код преживелих и умрлих пацијената, али је 3. и 7. дана вредности су биле значајно веће код умрлих него код преживелих пацијената. Ниво PCT већи од 1 нг/мл (OR: 22,6) 3. дана и 0,58 нг/мл 7. дана (OR: 16,8) били су најјачи предиктори mortalитета (Tannverdi et al, 2015). Mejsner et al (1999) су показали да је прокалцитонин био издвојен као независан предиктор mortalитета у моделу вишеструке логистичке регресије само 3. дана VAP-а. Seligman et al (2011) су исто показали да је прокалцитонин предиктор mortalитета 0. дана и 4. дана VAP-а. За разлику од ових испитивања, Zielinska-Borkowska et al (2012) су показали да иако су вредности PCT биле веће код пацијената који су умрли и који су развили септички шок, PCT није био снажан предиктор ових исхода. У вишеструкој логистичкој регресионој анализи PCT није корелирао значајно са лошим исходом. Luyt et al (2005) су испитивали серумски прокалцитонин као прогностички фактор код пацијената са VAP-ом, 1., 3. и 7. дана VAP-а. Прокалцитонин је опадао у току клиничког тока VAP-а, али је био значајно већи од 1. до 7. дана код пацијената са неповољним исходом. У вишеструкој логистичкој регресионој анализи прокалцитонин 1., 3. и 7. дана био је издвојен као снажан предиктор неповољног исхода. Ови аутори нису директно контролисали промене клиничких фактора, као што је тежина болести,  $PO_2/FIO_2$  однос и температура између првог и трећег дана VAP-а. Самим тим, корелација коју смо ми добили између  $PaO_2/FIO_2$  односа и исхода и леукоцита и исхода може бити клиничка манифестација истог инфламаторног процеса који се огледао у перзистентно високим вредностима прокалцитонина.

#### **5.2.2.4. Септички шок**

У нашем испитивању септички шок на пријему у ЈИН није био предиктор mortalитета. За разлику од наших резултата, у раду Deruydt et al (2008) септички шок на пријему у ЈИН је био издвојен као независан предиктор mortalитета у вишеструкој регресионој анализи

(HR: 1,86; 95% CI: 1,03 – 3,35;  $p < 0,03$ ). За разлику од септичког шока на пријему, према нашим резултатима, септички шок 1. дана VAP-а био је предиктор смртог исхода (7 [31,8%] vs. 15 [68,2%];  $p = 0,004$ ). У вишеструкој логистичкој регресији (у 1. комбинацији са APACHE II скором) септички шок је такође био независни предиктор морталитета 1. дана VAP-а (OR: 3,610; CI: 1,261 – 10,335;  $p = 0,017$ ). Исто тако, запажен је већи морталитет код пацијената који су у току хоспитализације у ЈИН добијали вазопресоре норадреналин и адреналин у односу на оне који нису ( $p < 0,001$ ). Наши резултати потврђују резултате бројних радова који су показали да је септички шок предиктор смртог исхода код пацијената са VAP-ом (Lee et al, 2005; Inchai et al, 2015 (b); Makris et al, 2011; Chaari et al, 2013; Lisboa et al; 2008; Yalcinsoy et al, 2014). У проспективној студији Makris et al (2011) која је била спроведена у мултидисциплинарној ЈИН присуство шока на дан дијагнозе VAP-а било је такође независно повезано са морталитетом пацијената са VAP-ом. Chaari et al (2013) су проучавали факторе ризика за смртни исход код пацијената VAP-ом узрокованим ацинетобактером и такође показали да је морталитет био значајно већи код пацијената са VAP-ом компликованим септичким шоком и који су добијали вазопресоре. У проспективној опсервационој студији Lisboa et al (2008) која је анализирао око 441 епизода VAP-а, показано је да је септички шок био независан фактор ризика за смртни исход у ЈИН код пацијената са VAP-ом (OR: 4,4; 95% CI 2,71 – 7,15). За разлику од студије Chaari et al (2013) у овој студији VAP је био узрокован различитим бактеријама (ацинетобактер је био присутан само у 10,9% изолата). Yalcinsoy et al (2014) су радили испитивање на 108 пацијената са VAP-ом у пулмолошкој ЈИН и показали да је септички шок код пацијената са VAP-ом био независно повезан са мањим преживљавањем (HR: 3,83; 95 % CI: 1,26 – 11,60;  $p = 0,018$ ).

### 5.2.3. Трахеостома

Наши резултати су показали да је морталитет пацијената са трахеостомом био је мањи него код пацијената код којих трахеостома није била урађена (58 [73,4%] vs 21 [26,6%];  $p < 0,001$ ). У моделу вишеструке логистичке регресије трахеостома је такође била статистички значајан предиктор морталитета код пацијената са VAP-ом (OR: 0,178; CI:

0,072 - 0,442;  $p < 0,001$ ). Слично нашим резултатима, у студији Chang et al (2011), трахеостома је показала протективни ефекат у униваријантној и мултиваријантној анализи. Могуће објашњење за то је да пацијенти код којих је урађена трахеостома имају мањи ризик од аспирације секрета и самим тим мањи морталитет.

У нашем испитивању трахеостома је била урађена код 64,8% пацијената (79/122), са медианом од 8 дана (1 – 67 дана). Рана трахеостома (мање од 7 дана механичке вентилације) није утицала на дужину хоспитализације у болници (32,5 дана (11 - 141) vs 38,0 дана (13 - 131),  $p = 0,066$ ), али је значајно утицала на дужину боравка у ЈИН (рана: 16,5 дана (8 - 76) vs касна: 23 дана (9 - 85);  $p = 0,014$ ). Koch et al (2012) су показали да је рана трахеостома била повезана са смањеном инциденцом VAP-а (рана 38% vs. касна 64%), краћим трајањем механичке вентилације (рана 367,5 h vs касна 507,5 h) и краћим трајањем хоспитализације у болници (рана 31,5 дана vs касна 68 дана) и ЈИН (рана 21,5 дана vs касна 27 days), али морталитет није био значајно смањен. Слично резултатима овог рада, у нашем испитивању рана трахеостома није била значајно повезана са морталитетом пацијената са VAP-ом ( $p = 0,756$ ). Исто тако, резултати мултицентричне радомизоване студије у Енглеској, на 1032 пацијента су показали да рана трахеотомија у оквиру 4 дана од пријема у ЈИН није била повезана са смањењем 30-дневног морталитета и дужином боравака у ЈИН у односу на касну трахеотомију (након 10 дана) (Jevđić et al, 2014). Исто тако, Arabi et al (2004) (653 пацијента са траумом) и Boudierka et al (2004) (62 неурохируршка пацијента) нису могли да покажу утицај ране трахеостоме на морталитет. За разлику од ових истраживања Scales et al (2008) су показали корист од ране трахеостоме у поређењу са касном трахеостомом у погледу смањења морталитета након 90 дана и 1 године након интервенције. Доминантан разлог разлика у резултатима студија које су анализирале утицај ране трахеостоме на морталитет је хетерогеност у дизајну студије, тежини и врсти болести и врсти ЈИН.

Повезаност између VAP-а, тежине болести и времену спровођења трахеостоме и интубације још увек није јасна и потребна су даља истраживања.

## 5.2.4 Адекватност емпиријске антибиотске терапије

Избор адекватне емпиријске терапије код пацијената са суспектним VAP - ом је тежак, јер лекари треба да балансирају између користи од започињања адекватне антибиотске терапије (нпр. смањење морталитета) и штете од прекомерног излагања антибиотцима (нпр. нежељена дејства, инфекција са *C. difficile* и пораст антибиотске резистенције). Бактеријска флора и резистенција значајно варирају унутар једне земље и између земаља, региона, болница, између различитих јединица интензивне неге унутар једне болнице и у зависности од извора узорка (тј. плућни и други узорци) (Rello et al, 1999; Babcock et al, 2003; Beardsley et al, 2006; Namias et al, 2000). То је илустровала једна опсервациона студија која је поредила резултате квантитативних култура узетих приликом бронхоскопије код 229 пацијената са VAP-ом у 4 различите установе. Постојала је велика варијација између установа у заступљености појединих патогена и у њиховој резистенцији на антибиотике (Rello et al, 1999). Слично томе, друга опсервациона студија на пацијентима са VAP-ом показала је велику варијацију у заступљености појединих патогена и у њиховој резистенцији на антибиотике у различитим ЈИН унутар једне установе (Namias et al, 2000). Имајући у виду да бактеријска флора и резистенција значајно варирају између различитих ЈИН, болница, региона и земаља једини начин да се сазна локална преваленција и резистенција патогена који узрокују ВАП је да се направи локални антибиограм. Према томе, у новом водичу за лечење ВАП-а из 2016. године је посебно наглашено да је веома важно да свака болница редовно генерише и дистрибуира локалне антибиограме и да је, уколико је могуће, пожељно да они буду специфични за популацију пацијената из њихове јединице интензивне неге. Исто тако, препоручује се да се емпиријска терапија заснива на локалној дистрибуцији узрочника VAP-а и њиховој осетљивости на антибиотике (Kalil et al, 2016).

