

ODRESPIRATOROWE ZAPALENIE PŁUC U PACJENTÓW KARDIOCHIRURGICZNYCH

Człowiek i Zdrowie, nr 2 (VI), 2012

**Anna Radzimowska¹, Małgorzata M. Koziół¹,
Sylwia Targońska², Janusz Stążka², Maria Koziół-Montewka¹**

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie: Zakażenie układu oddechowego u pacjentów po operacjach kardiologicznych nieodłącznie wiąże się z prowadzeniem długotrwałej terapii oddechem zastępczym. Częstość owych infekcji u tych chorych waha się w granicach od 7 do 20% i jest przyczyną rozwoju odrespiratorowego zapalenia płuc- VAP. Czynniki etiologicznymi są głównie bakterie Gram-ujemne o narastającej lekooporności. W celu profilaktyki zakażeń istotne wydaje się określenie szeregu czynników ryzyka z nimi związanych, a w momencie pojawienia się infekcji wdrożenie odpowiedniego schematu leczenia.

Słowa kluczowe: układ oddechowy, VAP, zakażenie, kardiologia, czynniki ryzyka

Wstęp

Problem zakażeń szpitalnych, przyczyniający się do wzrostu zachorowalności i śmiertelności wśród hospitalizowanych, wciąż stanowi ogromne wyzwanie dla klinicystów i epidemiologów. Częstość owych infekcji jest zmienna i zależy od typu szpitala, a także oddziału na jakim przebywa chory (Sierocka, Cianciara 2010). Pacjenci poddawani operacjom kardiologicznym, mimo znacznego postępu w obrębie chirurgii serca, są nadal w dużym stopniu narażeni na wystąpienie pozabiegowych powikłań infekcyjnych (Hortal, Muñoz i in. 2009, Segars, de Mol 2009). Stanowią oni grupę, w której rozwój zakażenia jest główną niekardiologiczną komplikacją. Dane podają, że na oddziale kardiologii częstość infekcji w dużej mierze wiąże się z typem wykonywanej operacji. Infekcjami najczęściej występującymi w obrębie chirurgii serca są: zakażenia miejsca operowanego, zakażenia krwi i zakażenia układu oddechowego związane z prowadzeniem długotrwałej mechanicznej wentylacji u pacjentów (Hortal, Muñoz i in. 2009).

VAP- zapalenie płuc powstałe w wyniku wentylacji mechanicznej

Jedną z postaci szpitalnego zakażenia układu oddechowego jest odrespiratorowe zapalenie płuc VAP (ang. Ventilator - Associated Pneumonia) stanowiące poważne powikłanie u chorych poddawanych operacjom serca (Tamayo i in. 2012). Rozwija się ono u pacjentów leczonych oddechem zastępczym, z zastosowaniem intubacji dotchawiczej, dłużej niż 48 godzin (Heredia Rodríguez i in. 2011, Roeleveld i in. 2011, Bustamante Munguira 2012). Częstość VAP w kardiologii szacowana jest na 7,8% - 21,6% (Tamayo i in. 2012). Jak każde zakażenie, odrespiratorowe zapalenie płuc wiąże się z przedłużeniem czasu hospitalizacji, zwiększeniem kosztów opieki zdrowotnej i wzrostem śmiertelności pacjentów na oddziale (Bustamante Munguira 2012). Ogólna umieralność chorych, u których rozwinęło się VAP plasuje się w granicach 15-45%, jednak należy tę wartość interpretować z ostrożnością, bowiem wielu pacjentów z VAP umiera nie z powodu infekcji, a ciężkości choroby podstawowej (Hortal, Giannella i in. 2009, Hortal, Muñoz i in. 2009). Wczesne rozpoznanie objawów, leczenie infekcji, a także odpowiednio prowadzona profilaktyka i znajomość czynników ryzyka, są niezbędne dla poprawy stanu zdrowia pacjenta (Bustamante Munguira 2012, Segars P, de Mol 2009)

Czynniki ryzyka rozwoju VAP u pacjentów kardiologicznych

W zależności od stanu organizmu chorego, metod leczenia i czynnika etiologicznego wywołującego infekcję, czynniki ryzyka dzielimy na trzy grupy: czynniki zależne od gospodarza, środowiska szpitalnego i drobnoustroju. To właśnie w wyniku interakcji tych trzech obszarów: gospodarz - patogen - otoczenie, dochodzi do rozwoju zakażenia (Bulanda 2006, Segars, de Mol 2009).

Pierwsza grupa czynników ryzyka wiąże się z samym organizmem pacjenta. Chorzy trafiający do szpitala obciążeni są różnymi niezależnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: podeszły wiek, prowadzony tryb życia, ciężkość choroby podstawowej i występowanie chorób towarzyszących (Bulanda 2006, Esperatti i in. 2010). Zaawansowany wiek (>60 roku życia) prowadzi do osłabienia mechanizmów obronnych, które są pomocne w walce z zakażeniem (Gillespie 2010, Hortal, Muñoz i in. 2009, Segars, de Mol 2009). Nadciśnienie, otyłość, palenie papierosów, czy też nadużywanie alkoholu to czynniki zależne od stylu życia pacjenta, które wpływają na wystąpienie powikłań okołoperacyjnych i wydłuża-

ją proces leczenia (Pawińska 2008). Palenie tytoniu zaburza naturalny proces oczyszczania i nawilżania dróg oddechowych, chroniący je przed kolonizacją drobnoustrojami, a co za tym idzie zwiększa podatność pacjenta na infekcje (Szymankiewicz i in. 2006). Niezwykle istotna jest też przedoperacyjna ocena stanu odżywienia chorych, poprzez na przykład krótki kwestionariusz oceny żywienia. Wytypowanie niedożywionych pacjentów przed zabiegiem i prowadzenie u nich żywienia dojelitowego lub pozajelitowego wzmacnia siły obronne organizmu (Gillespie 2010, Pawińska 2008, Roeleveld i in. 2011, Segars, de Mol 2009). Z drugiej jednak strony może wpływać na aspirację treści żołądkowej lub wydzieliny jamy nosowo - gardłowej i translokację bakterii poza światło przewodu pokarmowego (Fiedotow, Denys 2006, Gillespie 2010). Współistnienie chorób układu oddechowego, takich jak: ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej), gruźlica, POChP (Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc), chorób oskrzeli prowadzi do osłabienia wydolności oczyszczania układu oddechowego, który wówczas łatwo staje się miejscem kolonizacji bakterii. Choroby płuc dodatkowo wymagają leczenia oddechem zastępczym, co potęguje ryzyko rozwoju infekcji (Gillespie 2010, Hortal, Giannella i in. 2009, Hortal, Muñoz i in. 2009, Markowicz i in. 2000, Wójkowska-Mach i in. 2006). Siły obronne układu odpornościowego pacjenta osłabiają również: obecność innych chorób towarzyszących (cukrzyca, miażdżyca, żółtaczką, choroby nerek, choroby nerwowo-mięśniowe, nowotwory), oparzenia, gwałtowne ochłodzenie organizmu, krwawienia śródpiersia i urazy (Bulanda 2006, Gillespie 2010, Tamayo i in. 2012). Podobnie spożywanie niektórych leków, przyjmowanie chemioterapii i radioterapii czy wrodzone defekty immunologiczne (zakażenie wirusem HIV, sterydy) wpływają na rozwój immunosupresji (Gillespie 2010, Szymankiewicz i in. 2006). Ciężkość choroby podstawowej pacjenta decyduje, z kolei o późniejszym wyborze metod leczenia (Bulanda 2006, Roeleveld i in. 2011). Dodatkowo, przebywający w szpitalu chorzy narażeni są na ryzyko wystąpienia zawału, zastoinowej niewydolności serca czy też ostrej niewydolności nerek, co wpływa na zwiększenie współczynnika śmiertelności (Tamayo i in. 2012).

