



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**WPLYW DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ
NA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAPALENIA PŁUC
U PACJENTÓW WENTYLOWANYCH MECHANICZNIE**

ROZPRAWA DOKTORSKA

LEK. MED. MARTA IDZIAK

**KATEDRA I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII
UNIwersytet Medyczny we Wrocławiu**

PROMOTOR

DR HAB. WIESŁAWA DUSZYŃSKA, PROF. NADZW.

WROCLAW 2023 r.

*Serdeczne podziękowania składam promotorowi mojej pracy
Pani dr hab. Wiesławie Duszyńskiej, prof. nadzw.
za nieustającą mobilizację, ogromne wsparcie merytoryczne
i zaangażowanie w trakcie realizacji niniejszej pracy*

oraz mgr Łukaszowi Stróżeckiemu za okazaną cierpliwość i życzliwość.

*Szczególnie pragnę podziękować moim najbliższym - Edwinowi, Jędrkowi, Błażejowi
i Maćkowi za wyrozumiałość i wsparcie.*

Dedykuję Rodzicom

SPIS TREŚCI

WSTĘP	6
1. SZPITALNE ZAPALENIA PŁUC – PODZIAŁ, OGÓLNE DANE EPIDEMIOLOGICZNE I DZIAŁANIA PROFILAKTYCZNE	6
2. ZAPALENIE PŁUC ZWIĄZANE Z OBECNOŚCIĄ SZTUCZNYCH DRÓG ODDECHOWYCH I WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ (VAP)	7
2.1. Definicja VAP.....	7
2.2. Epidemiologia VAP	8
2.3. Patogeneza i etiologia VAP	9
2.4. Diagnostyka VAP	11
2.5. Profilaktyka VAP.....	15
3. KOMPLEKSOWA TOALETA JAMY USTNEJ	16
3.1. Dekolonizacja jamy ustnej przy pomocy środków antyseptycznych	17
3.1.1. CHLORCHEKSYDYNA.....	18
3.1.2. OKTENIDYNA	20
ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	23
MATERIAŁ I METODY	25
1. MATERIAŁ.....	25
2. METODY	26
2.1. Zbieranie i gromadzenie danych do badania	26
2.2. Procedura pielęgnacji jamy ustnej	26
2.3. Diagnostyka VAP i monitorowanie mikrobiologiczne z uwzględnieniem patogenów alarmowych.....	27
2.4. Zastosowane wskaźniki epidemiologiczne	28
2.5. Ocena farmakoekonomiczna.....	29

2.6. Metoda statystyczna.....	30
WYNIKI	31
1. CHARAKTERYSTYKA WSZYSTKICH CHORYCH I GRUP BADANYCH	31
2. PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI, GĘSTOŚCI ZAPADALNOŚCI NA VAP ORAZ CZASU LECZENIA I ŚMIERTELNOŚCI U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU RÓŻNYCH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.....	33
3. ASPEKTY FARMAKOEKONOMICZNE ORAZ WPŁYW WYSTĘPOWANIA VAP NA WYNIK LECZENIA W OIT NIEZALEŻNIE OD STOSOWANYCH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.....	35
4. PATOGENY IZOLOWANE Z DRZEWA OSKRZELOWEGO U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU TRZECH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.....	36
5. PATOGENY ODPOWIADAJĄCE ZA KOLONIZACJĘ GARDŁA U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU TRZECH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.	38
OMÓWIENIE	42
WNIOSKI	53
PODSUMOWANIE.....	56
STRESZCZENIE.....	58
SUMMARY	62
PIŚMIENNICTWO	66

WSTĘP

1. SZPITALNE ZAPALENIA PŁUC – PODZIAŁ, OGÓLNE DANE EPIDEMIOLOGICZNE I DZIAŁANIA PROFILAKTYCZNE

Specyfika oddziału intensywnej terapii, w tym konieczność stosowania procedur inwazyjnych, zwiększa ryzyko występowania powikłań infekcyjnych, zwłaszcza szpitalnych zakażeń związanych ze stosowaniem urządzeń medycznych - DA-HAIs (ang. device-associated - hospital acquired infections).

Szpitalne zapalenie płuc (ang. hospital acquired pneumonia - HAP) występuje w OIT najczęściej u chorych wentylowanych mechanicznie, chociaż stwierdza się je także u chorych niewentylowanych (ang. nonventilator hospital acquired pneumonia - NV-HAP). Zapalenie płuc związane z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną (ang. intubation-associated pneumonia - IAP) zwane również odrespiratorowym zapaleniem płuc (ang. ventilator-associated pneumonia - VAP) jest wciąż najczęstszym obciążonym około 30% śmiertelnością zakażeniem rejestrowanym w OIT. Wystąpienie NV-HAP lub VAP wydłuża czas hospitalizacji średnio o 10 dni i jest związane z przypisanym wskaźnikiem śmiertelności rzędu 8 do 13% oraz wzrostem kosztów hospitalizacji [1,2,3]. Ponadto wiąże się z większą utratą lat potencjalnego życia i dłuższym okresem niepełnosprawności niż pozostałe HAIs (ang. hospital acquired infections) [4,5]. Większość publikacji na temat monitorowania i prewencji szpitalnego zapalenia płuc dotyczy pacjentów wentylowanych mechanicznie. Rośnie jednak świadomość faktu, że pacjenci niepoddawani wentylacji mechanicznej są również narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia szpitalnego zapalenia płuc [6]. Pomimo niższego bezwzględnego ryzyka wystąpienia tego powikłania u pacjentów niewentylowanych mechanicznie skorygowana śmiertelność w tej grupie chorych kształtuje się na tym samym poziomie co u pacjentów z VAP lub jest wręcz wyższa, co może wynikać z większej liczebności populacji pacjentów niepoddawanych wentylacji mechanicznej [7,8].

W ostatnich dekadach coraz częściej zakażenia szpitalne, w tym VAP, wywołują drobnoustroje wielolekooporne, co stanowi znaczące ograniczenie możliwości

skutecznego leczenia. Należą do nich szczepy określane jako MDR (ang. multi-drug resistant), XDR (ang. extensively drug resistant) lub PDR (ang. pan-drug resistant) [9]. Patogeny te charakteryzują się wysokim potencjałem chorobotwórczym, a niekiedy wykazują pełną oporność na leki skierowane przeciw danej grupie drobnoustrojów, z czym wiążą się również trudności w ich erydykacji zarówno u skolonizowanych nimi pacjentów, jak i ze środowiska szpitalnego [10]. W tym aspekcie fundamentalne znaczenie zyskują działania profilaktyczne zmierzające do zmniejszenia częstości zakażeń szpitalnych. Wiele krajów i międzynarodowych gremiów naukowych wprowadza własne protokoły zapobiegania poszczególnym postaciom klinicznym DA-HAIs obejmujące kilka interwencji (IHI - ang. Institute for Healthcare Improvement, CDC/NHSN - ang. Centre for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network, INICC - ang. International Nosocomial Infection Control Consortium, NPOA – Narodowy Program Ochrony Antybiotyków). Pomimo licznych opublikowanych doniesień z tego zakresu wydaje się, iż wiedza medyczna w temacie profilaktyki zakażeń szpitalnych jest nadal niekompletna i niejednolita. Wobec wciąż pojawiających się kontrowersji dotyczących skuteczności powszechnie stosowanych działań prewencyjnych tak pojedynczych, jak i zestawień zaleceń zwanych pakietami wentylacyjnymi (ang. „VAP bundels”) wciąż istnieje zasadność prowadzenia badań mających na celu określenie najskuteczniejszych procedur wykazujących wpływ nie tylko na zmniejszenie częstości/gęstości VAP, ale także na śmiertelność, czas wentylacji mechanicznej i czas leczenia w oddziale intensywnej terapii (OIT) i szpitalu.

2. ZAPALENIE PŁUC ZWIĄZANE Z OBECNOŚCIĄ SZTUCZNYCH DRÓG ODDECHOWYCH I WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ (VAP)

2.1. DEFINICJA VAP

Zapalenie płuc związane z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną (IAP) zwane także odrespiratorowym zapaleniem płuc (VAP) jest szczególną postacią szpitalnego zapalenia płuc (HAP). Definiowane jest jako infekcyjne

zapalenie miąższu płucnego, które wystąpiło po upływie co najmniej 48 godzin od rozpoczęcia inwazyjnej wentylacji mechanicznej i instrumentacji dróg oddechowych rurką intubacyjną lub tracheostomijną [11]. VAP może być rozpoznany na każdym etapie pobytu pacjenta w oddziale intensywnej terapii (OIT). W praktyce klinicznej, w aspekcie wyboru leczenia empirycznego infekcji, największe znaczenie posiada podział VAP pod względem czasu wystąpienia pierwszych objawów na wczesny – do 4 - 5 dni od intubacji tchawicy, wywołany komensalnymi drobnoustrojami chorego i późny - po 5 dniach od intubacji, wywołany najczęściej wielolekoopornymi szczepami bakterii Gram-ujemnych charakterystycznych dla danego oddziału intensywnej terapii [12].

2.2. EPIDEMIOLOGIA VAP

Międzynarodowe rejestry zakażeń szpitalnych w OIT wykazują różnice w częstości występowania VAP na 1000 dni wentylacji (wentylacjodni), co może wynikać z różnic w metodologii badań i zbierania danych. Według raportu ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control) opracowanego na podstawie danych zebranych w roku 2017 u 8,3% wszystkich pacjentów hospitalizowanych w OIT dłużej niż 2 dni rozpoznano przynajmniej jedno oddziałowe zakażenie (ang. ICU-acquired healthcare-associated infection - ICU-HAI) podlegające rejestracji, czyli zapalenie płuc – PN (ang. pneumonia), zakażenie krwi – BSI (ang. blood stream infection) i zakażenie układu moczowego – UTI (ang. urinary tract infection). Zapalenie płuc stwierdzono u 6% ogółu leczonych pacjentów, z czego 97% przypadków związane było z obecnością rurki intubacyjnej i wentylacją mechaniczną. Gęstość zapadalności na VAP wynosiła średnio 9,5 na 1000 dni wentylacji mechanicznej [13]. Zgodnie z rejestrem amerykańskim CDC/NHSN (ang. Centre for Disease Prevention and Control/National Healthcare Safety Network) z roku 2012 gęstość zapadalności na VAP wynosiła tylko 0.9/1000 dni wentylacji [14]. Z kolei w raporcie INICC (ang. International Nosocomial Infection Control Consortium) dotyczącym lat 2012 – 2017 obejmującym 523 oddziały intensywnej terapii w 45 krajach z Ameryki Łacińskiej, Europy, południowo-wschodniej Azji i Zachodniego Pacyfiku stwierdzono, że częstość wszystkich DA-HAIs w porównaniu do raportu CDC/NHSN ICUs była znacznie wyższa, mimo że współczynnik użycia urządzeń medycznych kształtował się na podobnym poziomie. Gęstość zapadalności na VAP wynosiła 14,1 na 1000 dni wentylacji [15]. Od roku 2013 zarówno w rejestrach

CDC/NHSN, jak i INNIC w monitorowaniu DA-HAIs stosuje się wprowadzoną w 2008 roku definicję VAE (ang. Ventilator associated events) [16]. W kolejnych rejestrach – w przypadku INNIC z lat 2013 -2018, a CDC/NHSN z roku 2019 - częstość VAE na 1000 dni wentylacji również jest wyższa w przypadku raportów INNIC (11,46 vs 6,96) [17,18]. Zgodnie z raportem ECDC w Polsce w 2016 roku średnia gęstość zapadalności na odrespiratorowe zapalenie płuc wynosiła 17,8 na 1000 dni intubacji [19]. Według innych polskich opracowań częstość występowania VAP w naszym kraju szacowana jest na poziomie od 15,5 do 16,7 na 1000 dni wentylacji mechanicznej [20,21]. Natomiast w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2015 -2017 VAP stanowił 54,4% ogółu DA-HAIs, a gęstość zapadalności na VAP kształtowała się na poziomie 12,6 na 1000 dni intubacji [22]. W tym samym oddziale w dwuletnim badaniu obserwacyjnym w okresie pandemii COVID-19 VAP rozpoznano u 26,8% chorych, a średnia gęstość zapadalności na VAP wyniosła 13,05 na 1000 dni wentylacji mechanicznej. W analizowanym okresie VAP występował częściej w grupie pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 niż u pacjentów bez COVID-19 (22,1% vs. 11,99%; $p=0,0001$) [23].

2.3. PATOGENEZA I ETIOLOGIA VAP

Uważa się, że do zakażenia i zapalenia płuc dochodzi najczęściej w wyniku przedostania się do dolnych dróg oddechowych flory bakteryjnej z jamy ustnej oraz okolicy mankietu uszczelniającego rurkę intubacyjną. Pod uwagę bierze się również rezerwuar, jakim są zatoki przynosowe oraz żołądek. Drugim mechanizmem jest inhalacja patogennych drobnoustrojów ze środowiska i skażonego sprzętu oddechowego. Najmniejsze znaczenie przypisuje się procesowi translokacji z przewodu pokarmowego i na drodze krwiopochodnej [24,25]. Do przeniesienia drobnoustrojów z górnych dróg oddechowych do płuc może także dojść w trakcie intubacji dotchawiczej. Obecność sztucznego materiału w drogach oddechowych (rurka intubacyjna lub tracheostomijna) sprzyja tworzeniu przez bakterie biofilmu, który ułatwia ich namnażanie oraz chroni je przed działaniem antybiotyków. Ponadto prawidłowe mechanizmy obronne pacjenta ulegają upośledzeniu podczas prowadzenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej i stosowania leków sedujących. Rurka dotchawicza blokuje śluzowo-rzęskowy mechanizm oczyszczania, fagocytozę w pęcherzykach, hamuje odruch kaszlowy oraz

wzmaga odpowiedź wydzielniczą i zapalną. Również zmniejszona produkcja śliny i zaburzenia jej prawidłowej cyrkulacji utrudniają usuwanie patogennych mikroorganizmów [26]. Obecność chorobotwórczych drobnoustrojów w nosogardzieli jest wynikiem zachodzącej w trakcie hospitalizacji kolonizacji skóry i błon śluzowych (dróg oddechowych, układu moczowego oraz pokarmowego) florą szpitalną. Do transmisji patogenów dochodzi za pośrednictwem sprzętu medycznego, a także z rąk personelu medycznego i jego ubrań oraz ze środowiska drogą kropelkowo-powietrzną.

Czynniki ryzyka rozwoju zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną można podzielić na:

- czynniki związane z samym pacjentem i jego stanem zdrowia, do których należą: immunosupresja, współistniejące choroby przewlekłe (np. POCHP, cukrzyca), niewydolność wielonarządowa, poważne schorzenia neurologiczne, wiek powyżej 65 roku życia, występowanie choroby refluksowej
- czynniki zewnętrzne związane z: a) terapią – sedacja, reintubacja, obecność sondy żołądkowej, przebyty zabieg chirurgiczny, stosowanie antybiotykoterapii i profilaktyki przeciwwrzodowej, przetaczanie preparatów krwiopochodnych poprzez efekt immunosupresyjny, antybiotykooporność, b) personelem – niewłaściwa dezynfekcja rąk, brak odzieży ochronnej, zakażenia krzyżowe, niewłaściwe ułożenie pacjenta, c) sprzętem – nieprawidłowo użyty lub przygotowany osprzęt związany z intubacją dotchawiczą, respiratorem, diagnostyką inwazyjną oraz brak sprzętu i środków do prewencji VAP [27].

Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną jest zazwyczaj zakażeniem bakteryjnym wywołanym przez jeden szczep lub większą ich liczbę. O rodzaju patogenu decyduje długość hospitalizacji do momentu rozwoju zakażenia. Infekcje o wczesnym początku wywoływane są zwykle przez drobnoustroje o zachowanej wrażliwości na antybiotyki – m.in. *Streptococcus pneumoniae*, MSSA, *Haemophilus influenzae* i wiążą się z lepszym rokowaniem. Zakażenia późne wywołują zwykle szpitalne szczepy określone w 2008 roku akronimem ESKAPE– *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* [28]. Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci z wczesnym VAP, którzy w ciągu 90 dni poprzedzających obecną hospitalizację przebywali w szpitalu lub przed przyjęciem do szpitala otrzymywali antybiotyki, mogą być już przy

przyjęciu do OIT skolonizowani przez drobnoustroje wielolekooporne i powinni być leczeni tak jak chorzy z zakażeniem o późnym początku. Rzadszym czynnikiem etiologicznym odrespiratorowego zapalenia płuc mogą być grzyby drożdżopodobne *Candida spp.* kolonizujące drogi oddechowe. Zakażenia grzybicze o różnej etiologii m. in. *Candidia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.* występują zazwyczaj u pacjentów neutropenicznych z zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej, leczenia immunosupresyjnego lub ciężkiego stanu. Międzynarodowy rejestr zakażeń szpitalnych w europejskich oddziałach intensywnej terapii wg ECDC z 2017 wykazał, że najczęstszymi patogenami zapaleń płuc bez uwzględnienia podziału na wczesny i późny VAP/HAP w Europie w 2017 roku były: *P. aeruginosa* 19,9%, *S. aureus* 18,5%, *Klebsiella spp.* 15,2%, *E. coli* 13,5%, *Enterobacter spp.* 10,4%, *Haemophilus spp.* 4,5% [13]. Z kolei w Polsce zgodnie z wynikami raportu ECDC z 2016 roku najczęstszymi patogenami zapalenia płuc były szczepy: *A. baumannii* 35,7%, *Klebsiella spp.* 30,2%, *P. aeruginosa* 15,9%, *E. coli* 7,9%, *Enterobacter spp.* 4,8%, *S. aureus* 3,2%, *Serratia spp.* 2,4% [19]. Powyższe raporty wskazują również na sukcesywny wzrost odsetka udziału szczepów wielolekoopornych w etiologii VAP, jak też pozostałych zakażeń szpitalnych. W związku z powyższym na znaczeniu zyskują działania profilaktyczne mające na celu zmniejszenie kolonizacji jamy ustnej i gardła patogennymi drobnoustrojami.

2.4. DIAGNOSTYKA VAP

Właściwe rozpoznanie kliniczne zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną jest trudne, ale kluczowe. Opóźnienie w rozpoczęciu antybiotykoterapii wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [29,30]. Natomiast postawienie błędnej diagnozy prowadzi niekiedy do niepotrzebnego stosowania antybiotyków i stymulowania rozwoju lekoopornych mikroorganizmów. W praktyce klinicznej do rozpoznawania VAP stosuje się definicje ECDC dla zapalenia płuc (PNU) lub definicje CDC/NHSN/INICC dla VAE (ang. Ventilator Associated Events – VAE) [16,31]. Kryteria rozpoznania VAE służą w swoim założeniu do oceny epidemiologicznej i nie były tworzone jako protokół diagnostyczny służący wsparciu decyzji o rozpoczęciu leczenia. W rozpoznaniu VAP uwzględnia się następujące kryteria: kliniczne objawy infekcji układu oddechowego, pojawienie się w badaniu radiologicznym klatki piersiowej zmian sugerujących proces zapalny oraz wyniki badań mikrobiologicznych materiału pobranego z dróg

oddechowych. Pomocnym narzędziem może być oznaczenie biochemicznych wykładników stanu zapalnego takich jak CRP i PCT, zwłaszcza w rozpoznaniu różnicowym infekcji i kolonizacji. Mimo testowania wielu substancji i związków nie znaleziono dotychczas idealnego biomarkera dla VAP [32]. Trudności diagnostyczne VAP wynikają z niewystarczającej swoistości i czułości poszczególnych kryteriów rozpoznania, a zwłaszcza objawów klinicznych i zmian radiologicznych. Do ogólnoustrojowych i układowych objawów klinicznych nasuwających podejrzenie VAP zalicza się: temperaturę ciała $>38^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$, leukocytozę $\geq 12\text{tys/mm}^3$ lub leukopenię $<4\text{tys/mm}^3$, ropną wydzielinę z drzewa oskrzelowego lub zmianę charakteru wydzieliny; pogorszenie parametrów wymiany gazowej (definiowane jako zmniejszenie stosunku $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$); kaszel lub zaburzenia oddechowe oraz charakterystyczne dla zapalenia płuc zmiany osłuchowe. Obecność nowych lub progresja już istniejących zmian zapalnych w badaniu RTG klatki piersiowej opisywanych jako nacieki, zagęszczenie i konsolidacja nacieków lub zmiany jamiste w istniejącym nacieku oraz stwierdzenie jednego z powyższych klinicznych objawów ogólnoustrojowych lub dwóch z objawów płucnych jest wystarczająca do rozpoznania VAP [16]. Symptomy zapalenia płuc takie jak gorączka, tachykardia i leukocytoza, są niespecyficzne - mogą być spowodowane dowolnym stanem, w którym dochodzi do uwalnia cytokinin - interleukiny-1, interleukiny-6, czynnika martwicy nowotworu alfa i interferonu gamma [33,34]. Przykłady takich stanów obejmują uraz, zabieg chirurgiczny, fazę fibroproliferacyjną ARDS, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną i zawał płucny [35]. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej jest badaniem obrazowym bardzo często wykonywanym u pacjentów w OIT. Uwidocznione w nim zmiany mogą być wywołane przez proces zapalny, ale również przez kardiogeny i niekardiogeny obrzęk płuc, stłuczenie płuc, niedodmę, zespół ARDS i inne. Należy również nadmienić, że u pacjentów w stanie krytycznym jedynymi objawami zapalenia płuc mogą być pogorszenie oksygenacji oraz niestabilność hemodynamiczna. Czułość przedstawionych powyżej kryteriów klinicznych dla VAP jest jeszcze niższa u pacjentów z ARDS, u których zmiany radiologiczne są trudne w interpretacji. W związku z tym obecność u tych chorych choćby jednego z wymienionych wyżej objawów ogólnoustrojowych lub układowych, niewyjaśniona niestabilność hemodynamiczna lub niewyjaśnione pogorszenie parametrów gazometrii krwi tętniczej powinno skłaniać do rozpoczęcia terapii i pogłębienia diagnostyki [36].