Иницијална антибиотска терапија је важна одредница клиничког исхода пацијената са VAP-ом. Брза иницијална примена адекватних антибиотика смањује морталитет код одраслих пацијената са VAP-ом (Iregui et al, 2002; Garnacho-Montero et al, 2003). Резистенција бактерија на антибиотике такође може да узрокује терапијски неуспех. Заступљеност MDR патогена је у порасту и избор адекватне терапије је отежан. Најчешћи

патогени повезани са применом неадекватне антибиотске терапије су потенцијално резистентне грам негативне бактерије (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Klebsiella pneumoniae*, и *Enterobacter species*) и *S. aureus*, посебно метицилин резистенти сојеви (Luna et al. 1997; Alvarez-Lerma, 1996; Kollef and Ward, 1998; Ibrahim et al, 2001). Имајући у виду пораст нозокомијалних инфекција узрокованих бактеријама резистентним на антибиотике клиничари треба да прате препоруке за лечење интрахоспиталних инфекција. Стратификацију пацијената према ризику треба урадити да би се пронашли пацијенти са већим ризиком од инфекције резистентним бактеријама. Фактори ризика за резистентне бактерије су: претходна интравенска антибиотска терапија, продужено лечење у болници, акутна бубрежна инсуфицијенција, септички шок у време дијагнозе VAP-а и ARDS који претходи VAP-у (Kalil et al, 2016). Пацијенте са већим ризиком треба да буду лечени комбинацијом антибиотика да би се на тај начин покрили највероватнији узрочници. Такође, након изолације узрочника иницијална терапија треба да се модификује или прекине уколико је дијагноза болести мало вероватна (тј. деескалација терапије) (Singh et al, 2000; Dennesen et al, 2001). Таквим приступом у лечењу VAP-а обезбеђује се равнотежа између адекватне антибиотске терапије за високоризичне пацијенте и избегавања непотребне емпиријске антибиотске терапије која би касније могла да изазове резистенцију узрочника на антибиотике (Iregui et al, 2002; Kalil et al, 2016).

У нашем испитивању проценат пацијената који су добили иницијално неадекватну антибиотску терапију био је висок у поређењу са резултатима других радова (66,4%). Овако висок проценат може да се објасни тиме, да су скоро сви изоловани узрочници VAP-а били класификовани као MDR и XDR, а узрочници осетљиви на антибиотике били су заступљени само са 4,1%. Поред тога, ацинетобактер је био најчешћи изоловани узрочник (59,8%), од којих је 89% изолата било класификовано као XDR сојеви.

У нашем истраживању рану адекватну емпиријску антибиотску терапију примило је 33,6% пацијената (41/122), а 66,4% је добило неадекватну антибиотску терапију. Велики проценат пацијената који добијају неадекватну антибиотску терапију је показан је у другим радовима. У раду Treixeira et al (2007) 100 епизода VAP-а (66,2%) је било узроковано MDR патогенима од којих је 56% било неадекватно лечено. Резултати нашег

истраживања су показали да је адекватност антибиотске емпиријске терапије била статистички значајно повезана са морталитетом пацијената са VAP-ом. Наиме, пацијенти који су добили рану адекватну антибиотску емпиријску терапију (мање од 24 сата у односу на клиничку сумњу на VAP) имали су боље преживљавање (32 [78%] vs 9 [22%];  $p = 0,002$ ) у односу на оне који нису добили адекватну емпиријску терапију. Kaplan-Meier анализа преживљавања је такође показала значајну повезаност дужине преживљавања пацијената и адекватности примењене антибиотске терапије. Наши резултати су у складу са резултатима других студија које показују повезаност између примене адекватне антибиотске трапије и клиничког исхода. Treixeira et al (2007) су истраживали факторе ризика за неадекватну антибиотску терапију и њен утицај на исход. Вишеструком логистичком регресијом били су изловани следећи фактори за неадекватну терапију: касни VAP, MDR патогени и полимикробни VAP. Поред тога, неадекватна антибиотска терапија је била повезана са већим морталитетом пацијената са VAP-ом. Слично овој студији, други истраживачи су исто показали већи интрахоспитални морталитет пацијената са VAP-ом који нису добијали адекватну антибиотску терапију. Kollef et al (2008) су анализирали 76 пацијената са VAP-ом узрокованим грам негативним бактеријама потенцијално резистентним на антибиотике (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* и *Stenotrophomonas maltophilia*) у току 5-годишњег периода. Пацијенти који су добили прву дозу адекватне антибиотске терапије унутар 24 сата од BAL узорковања имали су статистички значајно мањи морталитет унутар 30 дана у поређењу са пацијентима који су добили прву дозу адекватне терапије >24 h након BAL (17,2% vs 50,0%;  $p < 0,005$ ). VAP услед *Acinetobacter spp* је био најчешће лечен неадекватном антибиотском терапијом, а након тога услед *S. maltophilia* и *P. aeruginosa* (66,7% vs 33,3% vs 17,2%;  $p < 0,017$ ). У студији Chang et al (2011) адекватност антибиотске терапије код пацијената са пнеумонијом узрокованом ацинетобактером корелирала је са интрахоспиталним преживљавањем и у вишеструкој логистичкој регресији изолована је као независан предиктор интрахоспиталног морталитета. Lee et al (2005) су такође показали да је морталитет био значајно већи код пацијената који су добијали неадекватну иницијалну емпиријску терапију, чак и када је након тога била дата адекватна антибиотска терапија. У раду Makris et al (2011) неадекватна антибиотска терапија је била честа (37%),



што су аутори објаснили високом учесталашћу MDR бактерија (57%) које су често резистентне на иницијалну антибиотску терапију. Међутим, аутори у свом раду нису нашли значајну повезаност између неадекватне иницијалне антибиотске терапије и морталитета у ЈИН, што су објаснили малим узорком и неузимањем у обзир време и дозу даваних антибиотика. Josef et al (2012) су показали да су пацијенти са VAP-ом који су добијали делимично или потпуно неадекватну терапију имали значајно већи ризик од смртог исхода. Кашњење веће од 2 дана у давању прве дозе адекватне терапије је значајно продужавало трајање механичке вентилације ( $p < 0,001$ ). У њиховом раду инфекција са MDR, полимикробна инфекција и почетак VAP-а нису значајно утицали на исход пацијената са VAP-ом. Iregui et al (2002) су показали статистички значајну повезаност између примене касне адекватне антибиотске терапије и интрахоспиталног морталитета код пацијената са VAP-ом. Вишеструка логистичка регресија је идентификовала касну адекватну антибиотску терапију као један од независних фактора ризика за морталитет. Најчешћи разлог за примену касне адекватне антибиотске терапије био је кашњење у писању налога за антибиотско лечење код пацијената који су испунили дијагностичке критеријуме за VAP (75,8%). Присуство бактеријских врста резистентних на иницијално прописану антибиотску терапију било је само код 18,2% пацијената који су добијали касну адекватну антибиотску терапију. Истраживање Iregui et al (2002) је јединствено збг тога што је њихов циљ био да пронађу временску границу за примену адекватне антибиотске терапије. Кашњење више од 24 сата је значајно повећало интрахоспитални морталитет. У студији Chaari et al (2013) просечно кашњење адекватне антибиотске терапије било је слично између преживелих и умрлих. Ово може да се објасни чињеницом да је углавном у свим случајевима емпиријска терапија укључивала колистин, који је био изабран као антибиотик прве линије у складу са њиховом епидемиолошком ситуацијом. Kuti et al (2008) су спровели мета-анализу и потврдили да неадекватна емпиријска терапија заиста утиче на морталитет код VAP-а (OR: 2,34 (1,51-3,63)).