Czynniki ryzyka zależne od środowiska szpitalnego obejmują między innymi: użycie inwazyjnych metod leczenia, rodzaj wykonywanej operacji i czas jej trwania, długotrwałe leczenie oddechem zastępczym, czynniki ułatwiające bakteriom kolonizację górnych dróg oddechowych, czas pobytu hospitalizowanego w szpitalu, a także niekontrolowane stosowanie antybiotyków.

Wprowadzanie na oddziałach kardiologii inwazyjnych metod leczenia, takich jak: mechaniczna wentylacja, cewniki czy wszczepianie protez zastawkowych prowadzi do przerwania ciągłości skóry i błon śluzowych, co daje idealne warunki drobnoustrojom do przeniknięcia i wywołania zakażenia (Bulanda 2006, Gillespie 2010, Szymankiewicz i in. 2006). Istotne znaczenie mają też rodzaj, częstość, rozległość i czas trwania inwazyjnych procedur (Bulanda 2006). Pacjenci poddani reintubacji, transplantacjom, transfuzjom krwinek czerwonych i zabiegom z użyciem krążenia pozaustrojowego (całkowity czas CPB) narażeni są w większym stopniu na wystąpienie powikłań, a im dłuższy czas operacji tym większe ryzyko kolonizacji patogenami (Bustamante Munguira 2012, Gillespie 2010, Hortal, Muñoz i in. 2009, Roeleveld i in. 2011, Wójkowska-Mach i in. 2006).

Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc jest wyższe 3- 21x u pacjentów wentylowanych mechanicznie, w porównaniu do chorych z samodzielną akcją oddechową (Różańska i in. 2009). Intubacja dotchawicza prowadzi do kolonizacji patogenami szpitalnymi poprzez: uszkodzenie dróg oddechowych, zaburzenie odruchu połknięcia wydzieliny, wzmożoną adhezję bakterii, zanik oczyszczania rzęskowego, zaburzony odruch kaszlu, przeciek wydzieliny na zewnątrz maski rurki dotchawiczej i jej zaleganie (Bulanda 2006, Gillespie 2010). Liczne badania wykazały też, że wcześniejsza kolonizacja gardła u pacjentów odgrywa kluczową rolę w patogenezie VAP. Ponadto istnieje zależność między występowaniem VAP, a zwiększeniem czasu mechanicznej wentylacji (Ranjit, Bhattarai 2011, Roeleveld i in. 2011). Podczas długotrwałego leczenia oddechem zastępczym jama ustna i nosogardziel zostają skolonizowane drobnoustrojami, które następnie przechodzą do dolnych dróg oddechowych poprzez maski rurki intubacyjnej, powodując rozwój zapalenia płuc (Ranjit, Bhattarai 2011). Podział VAP klasyfikuje je na te o wczesnym przebiegu i późnym (Pawińska 2008). Blisko połowa zakażeń VAP pojawia się w ciągu pierwszych 4 dni od rozpoczęcia oddechu kontrolowanego, zaś ryzyko wzrasta z każdym dniem o 1-3% (Szymankiewicz i in. 2006).

Podanie pacjentowi znieczulenia ogólnego zaburza odrzutowanie wydzieliny wpływając na kolonizację górnych dróg oddechowych przez drobnoustroje szpitalne (Szymankiewicz i in. 2006, Wójkowska-Mach 2006). Również żywienie dojelitowe czy zgłębnik nosowo-żołądkowy prowadzą do kolonizacji przewodu pokarmowego (Markowicz i in. 2000, Pawińska 2008, Wójkowska-Mach i in. 2006), a pozycja leżąca pacjenta w ciągu pierwszych 24h może spowodować przemieszczanie się treści żołądkowej (Gillespie 2010, Hortal, Giannella i in. 2009, Roeleveld i in. 2011). Stosowanie w profilaktyce choroby wrzodowej związków zobojętniających i H₂ blokerów podnosi pH soku żołądkowego, co sprzyja zasiedlaniu przewodu pokarmowego przez bakterie Gram-ujemne. Preferowanym w tym wypadku jest użycie sukralfatu działającego osłonowo na błonę śluzową żołądka (Gillespie 2010, Pawińska 2008).

Każde wydłużenie hospitalizacji powyżej 7 dni, zwiększa częstość kontaktu z patogenami szpitalnymi. W tym względzie rozwój VAP, u pacjentów wentylowanych, wydłuża pobyt średnio o 13 dni (Roeleveld i in. 2011, Wójkowska-Mach 2006). Prowadzona w trakcie antybiotykoterapii często jest źle dobrana. W konsekwencji nadmierne użycie antybiotyków prowadzi do rozwoju i rozpowszechniania wielolekoopornych bakterii, wywołujących ciężkie zakażenia u chorych dłużej przebywających w placówce (Gillespie 2010, Szymankiewicz i in. 2006, Wójkowska-Mach 2006).

Do omówionych już czynników ryzyka szpitalnych zakażeń układu oddechowego należy zaliczyć jeszcze te związane z samym drobnoustrojem. Poznanie strategii patogenności bakterii jest niezwykle istotne, w określeniu ich źródła i dróg szerzenia się. Niewątpliwie jedną z najważniejszych strategii jest zdolność bakterii do adhezji na powierzchni biomateriałów (nici chirurgicznych, zastawek, cewników), kolonizacji i tworzenia biofilmu, a także zdolność do wytwarzania toksyn wśród których ważną rolę pełni LPS - lipopolisacharyd silnie aktywujący odporność wrodzoną i odpowiedź zapalną w organizmie człowieka. Także w środowisku szpitalnym, problemem jest zdolność do szybkiego nabywania oporności na stosowane antybiotyki, przez co drobnoustroje stają się trudnym w walce przeciwnikiem (Bartoszewicz i in. 2005, Bartoszewicz, Rygiel 2006, Klein i in. 2011).