Niezmiernie ważna jest diagnostyka mikrobiologiczna VAP oparta na inwazyjnych metodach pozyskiwania materiału z dolnych dróg oddechowych do badania mikrobiologicznego, czyli płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (popłuczyn oskrzelowych, ang. BAL - bronchoalveolar lavage), chronionego wymazu szczoteczkowego (PBS - ang. protected specimen brush) i aspiratu tchawicz-oskrzelowego (ETA – ang. endotracheal aspirate). Techniki pobierania materiału można podzielić na bronchofiberoskopowe (BAL, PBS) i niebronchofiberoskopowe – tzw. ślepe, w tym mini-BAL (ang. mini- bronchoalveolare lavage) pobrany metodą protekcyjną. Wydzielina z dolnych dróg oddechowych zostaje poddana ocenie mikrobiologicznej ilościowej, półilościowej lub tylko jakościowej. Kryterium rozpoznania zapalenia płuc na podstawie wyników posiewów ilościowych jest wzrost ilości bakterii powyżej pewnego progu, charakterystycznego dla danej metody pobrania. Wzrost poniżej tego progu traktowany jest jako kolonizacja lub zanieczyszczenie próbki. Jednakże liczne badania wykazały, że wcześniejsza lub jednoczesna antybiotykoterapia zmniejsza dokładność, czułość i negatywną wartość predykcyjną barwionych preparatów bezpośrednich i posiewów mikrobiologicznych zarówno ilościowych, jak i jakościowych [35]. Poszczególne metody ilościowe nieco różnią się między sobą czułością i swoistością, ale nie wykazano przewagi żadnej z nich [37]. Autorzy większości badań doszli również do wniosku, że swoistość diagnostyczna technik niebronchofiberoskopowych i bronchofiberoskopowych jest podobna. Zalety technik „ślepych” obejmują mniejszą inwazyjność; mniejsze zaburzenia w zakresie natleniania, wentylacji i mechaniki oddechowej podczas zabiegu; mniejsze prawdopodobieństwo zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz wywołania arytmii. Ponadto są to metody ogólnodostępne, mniej kosztowne i prostsze w wykonaniu, a co za tym idzie częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej [35]. Ilościowa ocena wydzieliny oskrzelowo-pęcherzykowej jest postrzegana jako złoty standard i zalecana przez ATS/IDSA (ang. The American Thoracic Society (ATS)/Infectious Disease Society of America) w diagnostyce VAP. Mimo to pojawiają się prace dowodzące wystarczającej wartości diagnostycznej badania jakościowego aspiratu z tchawicy wskazujące, że bronchoaspiracja może być stosowana w diagnostyce większości przypadków lub jako badanie przesiewowe [38]. W porównaniu do metod ilościowych badanie to nie jest obarczone tak dużą dyscypliną czasową i nie wymaga, dla uzyskania optymalnego wyniku, dostarczenia materiału do pracowni mikrobiologicznej w czasie nie dłuższym niż dwie godziny od pobrania.

W ostatnich latach, ze względu na bardzo wysoką czułość i swoistość oraz możliwość wykonania równoczesnych badań w kierunku wielu patogenów w tej samej próbce materiału biologicznego, coraz większe znaczenie w diagnostyce mikrobiologicznej VAP zyskują testy molekularne wykorzystujące amplifikację kwasów nukleinowych. Techniki molekularne w znacznym stopniu skracają czas potrzebny na rozpoznanie czynnika etiologicznego i umożliwiają szybsze wdrożenie właściwej terapii przeciwdrobnoustrojowej. Na uwagę zasługuje Multitest PCR pozwalający na indentyfikację jakościową w materiale pobranym za pomocą wymazu z gardła lub nosa, a także z płwociny i aspiratu tchawiczo-oskrzelowego m.in. takich patogenów jak *wirusy Grypy (A, B)* i *Paragrypy (1,2,3,4)*, *RSV*, *Adenowirus*, *Metapneumowirus*, *Bokawirus*, *Rhinowirus*, *Enterowirus*, wybrane szczepy *Koronawirusów* oraz *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Większe znaczenie kliniczne w diagnostyce VAP zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii posiada rozszerzony panel diagnostyczny Multiplex PCR indentyfikujący ilościowo w jednym badaniu ponad dwadzieścia patogenów mogących powodować infekcje dróg oddechowych, w tym bakterie (*Acinetobacter*, *K. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoga*, *E. coli*, *E. cloacae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *Proteus spp.*, *S. mercescens*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), patogeny atypowe (*Ch. Pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*) i wirusy (*Adenowirus*, *koronawirus*, *RSV*, *Rhinowirus*, *Enterowirus*, *wirus Grypy A i B*, *Paragrypy*) oraz wybrane geny oporności na antybiotyki (np. NDM, VIM, OXA-48).

Nadmienić należy, że badania serologiczne także odgrywają ważną rolę w rozpoznawaniu niektórych zakażeń o etiologii wirusowej i w diagnostyce zakażeń drobnoustrojami atypowymi. Metody serologiczne nie są jednak przydatne u osób w immunosupresji i na ogół nie znajdują zastosowania we wczesnej fazie ostrej choroby [39].

Diagnostyka mikrobiologiczna nie stanowi pojedynczego kryterium rozpoznania VAP ani nie zwiększa swoistości kryteriów klinicznych, ale umożliwia indentyfikację drobnoustrojów będących przyczyną infekcji i dobór odpowiedniej antybiotykoterapii. Wykazano, że inwazyjne pobieranie próbek z dolnych dróg oddechowych nie wpływa na śmiertelność szpitalną, natomiast prowadzi do zmian w schemacie leczenia antybiotykami - pozwala na deeskalację lub zawężenie antybiotykoterapii po zidentyfikowaniu patogenów i określeniu ich lekowrażliwości [40,41]. W związku z

powyższym materiałem do badania mikrobiologicznego należy pobrać przed rozpoczęciem lub modyfikacją antybiotykoterapii.

Z uwagi na słabą swoistość kryteriów klinicznych rozpoznania VAP i jakościowej oceny ETA, Pugin i in. opracowali złożoną ocenę kliniczną, zwaną kliniczną skalą infekcji płuc (CPIS - ang. clinical pulmonary infection score), opartą na sześciu zmiennych: temperaturze, liczbie leukocytów we krwi, ocenie objętości i jakości wydzieliny z drzewa oskrzelowego, oksygenacji, radiografii płuc i ilości hodowli aspiratu tchawiczego. Wartość CPIS > 6 punktów przy zakresie od 0 do 12 punktów wskazuje na VAP. Niestety również ta skala w licznych badaniach nie osiąga wystarczającej czułości i swoistości pozwalających na jednoznaczne rozpoznanie VAP. Należy ją rozpatrywać jako narzędzie pomocnicze w diagnostyce VAP i powinna służyć raczej do oceny skuteczności prowadzonego leczenia [42].

2.5. PROFILAKTYKA VAP

Skuteczne wdrażanie procedur zapobiegania zakażeniom szpitalnym, opracowanych w oparciu o wyniki badań naukowych i zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach, umożliwi ograniczenie występowania zakażeń szpitalnych o 55-70% [43]. Stwierdzono, że najskuteczniej można zapobiegać odrespiratorowym zapaleniom płuc, głównie na drodze wdrażania pakietów skoordynowanych działań obejmujących najczęściej zalecenia optymalnego postępowania z chorym wentylowanym mechanicznie i szkolenia personelu oraz prowadzenia ciągłej obserwacji [44]. Znajduje to odzwierciedlenie w zaleceniach licznych międzynarodowych towarzystw epidemiologicznych m.in. IHI (ang. Institute for Healthcare Improvement), CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) oraz INICC i ECDC, które opracowały pakiety strategii zapobiegawczych, zwane potocznie pakietami respiratorowymi „VAP bundles” [45,46,47,48]. Na zalecenia te składa się kilka podstawowych interwencji: stosowanie protokołu sedacji z codziennym wybudzaniem lub codzienna ocena możliwości wybudzenia lub ekstubacji, wczesna rehabilitacja ruchowa, uniesienie wezgłowia łóżka pod kątem 30-45⁰, stosowanie chlorheksydy do pielęgnacji jamy ustnej, używanie odsysania podgłośniowego u pacjentów wentylowanych mechanicznie powyżej 48 godzin, stosowanie profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, zasady prawidłowego postępowania z sprzętem używanym do wentylacji pacjenta. Skuteczność

prowadzenia tego typu działań prewencyjnych jest dobrze udowodniona. W wielu badaniach udokumentowano zmniejszenie częstości VAP po wprowadzeniu pakietów zapobiegawczych [22,49,50,51,52]. Również meta-analiza z 2018 roku obejmująca 13 obserwacyjnych prospektywnych badań klinicznych wykazała, że wprowadzenie tzw. „VAP bundles” związane było z 10% redukcją ryzyka śmierci [53].

Mimo, że występują pewne różnice w wytycznych poszczególnych towarzystw, to w większości rekomendacji – w tym także w krajowych zaleceniach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) i Polskiego Towarzystwa Pielęgniarek Anestezjologicznych i Intensywnej Opieki (PTPAiIO) – zawarto informacje dotyczące wdrożenia kompleksowego programu higieny jamy ustnej obejmującego takie elementy jak: codzienna ocena stanu jamy ustnej, szczotkowanie zębów minimum dwa razy dziennie, oczyszczanie i mycie jamy ustnej z wykorzystaniem roztworów środków antyseptycznych, regularne odsysanie wydzieliny z przestrzeni ustno-gardłowej, a także podgłośniowej oraz stosowanie balsamu nawilżającego na błonę śluzową ust i przedsionka jamy ustnej w celu zapewnienia prawidłowego nawilżenia [54,55].

3. KOMPLEKSOWA TOALETA JAMY USTNEJ

Działania profilaktyczne podejmowane w celu redukcji chorób przyzębia i zakażeń szpitalnych są niezwykle istotne u każdego pacjenta, niezależnie od tego, na jakim oddziale przebywa. Jednakże w świetle koncepcji patogenezы VAP kompleksowa higiena jamy ustnej zyskuje szczególne znaczenie u pacjentów OIT. Jeżeli pacjentowi zaintubowanemu nie zapewni się skutecznej higieny jamy ustnej, w fizjologicznej florze jamy ustno-gardłowej w ciągu 24-48 godzin zachodzą zmiany - dominować zaczynają bakterie Gram-ujemne. W ciągu 72 godzin na zębach utworzy się płytką nazębna i twarde złogi bakteryjne [56]. Do najczęściej izolowanych bakterii wchodzących w skład biofilmu płytki nazębnej pacjentów oddziałów intensywnej terapii zalicza się *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *A. baumannii*, które jednocześnie są częstym czynnikiem etiologicznym zapaleń płuc [57]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie higieny jamy ustnej zgodnie z odpowiednim protokołem może zmniejszać zapadalność na VAP [58,59,60,61]. Jednakże szczegółowy przegląd piśmiennictwa z uwzględnieniem meta-analiz nie

pozwała na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących właściwej praktyki. Pytania jak często stosować procedurę toalety jamy ustnej, jaki sposób czy też, który środek antyseptyczny jest najskuteczniejszy w redukcji VAP, pozostają bez klarownej odpowiedzi. Związane jest to z dużą heterogenicznością grup w publikowanych badaniach zarówno pod względem metodologii, jak i stosowanych protokołów higieny jamy ustnej. Większość prac dotyczy wpływu kompleksowej higieny jamy ustnej na częstość VAP bez uwzględnienia efektu jej poszczególnych elementów. Natomiast w części prowadzonych badań program higieny ustnej implementowany był jednocześnie z pozostałymi składowymi „VAP bundles” [59,60].

Większość protokołów uwzględniając podstawowe sposoby usuwania płytki nazębnej, czyli mechaniczne i farmakologiczne, opiera się na regularnym szczotkowaniu zębów lub płukaniu jamy ustnej z użyciem roztworów różnych środków antyseptycznych albo stanowi kombinację tych dwóch metod. Publikacje, które weryfikują skuteczność pojedynczych działań dotyczą głównie szczotkowania zębów oraz stosowania roztworów chlorheksydyny (CHX) [54].

Równie ważna pozostaje codzienna ocena i dokumentacja stanu jamy ustnej, regularne odsysanie wydzieliny z przestrzeni ustno-gardłowej oraz stosowanie balsamu nawilżającego na błonę śluzową ust i przedsionka jamy ustnej w celu zapewnienia prawidłowego nawilżenia. Suchość i pęknięcie tkanek jamy ustnej oraz warg prowadzi do powstawania ognisk namnażania się bakterii. Należy także zwrócić uwagę na zasadniczą rolę w prewencji VAP edukacji personelu poprzez organizowanie regularnych szkoleń. Tak samo istotne pozostaje prowadzenie prospektywnego nadzoru nad jakością wprowadzonej procedury toalety jamy ustnej najlepiej przez specjalistę do spraw higieny oraz monitorowanie mikrobiologiczne mające na celu poza kierowaniem terapią, dostosowanie procedury do mapy epidemiologicznej oddziału [62].

3.1. DEKOLONIZACJA JAMY USTNEJ PRZY POMOCY ŚRODKÓW ANTYSEPTYCZNYCH

Zgodnie z opublikowanymi danymi w dekolonizacji jamy ustnej można stosować różne środki antyseptyczne takie jak chlorheksydyna, oktenidyna, jodopowidon, poliheksanidyna, triclosan, roztwór wody utlenionej i inne [63,64]. W przeciwieństwie

do antybiotyków, środki antyseptyczne działając niespecyficycznie poprzez jednoczasową interakcję z różnymi strukturami komórki drobnoustrojów, mogą być mniej predysponowane do indukowania lekooporności wynikającej z mutacji materiału genetycznego [65,66]. Dodatkową zaletą jest możliwość stosowania ich w relatywnie wysokich stężeniach bezpośrednio na skórę, błony śluzowe i rany. Osiągają efektywne stężenie przeciwdrobnoustrojowe w miejscu aplikacji w przeciągu bardzo krótkiego czasu, co wiąże się także ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia efektów ubocznych. Najlepiej zbadanym do tej pory środkiem jest stosowana od wielu lat chlorheksydyna. Skuteczność innych środków antyseptycznych w profilaktyce VAP nie została potwierdzona badaniami klinicznymi.

3.1.1. CHLORCHEKSYDYNA

Chlorheksydyna (CHX) została zsyntezowana we wczesnych latach 50-tych ubiegłego wieku jako kationowy bis-guanid. Od tego czasu jest jednym z powszechnie stosowanych miejscowych środków antyseptycznych używanych do dezynfekcji skóry i błon śluzowych. Jest silną zasadą, praktycznie nierozpuszczalną w wodzie. W przemyśle farmaceutycznym wykorzystywane są jej rozpuszczalne sole takie jak: diglukonian, dioctan, dichlorowodorek, z czego najszersze zastosowanie w środkach odkażających ma glukonian [67]. CHX dostępna jest w różnych stężeniach i różnych postaciach farmaceutycznych. Stosowana jest do odkażania skóry przed zabiegiem chirurgicznym (0,5% roztwór alkoholowy lub 1% roztwór wodny), do odkażania rąk (roztwory alkoholowe o stężeniu do 4%) lub rzadziej do odkażania ran (zwłaszcza oparzeniowych – 0,5% roztwór wodny). Jest również używana jako aktywny składnik płukanek i żelów doustnych (o stężeniu odpowiednio 0,1% i 0,2%) mających na celu zniszczenie bakterii próchnicotwórczych zawartych głównie w płytce nazębnej. Kremy z dodatkiem chlorheksydyny stosuje się w leczeniu trądziku i zakażeniach skóry. Do przepłukiwania pęcherza moczowego podczas cystoskopii stosuje się 0,02% roztwór wodny. Przy zabiegach ginekologicznych i położniczych stosowane są roztwory wodne o stężeniu od 0,02 % do 0,05% [68]. CHX charakteryzuje się szerokim działaniem przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i nieco słabszym Gram-ujemnym, zarówno fakultatywnym beztlenowcom, jak i tlenowcom, drożdżakom oraz niektórym wirusom otoczkowym, w tym HIV. Nie działa ona na przetrwalniki bakterii i zarodniki grzybów ani na grzyby gnilne [69]. Szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego chlorheksydyna

zawdzięcza swojej zdolności do niszczenia błon komórkowych mikroorganizmów. Jej dodatnio naładowana cząsteczka wiąże się z ujemnie naładowanymi grupami fosforanowymi na powierzchni komórek drobnoustrojów zmieniając równowagę osmotyczną komórek bakteryjnych. Efekt działania zależy od stężenia chlorheksydyny. Niższe stężenia CHX (0,02%-0,06%) są bakteriostatyczne - wpływając na integralność błony komórkowej powodują wyciek substancji wewnątrzkomórkowych, takich jak potas i fosfor. Wyższe stężenia CHX, począwszy już od 0,5% osiągając maksimum aktywności w stężeniu 2%, są bakteriobójcze i powodują precypitację cytoplazmatyczną [67]. Jej skuteczność największa jest przy pH obojętnym i lekko zasadowym. W zakresie pH kwaśnego, w obecności mydeł, krwi lub ropy (fragmenty komórek) efekt działania jest zmniejszony [70].

Badania z chlorheksydyną wykazały, że jest ona słabo wchłaniana z przewodu pokarmowego i z powierzchni nieuszkodzonej skóry [69]. Po podaniu doustnym 300 mg glukonianu chlorheksydyny jej średni poziom w osoczu po 30 minutach wynosił 0.206 µg/g, zaś po 12 godzinach od podania jej stężenie było praktycznie nieoznaczalne. Chlorheksydyna podana doustnie wydalana była głównie z kałem (ok. 90%) i w minimalnym stopniu z moczem (< 1%) [71]. Nie zaobserwowano również działania prokarcinogennego ani mutagennego. Najczęstszym działaniem niepożądanym chlorheksydyny jest kontaktowe zapalenie skóry. Odnotowano także rzadkie przypadki nadwrażliwości i anafilaksji na CHX. Kontakt chlorheksydyny z uchem wewnętrznym może spowodować trwałą utratę słuchu. W modelu szczurzym bezpośrednie podanie chlorheksydyny na tkankę nerwową powodowało zależne od dawki zwyrodnienie nerwów adrenergicznych [69]. W leczeniu stomatologicznym CHX najczęściej powoduje przebarwienia zębów, języka i wypełnień wykonanych z materiałów kompozytowych i jonomerów szkła, a także podrażnienia błony śluzowej i zaburzenia smaku. Objawy te są przemijające i ustępują po zakończeniu terapii [72].