У раду Combes et al (2007) било је показано да 27% пацијената са VAP-ом развије рекурентну инфекцију упркос адекватној антибиотској терапији. У нашем испитивању

рекурентна инфекција (релапс и суперинфекција) постојала је код 28/122 пацијента (23,0%), а од њих је 11 (39,3%) пацијената примало адекватну иницијалну антибиотску терапију. Пацијенти који су преживели имали су чешће релапс VAP-а и суперинфекцију у односу на оне који су умрли (10 vs 0;  $p = 0,006$ ; односно 16 vs 5;  $p = 0,079$ ), што се може објаснити њиховом дужом хоспитализацијом, а самим тим и могућношћу да се реинфекција развије. У раду Gursel et al (2008) није пронађена значајна разлика у настанку рекурентног VAP-а између група пацијената са терапијским успехом и неуспехом, а суперинфекција је била чешћа у групи пацијената са терапијским неуспехом. Важан резултат истраживања Gursel et al (2008) био је тај да је око 30% пацијената који су иницијално примили адекватну антибиотску терапију, осмог дана антибиотске терапије нису више примали адекватну терапију због развоја суперинфекције, резистенције или рекурентног VAP-а. У проспективној рандомизираној мултицентричној студији коју су спровели Combes et al (2007) показано је да је у току 28 дана рекурентни VAP имало 27% пацијената и да је 18% њих умрло. У нашем испитивању од 23% са рекурентним VAP-ом умрло је 17,9%. Ови резултати подвлаче потребу да се узорци ЕТА сукцесивно узимају у току терапије (према истраживању Gursel et al, 2008., око 8. дана) како би се проценио одговор на терапију и одредило трајање терапије код пацијената са VAP-ом. Слично овим резултатима, Dennesen et al (2001) су показали да упркос иницијалном повлачењу клиничких параметара инфекције унутар 6 дана од почетка адекватне антибиотске терапије, грам негативни патогени се поново шире и колонизују трахеју у току друге недеље терапије, што доводи до рекуренције VAP-а, али сада са сојевима који су резистентни на првобитне антибиотике. Rello et al (1998) и сарадници су користећи молекуларно биотипизирање закључили да рекурентне епизоде VAP-а узроковане са *P. aeruginosa* биле често последица перзистирања сојева овог узрочника у респираторном тракту. Dennesen et al (2001) су својом студијом потпуно потврдили њихове резултате, јер су показали да упркос адекватној антибиотској терапији постоји перзистентна ендотрахеална колонизација *P. aeruginosa* код свих пацијената са VAP-ом узрокованим овом бактеријом. Исто тако, истраживања су показала да је колонизација са *P. aeruginosa* ретко узрокована унакрном трансмисијом и да је најважнији пут колонизације из дигестивног тракта (Bonten et al, 1999). Према томе, аутори су изнели хипотезу да је

седмодневна терапија VAP-а довољна и да може превенирати рекурентну колонизацију и инфекцију са резистентнијим бактеријама као што је *P. aeruginosa*. Краће давање антибиотика смањује селективни притисак за колонизацију и самим тим ризик од рекурентне инфекције са резистентним патогенима. Поред тога, смањена примена антибиотика би смањила појаву нежељених дејстава антибиотика и смањила трошкове лечења (Dennessen et al, 2001). Одлука да се прекине терапија код инфекције неферментишућим грам негативним бактеријама (нпр. *Pseudomonas* или *Acinetobacter species*) након 8 дана треба да буде базирана на клиничким факторима. Резултати рандомизоване, контролисане мултицентричне студије Chastre et al (2003) показала је да болесници који су антибиотску терапију примали 8 дана имају сличан исход лечења као и болесници који су антибиотску терапију примали 15 дана. Резултати ове студије су показали и чешћи релапс инфекције ако је узрочник био *Pseudomonas aeruginosa* код болесника који су антибиотик добијали 8 дана него код оних који су антибиотик добијали 15 дана. Тако да се сугерише трајање терапије од најмање 15 дана за пнеумоније узроковане мултирезистентним сојевима бактерија (Chastre et al, 2003). Циљ мета-нализе коју су спровели Pugh et al (2015) био је да процени ефикасност кратке наспрам дуготрајне терапије интрахоспиталне пнеумоније антибиотцима, укључујући и пацијенте са VAP-ом. У мета-анализу је било укључено 6 рандомизираних контролисаних студија са укупно 1088 пацијената. За пацијенте са VAP-ом компарисана је 7/8 дана терапија са 10-15 дневном терапијом. Аутори су закључили да за VAP који није узрокован неферментишућим грам негативним бактеријама кратка терапија антибиотцима (7-8 дана) не повећава ризик од негативног исхода (морталитет, рекурентни VAP) и може да смањи ширење резистентних бактерија у поређењу са дуготрајним лечењем од (10 - 15 дана). Међутим, за пацијенте са VAP-ом узрокованим са неферментишућим грам негативним бактеријама постоји већи ризик од рекурентног VAP-а уколико се примењује краткотрајна терапија, без утцаја на морталитет. Ови резултати се не разликују од резултата претходних испитивања и конзистентни су са постојећим водичима.

У нашем испитивању узрочници VAP-а биле су углавном мултирезистентне грам негативне бактерије, које захтевају дуже лечење антибиотцима. Медиана лечења VAP-а

антибиотицима у нашем испитивању била је 9,0 дана (0 – 17) и била је значајно већа код пацијената који су добијали адекватну него неадекватну антибиотску терапију (10 (0-17) дана vs 8 (0-14) дана;  $p < 0,001$ ) и већа код преживелих него код умрлих пацијената (10 [0 - 17] vs 5 [0 - 14]  $p < 0,001$ ).

### **5.2.5. Други фактори ризика за морталитет**

Пацијенти који су у току 30 дана праћења развили акутну бубрежну инсуфицијенцију ( $p = 0,001$ ) и они код којих је рађена кардиоверзија ( $p = 0,003$ ) су такође имали статистички значајно већи морталитет. Ови фактори су били издвојени и у моделу вишеструке логистичке регресије као независни предиктори за смртни исход (кардиоверзија: OR:2,635; CI: 1,054 – 6,590;  $p = 0,038$ ; акутна бубрежна инсуфицијенција: OR:2,497; CI: 1,047 – 5,959;  $p = 0,039$ ). У раду Deruydt et al (2008) је такође било показано да је терапија замене бубрежне функције пре VAP-а (HR: 2,69; 95% CI: 1,47–4,94;  $p = 0,01$ ) била независан предиктор морталитета код пацијената са VAP-ом. У раду Тејерина et al (2006) анализирано је 361 ЈИН из 20 земаља и 439 пацијената са VAP-ом. Фактори ризика повезани са морталитетом били су тежина болести, развој шока, акутна бубрежна инсуфицијенција и погоршање хипоксемије у току механичке вентилације.

### **5.3. Узрочници VAP-а и њихова осетљивост на антибиотике**

**Мултирезистентне бактерије** представљају велику опасност и изазов у свакодневној клиничкој пракси. Због тога је неопходно редовно пратити осетљивост изолованих бактерија на антибиотике у свакој ЈИН. Ови подаци, као и подаци о карактеристикама пацијената на пријему у ЈИН ће помоћи у одређивању најефикасније емпиријске терапије VAP-а. Емпиријска терапија вођена подацима о локалној резистенцији утиче на смањење морбидитета и морталитета, доприноси скраћењу хоспитализације, смањењу трошкова лечења и превенира развој MDR бактерија код пацијената са VAP-ом (Gupta et al, 2011; Porzecanski et al, 2006).

Учесталост инфекције специфичним узročницима VAP-а са различитом осетљивошћу на антибиотике варира не само од једне болнице до друге, већ и унутар исте болнице и ЈИИ у току времена (Waters and Muscedere, 2015). То је разлог зашто емпиријска антибиотска терапија VAP-а треба да се базира на општим водичима, али и на актуелним информацијама о локалној епидемиолошкој ситуацији (Waters and Muscedere, 2015).

Према последњем водичу за лечење VAP-а (2016), емпиријска антибиотска терапија треба да буде у складу са временом настанка VAP-а (рани / касни VAP) и присуством фактора ризика за развој MDR бактерија. У нашем испитивању већина пацијената је имала касни VAP (81,1%) и није постојала разлика у узročницима између раног и касног VAP-а. Ови резултати су били очекивани, јер је већина пацијената имала бројне факторе ризика који предиспонирају колонизацији MDR бактеријама: 69,3% пацијената је узимала антибиотике пре пријема, 82% је било претходно хоспитализовано, 43,4% је имало ARDS пре VAP-а и 18% је имало септички шок у моменту дијагнозе VAP-а. Претходна примена интравенских антибиотика је идентификована од стране великог броја студија као предиспонирајући фактор за MDR VAP. Рана антибиотска терапија смањује ризик од VAP-а узрокованог осетљивим грам позитивним кокама и *Haemophilus influenzae*. Међутим, показано је да она касније током хоспитализације доприноси настанку MDR VAP-а узрокованог са MRSA, *Pseudomonas*-ом и другм неферментишућим бактеријама. То наглашава потребу за пажљивом селекцијом пацијената којима се прописује антибиотска терапија. Сепса мења одговор ћелијских елемената урођеног имуног система. Продужена имуносупресивна фаза праћена хиперинфламаторним одговором у сепси смањује способност домаћина да уништи MDR патогене који су селектовани због ране примене антибиотика. Студије пацијената са ARDS-ом такође су показале већу инциденцу MRSA и неферментишућих грам негативних бацила. Разлог за одложени почетак VAP-а код пацијената са ARDS-ом вероватно лежи у уобичајеној примени антибиотика рано у току ARDS-а (Kalil et al, 2016).