Czynniki etiologiczne VAP

W większości przypadków etiologia zakażenia układu oddechowego posiada charakter monobakteryjny, a około 1/3 przypadków to zakażenia mieszane. Źródłem drobnoustrojów może być flora fizjologiczna pacjenta, aparatura, personel szpitala lub inni chorzy (Hortal, Muñoz i in. 2009, Pawińska 2008). Drobnoustroje wywołujące zapalenia płuc na Oddziałach Kardiologii i Kardiologii różnią się od tych obecnych na Oddziale Intensywnej Terapii (Wójkowska-Mach i in. 2009).

Dominującymi patogenami VAP dla pacjentów leczonych oddechem zastępczym są Gram-ujemne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* i *Proteus spp.*), a także niefermentujące pałeczki z rodzaju *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* (Bustamante Munguira 2012, Hortal, Giannella i in. 2009, Lola i in. 2011, Ranjit, Bhattarai 2011). Infekcja *P. aeruginosa* może prowadzić do rozwoju martwiczego zapalenia płuc z obecnością mikroorganizmów i uszkodzeniem naczyń krwionośnych, dlatego też właśnie niefermentującym pałeczkom przypisuje się rolę w wywoływaniu zapalenia płuc o najcięższym przebiegu (Pawińska 2008).

Kolejne miejsce w etiologii VAP zajmują Gram-dodatnie ziarniaki jak *Staphylococcus aureus* i koagulazo - ujemne gronkowce skórne (CoNS- Coagulase Negative Staphylococci) oraz *Hemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* (Hortal, Giannella i in. 2009, Hortal, Muñoz i in. 2009, Segers, de Mol 2009, Roeleveld i in. 2011). Wymienione szczepy drobnoustrojów bardzo często charakteryzuje lekooporność typu MRSA, ESBL, HLAR, MLSB, czy wytwarzanie karbapenemaz (Hortal, Giannella i in. 2009, Segers, de Mol 2009, Wójkowska-Mach i in. 2009).

Ponadto autorzy publikacji donoszą o znacznym udziale grzybów z rodzaju *Candida spp.* w odrespiratorowym zapaleniu płuc. Jest to prawdopodobnie związane ze wzrostem intensywności prowadzenia wentylacji mechanicznej (Wójkowska-Mach i in. 2009). Mówi się też, o zwiększaniu współczynnika zapaleń płuc wywołanych infekcją wirusową, grzybami z rodzaju *Aspergillus* i bakteriami atypowymi- *Legionella*, *Chlamydia*, czy *Mycoplasma* (Pawińska 2008, Roeleveld i in. 2011).

Czynniki etiologiczne VAP można też rozpatrywać w odniesieniu do czasu rozwoju zakażenia, tak zwane wczesne i późne zapalenie płuc. Wczesne powodowane jest zazwyczaj przez Gram-dodatnie bakterie wchodzące w skład naturalnej flory pacjenta, zaś późne wywołują bakterie wielolekooporne (Pawińska 2008, Targowski 2011, Weber i in. 2007, Wieder-Huszla 2010). Zakażenia szczepami opornymi na antybiotyki są szczególnie niebezpieczne i kłopotliwe w leczeniu. Należy z ostrożnością wprowadzać u chorych schematy leczenia, w oparciu o znajomość lokalnej flory bakteryjnej i obowiązujące wzorce lekowrażliwości, aby nie dopuścić do wzrostu oporności drobnoustrojów (Szymankiewicz i in. 2006).

Leczenie

Odrespiratorowe zapalenie płuc stanowiąc poważne powikłanie po zabiegu powinno być leczone jak najszybciej, gdy tylko pojawiają się pierwsze jego oznaki kliniczne, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych (Trouillet 2012). Wybór odpowiedniego antybiotyku w pierwszych 48 godzinach ma krytyczne znaczenie dla stanu zdrowia pacjenta. Przy doborze właściwej terapii istotna jest znajomość potencjalnych czynników etiologicznych specyficznych dla danej jednostki, wzorców oporności drobnoustrojów i schematów racjonalnej antybiotykoterapii. Podejście terapeutyczne i algorytm diagnostyczny powinny być z góry określone (Koenig, Truwit 2006). Co do czasu trwania antybiotykoterapii nie ma zgody. Z pewnością powinien opierać się na reakcji pacjenta na leczenie. W sytuacji gdy w ciągu 48 do 72 godzin stan chorego ulegnie znaczącej poprawie, a hodowle będą ujemne, należy rozważyć jej zaprzestanie (Koenig, Truwit 2006, Minei i in. 2006).

Dane epidemiologiczne wskazują, że w zakażeniu niektóre mikroorganizmy mogą być szybko wyeliminowane, na przykład *H. influenzae*, *S. pneumoniae* lub *Moraxella catarrhalis*. Wykazano, że krótki czas trwania leczenia (≤ 1 tygodnia) jest równie skuteczny jak dłuższy (≥ 2 tygodni) u pacjentów z VAP o etiologii innej niż niefermentujące Gram-ujemne bakterie. Z kolei *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* i *S. aureus* długo utrzymują się pomimo wrażliwości 'in vitro' na wiele podawanych antybiotyków (Trouillet 2012).

Według wytycznych American Thoracic Society (ATS) przed podjęciem terapii empirycznej należy stwierdzić czy pacjenci z VAP nie należą do grupy ryzyka zakażenia szczepami wielolekoopornymi MDR (multi-drug-resistant). Owe czynniki ryzyka MDR obejmują wcześniejsze stosowanie antybiotyków przez pacjentów w przebiegu ostatnich 90 dni, niedawną hospitalizację, obecność szczepów wielolekoopornych na oddziale, choroby współistniejące, terapie immunosupresyjne pacjenta, czy członków rodziny będących nosicielami patogenów wielolekoopornych. Przy braku czynników ryzyka zakażenia MDR, lekarz powinien wybrać terapię empiryczną wobec *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, metacyklinowrażliwych szczepów *Staphylococcus aureus* i Gram-ujemnych bakterii jelitowych. Wybór powinien uwzględnić ceftriakson, chinolony (lewofloksacyna, moksyflokscyna lub ciprofloksacyna) i ampicyliny. Jeśli czynniki ryzyka dla MDR występują, należałoby wziąć pod uwagę takie drobnoustroje jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* i metacyklinooporny *S. aureus*. Poszerzona terapia empiryczna uwzględnia wówczas cefalosporyny, karbapenemy (imipenem, meropenem), inhibitory β -laktamaz (piperacylina-tazobaktam) i fluorochinolony (cyprofloksacyna, lewofloksacyna), aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna) i linezolid lub wankomycynę (Koenig, Truwit 2006).