W świetle badań naukowych chlorheksydyna ze względu na szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, zdolność hamowania powstawania płytki nazębnej, wysokie powinowactwo do śluzówki oraz stosunkowo niewielką ilość działań niepożądanych stanowi najczęściej standard w pielęgnacji jamy ustnej w szpitalach na całym świecie [73]. W porównaniu do innych substancji posiada również najlepiej udokumentowaną skuteczność w redukcji VAP [74,75,76]. Publikacje donoszące o wysokiej efektywności dekolonizacji jamy ustnej chlorheksydyną w prewencji

szpitalnych zapaleń płuc u pacjentów kardiochirurgicznych wpłynęły na włączenie tej metody do pakietów respiratorowych strategii zapobiegania VAP części towarzystw epidemiologicznych [77,78,79]. Jednakże należy również zwrócić uwagę na fakt, że poważnym ograniczeniem mogącym uzyskać rosnące znaczenie kliniczne jest narastanie oporności na CHX wśród bakterii izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w OIT. W przypadku metycyloopornego *S. aureus* opisywano nabytą oporność na ten antyseptyk, a u *P. aeruginosa* oporność krzyżową na fluorochinolony i aminoglikozydy. Z kolei *A. baumannii* posiada naturalny mechanizm oporności na CHX typu „efflux pomp” [80]. W związku z wątpliwościami dotyczącymi skuteczności CHX w ostatnim czasie pojawiają się publikacje podnoszące konieczność przeprowadzenia wielośrodkowych randomizowanych badań uwzględniających jako wynik końcowy redukcję częstości VAP w korelacji z bardziej obiektywnymi wskaźnikami jak śmiertelność, czas wentylacji mechanicznej, czy czas pobytu w OIT [81,82]. W krajowych zaleceniach NPOA w profilaktyce odrespiratorowego zapalenia płuc rekomendowane jest stosowanie 2% roztworów chlorheksydyny 2 - 4 razy dziennie u pacjentów wentylowanych mechanicznie po zabiegach kardiochirurgicznych. Zastosowanie tej procedury można rozważyć także u pozostałych pacjentów wentylowanych mechanicznie w OIT [54]. W rekomendacjach INICC zalecane jest wprowadzenie kompleksowej higieny jamy ustnej z zastosowaniem CHX 0,12% 2 razy dziennie u wszystkich pacjentów wentylowanych mechanicznie [47]. W ostatniej aktualizacji wytycznych CDC z roku 2014 stosowanie CHX jako środka do dekolonizacji jamy ustnej jest postrzegane jako interwencja, która może zredukować częstość VAP, ale nie ma wystarczających danych, aby określić jej wpływ na czas trwania wentylacji mechanicznej, długość hospitalizacji i śmiertelność [48]. Z kolei twórcy europejskich wytycznych profilaktyki VAP i HAP nie zdecydowali się na wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania CHX w selektywnej dekolonizacji jamy ustnej pacjentów wentylowanych mechanicznie do czasu ukazania się jednoznacznych danych dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania [83].

3.1.2. OKTENIDYNA

Alternatywą dla budzącej rosnące kontrowersje chlorheksydyny może być oktenidyna (OCT) - kationowy środek powierzchniowoczynny należący do klasy bispirydyn znany od przeszło 20 lat i szeroko stosowany w praktyce klinicznej do

dezynfekcji skóry i błon śluzowych oraz w leczeniu i dekontaminacji zainfekowanych ran. Stanowi ona przykład nowoczesnego antyseptyku o silnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i względnie niskiej cytotoksyczności. Mechanizm działania OCT wynika z jej budowy. Dzięki obecności dwóch dodatnio naładowanych ładunków jest silnie adsorbowana do ujemnie naładowanej powierzchni komórki bakteryjnej. Dichlorowodorek oktenidyny wchodzi w reakcje z polisacharydami na powierzchni ściany komórkowej drobnoustrojów powodując utratę jej integralności, uszkadza systemy enzymatyczne i prowadzi w efekcie do rozstroju funkcji komórkowych i do wycieku składników cytoplazmy do otoczenia. Zakłóca ona także działanie mitochondriów. Wstępne rezultaty badań wskazują na silną adhezję oktenidyny do lipidowych składników błon komórkowych (np. kardiolipiny). Ten niespecyficzny sposób działania, oparty na czysto fizycznych interakcjach, stanowi podstawę bardzo szerokiego profilu przeciwdrobnoustrojowego i sprawia, że rozwój oporności na OCT jest mało prawdopodobny [84]. Oktenidyna wykazuje efekt bakteriobójczy w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym bakterii formujących płytkę nazębną (*Actinomyces* i *Streptococcus spp*) oraz *Chlamydia* i *Mycoplasma*. Posiada ona także działanie przeciwgrzybicze (*Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*, *Epidermophyton floccosum*) i w ograniczonym stopniu antywirusowe (*HBV* i *HSV*) oraz nie działa przeciwko wirusom bezotoczkowym [64]. W badaniach *in vitro* stwierdzono większą skuteczność oktenidyny w porównaniu z CHX przeciwko *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* [65,85]. Oktenidyna stosowana również była z powodzeniem w erydykacji MRSA [86,87]. OCT wykazuje działanie w szerokim zakresie pH (od 1,6 do 12,2) [88]. Obecność albuminy, krwi i mucyny nie zmniejsza jej skuteczności, ale wysoki poziom wolnej kardiolipiny lub siarczanu chondroityny może znieść lub zmniejszyć aktywność mikrobicydalną oktenidyny [89]. Cechuje się ona również bardzo niską toksycznością i jest lepiej tolerowana niż CHX [90,91]. Dane wskazują, że wchłanianie ogólnoustrojowe po podaniu OCT na skórę, rany lub doustnie jest znikome. Nie należy zatem spodziewać się toksycznych działań ogólnoustrojowych. Związek ten jest wydalany głównie z kałem. Nie zaobserwowano również jego kumulacji w organizmie. W związku z tym nie przeprowadzono dalszych badań farmakokinetycznych ani badań dotyczących metabolizmu [92]. Dichlorowodorek oktenidyny nie jest genotoksyczny ani rakotwórczy,

nie wpływa negatywnie na nabłonek ludzki i proces gojenia. Jest substancją o małej toksyczności przewlekłej i można ją stosować profilaktycznie i leczniczo [65].

Z uwagi na jej korzystny profil działania i na dużą efektywność w inaktywacji biofilmu oraz powinowactwo do śluzówki jamy ustnej umożliwiające przedłużone miejscowe działanie przeciwdrobnoustrojowe OCT stanowi idealny środek do codziennej pielęgnacji jamy ustnej w oddziałach intensywnej terapii. Oktenidyna posiada dobrze udokumentowaną skuteczność w redukcji płytki nazębnej, kolonizacji jamy ustnej oraz profilaktyce i leczeniu chorób przyzębia zarówno w badaniach *in vitro*, jak i klinicznych [90]. Siła działania OCT w tym zakresie porównywalna jest z CHX, a nawet według niektórych badań może ją przewyższać [63,93]. W randomizowanym badaniu z 2018 roku obejmującym 90 chorych z zapaleniem dziąseł Lorenz i wsp. porównali różne stężenia oktenidyny (0,1%, 0,15%, 0,2%) w preparatach do płukania jamy ustnej w stosunku do placebo. Biorąc pod uwagę skuteczność przeciwbakteryjną, częstotliwość zdarzeń niepożądanych i akceptację użytkownika, stężenie 0,1% zostało uznane za preferowane do zastosowania w praktyce i w przyszłych badaniach klinicznych [94]. W tym właśnie stężeniu OCT dostępna jest w preparatach komercyjnych. Niestety przeprowadzone do tej pory kliniczne badania dotyczyły głównie pacjentów stomatologicznych oraz zastosowania oktenidyny w dekolonizacji skóry oraz odkażaniu i erydykacji zainfekowanych ran. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono publikacji dotyczących stosowania preparatów z oktenidyną w celu dekolonizacji jamy ustnej u pacjentów krytycznie chorych, wentylowanych mechanicznie. Przy wciąż wzrastającej antybiotykooporności patogennych mikroorganizmów konieczność przeprowadzenia randomizowanych, wielośrodkowych badań w tym temacie jest ewidentna.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Zapalenie płuc występujące u pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej stanowi najczęstszą postać kliniczną DA-HAIs w OIT. Wzrastający udział bakterii Gram-ujemnych wielolekoopornych (MDR/XDR) i MRSA w mikrobiologicznej etiologii tych zakażeń stanowi poważny i narastający problem leczenia szpitalnego o zasięgu globalnym.

Zabieg dekolonizacji jamy ustnej jest powszechnie akceptowanym elementem „pakietu prewencyjnego VAP” [54,55]. Dane dostępne z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie chlorheksydyny posiada wpływ na redukcję VAP i zmniejsza kolonizację szczepami MRSA, a także szczepami MDR [74,79,95,96]. Niektóre wyniki badań kwestionują jej skuteczność w niskich stężeniach [76]. Z kolei długotrwałe stosowanie wysokich stężeń CHX skutkuje pojawieniem się miejscowych objawów ubocznych [76]. Dane na temat stosowania oktenidyny u pacjentów wentylowanych mechanicznie są bardzo nieliczne, aczkolwiek wskazujące na możliwą redukcję VAP i erydykację MRSA [86,87]. Dotychczasowe doniesienia dotyczące zależności pomiędzy stosowaniem dekolonizacji chlorheksydyną a jej wpływem na śmiertelność nie są jednoznaczne [97]. Wpływ występowania VAP na farmakoekonomikę szpitala podnoszony był w nielicznych badaniach anglojęzycznych [98,99], a także opublikowanych badaniach z naszego ośrodka [22].

Wobec istniejących kontrowersji oraz konieczności prewencyjnego stosowania zabiegów pielęgnacyjnych w obrębie jamy ustnej u chorych wentylowanych mechanicznie nadal istnieje zasadność prowadzenia badań w zakresie poszukiwania zależności między stosowaniem dekolonizacji środkami odkażającymi a efektem klinicznym w postaci redukcji VAP oraz liczby szczepów MRSA i wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych. Interesującym zagadnieniem wydaje się być także wpływ różnych metod dekolonizacji na czas leczenia w OIT i śmiertelność oraz wymiar farmakoekonomiczny dekolonizacji.

W dysertacji doktorskiej podjęłam się oceny zastosowania u pacjentów wentylowanych mechanicznie przez rurkę intubacyjną lub tracheostomijną w oddziale

intensywnej terapii 3 metod dekolonizacji jamy ustnej: chlorheksydyną 0,2%, oktenidyną 0,1%, chlorheksydyną 2% w 1 i 2 dobie wentylacji, a następnie 0,5% roztworem CHX. Celem badania jest próba odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jaka była częstość występowania VAP i gęstość zapadalności na VAP/1000dni wentylacji w obserwowanym okresie?
2. Czy istnieje zależność między zastosowaniem różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła a częstością występowania VAP?
3. Jakie patogeny odpowiadały za VAP w trzyletnim okresie obserwacji?
4. Czy stosowanie różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła wpływa na jakość flory odpowiedzialnej za zapalenie płuc z uwzględnieniem tzw. „patogenów alarmowych”?
5. Czy istnieje zależność pomiędzy zastosowaniem różnych sposobów dekolonizacji jamy ustnej i gardła a kolonizacją szczepami wielolekoopornymi, w tym MRSA, *A. baumannii* MDR, *Klebsiella spp.* ESBL(+), *P. aeruginosa*?
6. Czy istnieje różnica w czasie leczenia w OIT przy stosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła?
7. Czy istnieje różnica w śmiertelności przy stosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła?
8. Czy niezależnie od stosowanych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła istnieje różnica w długości leczenia w OIT i w całkowitym czasie leczenia szpitalnego u pacjentów z VAP i bez zakażeń szpitalnych?
9. Czy występowanie VAP w 3-letnim okresie obserwacji niezależnie od stosowanych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła ma wpływ na śmiertelność w OIT?
10. Czy występowanie VAP w 3-letnim okresie obserwacji niezależnie od stosowanych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła ma wpływ na farmakoekonomikę szpitala?

MATERIAŁ I METODY

1. MATERIAŁ

Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne przeprowadzono w I Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu (USK). Na wykonanie projektu badawczego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, w dniu 3 stycznia 2019 roku, opinia nr KB – 797/2018. Pisemna zgoda na badanie od chorych nie była wymagana, ponieważ badanie miało charakter obserwacyjny, a zbierane anonimowo dane stanowiły część programu rutynowego i obowiązkowego monitorowania zakażeń szpitalnych. Analizą objęto 1732 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu w okresie od 01 stycznia 2017 roku do 31 grudnia 2019 roku wymagających po instrumentacji dróg oddechowych rurką intubacyjną lub tracheostomijną terapii respiratorem z powodu ostrej, bądź zaostrzenia przewlekłej niewydolności oddechowej przez czas dłuższy niż 48 godzin. W trzech różnych okresach czasowych stosowano odmienne metody dekolonizacji jamy ustnej. W grupie I (n=581) od 01.01.2017 do 31.12.2017, co 8 godzin w trybie codziennym wykonywano rutynową toaletę jamy ustnej i gardła 0,2% chlorheksydyną. U osób z grupy II (n=578) od 01.01.2018 do 31.12.2018, codziennie co 8 godzin przeprowadzano toaletę jamy ustnej i gardła z użyciem 0,1 % oktenidyny jako środka antyseptycznego. W grupie III (n=573) od 01.01.2019 do 31.12.2019, co 8 godzin w trybie codziennym wykonywano toaletę jamy ustnej i gardła chlorheksydyną 2% przez pierwsze 48 godzin wentylacji, a następnie 0,5% roztworem chlorheksydyny.

Stan kliniczny pacjentów oceniany był przy przyjęciu za pomocą skali APACHE II. Charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tabeli 1.

2. METODY

2.1. ZBIERANIE I GROMADZENIE DANYCH DO BADANIA

Baza danych została utworzona z wykorzystaniem historii chorób pacjentów, dokumentacji elektronicznej szpitala i wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK. W badaniu zastosowano także dane gromadzone podczas rejestracji zakażeń szpitalnych w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych. Na podstawie analizy historii chorób i szpitalnej dokumentacji elektronicznej pacjentów zgromadzono informacje dotyczące: płci, wieku, liczby pacjentów chirurgicznych, internistycznych, liczby przypadków sepsy i wstrząsów septycznych, czasu leczenia w OIT, śmiertelności, rodzaju zakażenia stwierdzonego przy przyjęciu do OIT (np. zapalenie otrzewnej, HAP/CAP, neuroinfekcja). Na podstawie zebranych danych o VAP i danych z diagnostyki mikrobiologicznej wykonano również analizę mikrobiologiczną patogenów wywołujących VAP, jak i odpowiedzialnych za kolonizację gardła.

2.2. PROCEDURA PIELĘGNACJI JAMY USTNEJ

Procedurę pielęgnacji jamy ustnej wykonywano trzy razy dziennie o godzinie: 06:00, 14:00 i 22:00 u wszystkich pacjentów hospitalizowanych w OIT wymagających stosowania wentylacji mechanicznej i posiadających sztuczne drogi oddechowe w postaci rurki intubacyjnej lub tracheotomijnej z balonikiem uszczelniającym. Zabieg był wykonywany przez uprzednio przeszkolony w tym zakresie personel pielęgniarski i odnotowywany w dokumentacji chorego. Prawidłowość procedury nadzorowała pielęgniarka oddziałowa. Podczas stosowania procedury rutynowo kontrolowano ciśnienie w baloniku rurki intubacyjnej lub tracheostomijnej utrzymując je na poziomie 20-30 mmH₂O. Toaletę jamy ustnej rozpoczynano od płukania jamy nosowo-gardłowej. Za pomocą strzykawki 20 ml przez nasadzony na nią cewnik do odsysania 12 G podawano do każdego przewodu nosowego po 10 ml 0,9% NaCl. W drugiej kolejności płukano jamę ustną objętością 20-40ml 0,9% NaCl wprowadzając cewnik przez usta na głębokość około 3 cm. Podawano po 5-10 ml roztworu soli fizjologicznej na podniebienie, język oraz błonę śluzową prawego i lewego policzka. Zebrany roztwór z

jamy ustnej oraz tylnej ściany gardła odsysano. Następnie wykonywano dekolonizację jamy ustnej z użyciem 20 ml środka antyseptycznego. Poprzez nasadzony na 20ml strzykawkę cewnik do odsysania 12 G aplikowano po 5 ml na podniebienie, język oraz błonę śluzową prawego i lewego policzka. Zabieg kończył się odessaniem zebranego roztworu z jamy ustnej oraz tylnej ściany gardła.

W grupie I do dekolonizacji używano podczas każdej procedury 20ml 0,2 % roztworu chlorheksydyny. W grupie II 20ml oktenidyny 0,1%. Natomiast w grupie III przez pierwsze 48 godzin stosowano 20 ml 2% roztworu CHX, a w kolejnych dobach 20ml 0,5 % roztworu CHX. Zanieczyszczenia jamy ustnej krwią, wydzielinami lub wydaliniami powstałe w okresie pomiędzy kolejnymi zabiegami usuwano podczas płukania roztworem 0,9% NaCl, nie stosowano po tym żadnych innych płynów antyseptycznych. Personel pielęgniarski na bieżąco gromadził dane dotyczące objawów niepożądanych stwierdzanych podczas stosowania procedury (mechaniczne uszkodzenia, zmiany nadżerkowe, obrzęk błon śluzowych, krwawienie z dziąseł) [100].

2.3. DIAGNOSTYKA VAP I MONITOROWANIE MIKROBIOLOGICZNE Z UWZGLĘDNIENIEM PATOGENÓW ALARMOWYCH

U każdego pacjenta w ramach programu monitorowania zakażeń szpitalnych celem rozpoznania zakażenia lub kolonizacji przy przyjęciu do kliniki, a następnie raz w tygodniu, pobierano materiały do rutynowych badań mikrobiologicznych (wymaz z gardła, wydzielina oskrzelowa, mocz, krew i wymaz z odbytu). Zapalenie płuc rozpoznawano na podstawie objawów: klinicznych, biochemicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych, w oparciu o wytyczne ECDC zaakceptowane przez NPOA [31,101]. Diagnostyka mikrobiologiczna VAP przeprowadzana była w certyfikowanym laboratorium mikrobiologicznym z uwzględnieniem zaleceń metodologii diagnostyki i interpretacji EUCAST (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [102]. Diagnozę VAP stawiano w przypadku: obecności zmian w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej i ropnej wydzieliny stwierdzonej makroskopowo oraz wzrostu markerów stanu zapalnego (leukocytoza, CRP, PCT), a także w przypadku, gdy w aspiracie z drzewa oskrzelowego – pobranym za pomocą cewnika osłoniętego bez użycia bronchoskopu (ang. mini-bronchoalveolar lavage – mini-BAL) lub za pomocą bronchoskopu (ang. bronchoalveolar lavage - BAL) – stwierdzono w posiewie

jakościowo-ilościowym $>10^4$ CFU/mL kolonii bakteryjnych lub grzybów. Wydzielinę z drzewa oskrzelowego poddawano zalecanej diagnostyce mikrobiologicznej na obecność patogenów i określano ich wrażliwość wobec odpowiednich antybiotyków i chemioterapeutyków. Diagnostykę mikrobiologiczną VAP w postaci posiewów jakościowo-ilościowych wydzieliny z drzewa oskrzelowego pobranej metodą protekcyjną mini-BAL wdrażano zawsze z chwilą podejrzenia VAP. Jeżeli pacjent wymagał bronchofiberoskopii w przebiegu leczenia wydzielinę oskrzelową pobierano wykonując BAL i także diagnozowano jakościowo i ilościowo. W przypadku ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego diagnostyka mikrobiologiczna obejmowała także krew. Zapalenie płuc o etiologii *Candidia spp.* rozpoznawano jedynie wtedy, gdy towarzyszyło ono uogólnionemu zakażeniu *Candidia spp.* (tzn. patogen grzybiczy izolowano także z innych miejsc organizmu w tym krwi). W wybranych przypadkach szpitalnego zapalenia płuc wdrażano diagnostykę w kierunku patogenów atypowych jak prątki gruźlicy, chlamydie, mycoplazmy, *Legionella spp.*, *CMV*, *Aspergillus spp.* Materiały do badań diagnostycznych pobierano i przesyłano do Szpitalnego Laboratorium Mikrobiologicznego zgodnie z przyjętymi standardami diagnostyki laboratoryjnej. Badanie lekowrażliwości wyhodowanych szczepów bakterii lub grzybów przeprowadzano zgodnie z zaleceniami EUCAST dotyczącymi diagnostyki mikrobiologicznej z zastosowaniem między innymi metody E-testów lub rozcieńczeń.

„Patogenami alarmowymi” nazwano szczepy bakterii wielolekoopornych Gram-ujemnych (MDR, XDR, PDR) i Gram-dodatnich zgodnie z przyjętymi w piśmiennictwie definicjami [9,28].

2.4. ZASTOSOWANE WSKAŹNIKI EPIDEMIOLOGICZNE

W trakcie monitorowania zakażeń VAP raz w miesiącu wyliczano ze wzorów poniższe wskaźniki epidemiologiczne:

1. wskaźnik wykorzystania urządzeń medycznych (ang. device utilization ratio, DU-R) - w tym wypadku wskaźnik określający odsetek % pacjentów, u których stosowano wentylację mechaniczną (ang. ventilator utilization ratio, VU-R)

VU-R = liczba dni wentylacji mechanicznej/ogólna liczba osobodni x100

2. częstość występowania VAP jako odsetek % pacjentów hospitalizowanych

częstość VAP = liczba pacjentów z VAP / liczba pacjentów hospitalizowanych w określonym przedziale czasowym

3. gęstości zapadalności na VAP (ang. incidence density)

gęstość zapadalności na VAP = liczba pacjentów z VAP / liczba osobodni wentylacji × 1000

W badaniu wyliczono także jednorazowo w każdym roku stosowany w rejestrach ECDC wskaźnik częstości występowania VAP w stosunku do osobodni hospitalizacji.