Све је већи број доказа да је резистенција проблем и код пацијената са раним VAP-ом. У студији која је била спроведена Србији у мултидисциплинарној ЈИИ такође није била

показана разлика између изолованих бактерија код пацијената са раним и касним VAP-ом (Јовановић et al, 2015).

Неколико последњих студија имале су за циљ да покажу повезаност између времена настанка VAP-а и ризика од MDR бактерија. Резултати ових студија нису показали значајну разлику у патогенима између раног и касног VAP-а (Giantsou et al, 2005; Gastmeier et al, 2009; Ibrahim et al, 2000; Martin-Loeches et al, 2013; Restrepo et al, 2013; Verhamme et al, 2007). Међутим, ове студије су се разликовале у погледу дефиниција «нултог времена» и фактора ризика за MDR. Интересантно, у проспективној мултицентричној студији у 27 ЈИИ из 9 европских земаља било је показано да чак и код пацијената који немају класичне факторе ризика за MDR бактерије у 50,7% случајева је VAP био узрокован мултирезистентним бактеријама (Martin-Loeches et al, 2013). Такви резултати говоре у прилог томе да микробиологија VAP-а не прати више модел “рани vs касни VAP”, што представља нови проблем за емпиријску терапију (Gastmeier et al, 2009). Према последњем водичу за лечење VAP-а (2016) концепт раног наспрам касног VAP-а треба да буде базиран на пријему у болницу, као почетне тачке, а не на почетку интубације, јер интубација може да буде и након неколико дана хоспитализације, па су горњи и доњи дисајни путеви ових пацијената већ колонозовани типичним нозокомијалним патогенима (Kalil et al, 2016).

Наше испитивање је такође показало да се морталитет након 30 и 60 дана није разликовао код пацијената са раним и касним VAP-ом. Самим тим, показали смо да време настанка VAP-а није предиктор морталитета. Други истраживачи који су поредили морталитет код пацијената са раном и касном пнеумонијом дошли су до сличних резултата (Mosconi et al, 1991; Heyland and et al, 1999; Ibrahim et al, 2000; Hedrick et al, 2008).

У нашем испитивању, постојала је велика заступљеност грам негативних бактерија као узрочника VAP-а (80,3%), што корелира са резултатима других новијих радова, посебно из земаља у развоју. У раду Chittawatana et al (2014) грам негативне бактерије су биле узрочници VAP-а у 94,7% случајева.

**Инфекције изазване са *A. baumannii*** обично доводе до значајног морбидитета и морталитета. Непотребна или дужа примена антибиотика доводи до селекције резистентних сојева (Ozgur, 2014). Последњих десет година значај *Acinetobacter* spp је порастао, јер је у целом свету примећено брзо ширење сојева резистентних на већину антибиотика (Inchai et al, 2015(a)). За резистенцију ацинетобактера одговорно је неколико механизма: мутација топоизомераза и рибозома, повећана експресија ефлукс пумпи, синтеза ОХА карбапенемаза, метало-бета-лактамаза и 16S rRNA рибозомалних метилаза, губитак протеина и модификација липополисахарида спољашње мембране (ECDC, 2014; Souli et al, 2008). MDR *A. baumannii* је препознат као један од узрочника најтежих интрахоспиталних инфекција у смислу контроле и лечења (Ozgur, 2014). *A. baumannii* дуго опстаје на површинама у пацијентовој околини са које се преноси на пацијенте директним или индиректним путем.

У нашем испитивању *Acinetobacter* spp је био најзаступљенији узрочник VAP-а (59,8%) и најчешће је био заступљен XDR сој (89%). Испитивања у Азијским земљама су показала да је *A. baumannii* био најзаступљенији патоген у мешовитим медицинско-хируршким ЈИИ где се његова инциденца кретала од 25% до 50% (Chung et al, 2011; Chittawatanarat et al, 2014). У студији Inchai et al (2015 (b)) VAP је био најчешће узрокован са *Acinetobacter baumannii* (54,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (35,2%) и метицилин резистентним *Staphylococcus aureus* (15,1%). Већину *A. baumannii* (90,2%) чинили су сојеви резистентни на антибиотике. У суседним земљама такође је забележена висока инциденца MDR *A. baumannii* (85,6%) и XDR (14,4%) (Dedeic-Ljubovic et al, 2015). Фактори ризика за настанак инфекције узроковане мултирезистентним *Acinetobacter* spp су дуготрајна механичка вентилација, инвазивне процедуре, реинтубација, ARDS, септички шок, тежина болести, претходна примена антибиотика широког спектра, претходна хоспитализација, дужина боравка у ЈИИ и контаминација пацијентове околине (Garcin et al, 2010; Inchai et al, 2015 (a)). Имајући у виду ове факторе може се макар делимично објаснити велика заступљеност *Acinetobacter* spp у нашој ЈИИ (учесталост ARDS-а – 43,7% и септичког шока на пријему – 36,1%, претходна антибиотска терапија – 69,3%, претходна хоспитализација - 82%).

Иако је у другим испитивањима XDR *Acinetobacter spp* био ретко изолован (Chuang et al, 2009; Saleem et al, 2009), у нашем испитивању је био изолован у 89% случајева. У студији Ozgur et al (2014) пацијенти са VAP-ом узрокованим са XDR *Acinetobacter baumannii* су имали већи SAPS II скор на пријему у ЈИИ и дужи боравак у ЈИИ и болници. Пацијенти са високим SAPS II скором су били дуже лечени антибиотицима широког спектра, а познато је да је то повезано са развојем резистенције (Falagas and Kopterides, 2006). Морталитет услед нозокомијалне пнеумоније узроковане са *A. baumannii* износи од 30% до 75% са највећим вредностима пријављеним код пацијената зависних од механичке вентилације. У студији на пацијентима са VAP-ом, морталитет повезан са *A. baumannii* је био 75%, у поређењу са 55% код VAP-а узрокованог другим бактеријама ( $p < 0,05$ ) (Fagon et al, 1989). Међутим, морталитет код пацијената са MDR *A. baumannii* инфекцијама није био значајно већи у поређењу са пацијентима без MDR *A. baumannii* инфекције (Sunenshine et al, 2007). У студији Ozgur et al (2014) је такође показан висок морталитет пацијената са *A. baumannii* инфекцијама, али резистенција *A. baumannii* на антибиотике није била повезана са морталитетом ( $p = 0,858$ ). У нашем испитивању степен резистенције бактерија на антибиотике (MDR, XDR, осетљиви сојеви) такође није био повезан са већим морталитетом. Garnacho-Montero et al (2005), су спровели проспективну студију у коју је било укључено око 81 епизода VAP-а од којих је 41 био узрокован са *A. baumannii*. Интересантно је да ови аутори нису приметили разлику у морталитету између *A. baumannii* и других узрочника (58,5% vs. 65,9%;  $p = 0,3$ ). Резултати нашег истраживања такође нису показали статистички значајну разлику у морталитету пацијената са VAP -ом узрокованим ацинетобактером и другим узрочницима након 30 дана (42,5% vs. 38,8%;  $p = 0,69$ ) и 60 дана праћења (52,1% vs. 44,9%;  $p = 0,44$ ).