Przez długi czas leczenie wankomycyną było preferowaną opcją leczenia u pacjentów z VAP wywołanego przez szczepy MRSA, po mimo obaw dotyczących niepowodzenia. W ciągu ostatnich 10 lat w zakażeniach klinicznych, nowa klasa antybiotyków, a wśród nich linezolid (oksazolidynony), potwierdziła swoją aktywność wobec MRSA (Trouillet 2012).

Problem stanowi VAP spowodowany przez bakterie produkujące β -laktamazy. Wobec nich niezawodne będą karbapenemy zwykle w połączeniu z amikacyną podawaną za pomocą nebulizatora, w celu osiągnięcia wysokiego stężenia w tkance płucnej i bez ryzyka toksyczności dla organizmu. Niektóre odpowiedzialne za VAP szczepy *P. aeruginosa* lub *A. baumannii* są odporne na zwykle stosowane antybiotyki i ostatecznie leczone zostają aktywną kolistyną (Trouillet 2012).

Wobec przedstawionych informacji niezwykle istotne wydaje się sprawdzenie profilu drobnoustrojów występujących na określonym oddziale, oznaczenie ich lekowrażliwości, sporządzenie schematu postępowania w oparciu o wytyczne Towarzystw i skorygowanie ich z danymi epidemiologicznymi danego terenu. Pozwoli to na skuteczne leczenie w momencie pojawienia się objawów klinicznych VAP, a po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych zastosowanie kombinacji antybiotyków, co poszerzy spektrum początkowej terapii empirycznej umożliwiając osiągnięcie synergii w leczeniu zakażeń niektórymi bakteriami i zmniejszy prawdopodobieństwo większej wielolekooporności w trakcie jej trwania (Trouillet 2012).

Podsumowanie

Wystąpienie zakażenia układu oddechowego, powstałego przez długotrwałe prowadzenie sztucznej wentylacji, u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych jest poważnym i nadal dominującym powikłaniem pooperacyjnym. Należy pamiętać, iż ta grupa chorych jest szczególnie narażona ze względu na znaczny spadek odporności, przede wszystkim związany z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego podczas operacji. Przedłużająca się intubacja dotchawicza będzie sprzyjała zakażeniom Gram-ujemnymi pałeczkami oraz grzybami z rodzaju *Candida spp.* A to jak długo po zabiegu chory będzie wentylowany w dużej mierze zależy od stopnia wydolności jego układu oddechowego. W celu zminimalizowania VAP ważne jest określenie czynników ryzyka pacjentów przyjmowanych do oddziału i prowadzenie szkoleń dla personelu w zakresie obowiązujących procedur, a także stosowanie odpowiedniej profilaktyki. Działania zapobiegawcze powinny wpłynąć na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności wśród coraz to liczniejszej grupy chorych chirurgicznie leczonych z powodu chorób serca.

Literatura:

1. Bartoszewicz M., Nowicka J., Kustrzycki W., Pelczar M. (2005), *Charakterystyka gronkowców koagulazoujemnych kolonizujących cewniki naczyniowe u pacjentów leczonych kardiochirurgicznie*. Adv Clin Exp Med; 14,2, s. 287–292.
2. Bartoszewicz M., Rygiel A. (2006), *Biofilm jako podstawowy mechanizm zakażenia miejsca operowanego - metody prewencji w leczeniu miejscowym*. Chirurgia Polska; 8,3, s. 171–178.
3. Bulanda M. (2006), *Zakażenia szpitalne*. W: *Mikrobiologia - Podręcznik dla pielęgniarek, położnych i ratowników medycznych*. Pod red. P.B. Heczko. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, s. 334–344.
4. Bustamante Munguira J. (2012), *Pneumonia in Patients Undergoing Major Heart Surgery: Why Intensify Treatment and Preventative Measures?* J Pulmonar Respirat Med; 2,2, <http://www.omicsonline.org/2161-105X/2161-105X-2-e108.php?aid=5208>, (data odczytu 01.10.2012).
5. Esperatti M., Ferrer M., Theessen A., Liapikou A., Valencia M., Saucedo L.M., Zavala E., Welte T., Torres A. (2010), *Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients*. Am J Respir Crit Care Med; 182,12, s. 1533–1539.