Wskaźnik częstości występowania VAP = liczba pacjentów z VAP / liczba osobodni hospitalizacji x 1000

2.5. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Do oceny wpływu występowania VAP na ekonomikę szpitala zastosowano uproszczone wyliczenia kosztów publikowane przez INICC [22]. Dodatkowy koszt leczenia w OIT wynikający z wystąpienia jednego zakażenia VAP został obliczony na podstawie wydłużenia średniego czasu leczenia w OIT spowodowanego VAP (dodatkowego czasu leczenia spowodowanego VAP – extra LOS, ang. extra length of stay) i średniego kosztu osobodni hospitalizacji w OIT. Wydłużenie średniego czasu leczenia spowodowane VAP obliczono na podstawie różnicy między średnim czasem leczenia w OIT pacjenta z VAP a średnim czasem leczenia w OIT pacjenta bez zakażenia szpitalnego. Koszt osobodni hospitalizacji w OIT uzyskano z wyliczeń sporządzonych przez administrację USK w 2018r.

Dodatkowy czas leczenia w OIT spowodowany jednym przypadkiem VAP (liczba dni) = średni czas leczenia w OIT pacjenta z VAP – średni czas leczenia w OIT pacjenta bez zakażenia szpitalnego

Dodatkowy koszt leczenia w OIT spowodowany jednym zakażeniem VAP = liczba dodatkowych dni leczenia w OIT spowodowana jednym przypadkiem VAP x koszt osobodni hospitalizacji w OIT

Dodatkowy koszt terapii w OIT pacjentów z VAP w 3-letnim okresie obserwacji

= liczba pacjentów z VAP w 3-letnim okresie obserwacji x dodatkowy koszt leczenia w OIT spowodowany jednym zakażeniem VAP

2.6. METODA STATYSTYCZNA

Poddawane analizie dane zgromadzono i usystematyzowano z wykorzystaniem narzędzi arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2016 PL. Posłużyły one też do wyznaczenia wartości pochodnych (współczynników). Badanie ilościowe przeprowadzono wykorzystując pakiet Statistica 13.3 PL (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system)). Za jego pomocą wyliczono dla zmiennych ilościowych podstawowe statystyki opisowe oraz rozkłady zmiennych jakościowych. Dane przedstawiono jako liczebności i wartości procentowe lub w postaci wartości średnich, odchylenia standardowego, mediany i rozstępów kwartylowych (IQR). Ze względu na odrzucenie na wstępie przez test W Shapiro-Wilka hipotezy o normalności rozkładu badanych zmiennych ilościowych w analizie wykorzystano test nieparametryczny (ANOVA Kruskala-Wallis z testem wielokrotnych porównań). Rozkłady zmiennych jakościowych badano wykorzystując tabele wielodzzielcze (kontyngencji) w połączeniu z testem χ^2 (lub jego odmianami - χ^2 największej wiarygodności, χ^2 z poprawką Yatesa, dokładny test Fishera dobieranymi w zależności od wyliczonych liczebności oczekiwanych). Dla całego badania statystycznego przyjęto dla odrzucenia hipotezy zerowej standardowy poziom $p < 0,05$.

WYNIKI

1. CHARAKTERYSTYKA WSZYSTKICH CHORYCH I GRUP BADANYCH

W badaniu analizie poddano 1732 pacjentów (K 679 / M 1053), odpowiednio w grupie I – 581, grupie II – 578, grupie III – 573. We wszystkich grupach przeważała płeć męska 1053/1732 (60,8%) i pacjenci przyjęci do tutejszego oddziału bezpośrednio po zabiegach chirurgicznych 1017/1732 (58,72%). Średnia wieku była zbliżona we wszystkich grupach i wynosiła ok. 59 lat. Średnia wartość skali APACHE II (19,92±10,14 pkt.) była podobna we wszystkich trzech okresach badania i wynosiła od 19,3 do 20,7 punktów. Przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii 194/1732 (11,2%) chorych w analizowanych okresach prezentowało objawy sepsy (od 10,49% do 12,48%), a od 13,49% do 15,7% pacjentów w wyżej wymienionych okresach miało rozpoznany wstrząs septyczny (253/1732, 14,6%). We wszystkich grupach najczęstszym rodzajem zakażenia rozpoznawanym przy przyjęciu do OIT było zapalenie płuc (pozaszpitalne lub szpitalne) 318/1732 (18,36%). Drugim w kolejności pierwotnym miejscem zakażenia była jama brzuszna 129/1732 (7,45%). W trzyletnim okresie badania średni czas leczenia w OIT wynosił 10,84 dni, a czas leczenia w szpitalu 34,05 dni. Hospitalizacja w OIT zakończyła się zgonem u 520/1732 (30%) chorych, podczas gdy śmiertelność szpitalna wynosiła 41,4% (717/1732). Szczegółową charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela nr 1. Charakterystyka badanych pacjentów. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %, wartości średnie (\pm SD - odchylenie standardowe); medianę, (IQR - rozstęp kwartyłowy).

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	p
Rok	2017	2018	2019	
Ogólna liczba chorych, n	581	578	573	
Płeć (K/M), n (%)	232(39,93) / 349(60,06)	218(37,71) / 360(62,28)	229(39,96) / 344(60,03)	ns
wiek (lata), średnia \pm SD	59,94 \pm 18,63	58,85 \pm 18,57	59,3 \pm 18,42	ns
APACHE II score, średnia \pm SD	19,99 \pm 9,51	19,31 \pm 11,1	20,66 \pm 9,74	ns
Pacjenci chirurgiczni, n (%)	342 (58,86)	340 (58,82)	335 (58,43)	ns
Pacjenci internistyczni, n (%)	239 (41,13)	238 (41,17)	238 (41,53)	ns
Sepsa, n (%)	61(10,49)	72(12,48)	61 (10,64)	ns
Wstrzas septyczny, n (%)	85(14,62)	78(13,49)	90(15,70)	ns
Uraz, n (%)	95(16,35)	103(17,82)	91(15,88)	ns
Rodzaj zakażenia rozpoznanego przed przyjęciem do OIT				
Zapalenie otrzewnej, n (%)	55 (9,46)	35 (6,05)	39 (6,8)	ns
CAP /HAP, n (%)	104 (17,9)	104 (17,99)	110 (19,19)	ns
Neuroinfekcja, n (%)	6 (1,03)	11 (1,9)	6 (1,04)	ns
ZUM, Urosepsa, n (%)	10 (1,72)	11(1,9)	7 (1,22)	ns
CDI, n (%)	11 (1,89)	7 (1,2)	6 (1,04)	ns
Czas leczenia w OIT (liczba dni) średnia/mediana (IQR)	11,18 6 (2-12)	10,05 5 (2-11)	10,29 5 (2-11)	ns
Czas leczenia w szpitalu (liczba dni) średnia/mediana (IQR)	33,96 21 (10-31)	33,13 21 (10-30)	33,9 19 (9-33)	ns
Śmiertelność w OIT, n (%)	181 (32,85)	162 (28,42)	177 (31)	ns
Śmiertelność szpitalna, n (%)	244 (44,28)	224 (39,30)	249 (43,61)	ns

Legenda: CAP – pozaszpitalne zapalenie płuc; HAP – szpitalne zapalenie płuc; ZUM – zakażenie układu moczowego; CDI – zakażenie C. difficile; OIT – oddział intensywnej terapii, ns – statistically non-significant ($p>0,05$).

2. PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI, GĘSTOŚCI ZAPADALNOŚCI NA VAP ORAZ CZASU LECZENIA I ŚMIERTELNOŚCI U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU RÓŻNYCH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.

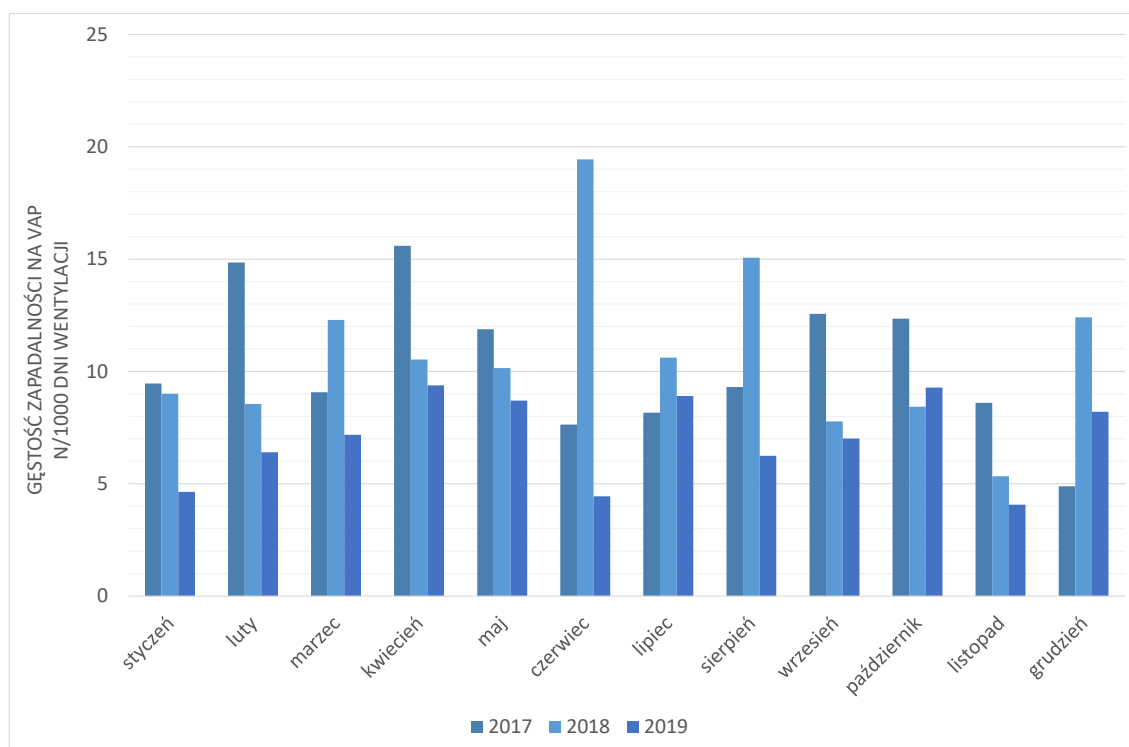
VAP rozpoznano u 52 badanych pacjentów z grupy I, 50 chorych z grupy II i 39 z grupy III podczas odpowiednio 5012, 4660 i 5530 dni wentylacji. Wskaźnik wykorzystania wentylacji mechanicznej w trzech badanych okresach kształtował się na podobnym poziomie wynosząc odpowiednio 79,48%; 79,96%; 80,3%. Najniższą bezwzględną liczbę i częstość VAP stwierdzono w grupie III, jednak częstość VAP w trzech grupach nie różniła się statystycznie. Podobnie najniższą wartość gęstości zapadalności na VAP stwierdzono w grupie III i różniła się ona istotnie statystycznie zarówno w porównaniu do grupy II ($p=0.01$) jak i grupy I ($p=0.02$). Średni czas leczenia pacjentów z VAP w całym okresie obserwacji wynosił 34,72 dni i był najdłuższy w grupie I (38,94 dni), gdy do dekolonizacji jamy ustnej i gardła stosowano niższe stężenia CHX. W grupie II (31,92 dni) i grupie III (32,5 dni) był podobny. Przeciwnie całkowity czas leczenia szpitalnego u pacjentów z VAP był najdłuższy w grupie III. Niemniej jednak w przeprowadzonych analizach czas leczenia w OIT i całkowity czas hospitalizacji chorych z VAP w poszczególnych grupach nie różnił się statystycznie. W całym okresie obserwacji 50/141 (35,46%) chorych z rozpoznanym VAP zmarło w OIT, podczas gdy 19/141 (13,47%) zmarło po wypisaniu do dalszego leczenia w innych oddziałach USK. W przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności zarówno w OIT jak i szpitalnej u chorych z VAP leczonych w poszczególnych latach. Jednak uwagę zwraca znacznie wyższy odsetek zgonów chorych z VAP po wypisie z OIT w grupie III niż w grupie I i II. Szczegółową analizę porównawczą częstości i gęstości zapadalności na tzw. „odrespiratorowe zapalenie płuc” oraz czasu leczenia i śmiertelności u pacjentów z VAP przedstawiono w tabeli nr 2.

Tabela nr 2. Porównanie częstości VAP, gęstości zapadalności na VAP oraz czasu leczenia i śmiertelności u chorych z VAP przy stosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %, wartości średnie ($\pm SD$ - odchylenie standardowe); medianę, (IQR - rozstęp kwartyłowy).

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	p
Rok	2017	2018	2019	
Liczba hospitalizowanych, n	581	578	573	
Liczba osobodni, n	6306	5829	6889	
Liczba wentylacjodni, n	5012	4660	5530	
VAP, n	52	50	39	
Wskaźnik wykorzystania wentylacji mechanicznej, (%)	79,48	79,96	80,3	
Częstość VAP, (%)	8,95	8,65	6,81	p=0,86 *p=0,18 **p=0,24
Gęstość zapadalności na VAP, n/1000 dni wentylacji	10,36 \pm 3,12	10,79 \pm 3,7	7,04 \pm 1,9	p=ns *p=0,02 **p=0,01
Wskaźnik częstości VAP, n/1000 osobodni	8,25	8,58	5,66	
Czas leczenia chorych z VAP w OIT (liczba dni), średnia ; mediana (IQR)	38,94 31 (21-49,5)	31,92 28,5 (18-39)	32,5 28 (12-47)	p=0,63 *p=0,36 **p=ns
Całkowity czas leczenia szpitalnego chorych z VAP (liczba dni), średnia ; mediana (IQR)	57,51 45,5 (26-89,5)	61,42 43,5 (25 - 85)	79,16 66 (31 -108)	p=ns *p=ns **p=ns
Śmiertelność u chorych z VAP w OIT n (%)	18 (34,62)	18 (36)	14 (35,9)	p=0,88 *p=0,9 **p=0,99
Śmiertelność szpitalna u chorych z VAP n (%)	23 (44,23)	22 (44)	24 (61,53)	p=0,98 *p=0,08 **p=0,07

Legenda: VAP -odrespiratorowe zapalenie płuc; OIT – oddział intensywnej terapii; p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 2, *p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 3, **p obliczono dla porównania grupy 2 z grupą 3, ns – statistically non-significant (p>0,05).

Rycina nr 1. Zestawienie gęstości zapadalności na VAP w kolejnych miesiącach 2017, 2018 i 2019 roku. Dane przedstawiono jako liczbę n/1000 dni wentylacji mechanicznej.



3. ASPEKTY FARMAKOEKONOMICZNE ORAZ WPŁYW WYSTĘPOWANIA VAP NA WYNIK LECZENIA W OIT NIEZALEŻNIE OD STOSOWANYCH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA

W trzyletnim okresie obserwacji pacjenci bez zakażenia szpitalnego leczeni byli w OIT średnio przez 7,7 dni, podczas gdy z rozpoznany VAP istotnie statystycznie dłużej – średnio przez 34,72 dni ($p=0,00$). W tym samym okresie śmiertelność w OIT w grupie chorych z VAP wynosiła 35,46% podczas gdy w grupie pacjentów bez zakażeń szpitalnych 31,31% ($p=0,31$). Szacunkowy koszt osobodnia w OIT w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w roku 2018 wynosił 3149zł [22,103]. Wydłużenie czasu hospitalizacji średnio o 27,02 dni spowodowane wystąpieniem VAP przekładało się na wzrost kosztu leczenia o 85 086 złotych na 1 pacjenta. Stosując podobną metodę kalkulacji kosztów, 141 przypadków VAP w obserwowanym 3 letnim okresie

spowodowało wzrost kosztów leczenia w OIT o 11 997 126 złotych i średni wzrost kosztów leczenia o 3 999 042 zł rocznie. Również całkowity czas leczenia szpitalnego pacjentów z rozpoznaniem VAP był istotnie statystycznie dłuższy ($p=0,00$). Natomiast w przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą pacjentów z VAP a grupą chorych bez zakażeń szpitalnych.

Tabela nr 3. Porównanie czasu leczenia i śmiertelności u chorych z VAP i pacjentów bez zakażenia szpitalnego w trzyletnim okresie obserwacji. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %, wartości średnie; medianę, (IQR-rozstęp kwartyłowy).

	Pacjenci z rozpoznaniem VAP	Pacjenci bez zakażeń szpitalnych	p
Liczba chorych, n	141	1466	
Czas leczenia w OIT n, średnia / mediana, (IQR)	34,72 30 (17-45)	7,7 4 (2-10)	0,00
Całkowity czas leczenia szpitalnego n, średnia / mediana, (IQR)	64,68 48 (25-92)	28,53 17 (9-35)	0,00
Śmiertelność w OIT, n (%)	50 (35,46)	459 (31,31)	0,31
Śmiertelność szpitalna, n (%)	69 (48,94)	618 (42,16)	0,1

Legenda: VAP -odrespiratorowe zapalenie płuc; OIT – oddział intensywnej terapii; p obliczono dla porównania grupy pacjentów z rozpoznaniem VAP z grupą pacjentów bez zakażeń szpitalnych.

4. PATOGENY IZOLOWANE Z DRZEWA OSKRZELOWEGO U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU TRZECH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA

W 3-letnim okresie obserwacji u 141 pacjentów z rozpoznaniem VAP z drzewa oskrzelowego wyizolowano 204 patogeny. Szczegółową analizę porównawczą drobnoustrojów wyhodowanych w posiewach wydzieliny z drzewa oskrzelowego w trzech grupach przedstawiono w tabeli nr 4. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem we

wszystkich grupach był *A. baumannii* 80/204 (39,2%), w dalszej kolejności *K. pneumoniae* 32/204 (15,68%) i *P. aeruginosa* 24/204 (11,76%). Odsetek „patogenów alarmowych” w latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 54,28% (38/70), 67,56% (50/74) i 80% (48/60).

Najwyższy odsetek zakażeń *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+) oraz *Candidia spp* stwierdzono w grupie II, gdy do dekolonizacji jamy ustno-gardłowej używano oktenidyny. W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najniższy odsetek VAP wywołanych *P. aeruginosa* i MRSA. Najniższy odsetek zakażeń *A. baumannii* XDR/MDR, *K. pneumoniae* ESBL(+) oraz *Candidia spp.* stwierdzono w grupie I (dekolonizacja jamy ustnej i gardła CHX w stężeniu 0,2%). W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najwyższy odsetek zakażeń *P. aeruginosa* oraz MRSA. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą I a grupą II w liczbie VAP wywołanych przez *A. baumannii* XDR/MDR (46,15% vs 66%, p=0,04). Pozostałe porównawcze analizy statystyczne częstości VAP wywołanych wybranymi patogenami nie wykazały znamiennego wpływu różnych metod dekolonizacji na zwiększenie lub zmniejszenie liczby zakażeń wywołanych poszczególnymi patogenami.

Tabela nr 4. Zestawienie patogenów izolowanych z drzewa oskrzelowego u chorych z VAP w trzech okresach obserwacji. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	p
Rok	2017	2018	2019	
Liczba VAP, n	52	50	39	
Patogeny, n	70	74	60	
Patogeny alarmowe, n (%)	38/70 (54,28)	50/74 (67,56)	48/60 (80)	p=0,11 *p=0,002 **p=0,11
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR/MDR, n (%)	24 (46,15)	33(66)	23 (58,97)	p=0,04 *p=0,23 **p=0,49
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	9 (17,3) w tym 4 (7,69) ESBL(+)	12 (24) w tym 10 (20) ESBL(+)	11 (28,2) w tym 7 (17,94) ESBL(+)	p=0,40 *p=0,21 **p=0,65
MSSA, n (%)	4 (7,69)	7 (14)	0	

MRSA, n (%)	9 (17,3)	6(12)	5 (12,82)	p=0,45 *p=0,56 **p=0,91
<i>Enterobacter spp.</i> , n (%)	2 (3,8)	2 (4) w tym 1 (2) ESBL(+)	1 (2,56) w tym 1 (2,56) ESBL(+)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	11 (21,15)	6(12)	7 (17,94) w tym 7 (17,94) MDR	p=0,22 *p=0,71 **p=0,43
<i>Candida spp.</i> , n (%)	0	5 (10)	1 (2,56)	
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	3 (5,76) w tym 1 (1,92) VRE	1 (2)	3 (7,69) w tym 1(2,56) VRE	
<i>Serratia marcescens</i> , n (%)	2 (3,8)	1 (2)	5 (12,82) w tym 3 (7,69) MDR	
<i>Stenotrofomonas maltophilia</i> , n (%)	3 (5,76)	0	0	
<i>Proteus mirabilis</i> AMPC /penneri, n (%)	2 (3,8)	1(2)	1 w tym 1 (2,56) ESBL(+)	
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	1 (1,92)	0	3 (7,69)	

Legenda: p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 2, *p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 3, **p obliczono dla porównania grupy 2 z grupą 3.