Иако се карбапенеме сматрају основним антибиотицима у лечењу *A. baumannii*, последњих година се широм света све више пријављу сојеви резистентни на карбапенеме (Moreira et al, 2013). У нашем испитивању *Acinetobacter spp* је показао висок степен резистенције на карбапенеме (више од 95%). Према европском извештају о праћењу бактеријске резистенције за 2014. годину, резистенција *Acinetobacter spp* на карбапенеме кретала се од 0% (Холандија) до 93,2% (Грчка) (ECDC, 2014). Šuljagić et al (2011) су у



својој студији анализирали и компарисали податке о надзору над нозокомијалном колонизацијом/инфекцијом са *Acinetobacter* spp прикупљене у току мира и рата у хируршким клиникама на Војномедицинској Академији (Србија). Они су показали да је резистенција *Acinetobacter* spp на имипенем била 0% у току рата (1999) и 18,6% у току мира (2001), и на меропенем 4,6%, односно 27,1%. Имајући у виду ове податке, очигледан је изражен пораст резистенције *Acinetobacter* spp на карбапенеме у нашем региону у току последњих 15 година. У студији Šuljagić et al (2011) резистенција *Acinetobacter* spp на ампицилин/сулбактам износила је 30%, што је слично резистенцији забележеној у нашем испитивању. Међутим, у нашем испитивању између два анализирана периода примећен је значајан пораст резистенције на ампицилин/сулбактам (30,2% vs 58,6%;  $p = 0,012$ ). Пораст резистенције је забележен и у околним земљама. У Хрватској је резистенција порасла са 13% (2009. године) на 19% (2012. године) (Turković et al, 2015). У нашој ЈИН није била забележена резистенција на колистин, међутим последњих година забележен је пораст резистенције на колистин у Европи (4%), а земље са највећом резистенцијом на колистин су биле Грчка и Италија (ECDC, 2014). Вероватни разлог што резистенција није била детектована у нашем испитивању је тај да је колистин регистрован у Србији за болничку примену 2013. године, а ми смо анализирали податке закључно са 2014. годином.

*Pseudomonas aeruginosa*, као узрочник ВАП-а у нашем испитивању, био је изолован у 24 узорака ЕТА, од којих је 17 изолата (71%) било мултирезистентно. Фактори ризика за мултирезистентне *Pseudomonas aeruginosa* инфекције су: претходна примена антибиотика, механичка вентилација, хронична опструктивна болест плућа, бронхиектазије и цистична фиброза (Kalil et al, 2016). Када се посматра повезаност претходне примене појединих група антибиотика и настанка инфекције са MDR *P. aeruginosa*, као независни фактори ризика идентификовани су: претходна примена карбапенема, цефалоспорина широког спектра и флуорохинолона (Kalil et al, 2016). Велика резистенција псеудомонаса у нашем истраживању може се објаснити овим факторима ризика, јер је већина наших пацијената примала антибиотике пре пријема (69,3%), цефалоспорине широког спектра - 74,6% пацијената, карбапенеме - 30,3% пацијената, флуорохинолоне - 19,7% пацијената, сви пацијенти су били на механичкој вентилацији, а 28,7% пацијената је имало ХОБП.

Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* у нашем испитивању на пиперацилин/тазобактам (52%), ципрофлоксацин (57%), цефтазидим (41%) и аминогликозиде (73% на гентамицин), меропенем (57%) и имипенем (35%) била је висока у поређењу са последњим подацима о резистенцији у другим европским земљама. Највећа резистенција забележена је у Румунији (62,2% на пиперацилин/тазобактам, 55,4% на ципрофлоксацин, 59,1% на цефтазидим, 63,4% на аминогликозиде), а најмања у Данској, Исланду и Луксембургу (0% - 4,4%) (ECDC, 2014). Поред тога, резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на имипенем је порасла између два посматрана периода (20,0% vs 71,4%;  $p = 0,052$ ). Тренд пораста резистенције на карбапенеме од 2011. до 2014. године је такође примећен у Немачкој, Мађарској и Словачкој (ECDC, 2014).

У нашем испитивању примећен је значајан пораст заступљености *Klebsiella pneumoniae* као узрочника VAP-а између два посматрана периода (3,8% vs 16,3%,  $p = 0,02$ ). Овај пораст је био на рачун статистички значајног пораста XDR соја *Klebsiella pneumoniae* (3,8% vs 14,0%;  $p = 0,040$ ). Први пут је XDR сој *Klebsiella pneumoniae* (осетљив на само на аминогликозиде и карбапенеме) био забележен у децембру 2010. године. Резистенција *Klebsiella pneumoniae* је такође порасла на имипенем, меропенем и ертапенем између два посматрана периода (0% vs 18,2%, 18,2% и 54,5%, редом), али статистички значајна разлика није детектована. Три европске земље са највећом забележеном резистенцијом на карбапенеме у 2014. години биле су Грчка (62,3%), Италија (32,9%) и Румунија (31,5%). У овим земљама је такође забележен највећи проценат *Klebsiella pneumoniae* резистентне на полимиксине, што указује на врло забрињавајућу ситуацију (ECDC, 2014).

**MRSA** као узрочник VAP-а се чешће јавља код старијих пацијената, након дуготрајне хоспитализације, дуготрајне механичке вентилације и претходне антибиотске терапије посебно антибиотицима широког спектра (Kollef et al, 2005; Rello et al, 1994). У студији Vouza et al (2012) независни фактори ризика за MRSA инфекцију били су висок APACHE II скор на пријему, претходна антибиотска терапија и плеурална ефузија на радилошком снимку плућа. Интрахоспитални морталитет је такође био већи код пацијената са MRSA VAP-ом, али се сматра да разлог за то није сама бактерија, него коморбидитети и тежина основне болести код пацијента (Kollef et al, 2005; Athanassa et al, 2008). Према неким

извештајима MRSA чини више од 60% инфекција са *S. aureus* у ЈИИ и рангира се као једна од најчешћих патогена код тешког VAP-a (Kollef et al, 2006; Jones, 2010; Kollef et al, 2005; Calfee et al, 2008; National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, 2004). MRSA повећава морбидитет, јер продужава механичку вентилацију, боравак у ЈИИ/болници и повећава трошкове лечења VAP-a. Утицај MRSA инфекције на морталитет варира између различитих студија. Ревизијални рад је показао да не постоји повезаност између MRSA инфекције и морталитета када се у обзир узму значајни потенцијални мешајући фактори (*confounding factors*), као што су: тежина болести и адекватност емпиријске терапије (Athanassa et al, 2008). У студији Bouza et al (2012) трајање механичке вентилације, дужина боравка у ЈИИ и болници нису били дужи у групи пацијената који су имали MRSA VAP у поређењу са пацијентима који су имали VAP узрокован другим бактеријама, док су трошкови лечења антибиотицима били већи у групи са MRSA инфекцијом. Ови резултати су у корелацији са резултатима Shorr et al (2006), који су показали да пацијенти са MRSA VAP-ом имају трошкове лечења веће за око \$8,000 по случају. У нашем испитивању MRSA је била веома редак узрочник VAP-a. Сви случајеви VAP-a узрокованог MRSA-ом (5/122) били су забележени 2009. године и сви су били осетљиви на линезолид и ванкомицин. Извештаји из других европских земаља указују на пад MRSA од 2011. до 2014. године са 18,6% на 17,4% (ECDC, 2014).

Имајући у виду резултате нашег испитивања, одговарајућа емпиријска терапија VAP-a била би колистин (због XDR *Acinetobacter* spp) плус имипенем (због *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*) плус ванкомицин (због MRSA). Међутим, због повећане употребе колистина може доћи до развоја PDR сојева *Acinetobacter* spp, због чега његова примена треба да буде рационална (Inchai et al, 2015 (a)). Након кратког трајања овакве терапије антибиотицима широког спектра и након добијања антибиограма, треба да следи брза деескалација антибиотске терапије (Borgatta and Rello, 2014 ).

## 5.4 Трошкови хоспитализације пацијената са VAP-ом

Трошкови здравствене заштите су велики, а посебно су велики трошкови лечења у ЈИИ. У САД се процењује да трошкови у ЈИИ чине до 1/3 трошкова хоспитализације и око 0,5% US бруто домаћег дохотка (Halpern, 2009). Због тога, не изненађује чињеница, да се велики број истраживања фокусира на стратегије смањења трошкова у ЈИИ (Wilcox and Rubenfeld, 2015). Из перспективе здравствене заштите важно је знати економске последице VAP-а на здравствени систем да би се одвојили одговарајући ресурси сразмерни величини проблема, а у циљу побољшања исхода VAP-а. VAP није болест која се пријављује, не постоји систематски епидемиолошки надзор и национална база (Muscedere et al, 2008). VAP је повезан са високим морталитетом и статистички значајним повећањем трошкова лечења што подвлачи потребу за увођењем мера превенције како би се смањила инциденција ове компликације и побољшао квалитет лечења ових пацијената (Erbay et al, 2004). Клиничке и економске консеквенце VAP-а нису у потпуности јасне због великих разлика у резултатима објављених студија (Safdar et al, 2005). Највећи број публикованих радова су из САД, а радови из Србије према нашем сазнању не постоје. Због тога смо желели да испитамо и анализирамо трошкове хоспитализације код пацијената са VAP-ом.