6. Fiedotow M., Denys A. (2006), *Wybrane aspekty zakażeń szpitalnych*. Pol.Merk.Lek., XXI, 125, s. 484-488.
7. Gillespie R. (2010), *Prevention and management of ventilator - associated pneumonia – the Care Bundle approach*. SAJCC; 25,2, s. 44-52.
8. Heredia Rodríguez M., Fernández Urbón A., Carrasco Serrano E. i wsp. (2011), *Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the main mortality risk factor in patients following cardiac surgery*. European Journal of Anaesthesiology; 28, s. 176-177.
9. Hortal J., Giannella M., Perez M.J. (2009), *Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery*. Intensive Care Med.; 35,9, s. 1518-1525.
10. Hortal J., Muñoz P., Cuerpo G. i wsp. (2009), *Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe*. Crit Care; 13,3: R80, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717444/, (data odczytu 01.10.2012).
11. Klein D.J., Briet F., Nisenbaum R., Romaschin A.D., Mazer C.D. (2011), *Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study*. Crit Care; 15,1: R69, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222002/, (data odczytu 01.10.2012).
12. Koenig S.M., Truitt J.D. (2006), *Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention*, Clin Microbiol Rev. 19,4, s. 637–657.
13. Lola I., Levidiotou S., Petrou A., Arnaoutoglou H., Apostolakis E., Papadopoulos G.S. (2011), *Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery?* J Cardiothorac Surg.; 6, s. 151, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223138/>, (data odczytu 01.10.2012).
14. Markowicz P., Wolff M., Djedaini K., Cohen Y., Chastre J., Delclaux C., Merrer J., Herman B., Veber B., Fontaine A., Dreyfuss D. (2000), *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.; 161,6, s. 1942-1948.
15. Minei J.P., Nathens A.B., West M., Harbrecht B.G., Moore E.E., Shapiro M.B., Bankey E., Johnson J.L., Freeman B., McKinley B.A., Moore F.A., Maier R.V. (2006), *Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: Patient-Oriented Research Core—Standard Operating Procedures for Clinical Care, II. Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in the Trauma Patient*, J Trauma. 60, s. 1106 –1113.
16. Pawińska A. (2008), *Szpitalne zapalenie płuc*. W: *Zakażenia szpitalne*. Pod red. D. Dzierżanowska. Bielsko-Biała, α- medica press, s. 376-391.
17. Ranjit S., Bhattarai B. (2011), *Incidence and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Kathmandu University Hospital*. Kathmandu Univ Med J; 33,1, s. 28-31.
18. Roeleveld P. P., Guijt D., Kuijper E. J. i wsp. (2011), *Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery in The Netherlands*. Intensive Care Med; 37, s. 1656–1663.
19. Różańska A., Wójkowska - Mach J., Bulanda M., Heczko P. B. (2009), *Rejestracja szpitalnych zapaleń płuc w polskich szpitalach*. PRZEGL EPIDEMIOL; 63, s. 119 – 124.
20. Segers P., de Mol B.A. (2009), *Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: prepare and defend!* Intensive Care Med.; 35,9, s. 1497-1499.
21. Sierocka A., Cianciara M. (2010), *Monitorowanie zakażeń szpitalnych*. Prob Hig Epidemiol; 91,2, s. 323-328.
22. Szymankiewicz M., Kowalewski J., Dancewicz M. (2006), *Analiza bakteriologiczna i mikologiczna materiału pobranego z dolnych dróg oddechowych u chorych na nowotwór złośliwy*. Pol. Merk. Lek.; XXI, 123, s. 218-222.
23. Tamayo E., Javier Álvarez F., Martínez-Rafael B. (2012), *Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery*. Journal of Critical Care; 27, s. 18– 25.
24. Targowski T. (2011), *Rozpoznawanie i leczenie zapaleń płuc*. Pol. Merk. Lek.; XXX, 179, s. 330-333.
25. Trouillet J.L. (2012), *Ventilator-Associated Pneumonia: A Comprehensive Review*, Hosp Pract, 40,2, s. 165-175.
26. Weber D.J., Rutala W.A., Sickbert - Bennett E.E., Samsa G.P., Brown V., Niederman M.S. (2007), *Microbiology of ventilator - associated pneumonia compared with that of hospital - acquired pneumonia*. Infect Control Hosp Epidemiol.; 28,7, s. 825-831.
27. Wieder - Huszla S. (2010), *Monitorowanie zakażeń szpitalnych na Oddziale Intensywnej Terapii*. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Ann Acad Med Stetin; 56,3, s. 20-29.
28. Wójkowska - Mach J., Bulanda M., Różańska A., Heczko P.B. (2006), *Szpitalne zapalenia płuc w oddziałach intensywnej terapii. Analiza wyników systemu czynnej rejestracji zakażeń szpitalnych Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych*. PRZEGL EPIDEMIOL; 60, s. 225-235.
29. Wójkowska-Mach J., Baran M., Drwiła R., Foryciar E., Misiewska-Kaczur A., Romaniszyn D., Heczko P. B. (2009), *Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery*. Anaesthesiology Intensive Therapy; XLI,4, s. 185-189.

VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Human and Health, Issue 2 (VI), 2012

**Anna Radzimowska¹, Małgorzata M. Koziół¹,
Sylwia Targońska², Janusz Stążka², Maria Koziół-Montewka¹**

¹Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin

²Clinic of Cardiac Surgery, Medical University of Lublin

Summary: Respiratory infection in patients who have undergone cardiac surgery is inseparably linked with a long-term mechanical breathing treatment. The incidence of such infections in these patients ranges from 7 to 20 percent, and is the cause of developing Ventilator-Associated Pneumonia- VAP. Etiological agents are mainly Gram-negative, increasingly drug-resistant bacteria. For prevention of infections, it seems important to determine a number of related risk factors and implement an appropriate treatment regimen once the infection occurs.

Key words: respiratory system, VAP, infection, cardiac surgery, risk factors

Introduction

The problem of hospital-acquired infections that contribute to the increase in morbidity and mortality among hospitalised patients still constitutes a great challenge for clinicians and epidemiologists. The incidence of these infections varies and depends on the type of hospital, as well as the ward where patients stay (Sierocka, Cianciara 2010). Patients undergoing cardiac surgery, despite significant progress in the area of heart surgery, are still at a great risk of postoperative infection complications (Hortal, Muñoz et al. 2009, Segars, de Mol 2009). They constitute a group where the development of infection is the main non-cardiac complication. Data indicate that in the cardiac surgery ward, the incidence of infection is to a large extent associated with the type of surgery performed. The most frequent infections in the area of heart surgery are: infections of the area subject to surgery, blood infections and respiratory infections related to the patient being subjected to long-term mechanical ventilation (Hortal, Muñoz et al. 2009).

VAP- pneumonia resulting from mechanical ventilation

One of the forms of hospital-acquired respiratory infection is Ventilator-Associated Pneumonia – VAP which constitutes a serious complication in patients undergoing cardiac surgery (Tamayo et al. 2012). It develops in patients treated with mechanical breathing and with the use of endotracheal intubation for a period longer than 48 hours (Heredia Rodríguez et al. 2011, Roeleveld et al. 2011, Bustamante Munguira 2012). The incidence of VAP in cardiac surgery is estimated to be 7.8-21.6 percent (Tamayo et al. 2012). As with every infection, ventilator-associated pneumonia involves prolonged hospitalisation, increased health care costs and mortality of patients staying in the ward (Bustamante Munguira 2012). Overall mortality of patients with developed VAP is at 15-45 percent. However, this number is to be interpreted with caution as many patients with VAP die not due to the infection, but die due to severity of the underlying disease (Hortal, Giannella et al. 2009, Hortal, Muñoz et al. 2009). Early recognition of symptoms, treatment of the infection, as well as appropriate prevention and knowledge of risk factors are necessary to improve the patients' health (Bustamante Munguira 2012, Segars P, de Mol 2009).

Risk factors for the development of VAP in patients after cardiac surgery

Depending on patient's body condition, methods of treatment, and the etiological agent causing the infection, the risk factors are divided into three groups: factors dependent on the host, hospital environment, and the microbe. It is due to interaction between these three areas: host – pathogen – environment that the infection develops (Bulanda 2006, Segars, de Mol 2009).