5. PATOGENY ODPOWIADAJĄCE ZA KOLONIZACJĘ GARDŁA U CHORYCH Z VAP PRZY STOSOWANIU TRZECH METOD DEKOLONIZACJI JAMY USTNEJ I GARDŁA.

W 3-letnim okresie obserwacji u 141 pacjentów z rozpoznaniem VAP w wymazach z gardła wyizolowano 313 patogeny. Ogólną i szczegółową analizę porównawczą drobnoustrojów wyhodowanych w posiewach wymazu z gardła w trzech grupach przedstawiono w tabelach nr 5 i nr 6. W roku 2017 (grupa I) wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP dominowały w tym samym stopniu Gram-ujemne pałeczki niefermentujące co Gram-dodatnie ziarniniaki i stanowiły łącznie 64,34% (74/115) wszystkich wyizolowanych patogenów. W grupie II, gdzie stosowano OCT do dekolonizacji jamy ustno-gardłowej i w grupie III, gdzie stosowano wyższe

stężenia CHX w kolonizacji gardła największy i większy niż w grupie I udział miały Gram-ujemne pałeczki niefermentujące (odpowiednio 39,82% i 38,82%). Najczęściej izolowanym drobnoustrojem we wszystkich grupach był *A. baumannii* 88/313 (28,11%), w dalszej kolejności *Enterococcus spp.* 40/313 (12,78%) i *K. pneumoniae* 39/313 (12,5%). Odsetek „patogenów alarmowych” izolowanych z gardła u chorych z VAP w latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 42,6% (49/115), 49,56% (56/113) i 56,5% (48/85).

Tabela nr 5. Zestawienie patogenów odpowiadających za kolonizację gardła u chorych z VAP w trzech okresach obserwacji. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	p
Rok	2017	2018	2019	
Patogeny, n	115	113	85	
Gram-ujemne pałeczki <i>Enterobacteriaceae</i> , n %	32 (27,82)	24 (21,23)	20 (23,52)	p=0,25 *p=0,49 **p=0,70
Gram-ujemne pałeczki niefermentujące, n %	37 (32,17)	45 (39,82)	33 (38,82)	p=0,23 *p=0,33 **p=0,89
Gram-ujemne pałeczki ESBL(+), n %	13 (11,3)	13 (11,5)	8 (9,41)	p=0,96 *p=0,67 **p=0,64
Gram-dodatnie ziarniniaki, n %	37 (32,17)	29 (25,66)	21 (24,70)	p=0,28 *p=0,25 **p=0,88
<i>Candida spp.</i> , n %	9 (7,82)	15 (13,27)	13 (15,29)	p=0,18 *p=0,1 **p=0,69

Legenda: p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 2, *p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 3, **p obliczono dla porównania grupy 2 z grupą 3.

Najwyższy odsetek kolonizacji gardła *A.baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+) stwierdzono w grupie II gdy do dekolonizacji jamy ustnej używano oktenidyny.

W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najniższy odsetek *P. aeruginosa*, MRSA i *Enterococcus spp.* wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP. Najniższy odsetek kolonizacji gardła *A. baumannii* XDR/MDR i *Candidia spp.* stwierdzono w grupie I (dekolonizacja jamy ustnej i nosowej CHX w stężeniu 0,2%). W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najwyższy odsetek MRSA i *Enterococcus spp.* w kolonizacji jamy ustno-gardłowej. Natomiast najniższy odsetek *K. pneumoniae* ESBL(+) wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP stwierdzono w grupie III, gdzie do dekolonizacji jamy ustno-gardłowej używano wyższych stężeń CHX (2% i 0,5%). Jednocześnie w tej grupie stwierdzono najwyższy odsetek kolonizacji gardła *P. aeruginosa* i *Candida spp.* Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą I a grupą II w częstości kolonizacji gardła szczepami *A. baumannii* XDR/MDR (22,6% vs 31,9%, $p=0,023$). Pozostałe porównawcze analizy statystyczne częstości patogenów odpowiadających za kolonizację gardła u chorych z VAP nie wykazały znamiennego wpływu różnych metod dekolonizacji na zwiększenie lub zmniejszenie odsetka kolonizacji jamy nosowo-gardłowej poszczególnymi patogenami.

Tabela nr 6. Szczegółowe zestawienie patogenów odpowiadających za kolonizację gardła u chorych z VAP w trzech okresach obserwacji. Dane przedstawiono jako: wartości liczbowe n, odsetek %.

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	p
Rok	2017	2018	2019	
Liczba VAP, n	52	50	39	
Patogeny, n	115	113	85	
Patogeny alarmowe n (%)	49 (42,6)	56 (49,55)	48 (56,47)	p=0,29 *p=0,05 **p=0,33
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR/MDR, n (%)	26 (22,6)	36 (31,9)	26 (30,6)	p=0,02 *p=0,11 **p=0,59
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	18 (15,6) w tym ESBL(+) 9 (7,8), MDR 1 (0,9)	13 (11,5) w tym ESBL(+) 11 (9,7)	8 (9,4) w tym ESBL(+) 5 (5,9)	p=0,34 *p=0,14 **p=0,54
<i>Klebsiella oxytoga</i> , n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	

MSSA, n (%)	2 (1,7)	4 (3,5)	0	
MRSA, n (%)	7 (6,1)	5 (4,4)	5 (5,9)	p=0,59 *p=0,93 **p=0,68
<i>Enterobacter spp.</i> , n (%)	1 (0,9)	2 (1,8) w tym ESBL(+) 2 (1,8)	2 (2,3) w tym ESBL(+) 2 (2,3)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	9 (7,8)	7 (6,2)	7 (8,2) w tym MDR 5 (5,9)	p=0,65 *p=0,94 **p=0,61
<i>Candida spp.</i> , n (%)	9 (7,8)	15 (13,3)	13 (15,3)	p=0,13 *p=0,79 **p=0,74
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	17 (14,8) w tym VRE 2 (1,7)	11 (9,7) w tym VRE 2 (1,8)	12 (14,2) w tym VRE 1 (1,2), GRE 1 (1,2)	p=0,23 *p=0,85 **p=0,35
<i>Serratia marcescens</i> , n (%)	2 (1,7)	1 (0,9)	4 (4,7) w tym MDR 2 (2,3)	
<i>Stenotrofomonas maltophilia</i> , n (%)	2 (1,7)	1 (0,9)	0	
<i>Proteus mirabilis AMPC /penneri</i> , n (%)	2 (1,7)	2 (1,8)	2 (2,3) w tym ESBL(+) 1(1,2)	
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	7 (6,1) w tym ESBL(+) 4 (3,5)	4 (3,5)	1 (1,2)	
<i>Streptococcus oralis</i> , n (%)	6 (5,2)	5 (4,4)	3 (3,5)	
<i>Staphylococcus koagulazo- ujemny</i> , n (%)	5 (4,3)	4 (3,5)	1 (1,2)	
<i>Morganella</i> , n (%)	1 (0,9)	0	0	
<i>Citrobacter freundii</i> , n (%)	0	1 (0,9)	0	

Legenda : p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 2, *p obliczono dla porównania grupy 1 z grupą 3, **p obliczono dla porównania grupy 2 z grupą 3.

OMÓWIENIE

Dane z piśmiennictwa wskazują, że RTIs (ang. respiratory tract infections) i VAP stanowią najczęstszą postać kliniczną szpitalnych zakażeń rejestrowanych w oddziałach intensywnej terapii [14,103,104,105]. Przy wartościach wskaźnika wykorzystania wentylacji mechanicznej powyżej 60% częstość VAP wzrasta [19]. Pierwszym parametrem analizowanym w moim badaniu była ocena częstości i gęstości zapadalności na VAP w całym okresie obserwacji (gdy stosowano różne metody dekolonizacji jamy ustnej i gardła w prewencji VAP). Częstość VAP w całym trzyletnim okresie badania wynosiła 8,14% (141/1732), a gęstość zapadalności na VAP 9,27 na 1000 dni wentylacji, podczas gdy wskaźnik wykorzystania wentylacji mechanicznej w kolejnych latach obserwacji pozostawał wysoki i utrzymywał się na podobnym poziomie od 79,48% do 80,3%. Wykazałam, że wartość ta w naszym ośrodku akademickim nie była wysoka i korelowała z średnią wartością gęstości zapadalności na VAP wykazaną w raporcie ECDC z roku 2017 (9,5 na 1000 dni wentylacji mechanicznej) [13]. Jednakże była znacząco mniejsza od gęstości zapadalności na odrespiratorowe zapalenie płuc podawanej dla Polski w raporcie ECDC z roku 2016 (17,8/1000 dni wentylacji) [19]. Według polskich badań przeprowadzonych w szpitalach o niższym stopniu referencyjności obejmujących różne okresy czasowe na przestrzeni lat 2005 - 2014 częstość występowania VAP w naszym kraju szacowana była na poziomie od 10,5 do 16,7 na 1000 dni wentylacji mechanicznej [21,106]. Z kolei w retrospektywnej analizie danych zebranych w programie monitorowania zakażeń szpitalnych opartym na rekomendacjach ECDC HAI-Net prowadzonym w 7 szpitalach w południowej Polsce w latach 2013 – 2015 częstość VAP na 1000 dni wentylacji mechanicznej wynosiła 12,3 i była wyższa niż w moim badaniu [107]. W badanym trzyletnim okresie obserwacji częstość występowania VAP była o 3,36/1000 dni wentylacji mniejsza niż stwierdzona w naszym ośrodku klinicznym w latach 2015 -2017, a także mniejsza o 4,83/1000 niż w krajach rozwijających się, ale aż o 8,37/1000 dni wentylacji większa niż w raporcie amerykańskim CDC/NHSH z 2012 roku [14,15,22]. Tak znacząca różnica między moimi wynikami, danymi z Europy i krajów rozwijających się a danymi z USA może wynikać z różnic dotyczących zasad rozpoznawania i diagnostyki VAP oraz zastosowania nieco innych pojęć epidemiologicznych. Niemniej istotnymi elementami wynikającymi z

wyższych nakładów finansowych na ochronę zdrowia w USA mogą być także ilość personelu w OIT i dostępność środków prewencyjnych przyczyniające się do skuteczniejszej realizacji działań prewencyjnych.

Kompleksowa toaleta jamy ustnej jest nieodzownym elementem pielęgnacji chorego w oddziale intensywnej terapii mającym niewątpliwy wpływ na redukcję częstości VAP u pacjentów wentylowanych mechanicznie [58,59,60,61]. Ma na celu nie tylko poprawę komfortu pacjenta i zapobieganie chorobom przyzębia, ale także zmniejszenie ryzyka zakażeń szpitalnych. Stanowi także składową pakietów prewencyjnych VAP („VAP bundles”). W dostępnym piśmiennictwie przeważają prace oceniające wpływ kompleksowej higieny jamy ustnej zgodnie z odpowiednim protokołem na częstość VAP. Publikacje, które weryfikują skuteczność pojedynczych działań, dotyczą głównie szczotkowania zębów oraz stosowania roztworów chlorheksydyny (CHX) [54].

Kolejnym problemem analizowanym w pracy była ocena wpływu dekolonizacji jamy ustnej i gardła z użyciem różnych stężeń chlorheksydyny na występowanie VAP. Wyniki badania będącego przedmiotem niniejszej dysertacji wskazują na większą skuteczność wyższych stężeń chlorheksydyny w prewencji odrespiratorowego zapalenia płuc. Gęstość zapadalności na VAP była najniższa w grupie III, gdzie do dekolonizacji jamy ustnej używano wyższych stężeń CHX (2% / 0,5%) i różniła się ona istotnie statystycznie zarówno w porównaniu do grupy II, gdzie do dekolonizacji stosowano OCT, jak i grupy I, w której stosowano 0,2% roztwór chlorheksydyny (7,04 vs 10,79, $p=0,01$; 7,04 vs 10,36, $p=0,02$). Najniższą bezwzględną liczbę i częstość VAP również stwierdzono w grupie III (39, 6,81%), jednak częstość VAP w trzech grupach nie różniła się statystycznie.

Skuteczność miejscowo podawanej chlorheksydyny do jamy ustnej w prewencji VAP była poddana wielu randomizowanym, kontrolowanym badaniom i kilkunastu meta-analizom. Jednakże wyniki tych badań nie są jednoznaczne, a trudności interpretacyjne jakie napotykać autorzy przeglądów systematycznych i meta-analiz wynikają z dużej heterogeniczności dostępnych badań [96,82]. W analizowanych pracach CHX stosowana była w zakresie stężeń od 0,12% do 2% w postaci roztworu lub żelu, w objętości od 2ml do 20ml aplikowanej jako sprej, płukanka lub przy pomocy piankowych tamponów. Toaletę jamy ustnej z użyciem CHX przeprowadzano od 1 do 4 razy dziennie. Interwencję w grupie kontrolnej stanowiła standardowa procedura danego oddziału, użycie innego środka antyseptycznego lub placebo [82]. Populacja pacjentów badanych

również była niejednorodna. Poszczególne badania prowadzone były w oddziałach intensywnej terapii o zróżnicowanym profilu – chirurgicznym, internistycznym, mieszanym, a kryteria rozpoznania VAP były niejednolite. Meta-analizy przeprowadzone do roku 2013 wskazują na wysoką skuteczność CHX w redukcji VAP, wynoszącą od 10 do 30% [108,109,110]. W meta-analizie Hoshijima i wsp. z 2013 roku, obejmującej 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, wykazano skuteczność dekolonizacji jamy ustnej i gardła chlorheksydyną w redukcji częstości VAP zarówno u pacjentów kardiochirurgicznych, jak i niechirurgicznych, bez wpływu na śmiertelność (RR: 0,59; 95% CI: 0,47-0,73; $p < 0,001$) [111]. Z drugiej strony Klompas i wsp. w meta-analizie z 2014 roku, w której zebrano wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych, ocenili, że po zawężeniu meta-analizy do randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań rutynowa dekolonizacja jamy ustnej CHX może zapobiegać infekcjom dolnych dróg oddechowych u pacjentów chirurgicznych, lecz może mieć ograniczoną skuteczność w przypadku pozostałych grup chorych (RR: 0,56; 95% CI: 0,41-0,77 vs RR: 0,88; 95% CI: 0,66–1,16) [73]. Także w kilku innych pracach po dokonaniu podziału pacjentów na podgrupy, tylko w przypadku pacjentów kardiochirurgicznych stwierdzono istotną statystycznie redukcję częstości VAP po zastosowaniu CHX [82,112,113,114]. Opublikowana w roku 2022 meta-analiza Dai i wsp. obejmująca 13 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z lat 2005 – 2019 potwierdziła istotną statystycznie skuteczność dekolonizacji jamy ustnej i gardła chlorheksydyną w redukcji częstości VAP (RR: 0,61; 95% CI: 0,46-0,82; $p = 0,04$) [115]. Wszystkie poddane tej meta-analizie badania kliniczne prowadzone były w oddziałach intensywnej terapii o zróżnicowanym profilu (bez udziału pacjentów kardiochirurgicznych), w grupie interwencyjnej podczas toalety jamy ustnej stosowano CHX, natomiast w grupie kontrolnej placebo lub roztwór soli fizjologicznej.

Pomiędzy autorami publikacji nie ma również zgodności w kwestii optymalnego, skutecznego stężenia CHX. Według Hoshijima i wsp. z uwagi na fakt, że w większości zebranych badań używano roztworów CHX o stosunkowo niskim stężeniu (0,12–0,2%) zastosowanie wyższych stężeń nie przyniesie większych korzyści [111]. Do podobnych wniosków doszli Dai i wsp. – zarówno niższe (0,02%, 0,12%, 0,2%) jak i wyższe (2%) stężenia chlorheksydyny mają znamienne statystycznie wpływ na zmniejszenie zapadalności na odrespiratorowe zapalenie płuc (RR: 0,70; 95% CI: 0,51-0,96; $p = 0,03$; RR: 0,41; 95% CI: 0,27-0,62) [115]. Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo zastosowania

klinicznego autorzy zalecili stosowanie roztworów CHX o niższym stężeniu [115]. Z drugiej strony większość zarówno randomizowanych badań, jak i meta-analiz dowodzi większej skuteczności wyższych – 2% stężeń CHX [74,75,76,112,113,114]. Jednak przy użyciu 2% roztworów CHX odnotowywano większą ilość działań niepożądanych takich jak podrażnienie, uszkodzenie i owrzodzenie śluzówki jamy ustnej oraz brunatne przebarwienia zębów. W randomizowanym międzynarodowym projekcie badawczym R-GNOSIS dotyczącym strategii zapobiegania oporności Gram-ujemnych mikroorganizmów, w tym sposobów dekolonizacji jamy ustnej potwierdzono duży odsetek (9,8%) zdarzeń niepożądanych w przypadku 2% roztworu CHX stosowanego 4 razy dziennie. Zmiany błony śluzowej jamy ustnej pojawiły się średnio w 8 dniu interwencji i ustąpiły u wszystkich pacjentów po zaprzestaniu stosowania 2% roztworu. W badaniu zalecono stosowanie roztworu 1%, który okazał się być bezpieczny [116]. W kontrolowanym badaniu z randomizacją oceniającym wpływ dwóch różnych stężeń CHX - 0,2% i 2% na kolonizację jamy ustnej i gardła oraz częstość VAP Zand i wsp. wykazali istotne statystycznie zmniejszenie częstości VAP (22,8% vs 5,3%, $p=0,007$) i kolonizacji gardła patogennymi drobnoustrojami ($p=0,007$) w grupie chorych poddanych pielęgnacji jamy ustnej z użyciem 2% roztworu chlorheksydydy. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między grupami pod względem działań niepożądanych ($p=0,361$) [76]. Badanie przeprowadzono na 114 wentylowanych mechanicznie pacjentach oddziałów intensywnej terapii o różnych profilach (głównie urazowych, chirurgicznych i neurochirurgicznych) dwóch szpitali uniwersyteckich w Iranie. Toaletę jamy ustnej stosowano 2 razy dziennie, a rozpoznanie VAP stawiano na podstawie objawów klinicznych i skali CIPS. Wykonywano również posiew aspiratu tchawiczoposkrzelowego metodą półilościową. Podobne wyniki uzyskali Tantipong i wsp. w swojej pracy. Ogółem 207 badanych pacjentów wentylowanych mechanicznie przydzielono losowo albo do grupy interwencyjnej, gdzie toaletę jamy ustnej przeprowadzano 4 razy dziennie z użyciem 2 % roztworu CHX albo do grupy kontrolnej, w której stosowano ten sam protokół higieny jamy ustnej, ale z użyciem soli fizjologicznej. Gęstość zapadalności na VAP w grupie z chlorheksydydą wynosiła 7 na 1000 dni wentylacji mechanicznej, a w grupie placebo 21 na 1000 dni wentylacji ($p=0,04$). Podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej zaobserwowano u 10 (9,8%) badanych w grupie interwencyjnej i tylko u 1 (0,9%) pacjenta w grupie kontrolnej ($p=0,001$) [75].

Trzecim parametrem analizowanym w pracy było występowanie objawów niepożądanych po zastosowaniu CHX i OCT. W trakcie mojego badania personel pielęgniarski nie zarejestrował objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem roztworów CHX w postaci zaczerwienienia, zmian nadżerkowych czerwieni warg lub błony śluzowej dziąseł i jamy ustnej. Również nie zgłoszono częstszego występowania przebarwień szkliwa zębów. W świetle wyników badania R-GNOSIS może być to związane z krótszym, tylko dwudniowym okresem stosowania 2% roztworu CHX [116]. W kolejnych dniach stosowano 0,5% roztwór. Nadmienić należy, że w badaniach, gdzie wykazano wyższy odsetek działań niepożądanych stosowano dekolonizację jamy ustnej chlorheksydyną 4 razy dziennie, czyli częściej niż w niniejszym badaniu (trzy razy dziennie). Ponadto w pracy Tantipong i wsp. zauważono związek pomiędzy wystąpieniem podrażnień a intensywnym mechanicznym oczyszczaniem jamy ustnej podczas toalety z użyciem CHX. Po poinstruowaniu personelu o konieczności delikatniejszego postępowania podczas pielęgnacji jamy ustnej ilość zgłaszanych działań niepożądanych zmniejszyła się [75].