Важни фактори за пораст трошкова код интрахоспиталних инфекција су продужена хоспитализација у ЈИИ и већа примена антибиотика и других лекова (Safdar et al, 2005(b), Yalcin, 2003; Yalcin et al, 1997; Hugonnet et al, 2004). Неки аутори сматрају да најважнији фактор за додатне трошкове представља кревет у ЈИИ, а други да су то антибиотици (Yalcin, 2003). Интрахоспиталне инфекције такође утичу и на индиректне трошкове сваког појединца, као што је губитак посла, губитак за породицу и друштво. Иако нема информација о томе колико VAP кошта заједницу у смислу губитка продуктивности и утицаја на породице пацијената са VAP-ом, ови индиректни трошкови имају већи ефекат на друштво него директни трошкови (Muscedere et al, 2008). У нашем испитивању рачунали смо само директне трошкове VAP-а, а индиректни трошкови као што је губитак дана на послу и онеспособљеност као последица VAP-а нису били укључени у нашу

анализу. У нашем испитивању укупни трошкови пацијената са VAP-ом износили су  $9912,35 \pm 7089,10$  евра или  $315,39 \pm 165,95$  евра по дану хоспитализације. Највећи део трошкова су чинили трошкови услуга (30%), материјала (25%) и других лекова осим антибиотика (22%). Трошкови антибиотика су чинили 11%, а неге 12%. У раду Караоглан et al (2010) укупни трошкови били су  $8602,7 \pm 5045,5$  US долара у VAP групи и  $2621,9 \pm 2053,3$  US долара у контролној групи, што је било статистички значајно више ( $p < 0,0001$ ). Слично нашим резултатима, у истраживању Караоглан et al (2010) 10% трошкова су чинили антибиотици, а 27% други лекови и медицински материјал. У једној студији која се спроводила у Турској показано је да су антибиотици чинили 20% укупних трошкова (Erbay et al, 2004). У другој студији из Турске (Yalcin et al, 1997) трошкови за антибиотике су чинили 52% укупних трошкова, што су аутори објаснили њиховом неадекватном применом и високом ценом антибиотика, јер су били увожени из других земаља. Rosenthal et al (2005) су пријавили да су антибиотици чинили 34% укупних трошкова у ЈИН. У студији Караоглан et al (2010) трошкови лабораторијских анализа чинили су 19% укупних трошкова. У студији Erbay et al (2004) просечни трошкови за лабораторијске анализе чинили су 15% укупних трошкова. У нашем испитивању трошкови за лабораторијске анализе нису били издвојени у посебну групу, већ су били саставни део групе трошкова „услуга“ које су чиниле 30% укупних трошкова.

Restrepo et al (2010) су анализирали трошкове лечења VAP-а у болницама Северне Америке од 2002. до 2006. године и укључили су 54 медицинска центра. Просечни трошкови по пацијенту били су \$76.730 у групи са VAP-ом и \$41.250 за пацијенте у контролној групи ( $p = 0,001$ ). Највише су трошковима допринели трошкови медицинске неге и респираторна терапија. У поређењу са студијом Караоглан et al (2010) трошкови антибиотика ( $1.172,94 \pm 978,71$  EU) и лекова и материјала ( $5.529,16 \pm 4617,39$  EU) у нашој земљи били су већи него у Турској ( $837,1 \pm 472,9$  долара; односно  $2.305,0 \pm 1.347,6$  долара). Трошкови услуга у нашем испитивању ( $3.087,68 \pm 3.345,42$  EU) били су слични као у Турској ( $3.569,7 \pm 3.388$  долара). Трошкови неге ( $1.335,69 \pm 872,44$  EU) су такође били слични као у Турској ( $1.890,4 \pm 1.292,9$  долара). Када се наши резултати упореде са резултатима Muscedere et al (2008) види се да су трошкови антибиотика по дану лечења у

нашем испитивању били мањи (31,52 (4,12-109,77) EU) него у Канади (\$49,80 (\$29,30 - 70,30)). Трошкови неге по дану (37,21 (14,39-51,57) EU) су такође били значајно мањи него у Канади (2.396 долара).

Један од циљева нашег испитивања био је да испита да ли трошкови хоспитализације варирају у зависности од адекватности уведене антибиотске терапије и исхода VAP-а. У нашем испитивању пацијенти који су били лечени адекватном антибиотском терапијом су имали сличне укупне трошкове хоспитализације у поређењу са пацијентима леченим неадекватном антибиотском терапијом ( $11.317,40 \pm 7.957,98$  vs  $9.190,83 \pm 6.539,25$ ;  $p = 0,133$ ). Наши резултати су у складу са резултатима Kollef et al (2008) где су укупни трошкови хоспитализације такође били слични код пацијената леченим адекватном и неадекватном иницијалном антибиотском терапијом ( $\$86,644 \pm \$64,433$  vs  $\$68,597 \pm \$55,466$ ;  $p = 0,390$ ). Дужина боравка у ЈИН (19 (9 – 82) дана vs 19 (4 – 85) дана;  $p = 0,252$ ) била је слична код пацијената који су били лечени адекватном и неадекватном антибиотском терапијом. Дужина боравка у болници након дијагнозе VAP-а била је значајно већа код пацијената лечених адекватном антибиотском терапијом (37 (9 – 131) дана vs 27 (4 – 141) дана;  $p = 0,017$ ). Пацијенти који су били лечени неадекватном антибиотском терапијом имали су краћу хоспитализацију због већег морталитета, што је утицало на смањење трошкова хоспитализације. Ово говори у прилог томе да адекватна антибиотска терапија поправља исход пацијената, али не може да смањи трошкове лечења због већег преживљавања и коришћења хоспиталних ресурса. У нашем испитивању трајање антибиотске терапије је било значајно дуже код пацијената који су били лечени адекватном антибиотском терапијом (10,0 (0-17) дана vs 8,0 (0 - 14) дана;  $p < 0,001$ ). За разлику од наших резултата у истраживању Kollef et al (2008) укупан број дана антибиотске терапије је био сличан код пацијената који су били лечени адекватном и неадекватном антибиотском терапијом ( $11,2 \pm 4,9$  дана vs  $11,8 \pm 3,6$  дана;  $p = 0,664$ ). У њиховом испитивању дужина боравка у ЈИН и болници након дијагнозе VAP-а је такође била слична у обе групе пацијената.

У нашем испитивању смо анализирали само кохорту пацијената са VAP-ом и нисмо располагали подацима о трошковима хоспитализације пацијената који нису имали VAP.

Због тога нисмо могли да анализирамо колико VAP доприноси повећању трошкова хоспитализације. У студији Karaoglan et al (2010) додатни трошкови су износили USD 5.980. Rosenthal et al (2005) су објавили да додатни трошкови VAP-а износе 2.255 долара. У раду Kollef et al (2012) било је показано да су просечни трошкови хоспитализације пацијената са VAP-ом били \$99.598, а пацијената без VAP-а \$59.770, са апсолутном разликом од \$39.828. Centres for Disease Control (1992) је проценио да епизода нозокомијалне пнеумоније додаје 5,9 дана просечном боравку у болници и додатних \$5.683 трошковима хоспитализације. Dietrich et al.(2002) су показали да су трошкови већи за 14.606 DM код пацијената са нозокомијалном пнеумонијом. Warren et al (2003) су показали да пацијенти са VAP-ом имају значајно веће трошкове хоспитализације у поређењу са пацијентима без ове инфекције (\$70.568 vs. \$21.620) и проценили да VAP повећава трошкове за \$11.897. Safdar et al (2005) су спровели мета-анализу у коју су били укључени сви релевантни радови после 1990. године. Трошкови повезани са VAP-ом били су већи за US\$10.019 по пацијенту. У студији Muscedere et al (2008) укупни трошкови за сваки случај VAP-а износили су \$11.450 са опсегом од \$4.950 до \$17.950.

VAP се може превенирати (Dodek et al, 2004), али увођење превентивних стратегија у клиничку праксу се не спроводи у потпуности (Heyland et al, 2002). Испитивања имплементације превентивних мера у клиничку праксу су показала да се VAP може смањити за 50% и постоје извештаји у којима је инциденција VAP-а била једнака нули (Zack et al, 2002; Kelleghan et al, 1993; Salahuddin et al, 2004; Babcock et al, 2004). Смањење учесталости VAP-а за 50% може да сачува око 120 живота и \$25 милиона годишње (Muscedere et al, 2008).