The first group of risk factors is connected with the patient's body itself. Patients who come to the hospital are burdened with various independent risk factors, such as: old age, the lifestyle led, severity of the underlying disease and comorbidities (Bulanda 2006, Esperatti et al. 2010). Advanced age (over 60 years of age) leads to weakened defense mechanisms which help to fight the infection (Gillespie 2010, Hortal, Muñoz et al. 2009, Segars, de Mol 2009). Moreover, hypertension, obesity, smoking cigarettes or alcohol abuse are factors dependent on patient's lifestyle that contribute to the occurrence of perioperative complications and prolong the treatment process (Pawińska 2008). Tobacco smoking interferes with the natural process of cleaning and moistening of the respiratory tract that protects

it against microbial colonisation and therefore increases patient's susceptibility to infections (Szymankiewicz et al. 2006). In addition, preoperative assessment of patient's nutritional status, for example, with the use of a short nutrition assessment questionnaire, is also of great importance. Indicating malnourished patients prior to the surgery and conducting enteral or parenteral nutrition in their case strengthens their body defenses (Gillespie 2010, Pawińska 2008, Roeleveld et al. 2011, Segars, de Mol 2009). On the other hand, it may contribute to aspiration of gastric contents or nasopharyngeal secretion and translocation of bacteria out of digestive tract lumen (Fiedotow, Denys 2006, Gillespie 2010). Furthermore, concomitant respiratory diseases such as ARDS (acute respiratory distress syndrome), tuberculosis, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), and bronchial diseases lead to a weakened capacity for cleaning the respiratory system, which then easily becomes subject to bacterial colonisation. Pulmonary diseases additionally require mechanical breathing treatment, which heightens the risk of infection (Gillespie 2010, Hortal, Giannella et al. 2009, Hortal, Muñoz et al. 2009, Markowicz et al. 2000, Wójkowska-Mach et al. 2006). The patient's immune system defenses are also weakened by: presence of other comorbidities (diabetes, atherosclerosis, jaundice, renal diseases, neuromuscular diseases, cancer), burns, rapid cooling of the body, mediastinal bleeding and injuries (Bulanda 2006, Gillespie 2010, Tamayo et al. 2012). Similarly, taking certain medications, receiving chemotherapy and radiotherapy or being inflicted with congenital immune defects (HIV infection, steroids) contribute to development of immunosuppression (Gillespie 2010, Szymankiewicz et al. 2006). In turn, the severity of patient's underlying disease determines subsequent selection of treatment methods (Bulanda 2006, Roeleveld et al. 2011). Additionally, patients staying in a hospital are at risk of infarction, congestive cardiac failure or acute renal failure, which contributes to increased mortality rate (Tamayo et al. 2012).

Risk factors dependent on the hospital environment, among others, include: the use of invasive treatments, the type and duration of performed surgery, long-term mechanical breathing treatment, factors facilitating bacterial colonisation of the upper respiratory tract, the duration of the hospitalised patient's stay in a hospital, as well as the uncontrolled use of antibiotics.

Introducing invasive treatments in cardiac surgery wards, such as: mechanical ventilation, catheters or implantation of valve prosthesis lead to skin and mucous membrane breakdown, which provides ideal conditions for microbes to penetrate and cause infection (Bulanda 2006, Gillespie 2010, Szymankiewicz et al. 2006). Moreover, of high significance are the type, frequency, extent, and duration of the invasive procedures (Bulanda 2006). Patients who have undergone reintubation, transplantation, transfusion of red blood cells and procedures with the use of cardiopulmonary bypass (total CPB time) are at a greater risk of complications, and the longer the surgery, the greater the risk of pathogen colonisation (Bustamante Munguira 2012, Gillespie 2010, Hortal, Muñoz et al. 2009, Roeleveld et al. 2011, Wójkowska-Mach et al. 2006).

Furthermore, the risk of pneumonia is 3-21 times higher in mechanically ventilated patients, as compared to patients who are able to breathe independently (Różańska et al. 2009). Endotracheal intubation leads to nosocomial pathogen colonisation through: damage to the respiratory tract, impairment of the secretion swallowing reflex, increased bacterial adhesion, loss of ciliary clearance, impaired cough reflex, leakage of secretions around the endotracheal tube cuff and their retention (Bulanda 2006, Gillespie 2010). Numerous studies have also shown that previous colonisation of the pharynx in a patient plays a key role in the pathogenesis of VAP. Moreover, there is a relation between occurrence of VAP and the prolonging of mechanical ventilation (Ranjit, Bhattarai 2011, Roeleveld et al. 2011). During a prolonged mechanical breathing treatment, the oral cavity and nasopharynx are colonised by microbes that subsequently enter the lower respiratory tract through the intubation tube cuff, causing pneumonia (Ranjit, Bhattarai 2011). Division of VAP is into early-onset and late-onset VAP (Pawińska 2008), and almost half of all VAP infections occur within the first four days of controlled breathing, and the risk increases by 1-3 percent each day (Szymankiewicz et al. 2006).

Administering general anaesthesia to a patient impairs the coughing up of secretions, which contributes to nosocomial microbes colonising the upper respiratory tract (Szymankiewicz et al. 2006, Wójkowska-Mach 2006). Also, enteral nutrition or placement of nasogastric tubes lead to the colonisation of the digestive tract (Markowicz et al. 2000, Pawińska 2008, Wójkowska-Mach et al. 2006), and the patient being in a lying position during the first twenty-four hours may cause the gastric contents to move (Gillespie 2010, Hortal, Giannella et al. 2009, Roeleveld et al. 2011). In addition, the use of antacids and H₂ blockers in the prevention of peptic ulcer disease increases the pH of gastric juice, which promotes colonisation of the digestive tract by Gram-negative bacteria. In this case, it is preferable to use a sucralfate protective for the gastric mucosa (Gillespie 2010, Pawińska 2008).

Each time the hospitalisation is prolonged for over 7 days, the frequency of contact with nosocomial pathogens is increased. In this regard, the development of VAP in ventilated patients prolongs the stay on average for 13 days (Roeleveld et al. 2011, Wójkowska-Mach 2006). Furthermore, the antibiotic therapy that is conducted during that time is often selected incorrectly. As a result, antibiotic overuse leads to the growth and spread of multidrug-resistant bacteria that induce severe infections in patients staying in the facility for a longer period of time (Gillespie 2010, Szymankiewicz et al. 2006, Wójkowska-Mach 2006).

The risk factors for hospital-acquired respiratory infections discussed so far should further include those associated with the microbes. Learning about the pathogenic strategy of bacteria is extremely important as far as determining their source and ways of spreading is concerned. Certainly, one of the more important strategies is the ability of bacteria to adhere to the surface of biomaterials (surgical sutures, valves, catheters), to colonise and form a biofilm, as well as the ability to produce toxins, among which LPS – lipopolysaccharide plays an important role, strongly activating innate immunity and inflammatory response in the human body. Also in the hospital environment, the ability to rapidly acquire resistance to the antibiotics used is problematic, and because of that, the microbes become an opponent that is difficult to fight (Bartoszewicz et al. 2005, Bartoszewicz, Rygiel 2006, Klein et al. 2011).