Czwartym parametrem mojej analizy był wpływ dekolonizacji jamy ustno-gardłowej roztworem oktenidyny na częstość i gęstość zapadalności na VAP. Wyniki mojego badania wskazują na podobną skuteczność oktenidyny do szeroko stosowanego 0,2% roztworu CHX w redukcji VAP, gdyż współczynnik gęstości VAP przy dekolonizacji jamy ustnej i gardła roztworem oktenidyny nie różnił się znacząco od gęstości zapadalności na VAP, gdy do dekolonizacji jamy ustnej i gardła stosowano roztwór 0,2% chlorheksydyny (10,79/1000dni wentylacji vs 10,36/1000 dni wentylacji, $p=ns$). W dostępnej literaturze nie znaleziono badań oceniających wpływ dekolonizacji jamy ustnej i gardła oktenidyną na częstość występowania VAP.

Piątym zagadnieniem będącym celem niniejszej dysertacji jest analiza mikrobiologiczna flory odpowiedzialnej za kolonizację gardła i izolowanej z drzewa oskrzelowego u chorych z VAP przy stosowaniu trzech różnych metod dekolonizacji jamy ustnej. W 3-letnim okresie obserwacji u pacjentów z rozpoznaniem VAP z drzewa oskrzelowego najczęściej izolowany był *A. baumannii* MDR/XDR 39,2%, w dalszej kolejności *K. pneumoniae* 15,68% i *P. aeruginosa* 11,76%. Wynik nie odbiega znacząco od danych ogólnopolskich przedstawionych w raporcie ECDC z 2016 roku, w którym najczęstszymi patogenami zapalenia płuc w Polsce były właśnie szczepy: *A. baumannii* 35,7%, *Klebsiella spp.* 30,2%, *P. aeruginosa* 15,9% oraz wyników badania

przeprowadzonego w moim ośrodku w latach 2015-2017 (*A. baumannii* 53%, *Klebsiella spp.* 19%, *P. aeruginosa* 13%) [19,22]. Odmienne wyniki zostały zaprezentowane w raporcie NPOA z programu czynnego monitorowania zakażeń w oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii w 2018 roku w Polsce. Program czynnego monitorowania został stworzony w oparciu o metodykę i kryteria opracowane przez ECDC. Dane uzyskano z 11 ośrodków o różnej referencyjności z północnej części kraju. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi odpowiedzialnymi za zapalenie płuc w OIT były *P. aeruginosa* 25,5%, *K. pneumoniae* 22,8% i *A. baumannii* 13,0% [117]. Autorzy rejestru jako możliwe przyczyny różnic w mikrobiologicznej etiologii VAP podają geograficzne rozmieszczenie oddziałów intensywnej terapii (północ vs południe) oraz fakt, że pałeczki z rodzaju *Acinetobacter spp.* częściej wywołują zakażenia w oddziałach o starej infrastrukturze. Natomiast w Europie w 2017 roku zgodnie z kolejnym rejestrem ECDC wśród czynników etiologicznych szpitalnych zapaleń płuc rejestrowanych w oddziałach intensywnej terapii dominowały szczepy *P. aeruginosa* 19,9%, *S. aureus* 18,5%, *Klebsiella spp.* 15,2% [13]. Powyższe raporty ECDC zwracają również uwagę na wysoki i sukcesywnie rosnący odsetek udziału szczepów wielolekoopornych w etiologii VAP i HAIs w Europie południowej i południowowschodniej, w tym także Polsce. Należy nadmienić, że w tych rejonach *A. baumannii* jest obecnie jednym z najczęściej izolowanych szczepów bakteryjnych u pacjentów OIT, który z powodu swojej wielolekooporności jest przyczyną ogromnych problemów terapeutycznych [118]. W niniejszym badaniu zarówno odsetek „patogenów alarmowych” izolowanych z drzewa oskrzelowego jak i w wymazach z gardła u pacjentów z rozpoznaniem VAP w kolejnych latach badania wzrastał. W ostatnim roku obserwacji „patogeny alarmowe” były odpowiedzialne aż za 80% przypadków VAP. *A. baumannii* MDR/XDR był nie tylko najczęstszym czynnikiem etiologicznym VAP, ale również najczęściej izolowanym drobnoustrojem w wymazach z gardła chorych na VAP we wszystkich badanych grupach 28,11%. W dalszej kolejności za kolonizację gardła odpowiedzialne były szczepy *Enterococcus spp.* 12,78% i *K. pneumoniae* 12,5%. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami wykazano tylko w przypadku częstości kolonizacji gardła i liczby VAP wywołanych *A. baumannii* MDR/XDR, co może być związane z stosunkowo dużą liczebnością izolatów tego szczepu w porównaniu do pozostałych patogenów w całym okresie badania. Przy zastosowaniu CHX 0,2% odsetek kolonizacji gardła i VAP o etiologii *A. baumannii* MDR/XDR był znamienne statystycznie niższy niż podczas

stosowania OCT do dekolonizacji jamy ustnej. Jednocześnie u chorych z VAP, u których do toalety jamy ustnej stosowano 0,2% roztwór CHX odnotowano najniższy odsetek zakażeń nie tylko *A. baumannii* MDR/XDR, ale też *K. pneumoniae* ESBL(+). Odwrotną zależność zaobserwowano dla zakażeń *P. aeruginosa* i MRSA - patogeny te były najczęściej odpowiedzialne za VAP w grupie I (CHX 0,2%), a najrzadziej w grupie II (OCT). Również szczepy *Enterococcus spp.* były izolowane z drzewa oskrzelowego najrzadziej u pacjentów z VAP przy stosowaniu roztworu oktenidyny. W kolonizacji gardła procentowy udział bakterii Gram-ujemnych w całym okresie badania utrzymywał się na wysokim poziomie (od 60% do 62,35%) i wzrastał sukcesywnie w kolejnych latach obserwacji. Odwrotną tendencję zaobserwowano w przypadku bakterii Gram-dodatnich – najniższy odsetek kolonizacji tymi drobnoustrojami stwierdzono w ostatnim okresie badania. Zastosowanie wyższych stężeń chlorheksydyny w dekolonizacji jamy ustnej i gardła okazało się skuteczniejsze w redukcji częstości kolonizacji gardła bakteriami Gram-dodatnimi, natomiast nie zwiększyło skuteczności tego środka antyseptycznego wobec patogenów Gram-ujemnych zwłaszcza pałeczek niefermentujących. Wykazane różnice nie były istotne statystycznie. Nieco odmienne wyniki zostały zaprezentowane we wspomnianej wcześniej pracy Zand i wsp., gdzie 2% CHX była skuteczniejsza od roztworu 0,2% zarówno w erydykacji bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych ($p=0,007$). Aczkolwiek tak jak w niniejszym badaniu była ona mniej efektywna w stosunku do *A. baumannii* [76]. W pracy Tantipong i wsp. kolonizacja gardła patogenami Gram-ujemnymi również uległa zmniejszeniu po zastosowaniu toalety jamy ustnej z użyciem CHX 2%. Nie oceniano jednak jej wpływu na kolonizację bakteriami Gram-dodatnimi, ponieważ głównym czynnikiem etiologicznym VAP były Gram-ujemne drobnoustroje [75]. W badaniu będącym przedmiotem niniejszej dysertacji oktenidyna okazała się być najskuteczniejsza w zmniejszeniu kolonizacji gardła przez szczepy MRSA i *P. aeruginosa* oraz w redukcji częstości VAP wywołanych tymi patogenami. Wynik koreluje z wnioskami badań klinicznych dowodzących wysokiej efektywności OCT w erydykacji MRSA oraz badań *in vitro* wskazujących na większą w porównaniu do CHX skuteczność oktenidyny przeciwko *S. aureus* i *P. aeruginosa* [65,85,86,87].

Kolejnym zagadnieniem poddanym analizie w moim badaniu był wpływ występowania VAP na śmiertelność, czas leczenia w OIT i szpitalu oraz dodatkowy koszt terapii wynikający z wydłużenia czasu hospitalizacji. Zapalenie płuc związane z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną jest najczęstszym

zakażeniem szpitalnym rejestrowanym w oddziałach intensywnej terapii obarczonym około 30% śmiertelnością. Wystąpienie VAP wydłuża czas hospitalizacji średnio o 10 - 21 dni i jest związane ze wzrostem kosztów hospitalizacji [1,4,22]. W prezentowanym badaniu w całym okresie obserwacji chorzy z rozpoznaniem VAP leczeni byli w OIT istotnie statystycznie dłużej niż pacjenci bez rozpoznanego zakażenia szpitalnego (34,72 dni vs 7,7 dni, $p=0,00$). Całkowity czas leczenia szpitalnego tych pacjentów również był istotnie statystycznie dłuższy ($p=0,00$). Ponadto w tej grupie chorych koszty leczenia i śmiertelność były wyższe. Rezultaty mojego badania w tym zakresie są zgodne z wynikami dwóch wcześniejszych badań z mojego ośrodka. W obu badaniach obejmujących lata 2015 – 2017 oraz 2018 wykazano, że czas leczenia w OIT chorych z VAP był dłuższy niż pacjentów bez zakażeń szpitalnych (27 dni vs. 6 dni / 27,4 dni vs 9,6 dni). Wykazano ponadto, że dodatkowy koszt terapii spowodowany VAP wynosi 14 049 euro / 13 029 euro na jedno zakażenie odpowiednio w pierwszym i drugim badaniu [22,103]. W mojej pracy zarówno czas leczenia w OIT jak i wzrost kosztów terapii był wyższy, co wynikać może z cięższego stanu chorych leczonych w OIT w okresie objętym badaniem.

W badaniu INNIC wystąpienie VAE powodowało wydłużenie czasu leczenia średnio o 13,5 dnia i zwiększało wskaźnik śmiertelności ponad dwukrotnie [17]. W niniejszej pracy śmiertelność w OIT w grupie chorych z VAP wynosiła 35,46%, a w grupie pacjentów bez zakażeń szpitalnych 31,31%, podczas gdy we wcześniejszych badaniach z naszego ośrodka wynosiła 38% vs. 26,4% [103]. W przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno w śmiertelności szpitalnej jak i śmiertelności w OIT pomiędzy grupami chorych z VAP i bez DA-HAIs. Rezultaty mojego badania, w przeciwieństwie do wcześniejszego badania z mojego ośrodka, wykazały zmniejszenie się różnicy w śmiertelności pomiędzy chorymi z VAP a pacjentami bez HAIs (4,15% vs 11,55%), co wynikać może z cięższego stanu chorych i z większej śmiertelności u chorych bez HAIs w moim badaniu [103]. W amerykańskim wieloośrodkowym badaniu stwierdzono, że VAP powoduje znamienne statystycznie wydłużenie czasu leczenia w OIT o 9 dni, a leczenia szpitalnego o 13 dni. Wzrost kosztu leczenia przypadającego na jednego chorego z rozpoznaniem VAP oszacowano na \$ 40,000 USD [99]. Natomiast w Kanadzie VAP jest odpowiedzialny za około 230 zgonów rocznie, a koszt leczenia VAP dla systemu opieki zdrowotnej szacuje się na \$ 46 milionów USD rocznie i około \$ 11 500 USD na jedno zakażenie [119]. W niniejszej pracy wydłużenie czasu hospitalizacji

średnio o 27,02 dni spowodowane wystąpieniem VAP przekładało się na wzrost kosztu leczenia w OIT o 85 086 złotych na jednego pacjenta, co stanowi w odniesieniu do cytowanych wcześniej badań ok 19 787 USD /18 103 euro.

Następnym zagadnieniem poddanym analizie w mojej dysertacji był wpływ różnych metod dekolonizacji na czas leczenia w OIT i w szpitalu oraz ich wymiar farmakoekonomiczny. Mimo, że w grupie chorych, u których stosowano wyższe stężenia roztworu chlorheksydyny stwierdzono istotnie statystycznie niższą gęstość zapadalności na VAP, niż w pozostałych grupach, to przeprowadzone porównawcze analizy statystyczne nie wykazały znamiennego wpływu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła na długość pobytu w OIT i szpitalu. Niemniej jednak w grupie chorych o najniższej częstości VAP na 1000 dni wentylacji czas leczenia w OIT był średnio o 6,5 dnia krótszy niż w grupie chorych, gdzie do pielęgnacji jamy ustnej używano 0,2% roztworu CHX i jednocześnie bardzo zbliżony do czasu leczenia chorych, u których stosowano oktenidynę. Natomiast całkowity czas leczenia szpitalnego był w tej grupie najdłuższy. Z kolei najkrócej w szpitalu leczeni byli chorzy, u których stosowano CHX 0,2%. W związku z powyższym nie można jednoznacznie określić wpływu poszczególnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła na farmakoekonomikę całego szpitala. W przypadku kosztów leczenia w OIT, z uwagi na najniższą częstość VAP i krótszy czas leczenia w OIT, można wnioskować, że będą one najniższe przy zastosowaniu 2% i 0,5% roztworu CHX.

Ostatnim zagadnieniem poddanym analizie w mojej dysertacji był wpływ różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła na śmiertelność. W prezentowanej pracy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności zarówno w OIT jak i szpitalnej u chorych z VAP przy stosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej. Jednak uwagę zwraca znacznie wyższy odsetek zgonów w ostatnim roku obserwacji w grupie pacjentów, u których stosowano wyższe stężenia chlorheksydyny, co może być związane z najdłuższym czasem hospitalizacji i największym odsetkiem patogenów wielolekoopornych w tej grupie. W związku z wątpliwościami dotyczącymi skuteczności CHX w prewencji VAP w ostatnim czasie pojawiają się publikacje podnoszące konieczność przeprowadzenia wieloośrodkowych randomizowanych badań uwzględniających jako wynik końcowy redukcję częstości VAP w korelacji z bardziej obiektywnymi wskaźnikami jak śmiertelność, czas wentylacji mechanicznej, czy czas

pobytu w OIT [81,82]. W większości do tej pory opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, meta-analiz i przeglądów systematycznych nie udało się wykazać statystycznie znamiennej wpływu kompleksowej toalety jamy ustnej z zastosowaniem chlorheksydydy na śmiertelność, skrócenie czasu wentylacji mechanicznej i czasu leczenia w OIT oraz czasu hospitalizacji [74,75,109,110,112,115,120]. Jednak dotychczasowe doniesienia dotyczące zależności pomiędzy stosowaniem dekolonizacji chlorheksydydą a jej wpływem na śmiertelność nie są jednoznaczne [97]. Według Klompas i wsp. pielęgnacja jamy ustnej CHX nie ma widocznego wpływu na średni czas trwania wentylacji mechanicznej i długość pobytu w OIT. Ponadto w grupie pacjentów kardiochirurgicznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności w porównaniu do grupy kontrolnej (RR: 0,88; 95% CI: 0,25-2,14). Natomiast w grupie interwencyjnej populacji pacjentów niechirurgicznych zaobserwowano nieistotny statystycznie wzrost śmiertelności (RR: 1,13; 95% CI: 0,99-1,29) [73]. Podobny wynik uzyskali Hua i wsp. w przeglądzie bazy danych Cochrane opublikowanym w 2017 roku, obejmującym 38 randomizowanych badań dotyczących kompleksowej toalety jamy ustnej. Zastosowanie schematu pielęgnacji jamy ustnej opartego na miejscowej aplikacji CHX pozostało bez wpływu na czas trwania wentylacji mechanicznej i długość pobytu w OIT, ale w przeciwieństwie do badania Klompas i wsp. zastosowanie chlorheksydydy nie miało również wpływu na śmiertelność (RR: 1,09; 95% CI: 0,96-1,23; p=0,18) [121]. Dostępne są także pojedyncze badania i meta-analizy łączące stosowanie CHX w pielęgnacji jamy ustnej z możliwym zwiększeniem ryzyka śmiertelności i częstości występowania VAE. Zależność tą odnotowano w meta-analizie Price i wsp. porównującej wpływ selektywnej dekontaminacji jamy ustno-gardłowej i przewodu pokarmowego z miejscowym zastosowaniem CHX na śmiertelność w OIT oraz w obserwacyjnym kohortowym badaniu dotyczącym wpływu toalety jamy ustnej z użyciem CHX na ogólną śmiertelność szpitalną [97,122]. Jednakże w drugiej z wspomnianych prac korelacja pomiędzy stosowaniem CHX a wyższym wskaźnikiem śmiertelności widoczna była w analizie dotyczącej ogółu pacjentów szpitala, natomiast w przypadku pacjentów wentylowanych mechanicznie nie wykazano takiej zależności. W 2020 roku Parreco i wsp. opublikowali wyniki wielośrodkowego, retrospektywnego badania oceniającego wpływ dekolonizacji jamy ustnej CHX u pacjentów oddziałów intensywnej terapii na śmiertelność oraz częstość przypadków zapalenia płuc i sepsy. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane 64 904 pacjentów OIT z 186 amerykańskich szpitali zebrane w

elektronicznej bazie danych platformy badawczej eICU-CRD 2.0 (ang. the eICU Collaborative Research Database). Zastosowanie roztworu chlorheksydy w pielęgnacji jamy ustnej u pacjentów OIT wiązało się z zwiększonym ryzykiem zgonu (OR 1,25; 95% CI: 1,16–1,34) i sepsy (OR: 1,37; 95% CI: 1,19–1,59) bez zmniejszenia ryzyka rozwoju zapalenia płuc (OR: 0,97; 95% CI: 0,85–1,09) [123]. Należy nadmienić, że grupa pacjentów objętych analizą była bardzo zróżnicowana, a chorzy wentylowani mechanicznie stanowili 24% ogółu badanych pacjentów. Niemniej jednak w opinii autorów wyniki są na tyle niepokojące, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczących wpływu zabiegu dekolonizacji jamy ustnej roztworem CHX na różne punkty końcowe. Podkreślić należy, że w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono nawet pojedynczego randomizowanego badania jednoznacznie potwierdzającego powiązanie stosowania CHX w pielęgnacji jamy ustnej z wzrostem wskaźnika śmiertelności. Mechanizm w jakim CHX miałyby zwiększać ryzyko zgonu i częstość incydentów VAE nie jest znany. Spekuluje się, że aspiracja niewielkiej ilości CHX do dróg oddechowych może spowodować ostre uszkodzenie płuc i ARDS. Powyższa hipoteza do tej pory nie została poparta badaniami [124].

Badanie posiada ograniczenia. Po pierwsze było to badanie jednośrodkowe, więc w zależności od regionu geograficznego i rodzaju OIT wyniki mogą się różnić. Także flora szpitalna z dominacją szczepu *A. baumannii* MDR/XDR mogła mieć wpływ na wyniki. Po drugie w związku z obserwacyjnym, retrospektywno-prospektywnym charakterem badania i długim okresem obserwacji nie można wykluczyć wpływu dynamiki zmian sytuacji epidemiologicznej oddziału w kolejnych latach badania na wyniki (m.in. wzrost odsetka patogenów alarmowych). Po trzecie w ocenie ekonomicznej kierowano się głównie wydłużeniem czasu hospitalizacji w OIT oraz kosztem osobodnia. Czynniki warunkujące koszt leczenia w OIT są złożone, wobec czego kalkulacja kosztów i koszt osobodnia mogą być różne w różnych ośrodkach w zależności od zastosowanej metody wyliczeń.

WNIOSKI

1. W całym trzyletnim okresie badania częstość VAP wynosiła 8,14%, a gęstość zapadalności na VAP 9,27 na 1000 dni wentylacji mechanicznej i była zbliżona do średniej wartości gęstości zapadalności na VAP w Europie opublikowanej w raporcie ECDC z roku 2017 (9,5/1000) i jednocześnie dwukrotnie niższa od średniej wartości podawanej w tym samym rejestrze dla Polski, co może wskazywać na dobry poziom profilaktyki VAP w naszym ośrodku.
2. Przy kształtującym się na podobnym poziomie wskaźniku wykorzystania wentylacji mechanicznej bezwzględna liczba przypadków VAP i częstość VAP przy użyciu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła była zróżnicowana, a gęstość zapadalności na VAP była istotnie statystycznie najniższa, gdy do dekolonizacji jamy ustnej i gardła stosowano roztwory CHX o najwyższym z badanych stężeniu. Wyniki badania wskazują na największą skuteczność dekolonizacji 2%, a następnie 0,5% roztworem chlorheksydyny w prewencji odrespiratorowego zapalenia płuc w porównaniu do 0,1% OCT i roztworu CHX w 0,2% stężeniu, co może mieć wymiar praktyczny.
3. W trzyletnim okresie obserwacji w etiologii VAP dominowały bakterie Gram-ujemne, a najczęściej izolowanymi z drzewa oskrzelowego drobnoustrojami były *A. baumannii* XDR/MDR, *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. Odsetek „patogenów alarmowych” z dominacją szczepów *A. baumannii* MDR/XDR w latach 2017 - 2019 był wysoki i sukcesywnie wzrastał, co pokrywa się z obserwowanym w ostatnich latach trendem wzrostowym udziału szczepów wielolekoopornych w etiologii VAP i HAIs w Europie południowej i południowowschodniej, a nie pozostaje w związku ze stosowaniem w naszym ośrodku konkretnej metody dekolonizacji jamy ustnej i gardła.
4. Oktenidyna wykazała największy wpływ na redukcję VAP o etiologii *P. aeruginosa* i MRSA, gdyż w tej grupie stwierdzono najniższy odsetek VAP wywołanych *P. aeruginosa* i MRSA (grupa II). Jednocześnie w tej samej grupie stwierdzono najwyższy odsetek zakażeń *A. baumannii* XDR/MDR i

K. pneumoniae ESBL(+), co wskazuje, iż ta metoda dekolonizacji jamy ustnej i gardła w przypadku dominacji szczepów *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+) powinna być stosowana z ostrożnością, a ocena dekolonizacji z zastosowaniem OCT wymaga dalszych badań.