## **5.5 Значај и ограничења истраживања**

Значај овог испитивања се огледа у дугом периоду праћења и самим тим сагледавању промене резистенције узрочника VAP-а у току времена. Осим тога, ово је прва анализа узрочника VAP-а у пулмолошкој ЈИН на Институту за плућне болести у Сремској Каменици. Поред тога, према нашем сазнању, ово је прва анализа трошкова хоспитализације пацијената са VAP-ом у Србији.

Прво ограничење овог испитивања је то што су анализирани само трошкови хоспитализације пацијената са VAP-ом, а нису трошкови пацијената без VAP-а, те нисмо могли да компаришемо ове трошкове. Друго ограничење је што је ово испитивање рађено у једној ЈИН терцијарне здравствене установе за лечење плућних болесника, те се резултати не могу екстраполирати на друге центре. Због тога су неопходна мултицентрична испитивања која би помогла у формирању генерализованих препорука. Исто тако, неопходно је наставити са редовним праћењем микробиолошког профила и осетљивости узрочника у ЈИН у циљу правовременог детектовања промена, посебно данас када је забележена појава PDR сојева у југоисточној Европи.



## 6. Закључци

1. Морталитет пацијената са VAP-ом након 30 дана праћења износио је 41% (50/122), а након 60 дана 49% (60/122).
2. У вишеструкој логистичкој регресији издвојени су следећи независни позитивни и негативни предиктори смртог исхода код пацијената са VAP-ом:
  - a. Позитивни предиктори смртог исхода:
    - i. егзацербација хроничне опструктивне болести плућа као дијагноза на пријему у ЈИИ;
    - ii. APACHE II скор 1. и 3. дана VAP-a;
    - iii. SAPS II скор 1. дана VAP-a;
    - iv. септички шок 1. дана VAP-a;
    - v. SOFA скор 1., 3. и 7. дана VAP-a;
    - vi. акутна бубрежна инсуфицијенција у току боравка у ЈИИ;
    - vii. кардиоверзија у току боравка у ЈИИ.
  - b. Негативни предиктори смртог исхода:
    - i. трахеотомија;
    - ii. адекватна антибиотска терапија.
3. Грам негативне бактерије биле су доминантни узрочници VAP-a, од којих су најчешћи били XDR сојеви *Acinetobacter spp* са високом резистенцијом на све тестиране антибиотике осим на колистин и тигециклин. Резистенција *Acinetobacter spp* на ампицилин/сулбактам је порасла у току шестогодишњег периода праћења. Заступљеност *Klebsiella pneumoniae* као узрочника VAP-a порасла је у току шестогодишњег периода праћења.
4. Није постојала разлика између узрочника раног и касног VAP-a;
5. Трошкови хоспитализације по дану били су статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената са VAP-ом. Није постојала статистички значајна разлика између трошкова хоспитализације код пацијената лечених адекватном и неадекватном емпиријском антибиотском терапијом.

## 7. Литература

Adair CG, Gorman SP, Feron BM. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072–6.

Afessa B, Hubmayr RD, Vetter EA, Keegan MT, Swanson KL, Baddour LM, Cockerill FR 3rd, Peters SG. Bronchoscopy in ventilator-associated pneumonia: agreement of calibrated loop and serial dilution. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1229–32.

Alvarez-Lerma F. Modifications of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387–94.

American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). 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.

Angus DC. When should a mechanically ventilated patient undergo tracheostomy? *JAMA* 2013;309(20):2163-4.

Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003;48:681–8.

Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, Al Shimemeri A. Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: a cohort study and literature review. *Crit Care* 2004; 8(5): R347–R352.

Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J* 2008;31:625e632.

Babcock H, Zack J, Garison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, Kollef MH. An educational intervention to reduce ventilator associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004;125:2224-31.

Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:853–8.

Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:787–93.

Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, Decruyenaere J, Clec'h C, Azoulay E, Benoit D; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1133-9.

Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600e6.

Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units: implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1212–9.

Borgatta B, Rello J. How to approach and treat VAP in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:211.

Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, Lechapt E, Honoré S, Zahar JR, Cerf C, Maitre B. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005;128:533–44.

Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(4):395-404.

Bouderka MA, Fakhir B, Bouaggad A, Hmamouchi B, Hamoudi D, Harti A. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J Trauma* 2004;57(2):251–4.

Bouza E, Giannella M, Bunsow E, Torres MV, Granda MJ, Martín-Rabadán P, Muñoz P; Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia (GANG). Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect.* 2012;80(2):150-5.

Bowton DL. Cultures and ventilator-associated pneumonia: not how, but how many. *Chest* 2002;122:401–2.

Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, Burstin H, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Kaye KS, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(S1):S62e80.

Camargo LF, De Marco FV, Barbas CS, Hoelz C, Bueno MA, Rodrigues M Jr, Amado VM, Caserta R, Martino MD, Pasternak J, Knobel E. Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care* 2004;8:R422–30

Cavalcanti M, Valencia M, Torres A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. *Microbes Infect* 2005;7:292e301.

CDC. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event Device-associated Module, January 2015 (Modified April 2015)

CDC. Ventilator-Associated Event (VAE). Device-associated Module, January 2016. Available from: [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE\\_FINAL.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf)

Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, Gharbi N, Chelly H, Hammami A, Bouaziz M. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *Int J Infect Dis.* 2013;17(12):e1225-8.

Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC, Fang WF, Tseng CC, Lie CH, Huang KT, Wang CC. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2011;110(9):564-71.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–383.

Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231–40.

Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867–903.

Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med.* 2016. [Epub ahead of print]

Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1165-72.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–98.

Chittawatanarat K, Jaipakdee W, Chotirosniramit N, Chandacham K, Jirapongcharoenlap T. Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial

pneumonia in a Northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit. *Infect Drug Resist.* 2014;7:203-10.

Chuang YY, Huang YC, Lin CH, Su LH, Wu CT. Epidemiological investigation after hospitalising a case with pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *J Hosp Infect* 2009;72:30-5.

Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant non-fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1409-17.

Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Mourvilier B, Troche G, Tafflet M, Tuil O, Cohen Y. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004, 30:1327–33.

Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Wolff M, Gibert C, Chastre J. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003;31:1102e7

Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:146-54.

Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40.

Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:186S–7S.

Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108(S2):1S–16S.

Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605–8.

Dedeić-Ljubović A, Granov Đ, Hukić M. Emergence of extensive drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* in the Clinical Center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. *Med Glas (Zenica)*. 2015;12(2):169-76.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; Jaeschke R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296e327.

Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1371-5.

Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, Benoit DD. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(6):R142.

Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, Daschner FD. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 2002;30:61-7.

Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Society. Evidence based clinical based guideline for the prevention of ventilator associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-13.

Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:355–62.

Efrati S, Deutsch I, Antonelli M, Hockey PM, Rozenblum R, Gurman GM. Ventilator-associated pneumonia: current status and future recommendations. *J Clin Monit Comput.* 2010;24(2):161-8.

Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004;4:3.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: November, 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188–98.

Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.

Falagas ME, Kopterides P. Risk factor for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006;64:7-15.

Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173–9.

Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, Jaber S, Arnal JM, Fathallah M, Auquier P, Roch A, Azoulay E, Papazian L. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality



in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16(2):R65.

Froon AH, Bonten MJ, Gaillard CA, Greve JW, Dentener MA, de Leeuw PW, Drent M, Stobberingh EE, Buurman WA. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Comparison of simplified acute physiology score with systemic inflammatory mediators. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1026-31.

Garcin F, Leone M, Antonini F, Charvet A, Albanèse J, Martin C. Non-adherence to guidelines: an avoidable cause of failure of empirical antimicrobial therapy in the presence of difficult-to-treat bacteria. *Intensive Care Med*. 2010;36(1):75-82.

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó -Palla´s T, Cayuela A, Marquez-Va´ caro JA, Garcia-Curiel A, Jiménez-Jiménez FJ. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31:649–55.

Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ru´ den H, Vonberg RP, Welte T. Early and late onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2714–8.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, Minopoulos GI, Zakynthinos S, Manolas KI. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488–94.

Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. *J Crit Care* 2008;23:34-40.

Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration* 2006;73:503-8.

Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med.* 2011;15(2):96-101.

Gvozdenović Lj, Marković D, ališanović G, Dolinaj V, Jovanović S, Kalezić N. Ventilator-associated pneumonia. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy.* 2014; 36 (1-2):106-16.

Halpern NA. Can the costs of critical care be controlled? *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:591–6.

Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, Evans HL, SmithPW, Pruett TL, Young JS, Sawyer RG. Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma* 2008;64:714—20.

Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM. Prevention of ventilator associated pneumonia: current practice in Canadian intensive care units. *J Crit Care* 2002;17:161-7.

Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249 - 56.

Huang KT, Tseng CC, Fang WF, Lin MC. An early predictor of the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia. *Chang Gung Med J.* 2010;33(3):274-82.

Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, Maricot P, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25: 1090-96.

Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120:555–61.

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434 - 42.

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109–15.

Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014–8.

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. *Journal of Intensive Care* 2015;3:9 (a)

Inchai J, Liwsrisakun C, Theerakittikul T, Chaiwarith R, Khositsakulchai W, Pothirat C. Risk factors of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a Medical Intensive Care Unit of University Hospital in Thailand. *J Infect Chemother.* 2015;21(8):570-4 (b)

Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):181-6.(c)

Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.

Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–58.

Jevđić J, Žunić F, Marković D. Complications of mechanical ventilation early tracheostomy – pro and contra. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2014; 36 (1-2): 89-95.

Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(S1):S81e87.

Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med* 2010;21(5):360-8

Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, Velickovic J, Ivancevic N, Gregoric P, Pandurovic M, Bajec D, Bumbasirevic V. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis.* 2015;38:46-51.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. 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.

Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, et al. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993;21:322-30.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 1818–29

Koch T, Hecker B, Hecker A, Brenck F, Preuß M, Schmelzer T, Padberg W, Weigand MA, Klasen J. Early tracheostomy decreases ventilation time but has no impact on mortality of intensive care patients: a randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(6):1001-8.

Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:637–57.

Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-6.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, Rodino FJ. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8.

Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270:1965–70.

Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008;134:281e7.

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854e3862.

Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412–20.

Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005;50:714–21

Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *Journal of Critical Care* 2008; 23:91–100.

Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–6.

Lauzier F, Ruest A, Cook D, Dodek P, Albert M, Shorr AF, Day A, Jiang X, Heyland D; Canadian Critical Care Trials Group. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2008;23(1):50-7.

Lee SC, Hua CC, Yu TJ, Shieh WB, See LC. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59:39-45.

Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2003;29: 2170-3.

Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodri'guez A, Rello J. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008;134:1208–16.

Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:158–64.

Luna CM, Vujachich P, Neiderman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676–685;

Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):48-53.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268-81.

Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, Durocher A, Nseir S. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med.* 2011;105(7):1022–9.

Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, Niederman MS, Rello J; EU-VAP Study Investigators. Potentially resistant microorganisms in intubated patients

with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):672–81.

Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49(suppl 1):S57–61.

Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37:2709–18;

Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12:R161.

Moreira MR, Guimarães MP, Rodrigues AA, Gontijo Filho PP. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(1):39-44.

Mosconi P, Langer M, Cigada M, Mandelli M. Epidemiology and risk factors of pneumonia in critically ill patients. *Intensive Care Unit Group for Infection Control. Eur J Epidemiol* 1991;7:320 - 7.

Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1):S120–5.

Muscedere JG, McColl C, Shorr A, Jiang X, Marshall J, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. Determinants of outcome in patients with a clinical suspicion of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2008; 23: 41-9.

Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care* 2012;27:322.e7–14.

Namias N, Samiiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49:638–45.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.

Nguile-Makao M, Zahar JR, Francis A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Adrie C, Jamali S, Clec'h C, Souweine B, Timsit JF. 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;36:781–9.

Niederman MS. The clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:788–96;

Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006, 42(S2):72–81.

Nseir S, Deplanque X, Di Pompeo C, Diarra M, Roussel-Delvallez M, Durocher A. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia related to nonfermenting Gram negative bacilli: a case-control study. *J Infect.* 2008;56(5):319-25.

Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Naycı Atış S, Kaya A. Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control.* 2014;42(2):206-8.

Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:276–83.



Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2008;23(1):18-26.

Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;130:597–604.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD007577.

Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens IP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic ‘blind’ bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121–1129.

Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, Menéndez R, Asenjo MA, Torres A. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31:356–62.

Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.

Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:196–200.

Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, Coll P. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912–916

Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.

Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–13.

Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1):1545-9.

Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37:1332–9.

Restrepo MI, Anzueto A, Arroliga AC, Afessa B, Atkinson MJ, Ho NJ, Schinner R, Bracken RL, Kollef MH. Economic burden of ventilator-associated pneumonia based on total resource utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):509-15.

Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013; 58:1220–5.

Rocker G, Cook D, Sjokvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, Marshall J, Kirby A, Levy M, Dodek P, Heyland D, Guyatt G; Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004;32:1149–54.

Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: A prospective, matched analysis. *Am J Infect Control* 2005;33:157-61.

Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:725–39 (a)

Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-93 (b).

Salahuddin N, Zafar A, Sukhyanic L, Rahim S, Noor MF, Hussain K, Siddiqui S, Islam M, Husain SJ. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infection* 2004;57:223-7.

Saleem AF, Ahmed I, Mir F, Ali SR, Zaidi AK. Pan-resistant *Acinetobacter* infection in neonates in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries* 2009;4:30-7.

Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nuñez ML, Niederman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:371–6.

Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, Day A, Jiang X, Heyland D; Canadian Critical Care Trials Group. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care*. 2008;23(1):58-63.

Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Redelmeier DA. The effect of tracheostomy timing during critical illness on long-term survival. *Crit Care Med* 2008;36(9):2547–57.

Seligman R, Seligman BG, Teixeira PJ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. [Article in English, Portuguese] *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):495-503.

Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Brocker JA, Schroepel TJ, Zarzaur BL, Fabian TC, Croce MA. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(1):161-5.

Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D, Canadian Critical Care Trials Group. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *Journal of Critical Care* 2008; 23: 64–73.

Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R97.

Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*. 2010;33:590-601.

Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1–14.

Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505–11.

Song X, Chen Y, Li X. Differences in incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia in surgical and medical ICUs in a tertiary hospital in China. *Clin Respir J* 2014; 8(3): 262-8

Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in VAP: A randomized study. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1364-75.

Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007;13:97-103.

Suljagić V, Jevtić M, Djordjević B, Romić P, Ilić R, Stanković N, Milović N, Novaković M, Kozarski J, Roganović Z, Popović Z, Jovelić A. Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by *Acinetobacter* spp. in patients of six surgical clinics in war and peacetime. *Vojnosanit Pregl* 2011;68(8):661-8.

Taheri PA, Butz DA, Greenfield LJ. Length of stay has minimal impact on the cost of hospital admission. *J Am Coll Surg*. 2000;191:123–30.

Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JM. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect* 2007; 65:361–7.

Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, González M, D'Empaire G, Apezteguía C, Esteban A; Internacional Mechanical Ventilation Study Group. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2006;21:56-65.

The American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.

Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, Celis R, Rodríguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):523-8.

Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–9.

Tseng CC, Liu SF, Wang CC, Tu ML, Chung YH, Lin MC, Fang WF. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2012;40(7):648-52.

Turković TM, Grginić AG, Cucujić BĐ, Gašpar B, Širanović M, Perić M. Microbial profile and antibiotic susceptibility patterns of pathogens causing ventilator-associated pneumonia at intensive care unit, Sestre Milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia. *Acta Clin Croat*. 2015;54(2):127-35.

Verhamme KM, De Coster W, De Roo L, et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:389–97.

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in ICUs: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793–1800.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–10.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.

Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, Foody JM, Ho SY, Galusha D, Kliman RE, Sonnenfeld N, Krumholz HM, Battles J. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med*. 2014;370(4):341-51.

Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003, 31:1312-7.

Waters B, Muscedere J. A 2015 Update on Ventilator-Associated Pneumonia: New Insights on Its Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(8):496.

Wilcox ME, Rubenfeld GD. Is critical care ready for an economic surrogate endpoint? *Crit Care*. 2015;19:248.

Wu CL, Yang DI, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002;122:662–8.

Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:191S–4S.

Yalçınsoy M, Salturk C, Takır HB, Kutlu SB, Oguz A, Aksoy E, Balcı M, Kargin F, Mocin OY, Adıguzel N, Gungor G, Karakurt Z. Case fatality rate related to nosocomial and ventilator-associated pneumonia in an ICU: a single-centre retrospective cohort study. *Wien Klin Wochenschr.* 2015[Epub ahead of print]

Yalcin AN. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J Med Sci* 2003;7:450-6.

Yalcin AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital *J Chemother* 1997;9:411-4.

Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K; TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA* 2013;309(20):2121-9.

Zack J, Garrison T, Trovillon E, Clinkscale D, Coopersmith CM, Fraser VJ, Kollef MH. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;30:2407-12.

Zielinska-Borkowska U, Skirecki T, Z<sup>3</sup>otorowicz M, Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 2012;81:92–7.

Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2015;30:144-7.