Etiological agents of VAP

In most cases, etiology of a respiratory infection is monobacterial and about one-third of the cases are mixed bacterial infections. The microbial source may be the patient's microbiome, equipment, hospital staff or other patients (Hortal, Muñoz et al. 2009, Pawińska 2008). The microbes causing pneumonia in Cardiac Surgery Wards are slightly different from those present within the Intensive Care Unit (Wójkowska-Mach et al. 2009).

Dominant VAP pathogens for patients treated with mechanical breathing are Gram-negative bacilli of the *Enterobacteriaceae* family (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Proteus spp.*) as well as non-fermenting bacilli of the *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* genera (Bustamante Munguira 2012, Hortal, Giannella et al. 2009, Lola et al. 2011, Ranjit, Bhattarai 2011). *P. aeruginosa* infection may lead to development of necrotising pneumonia with the presence of microabscesses and vascular damage, therefore, it is the non-fermenting bacilli that are indicated as contributing to causing the most severe pneumonia (Pawińska 2008).

Next in the etiology of VAP are Gram-positive cocci such as *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococci epidermidis* (CoNS- Coagulase Negative Staphylococci) as well as *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* (Hortal, Giannella et al. 2009, Hortal, Muñoz et al. 2009, Segers, de Mol 2009, Roeleveld et al. 2011). The above-mentioned microbial strains are very often characterised by the drug resistance of the type of MRSA, ESBL, HLAR, MLSB or by producing carbapenemases (Hortal, Giannella et al. 2009, Segers, de Mol 2009, Wójkowska-Mach et al. 2009).

Moreover, several authors report that fungi of the *Candida spp.* genus appear to be significantly involved in ventilator-associated pneumonia. This is probably related to the increased intensity of the conducted mechanical ventilation (Wójkowska-Mach et al. 2009). It is also said that there is an increase in the rate of pneumonia caused by viral infections, fungi of the *Aspergillus* genus, and atypical bacteria - *Legionella*, *Chlamydia* or *Mycoplasma* (Pawińska 2008, Roeleveld et al. 2011).

Etiological agents of VAP may also be considered with regard to the time of the development of infection, the so-called early-onset and late-onset pneumonia. The early-onset pneumonia is usually caused by the Gram-positive bacteria included in the patient's natural flora, and the late-onset pneumonia is caused by multidrug-resistant bacteria (Pawińska 2008, Targowski 2011, Weber et al. 2007, Wieder-Huszla 2010). Infections by antibiotic-resistant strains are especially dangerous and troublesome as far as the treatment is concerned. In this case, the treatment regimens for patients need to be implemented carefully, based on the knowledge of local bacterial flora and the existing drug sensitivity patterns, in order to prevent the increase in microbial drug resistance (Szymankiewicz et al. 2006).

Treatment

Ventilator-associated pneumonia, since it is a serious postoperative complication, should be treated as early as possible, as soon as its first clinical signs occur, even prior to obtaining microbiological test results (Trouillet 2012). In this respect, selecting an appropriate antibiotic within the first 48 hours is critical to the patient's health. When selecting appropriate treatment, knowledge of the following is crucial: potential etiological agents that are specific to a given entity, microbial drug resistance patterns, and rational antibiotic therapy regimens. What is more, therapeutic approach and diagnostic algorithms should be defined in advance (Koenig, Truwit 2006). There is no agreement as for the duration of antibiotic therapy, but it should certainly be based on patient's response to treatment. In this respect, when within 48 to 72 hours the patient's condition improves considerably and cultures are negative, discontinuation of treatment should be considered (Koenig, Truwit 2006, Minei et al. 2006).

Epidemiological data indicate that in infection, some microorganisms may be quickly eliminated, e.g. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* or *Moraxella catarrhalis*. It has been shown that a short duration of treatment (less than one week) is as effective as longer duration (more than two weeks) in patients with VAP whose etiology is other than non-fermenting Gram-negative bacteria. In turn, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, and *S. aureus* persist for a long time despite their 'in vitro' sensitivity to many of the administered antibiotics (Trouillet 2012).

According to the guidelines of the American Thoracic Society (ATS), it needs to be determined prior to undertaking empirical treatment whether the patients with VAP are in a group at risk of infection by multidrug-resistant strains (MDR). These MDR risk factors include patients' prior use of antibiotics within the past 90 days, recent hospitalisation, the presence of multidrug-resistant strains in the ward, comorbidities, the patient's immunosuppressive therapies or family members being carriers of multidrug-resistant pathogens. In the case of lack of risk factors for MDR infection, the physician should choose empirical treatments against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains, and Gram-negative intestinal bacteria. The choice should include ceftriaxone, quinolones (levofloxacin, moxifloxacin or ciprofloxacin), and ampicillins. If there are risk factors for MDR, such microbes as *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* and methicillin-resistant *S. aureus* should be taken into account. Extended empirical treatment includes cephalosporins, carbapenems (imipenem, meropenem), β -lactamase inhibitors (piperacillin-tazobactam) and fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin) and linezolid or vancomycin (Koenig, Truitt 2006).

For a long time, vancomycin treatment was the preferred treatment option in patients with VAP caused by MRSA strains, despite the concerns about failing. Within the past 10 years in clinical infections, a new class of antibiotics including linezolid (oxazolidinones) has confirmed its activity against MRSA (Trouillet 2012).

The problem is VAP caused by β -lactamase-producing bacteria. Carbapenems are certain to be effective against these, usually combined with amikacin administered using a nebuliser to achieve high concentration in the pulmonary tissue and to avoid the risk of toxicity to the body. Furthermore, some *P. aeruginosa* or *A. baumannii* strains responsible for VAP are resistant to commonly used antibiotics and are eventually treated with active colistin (Trouillet 2012).

In view of the presented information, it seems extremely important to check the profile of microbes occurring in a specific ward, determine their drug sensitivity, prepare an action procedure based on the guidelines put forth by Societies and adjust these according to the epidemiological data of a given area. This will allow effective treatment when clinical signs of VAP occur, and once microbiological test results are obtained, the use of a combination of antibiotics, which will expand the range of the initial empirical treatment, will enable the achievement of synergy in treating infections by some bacteria, and will reduce the likelihood of increased multidrug resistance during the treatment (Trouillet 2012).

Conclusion

Occurrence of respiratory infection caused by prolonged artificial ventilation in patients after cardiac surgery is a serious and still a predominant postoperative complication. It should be remembered that this group of patients is especially at risk due to a significant decrease in immunity that is related primarily to using cardiopulmonary bypass during the surgery. Moreover, prolonged endotracheal intubation will promote infections by Gram-negative bacilli, as well as by fungi of the *Candida spp.* genus. In addition, how long a patient will be ventilated after the surgery is largely dependent on the efficiency of their respiratory system. For minimising VAP, of importance is determining the risk factors of patients admitted to the ward and conducting trainings for the staff in the area of the existing procedures, as well as applying appropriate prevention. Preventive actions should, therefore, contribute to a decrease in morbidity and mortality among the growing number of patients undergoing surgery due to heart disease.