5. Chlorheksydyna 0,2% wykazała największą skuteczność w redukcji VAP wywołanych przez *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+), ponieważ najniższy odsetek zakażeń *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+) stwierdzono, gdy stosowano dekolonizację jamy ustnej i gardła CHX w stężeniu 0,2% (grupa I). Odsetek VAP o etiologii *A. baumannii* XDR/MDR był o 20% (znamiennie statystycznie) niższy niż w grupie dekolonizacji oktenidyną. Natomiast najwyższy odsetek zakażeń *P. aeruginosa* i MRSA stwierdzony w tej grupie dekolonizacji wskazuje, iż 0,2% chlorheksydyna nie była tak skuteczna w redukcji VAP o tej etiologii jak oktenidyna.
6. Zastosowanie wyższych stężeń chlorheksydyny (2% / 0,5%) w dekolonizacji jamy ustnej i gardła okazało się skuteczniejsze w redukcji częstości kolonizacji gardła bakteriami Gram-dodatnimi, natomiast nie zwiększyło skuteczności tego środka antyseptycznego wobec patogenów Gram-ujemnych zwłaszcza pałeczek niefermentujących.
7. Oktenidyna okazała się być najskuteczniejsza w zmniejszeniu kolonizacji gardła przez szczepy MRSA i *P. aeruginosa* oraz *Enterococcus spp.*, natomiast CHX 0,2% wykazała największą i znamiennie statystycznie większą niż oktenidyna skuteczność wobec *A. baumannii* XDR/MDR w redukcji kolonizacji gardła.
8. Procentowy udział bakterii Gram-ujemnych i „patogenów alarmowych” w kolonizacji gardła w całym okresie badania utrzymywał się na wysokim poziomie i wzrastał sukcesywnie w kolejnych latach obserwacji. Zróżnicowany wpływ różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła przemawia za koniecznością stałej oceny flory gardła u chorych leczonych w OIT celem wybrania najwłaściwszej metody dekolonizacji.
9. Przeprowadzone porównawcze analizy statystyczne nie wykazały znamienego wpływu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła na długość pobytu w OIT i szpitalu. Niemniej jednak w grupie chorych, w której stosowano najwyższe

stężenia CHX – 2% i 0,5% (grupa III) czas leczenia w OIT był średnio o 6,5 dnia krótszy niż w grupie chorych, gdzie do pielęgnacji jamy ustnej używano 0,2% roztworu CHX i jednocześnie bardzo zbliżony do czasu leczenia chorych, u których stosowano oktenidynę.

10. W przypadku wpływu dekolonizacji na koszt leczenia w OIT, pomijając ceny środków antyseptycznych stosowanych do dekolonizacji oraz koszty osobowe, z uwagi na najniższą częstość VAP i krótszy czas leczenia w OIT, można wnioskować, że będą one najniższe przy zastosowaniu 2% i 0,5% roztworu CHX.
11. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności zarówno w OIT jak i szpitalnej u chorych z VAP przy stosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła. Znacznie wyższy odsetek zgonów w grupie pacjentów, u których stosowano najwyższe stężenia chlorheksydydy może być związany z najdłuższym czasem hospitalizacji, największym odsetkiem patogenów wielolekoopornych w tej grupie i z czynnikami, których nie analizowano.
12. W porównaniu do chorych bez zakażeń szpitalnych w badanym okresie wystąpienie VAP powodowało znamienne statystycznie wydłużenie czasu leczenia w OIT (27 dni) i całkowitego pobytu w szpitalu (36 dni), co zgodnie z przeprowadzonymi wcześniej badaniami z naszego ośrodka powodowało znaczny wzrost kosztów leczenia w OIT.
13. Zarówno śmiertelność w OIT jak i szpitalna u chorych z VAP w porównaniu do pacjentów bez DA-HAIs jest wyższa, co jest zgodne z licznymi opublikowanymi badaniami z tego zakresu.

PODSUMOWANIE

Zapalenie płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie wywołane jest najczęściej patogenami wielolekoopornymi i pozostaje problemem klinicznym mającym wpływ na wydłużenie czasu leczenia w OIT i szpitalu, zwiększającym koszty hospitalizacji i śmiertelność. Dekolonizacja jamy ustnej i gardła jest istotnym elementem prewencji VAP, jednak w badaniu nie wykazano różnicy w śmiertelności w OIT i szpitalnej przy stosowaniu różnych jej metod.

Wyniki badania sugerują jednoznacznie większą skuteczność w prewencji VAP roztworów CHX w wyższych stężeniach. Zastosowanie przez pierwsze 2 dni roztworu 2%, a następnie roztworu 0,5% chlorheksydyny do dekolonizacji jamy ustnej i gardłowej związane było z najniższą częstością występowania VAP na 1000 dni wentylacji, większą skutecznością w redukcji częstości kolonizacji gardła bakteriami Gram-dodatnimi w tym MRSA i nieistotną statystycznie mniejszą efektywnością w stosunku do *A. baumannii* XDR/MDR w porównaniu do roztworu 0,2% CHX.

Wobec zbliżonych wartości gęstości zapadalności na VAP przy zastosowaniu OCT i CHX 0,2% oraz z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa (brak opisywanych działań ubocznych) i udowodnioną skuteczność w redukcji płytki nazębnej OCT wydaje się być atrakcyjną alternatywą dla szeroko stosowanej chlorheksydyny w stężeniu 0,2%. Wyniki badania potwierdziły jej wysoką efektywność w zmniejszeniu kolonizacji gardła szczepami MRSA i *P. aeruginosa* oraz redukcji częstości VAP wywołanych tymi patogenami. Jednak wobec wykazanego stale rosnącego odsetka udziału „patogenów alarmowych” w zakażeniach VAP z dominacją *A. baumannii* XDR/MDR w tutejszym ośrodku oraz istotnie statystycznie niższą skutecznością w erydykacji tego patogenu w porównaniu do 0,2% CHX korzyści płynące z zastosowania OCT w dekolonizacji jamy ustnej i gardła u pacjentów OIT budzą aktualnie wątpliwości.

Z uwagi na istniejące kontrowersje dotyczące CHX (jej związek ze śmiertelnością, doniesienia o oporności niektórych szczepów bakteryjnych w badaniach in vitro) konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczących wpływu zabiegu dekolonizacji jamy ustnej z użyciem różnych środków antyseptycznych na zróżnicowane

punkty końcowe takie jak częstość VAP, kolonizacja gardła, czas wentylacji mechanicznej, czas leczenia w OIT, śmiertelność.

STRESZCZENIE

Wstęp: Specyfika oddziału intensywnej terapii, w tym konieczność stosowania procedur inwazyjnych, zwiększa ryzyko występowania powikłań infekcyjnych, zwłaszcza szpitalnych zakażeń związanych ze stosowaniem urządzeń medycznych - DA-HAIs (ang. device-associated - hospital acquired infections). Zapalenie płuc związane z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną (ang. intubation-associated pneumonia - IAP) zwane również odrespiratorowym zapaleniem płuc (ang. ventilator-associated pneumonia - VAP) jest wciąż najczęstszym obciążonym około 30% śmiertelnością zakażeniem rejestrowanym w OIT. W ostatnich dekadach coraz częściej zakażenia szpitalne, w tym VAP, wywołują drobnoustroje wielolekooporne, co stanowi znaczące ograniczenie możliwości skutecznego leczenia i narastający problem leczenia szpitalnego o zasięgu globalnym. W tym aspekcie fundamentalne znaczenie zyskują działania profilaktyczne zmierzające do zmniejszenia częstości zakażeń szpitalnych. Zabieg dekolonizacji jamy ustnej jest powszechnie akceptowanym elementem „pakietu prewencyjnego VAP”. Wobec wciąż pojawiających się kontrowersji w zakresie profilaktyki VAP oraz konieczności stosowania zabiegów pielęgnacyjnych w obrębie jamy ustnej u chorych wentylowanych mechanicznie nadal istnieje zasadność prowadzenia badań w zakresie poszukiwania zależności między stosowaniem dekolonizacji środkami odkażającymi a efektem klinicznym w postaci redukcji VAP oraz liczby szczepów MRSA i wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych. Interesującym zagadnieniem wydaje się być także wpływ różnych metod dekolonizacji na czas leczenia w OIT i śmiertelność oraz wymiar farmakoekonomiczny dekolonizacji.

Cel: W pracy podjęto się oceny zastosowania u pacjentów wentylowanych mechanicznie przez rurkę intubacyjną lub tracheostomijną w oddziale intensywnej terapii 3 metod dekolonizacji jamy ustnej: chlorheksydyną 0,2%, oktenidyną 0,1%, chlorheksydyną 2% w 1 i 2 dobie wentylacji, a następnie 0,5% roztworem CHX. Celem badania była próba określenia zależności pomiędzy stosowaniem trzech różnych metod dekolonizacji a częstością występowania VAP i jakością flory zarówno kolonizującej gardło, jak i odpowiedzialnej za zapalenie płuc z uwzględnieniem tzw. „patogenów alarmowych”. Analizie poddano również wpływ wystąpienia VAP oraz różnych metod dekolonizacji

jamy ustnej i gardła na czas leczenia w OIT, całkowity czas hospitalizacji, śmiertelność i farmakoekonomikę szpitala.

Material i metoda: Badaniem o charakterze obserwacyjnym, retrospektywno-prospektywnym objęto 1732 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu w okresie od 01 stycznia 2017 roku do 31 grudnia 2019 roku wymagających po instrumentacji dróg oddechowych rurką intubacyjną lub tracheostomią terapii respiratorem przez czas dłuższy niż 48 godzin. W trzech różnych okresach czasowych stosowano odmienne metody dekolonizacji jamy ustnej. Rutynową toaletę jamy ustnej i gardła, w trybie codziennym co 8 godzin, wykonywano w grupie I (n=581) od 01.01.2017 do 31.12.2017 - 0,2% roztworem chlorheksydyny, w grupie II (n=578) od 01.01.2018 do 31.12.2018 - 0,1 % oktenidyną, w grupie III (n=573) od 01.01.2019 do 31.12.2019 - chlorheksydyną 2% przez pierwsze 48 godzin wentylacji, a następnie 0,5% roztworem chlorheksydyny. Dane umożliwiające opracowanie charakterystyk badanych grup oraz przeprowadzenie analiz dotyczących problemów badawczych stanowiących cel niniejszej pracy uzyskano z historii chorób pacjentów, dokumentacji elektronicznej szpitala i wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK. Wykorzystano również dane gromadzone podczas rejestracji zakażeń szpitalnych w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych. Zapalenie płuc rozpoznawano na podstawie objawów: klinicznych, biochemicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych, zgodnie z wytycznymi ECDC zaakceptowanymi przez NPOA. Do oceny wpływu częstości występowania VAP na ekonomikę szpitala zastosowano uproszczone wyliczenia kosztów publikowane przez INICC w oparciu o wyliczenia kosztu osobodnia hospitalizacji w OIT sporządzone przez administrację USK w 2018r.

Wyniki: VAP rozpoznano u 52 badanych pacjentów z grupy I, 50 chorych z grupy II i 39 z grupy III podczas odpowiednio 5012, 4660 i 5530 dni wentylacji. Wskaźnik wykorzystania wentylacji mechanicznej w trzech badanych okresach kształtował się na podobnym poziomie wynosząc odpowiednio 79,48%; 79,96%; 80,3%. Częstość VAP w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 8,95%, 8,65%, 6,81% i nie różniła się statystycznie. Najniższą wartość gęstości zapadalności na VAP stwierdzono w grupie III i różniła się ona istotnie statystycznie zarówno w porównaniu do grupy II (7,04 vs 10,79, p=0.01) jak i grupy I (7,04 vs 10,36, p=0.02). W przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnych statycznie różnic w czasie leczenia w OIT, całkowitym czasie hospitalizacji oraz śmiertelności zarówno w OIT, jak i szpitalnej u chorych z VAP przy

zastosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem z gardła we wszystkich grupach był *A. baumannii* XDR/MDR 88/313 (28,11%), w dalszej kolejności *Enterococcus spp.* 40/313 (12,78%) i *K. pneumoniae* 39/313 (12,5%). Odsetek „patogenów alarmowych” izolowanych z gardła u chorych z VAP w latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 42,6% (49/115), 49,56% (56/113) i 56,5% (48/85). Wykazano istotną statystycznie 9,3% redukcję kolonizacji gardła szczepami *A. baumannii* XDR/MDR przy zastosowaniu CHX 0,2% w porównaniu do oktenidyny (22,6% vs 31,9%, $p=0,023$). Najskuteczniejsza w zmniejszeniu kolonizacji gardła przez szczepy MRSA i *P. aeruginosa* oraz *Enterococcus spp* okazała się oktenidyna. W trzyletnim okresie obserwacji w etiologii VAP dominowały bakterie Gram-ujemne, a najczęściej izolowanymi z drzewa oskrzelowego drobnoustrojami były *A. baumannii* XDR/MDR 80/204 (39,2%), w dalszej kolejności *K. pneumoniae* 32/204 (15,68%) i *P. aeruginosa* 24/204 (11,76%). Odsetek „patogenów alarmowych” w latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 54,28% (38/70), 67,56% (50/74) i 80% (48/60). Chlorheksydydna 0,2% wykazała największą skuteczność w redukcji VAP wywołanych przez *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+). Odsetek VAP o etiologii *A. baumannii* XDR/MDR był znamienne statystycznie o 20% niższy niż w grupie dekolonizacji oktenidyną (46,15% vs 66%, $p=0,04$). Najniższy odsetek VAP wywołanych *P. aeruginosa* i MRSA stwierdzono podczas stosowania oktenidyny. Wydłużenie czasu leczenia w OIT średnio o 27,02 dni spowodowane wystąpieniem VAP przekładało się na wzrost kosztu leczenia o 85 086 złotych na 1 pacjenta i powodowało średni wzrost kosztów leczenia o 3 999 042 zł rocznie. Również całkowity czas leczenia szpitalnego pacjentów z rozpoznaniem VAP był istotnie statystycznie dłuższy (64,7 vs 28,5, $p=0,00$). Zarówno śmiertelność w OIT, jak i szpitalna u chorych z VAP w porównaniu do pacjentów bez DA-HAIs jest wyższa (35,5% vs 31,3%, $p=0,31$; 48,9% vs 42,2%, $p=0,1$).

Wnioski: Zapalenie płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie wywołane jest najczęściej patogenami wielolekoopornymi i pozostaje problemem klinicznym mającym wpływ na wydłużenie czasu leczenia w OIT i szpitalu, zwiększającym koszty hospitalizacji i śmiertelność. Dekolonizacja jamy ustnej i gardła jest istotnym elementem prewencji VAP, jednak w badaniu nie wykazano różnicy w śmiertelności w OIT i szpitalnej przy stosowaniu różnych jej metod. Wyniki badania sugerują jednoznacznie większą skuteczność w prewencji VAP roztworów CHX w wyższych stężeniach. Zastosowanie przez pierwsze 2 dni roztworu 2%, a następnie roztworu 0,5%

chlorheksydy do dekolonizacji jamy ustnej i gardła związane było z najniższą częstością występowania VAP na 1000 dni wentylacji, większą skutecznością w redukcji częstości kolonizacji gardła bakteriami Gram-dodatnimi w tym MRSA i nieistotną statystycznie mniejszą efektywnością w stosunku do *A. baumannii* XDR/MDR w porównaniu do roztworu 0,2% CHX. Wobec zbliżonych wartości gęstości zapadalności na VAP przy zastosowaniu OCT i CHX 0,2% oraz z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa (brak opisywanych działań ubocznych) i udowodnioną skuteczność w redukcji płytki nazębnej OCT wydaje się być atrakcyjną alternatywą dla szeroko stosowanej chlorheksydy w stężeniu 0,2%. Wyniki badania potwierdziły jej wysoką efektywność w zmniejszeniu kolonizacji gardła szczepami MRSA i *P. aeruginosa* oraz redukcji częstości VAP wywołanych tymi patogenami. Jednak wobec wykazanego stale rosnącego odsetka udziału „patogenów alarmowych” w zakażeniach VAP z dominacją *A. baumannii* XDR/MDR w tutejszym ośrodku oraz istotnie statystycznie niższą skutecznością w erydykacji tego patogenu w porównaniu do 0,2% CHX korzyści płynące z zastosowania OCT w dekolonizacji jamy ustnej u pacjentów OIT budzą aktualnie wątpliwości. Z uwagi na istniejące kontrowersje dotyczące CHX (jej związek ze śmiertelnością, doniesienia o oporności niektórych szczepów bakteryjnych w badaniach *in vitro*) konieczne jest przeprowadzenie wielośrodkowych badań dotyczących wpływu zabiegu dekolonizacji jamy ustnej z użyciem różnych środków antyseptycznych na zróżnicowane punkty końcowe takie jak częstość VAP, kolonizacja gardła, czas wentylacji mechanicznej, czas leczenia w OIT, śmiertelność.

SUMMARY

Introduction: The specificity of the intensive care unit, including the need to use invasive procedures, increases the risk of infectious complications, especially device-associated - hospital acquired infections - DA-HAIs. Intubation-associated pneumonia (IAP), also known as ventilator-associated pneumonia (VAP) is still the most common hospital-acquired infection recorded in the ICU associated with a mortality rate of 30%. In recent decades, nosocomial infections including VAP are increasingly caused by multidrug-resistant microorganisms, which is a significant limitation of the effective treatment and a growing problem of hospital treatment on a global scale. In this aspect, preventive measures aimed at reducing the incidence of nosocomial infections are of fundamental importance. Oral decolonization is a widely accepted component of the "VAP bundles." In view of the still emerging controversies regarding VAP prevention strategies and the need for oral care treatment in mechanically ventilated patients, there is still a reason to conduct research on a relationship between the use of decolonization with different oral antiseptics and the clinical effect in the form of reduction of VAP rates and the number of MRSA and multidrug-resistant Gram-negative rods. An interesting issue seems to be the impact of different oral care methods on the ICU length of stay and mortality, as well as the pharmacoeconomic dimension of decolonization.

Objective: The study assessed the use of three methods of oral decolonization in patients undergoing mechanical ventilation by endotracheal or tracheostomy tube in ICU: chlorhexidine 0.2%, octenidine 0.1%, chlorhexidine 2% on days 1 and 2 of ventilation, and then 0.5 % CHX solution. The objective of this study was to determine the relationship between the use of three different decolonization methods and the incidence of VAP, the quality of oropharyngeal flora and microbiological profile of VAP, including the so-called "alarm pathogens". The impact of VAP and various decolonization methods on the ICU length of stay, the length of hospital stays, mortality and hospital pharmacoeconomic were also analyzed.

Material and methods: The observational, retrospective-prospective study included 1732 patients treated at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of University Teaching Hospital in Wrocław from January 1, 2017 to December 31, 2019, who received mechanical ventilation for up to 48 hours after airway instrumentation with

an endotracheal or tracheostomy tube. Different methods of oral decolonization were used in three different time periods. Routine oral care, in daily mode every 8 hours, was performed in group I (n=581) from 01.01.2017 to 31.12.2017 – with 0.2% chlorhexidine solution, in group II (n=578) from 01.01.2018 to 31.12.2018 – with 0.1% octenidine, in group III (n=573) from 01.01.2019 to 31.12.2019 – with chlorhexidine 2% for the first 48 hours of ventilation, followed by 0.5% chlorhexidine solution. Data enabling the development of the characteristics of the studied groups and conducting analysis of the research problems constituting the aim of this work was obtained from the patients' medical history, electronic documentation of the hospital and the results of microbiological tests of the USK Microbiological Laboratory. Data collected during the monitoring program of nosocomial infections in the form of monthly ward reports was also used. Pneumonia was diagnosed on the basis of clinical, biochemical, radiological and microbiological symptoms in accordance with ECDC guidelines accepted by the NPOA. Simplified cost calculations published by INICC based on the average cost of a person-day for ICU in 2018 prepared by the USK administration were used to assess the impact of VAP incidence on hospital economics.