References:

1. Bartoszewicz M., Nowicka J., Kustrzycki W., Pelczar M. (2005), *Charakterystyka gronkowców koagulazoujemnych kolonizujących cewniki naczyniowe u pacjentów leczonych kardiochirurgicznie*. Adv Clin Exp Med; 14,2, s. 287-292.
2. Bartoszewicz M., Rygiel A. (2006), *Biofilm jako podstawowy mechanizm zakażenia miejsca operowanego - metody prewencji w leczeniu miejscowym*. Chirurgia Polska; 8,3, s. 171-178.
3. Bulanda M. (2006), *Zakażenia szpitalne*. W: *Mikrobiologia - Podręcznik dla pielęgniarek, położnych i ratowników medycznych*. Pod red. P.B. Heczko. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, s. 334-344.
4. Bustamante Munguira J. (2012), *Pneumonia in Patients Undergoing Major Heart Surgery: Why Intensify Treatment and Preventative Measures?* J Pulmonar Respirat Med; 2,2, <http://www.omicsonline.org/2161-105X/2161-105X-2-e108.php?aid=5208>, (data odczytu 01.10.2012).
5. Esperatti M., Ferrer M., Theessen A., Liapikou A., Valencia M., Saucedo L.M., Zavala E., Welte T., Torres A. (2010), *Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients*. Am J Respir Crit Care Med.; 182,12, s. 1533-1539.
6. Fiedotow M., Denys A. (2006), *Wybrane aspekty zakażeń szpitalnych*. Pol.Merk.Lek., XXI, 125, s. 484-488.
7. Gillespie R. (2010), *Prevention and management of ventilator - associated pneumonia - the Care Bundle approach*. SAJCC; 25,2, s. 44-52.

8. Heredia Rodríguez M., Fernández Urbón A., Carrasco Serrano E. i wsp. (2011), *Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the main mortality risk factor in patients following cardiac surgery*. European Journal of Anaesthesiology; 28, s. 176-177.
9. Hortal J., Giannella M., Perez M.J. (2009), *Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery*. Intensive Care Med.; 35,9, s. 1518-1525.
10. Hortal J., Muñoz P., Cuerpo G. i wsp. (2009), *Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe*. Crit Care; 13,3: R80, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717444/, (data odczytu 01.10.2012).
11. Klein D.J., Briet F., Nisenbaum R., Romaschin A.D., Mazer C.D. (2011), *Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study*. Crit Care.; 15,1: R69, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222002/, (data odczytu 01.10.2012).
12. Koenig S.M., Truitt J.D. (2006), *Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention*, Clin Microbiol Rev. 19,4, s. 637-657.
13. Lola I., Levidiotou S., Petrou A., Arnaoutoglou H., Apostolakis E., Papadopoulos G.S. (2011), *Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery?* J Cardiothorac Surg.; 6, s. 151, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223138/>, (data odczytu 01.10.2012).
14. Markowicz P., Wolff M., Djedaini K., Cohen Y., Chastre J., Delclaux C., Merrer J., Herman B., Veber B., Fontaine A., Dreyfuss D. (2000), *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.; 161,6, s. 1942-1948.
15. Minei J.P., Nathens A.B., West M., Harbrecht B.G., Moore E.E., Shapiro M.B., Bankey E., Johnson J.L., Freeman B., McKinley B.A., Moore F.A., Maier R.V. (2006), *Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: Patient-Oriented Research Core—Standard Operating Procedures for Clinical Care, II. Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in the Trauma Patient*, J Trauma. 60, s. 1106-1113.
16. Pawińska A. (2008), *Szpitalne zapalenie płuc*. W: *Zakażenia szpitalne*. Pod red. D. Dzierżanowska. Bielsko-Biała, α- medica press, s. 376-391.
17. Ranjit S., Bhattarai B. (2011), *Incidence and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Kathmandu University Hospital*. Kathmandu Univ Med J; 33,1, s. 28-31.
18. Roeleveld P. P., Guijt D., Kuijper E. J. i wsp. (2011), *Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery in The Netherlands*. Intensive Care Med; 37, s. 1656-1663.
19. Różańska A., Wójkowska - Mach J., Bulanda M., Heczko P. B. (2009), *Rejestracja szpitalnych zapaleń płuc w polskich szpitalach*. PRZEGL EPIDEMIOL; 63, s. 119 - 124.
20. Segers P., de Mol B.A. (2009), *Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: prepare and defend!* Intensive Care Med.; 35,9, s. 1497-1499.
21. Sierocka A., Cianciara M. (2010), *Monitorowanie zakażeń szpitalnych*. Prob Hig Epidemiol; 91,2, s. 323-328.
22. Szymankiewicz M., Kowalewski J., Dancewicz M. (2006), *Analiza bakteriologiczna i mikologiczna materiału pobranego z dolnych dróg oddechowych u chorych na nowotwór złośliwy*. Pol. Merk. Lek.; XXI, 123, s. 218-222.
23. Tamayo E., Javier Álvarez F., Martínez-Rafael B. (2012), *Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery*. Journal of Critical Care; 27, s. 18- 25.
24. Targowski T. (2011), *Rozpoznawanie i leczenie zapaleń płuc*. Pol. Merk. Lek.; XXX, 179, s. 330-333.
25. Trouillet J.L. (2012), *Ventilator-Associated Pneumonia: A Comprehensive Review*, Hosp Pract, 40,2, s. 165-175.
26. Weber D.J., Rutala W.A., Sickbert - Bennett E.E., Samsa G.P., Brown V., Niederman M.S. (2007), *Microbiology of ventilator - associated pneumonia compared with that of hospital - acquired pneumonia*. Infect Control Hosp Epidemiol.; 28,7, s. 825-831.
27. Wieder - Huszla S. (2010), *Monitorowanie zakażeń szpitalnych na Oddziale Intensywnej Terapii*. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Ann Acad Med Stetin; 56,3, s. 20-29.
28. Wójkowska - Mach J., Bulanda M., Różańska A., Heczko P.B. (2006), *Szpitalne zapalenia płuc w oddziałach intensywnej terapii. Analiza wyników systemu czynnej rejestracji zakażeń szpitalnych Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych*. PRZEGL EPIDEMIOL; 60, s. 225-235.
29. Wójkowska-Mach J., Baran M., Drwiła R., Foryciar E., Misiewska-Kaczur A., Romaniszyn D., Heczko P. B. (2009), *Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery*. Anaesthesiology Intensive Therapy; XLI,4, s. 185-189.