Results: VAP was diagnosed in 52 patients from group I, 50 patients from group II and 39 from group III during 5012, 4660 and 5530 days of ventilation, respectively. V-UR at ICU in the three examined periods was similar amounting to 79.48%, 79.96%; 80.3%, respectively. The VAP rates/100 admissions were 8.95, 8.65, 6.81, respectively, and did not differ statistically. The lowest incidence density of VAP was found in group III and differed statistically significantly from both group II (7.04 vs 10.79, p=0.01) and group I (7.04 vs 10.36, p=0.02). The analyses showed no statically significant differences in the ICU length of stay, total hospitalisation time, as well as ICU and in-hospital mortality in patients with VAP using different oral care methods. The most frequently isolated pharyngeal microorganism in all groups was *A. baumannii* XDR/MDR 88/313 (28.11%), followed by *Enterococcus spp.* 40/313 (12.78%) and *K. pneumoniae* 39/313 (12.5%). The rate of "alarm pathogens" isolated from the pharynx in patients with VAP in 2017, 2018, and 2019 was 42.6% (49/115), 49.56% (56/113), and 56.5% (48/85), respectively. A statistically significant 9.3% reduction in oropharyngeal colonization with *A. baumannii* XDR/MDR strains was demonstrated using CHX 0.2% compared to octenidine (22.6% vs 31.9%, p=0.023). Octenidine proved to be the most effective in reducing oropharyngeal colonization with MRSA, *P. aeruginosa* and *Enterococcus spp.*

During the three-year observation period, Gram-negative bacteria dominated in the etiology of VAP, and the main VAP pathogens were: *A. baumannii* XDR/MDR 80/204 (39.2%), followed by *K. pneumoniae* 32/204 (15.68%) and *P. aeruginosa* 24/204 (11,76%). The rate of "alarm pathogens" isolated from bronchoalveolar secretion in 2017, 2018 and 2019 was 54.28% (38/70), 67.56% (50/74) and 80% (48/60), respectively. Chlorhexidine 0.2% was most effective in reducing rates of VAP caused by *A. baumannii* XDR/MDR and *K. pneumoniae* ESBL(+). A statistically significant decrease of 20% in *A. baumannii* XDR/MDR infections rate was demonstrated using CHX 0.2% compared to octenidine (46.15% vs. 66%, $p=0.04$). The lowest rates of VAP caused by *P. aeruginosa* and MRSA was found with octenidine. ICU stays were extended by VAP for 27,02 days and increased the cost of therapy by PLN 85,086 per patient, which resulted in an average increase in treatment costs by PLN 3,999,042 per year. Also, the hospital length of stay of patients with diagnosed VAP was statistically significantly longer (64.7 vs 28.5, $p=0.00$). Both, the ICU and in-hospital mortality rate in patients with VAP compared to patients without DA-HAIs are higher (35.5% vs 31.3%, $p=0.31$; 48.9% vs 42.2%, $p=0.1$).

Conclusions: Pneumonia in mechanically ventilated patients is mostly caused by multidrug-resistant pathogens and remains a clinical problem that extends the duration of ICU and hospital treatment, increases the costs of therapy and mortality. Oropharyngeal decolonization is an important component of VAP prevention strategies; however, the study found no difference in ICU and in-hospital mortality between the use of different oral antiseptics. The results of the study clearly suggest greater efficacy of CHX solutions at higher concentrations in the VAP rates reduction. The use of a 2% solution for the first 2 days of ventilation, followed by a 0.5% chlorhexidine solution for oral decolonization, was associated with the lowest incidence rate of VAP per 1000 days of ventilation, greater efficacy in reducing the frequency of oropharyngeal colonization with Gram-positive bacteria, including MRSA, and a statistically insignificantly lower effectiveness against *A. baumannii* XDR/MDR compared to the 0.2% CHX solution. Regarding the similar values of incidence density of VAP using OCT and CHX 0.2% for oral hygiene, and due to the high safety profile (no described side effects) and proven effectiveness in dental plaque inhibition, OCT seems to be an attractive alternative to the widely used chlorhexidine at the concentration of 0.2%. The results of the study confirmed its high effectiveness in reducing oropharyngeal colonization with MRSA and *P. aeruginosa*

strains, as well as the VAP rates caused by these pathogens. However, in view of the constantly growing share of “alarm pathogens” in VAP etiology with the dominance of *A. baumannii* XDR/MDR in the local center and the statistically significantly lower effectiveness in eradication of this pathogen compared to 0.2% CHX, the benefits of OCT in oral decolonization in ICU patients are currently questionable. Due to the existing controversies regarding CHX (its relationship to mortality, reports of in-vitro resistance of some bacterial strains), it is necessary to conduct multicenter studies on the effect of oral decolonization with different antiseptics on various endpoints such as VAP rate, oropharyngeal colonization, duration of mechanical ventilation, ICU length of stay and mortality.

1. Olivieri A, Del Monte D, Benacchio L, et al. An Observational Veneto Research on Ventilator-Associated Pneumonia (OVerVAP): attributable mortality and cumulative incidence of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(7):811-819.
2. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665-671.
3. Schumacher M, Allignol A, Beyersmann J, Binder N, Wolkewitz M. Hospital-acquired infections—appropriate statistical treatment is urgently needed!. *Int J Epidemiol.* 2013;42(05):1502–1508.
4. Ohannessian R, Gustin MP, Bénet T, et al. Estimation of extra length of stay attributable to hospital-acquired infections in adult ICUs using a time-dependent multistate model. *Crit Care Med.* 2018;46(07):1093–1098.
5. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002150. Published 2016 Oct 18.
6. Klompas M. Hospital-acquired pneumonia in nonventilated patients: the next frontier. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(07):825–826.
7. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, et al; OUTCOMEREA Study Group. A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 2019;47(03):345–352.
8. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(12):1533–1539.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. 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):268-281.
10. Litwin A. Charakterystyka czynników etiologicznych zakażeń i potencjalnych możliwości terapeutycznych w Oddziale Intensywnej Terapii. 2021 Rozprawa Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, BIP. <https://bip.umw.edu.pl/artukul/222/3368/mgr-agnieszka-sylwia-litwin-przewod-doktorski-zakonczony>
 11. Chastre J, Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:867–903. Rewa O, Muscedere J. Ventilator-associated pneumonia: update on etiology, prevention and management *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13:287.
 12. Duszyńska W, Rosenthal V, Dragan B et al. Monitorowanie zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną według projektu INICC – doświadczenia jednego ośrodka. *Anest Intens Ter.* 2015;47(1):35–41.
 13. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
 14. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1148-1166.
 15. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2020;48(4):423-432.
 16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J Infect Control.* 2008;36: 309-332.
 17. Rosenthal VD, Duszyńska W, Ider BE, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, Adult and Pediatric Units, Device-associated Module. *Am J Infect Control.* 2021;49(10):1267-1274.

18. CDC-NHSN. The 2019 National and State Healthcare-Associated Infections (HAI) Progress Report. Available online: <https://www.cdc.gov/nhsn/datastat/index.html> (accessed on 17 February 2021).
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC Annual Epidemiological Report for 2016. ECDC: Stockholm, Sweden, 2018. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-HAI.pdf (accessed on 4 May 2018).
20. Rutkowska K, Przybyła M, Misiołek H. Healthcare associated infection in the newly-opened intensive care unit. *Anest Inten Terap.* 2013;45(2): 62-66.
21. Wałaszek M, Wolak Z, Dobroś W. Zakażenia szpitalne u pacjentów hospitalizowanych w latach 2005-2011. *Szpital Wojewódzki im. Sw. Łukasza w Tarnowie. Przegl Epidemiol.* 2012;66:617-621.
22. Duszyńska W, Rosenthal VD, Szczesny A, Zajaczkowska K, Fulek M, Tomaszewski J. Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015-2017). *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):761. Published 2020 Oct 16.
23. Śleziak J, Matysiak M, Pilarczyk K, i in. Charakterystyka zakażeń układu oddechowego u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii w dwuletnim badaniu obserwacyjnym 2020-2021 w okresie pandemii COVID-19. *Forum Zakażeń.* 2022;13:74–75.
24. Coffin SE, Klompas M, Classen D et al. Strategies to prevent ventilator- -associated pneumonia in acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(Suppl. 1):31– S40.
25. Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, Artru F, Balduyck M. Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;4:413–423.
26. Abidia RF. Oral Care in the Intensive Care Unit: A Review. *J Contemp Dent Pract.* 2007;(8)1:076-082.
27. Augustyn B. Ventilator-associated pneumonia: risk factors and prevention. *Crit Care Nurse.* 2007;27(4):32– 39.

28. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
29. 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. *J Crit Care.* 2008;23(1):91-100.
30. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262–268.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Healthcare Associated Infections in Intensive Care Units-HAI-Net ICU Protocol, version 1.02; ECDC: Stockholm, Sweden, 2015. Available online: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/health-care-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>. (accessed on 13 June 2017).
32. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2011;15(2):130.
33. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, et al. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect Immun.* 1993;61(11):4553-4559.
34. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med.* 1995;16(1):61-93.
35. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(4):637-657.
36. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(6):1942-1948.
37. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008;12(2):R56.
38. Kowalczyk W, Rybicki Z, Tomaszewski D, Truszczyński A, Guzek A. Porównanie różnych sposobów pobierania materiału z drzewa oskrzelowego do badań

- mikrobiologicznych [The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP)]. *Anestezjol Intens Ter.* 2011;43(2):74-79.
39. Demkow U. Diagnostyka immunologiczna i molekularna zakażeń dróg oddechowych. *Pneumonol Alergol Pol.* 2011;79(6):446-453.
 40. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005;33(1):46-53.
 41. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2183-2190.
 42. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-1179.
 43. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(2):101-114.
 44. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4):305-314.
 45. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care.* 2004;49(8):926-939.
 46. Institute for Healthcare Improvement.
<http://www.ihc.org/knowledge/Pages/Changes/ImplementtheVentilatorBundle.aspx>. Published 2013; 28.09.2013.
 47. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Bundle to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Intensive Care Units(ICU): An International Perspective. 2013 www.INICC.org

48. Klompas, Michael, et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8): 915-936.
49. Klompas M. Ventilator-associated pneumonia: is zero possible?. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1123-1126.
50. Jadot L, Huyghens L, De Jaeger A et al. Impact of a VAP bundle in Belgian intensive care units. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):65.
51. Rosenthal VD, Rodrigues C, Álvarez-Moreno C, et al. Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units from 14 developing countries of four continents: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3121-3128.
52. Al-Thaqafy MS, El-Saed A, Arabi YM, Balkhy HH. Association of compliance of ventilator bundle with incidence of ventilator-associated pneumonia and ventilator utilization among critical patients over 4 years. *Ann Thorac Med.* 2014;9(4):221-226.
53. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator bundle and its effects on mortality among ICU patients: a metaanalysis. *Crit Care Med.* 2018;46(07):1167–1174.
54. Hryniewicz W, Kusza K, Ozorowski T et al. Strategia zapobiegania lekooporności w oddziałach intensywnej terapii. Rekomendacje profilaktyki zakażeń w oddziałach intensywnej terapii. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (online) 2013; http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje_profilaktyki_zakazen_w_OIT.pdf
55. Pilch D, Mędrzycka-Dąbrowska W. Zalecenie grupy roboczej do spraw praktyki w pielęgniarstwie anestezyjologicznym i intensywnej opieki PTPAiIO w sprawie wytycznych pielęgnacji jamy ustnej u pacjentów dorosłych leczonych na OIT. Polskie Towarzystwo Pielęgniarek Anestezyjologicznych i Intensywnej Opieki (online) 2012;<http://www.ptpaio.pl/dokumenty/7.pdf>

56. Jones DJ, Munro CL, Grap MJ. Natural history of dental plaque accumulation in mechanically ventilated adults: A descriptive correlational study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2011;27:299–304.
57. Souza LCD, Mota V, Carvalho A, Correa R, Liberio SA, Lopes FF. Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. *Braz Oral Res.* 2017;31: e38.
58. Sona C, Zack J, Schallom M. et al. The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia rates in a surgical intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2009;24:54–62.
59. Fields LB. Oral care intervention to reduce incidence of ventilator associated pneumonia in the neurologic intensive care unit. *J Neurosci Nurs.* 2008;40(5):291-298.
60. Hutchins K, Karras G, Erwin J, Sullivan KL. Ventilator-associated pneumonia and oral care: A successful quality improvement project. *Am J Infect Control.* 2009;37(7):590-597.
61. Ory J, Raybaud E, Chabanne R et al. Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units. *Am J Infect Control.* 2016;45(3):245–250.
62. Plich D. Zapobieganie zapaleniom płuc związanym z wentylacją mechaniczną u pacjentów oddziałów intensywnej terapii - przegląd aktualnych doniesień. *Forum Zakazeń.* 2018;9(5):279-288.
63. Koburger T, Hubner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1712–1719.
64. Junka A. Nowoczesne antyseptyki – definicje, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. *Forum Zakazeń.* 2010;1(3-4):43-51.
65. Hubner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23(5):244–258.

66. Rzycki M, Drabik D, Szostak-Paluch K, Hanus-Lorenz B, Kraszewski S. Unraveling the mechanism of octenidine and chlorhexidine on membranes: Does electrostatics matter? *Biophys J*. 2021;120(16):3392-3408.
67. Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine – pharmaco-biological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1321-1326.
68. Chiewchalerm Sri C, Sompornrattanaphan M, Wongsas C, Thongngarm T. Chlorhexidine Allergy: Current Challenges and Future Prospects. *J Asthma Allergy*. 2020;13:127-133. Published 2020 Mar 9.
69. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):274-281.
70. Denton GW. „Chlorhexidine.“ In: S.S. Block, Ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th Edition 2001; pp. 321-336.
71. FDA Approved Drug Products: Peridex (chlorhexidine gluconate) oral rinse.
72. Van Strydonck DA, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2012;39(11):1042-1055.
73. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):751-761.
74. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1348–1355.
75. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(2):131–136.
76. Zand F, Zahed L, Mansouri P, Dehghanrad F, Bahrani M, Ghorbani M. The effects of oral rinse with 0.2% and 2% chlorhexidine on oropharyngeal colonization and

- ventilator associated pneumonia in adults' intensive care units. *J Crit Care.* 2017;40:318–322.
77. DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996;109(6):1556–1561.
 78. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care.* 2002;11(6):567–570.
 79. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Oortrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(20):2460–2466.
 80. Paleczny J, Piątkowska M, Bartoszewicz M. Translokacja bakterii a zakażenia tkanek odległych, ze szczególnym uwzględnieniem translokacji mikrobioty jamy ustnej. *Forum Zakażeń.* 2019;10(1):51-56.
 81. Klompas M. Prevention of Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):548-557.
 82. Rabello F, Araújo VE, Magalhães S. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(4):441-449.
 83. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582. Published 2017 Sep 10.

84. Ghannoum MA, Elteen KA, Ellabib M, Whittaker PA. Antimycotic effects of octenidine and pirtenidine. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25(2):237– 245.
85. Bartoszewicz M, Junka A, Dalkowski P, Słojewska-Poznańska E, Szymczyk P, Zuchowski A. Wrażliwość na wybrane antyseptyki klinicznych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* w formie biofilmowej i planktonicznej. *Chirurgia Plastyczna i Oparzenia.* 2016;4(4):131–138.
86. Krishna VB, Gibb, AP. Use of octenidine dihydrochloride in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonisation regimens: a literature review. *J Hosp Infect.* 2010;74(3): 199-203.
87. Spencer C, Orr D, Hallam S, Tillmanns E. Daily bathing with octenidine on an intensive care unit is associated with a lower carriage rate of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2013;83(2): 156-159.
88. Grover V, Mahendra J, Gopalakrishnan D, Jain A. Effect of octenidine mouthwash on plaque, gingivitis, and oral microbial growth: A systematic review. *Clin Exp Dent Res.* 2021;7(4):450-464.
89. Kramer A, Müller G: Octenidindihydrochlorid, in Kramer A, Assadian O (eds): *Wallhäussers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*, ed 1. Stuttgart, Thieme, 2008, pp 799–805.
90. Beiswanger BB, Mallatt ME, Mau MS, Jackson RD, Hennon DK. The clinical effects of a mouthrinse containing 0.1% octenidine. *J Dent Res.* 1990;69(2):454-457.
91. Dogan AA, Cetin ES, Hüssein E, Adiloglu AK. Microbiological evaluation of octenidine dihydrochloride mouth rinse after 5 days' use in orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2009;79(4):766-772.
92. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR). Octenidine dihydrochloride (all mammalian food producing species). In., vol. EMA/CVMP/735219/2009: European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; 2012.
93. Welk A, Zahedani M, Beyer C, Kramer A, Muller G. Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin Oral Investig.* 2016;20(7):1469-1476.

94. Lorenz K, Jockel-Schneider Y, Petersen N, et al. Impact of different concentrations of an octenidine dihydrochloride mouthwash on salivary bacterial counts: a randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Clin Oral Investig.* 2018;22(8):2917-2925.
95. Garcia R, Jendresky L, Colbert L, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia through advanced oral-dental care: a 48-month study. *Am J Crit Care.* 2009;18(6):523–532.
96. Idziak M, Litwin A, Forkasiewicz K, Kozera N, Ostrowska E, Duszyńska W. Wstępna ocena wpływu dekolonizacji jamy ustnej chlorcheksydyną z użyciem zestawu szczoteczek na występowanie VAP- doświadczenia jednego ośrodka. *Forum zakażeń.* 2017;8(4):1-7.
97. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1017-1026.
98. Rosenthal VD, Al-Abdely-H M, El-Kholy AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015. Device –associated module. *Am J Infect Control.* 2016;44(12):1495-1504.
99. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-256.
100. Wewnętrzna procedura szpitalna USK.
101. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI). NPOA (online); <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf>
<http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/Definicje-HAI-10.10.17.pdf>
102. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 6.0. 2016. Available online: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (accessed on 1 January 2016).
103. Duszyńska W, Idziak M, Smardz K, Burkot A, Grotowska M, Rojek S. Frequency, Etiology, Mortality, Cost, and Prevention of Respiratory Tract Infections- Prospective, One Center Study. *J Clin Med.* 2022;11(13):3764.

104. Tomaszewski D, Rybicki Z, Duszyńska W. The Polish Prevalence of Infection in Intensive Care (PPIC): A one-day point prevalence multicenter study. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):907-912.
105. Wałaszek M, Różańska A, Wałaszek MZ, Wójkowska-Mach J; Polish Society of Hospital Infections Team. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the years 2013-2015. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):308.
106. Wałaszek M, Kosiarska A, Gniadek A, et al. The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przeegl Epidemiol.* 2016;70(1):15-110.
107. Walaszek M, Rozanska A, Bulanda M, Wojkowska-Mach J, Team PSOHI. Epidemiology of healthcare-associated infections in Polish intensive care. A multicenter study based on active surveillance. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(3):190-197.
108. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(7599):889.
109. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2007;35(2):595–602.
110. Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD008367. Published 2013 Aug 13.
111. Hoshijima H, Kuratani N, Takeuchi R, et al. Effects of oral hygiene using chlorhexidine on preventing ventilator-associated pneumonia in critical-care settings: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dent Sci.* 2013;8(4):348-357.
112. Silvestri L, Weir I, Gregori D, et al. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(7):805-820.

113. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):845-854.
114. Snyders O, Khondowe O, Bell J. Oral chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill adults in the ICU: a systematic review. *S Afr J Crit Care.* 2011;27(2):48-56.
115. Dai W, Lin Y, Yang X, Huang P, Xia L, Ma J. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Chlorhexidine for Ventilator-Associated Pneumonia Prevention in Mechanically Ventilated Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:5311034.
116. K Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Leleu K, et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med.* 2016;42(04):620–621.
117. <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/07/Raport-ICU-2018.pdf>.
118. Duszynska W, Litwin A, Rojek S, Szczesny A, Ciasullo A, Gozdzik W. Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wroclaw, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study. *Infect Drug Resist.* 2018;11:629-635.
119. Canadian Patient Safety Institute. Pneumonia. Hospital Harm Improvement Resource. 2016; <http://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/Hospital-Harm-Measure/Documents/Resource-Library/HHIR%20Pneumonia.pdf>
120. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD008367. Published 2020 Dec 24.
121. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD008367. Published 2016 Oct 25.
122. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2197.

123. Parreco J, Soe-Lin H, Byerly S, et al. Multi-Center Outcomes of Chlorhexidine Oral Decontamination in Intensive Care Units. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(8):659-664.
124. Klompas M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(3):381-390.