

Մեծահասակ պացիենտների շրջանում նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերի վարման կլինիկական ուղեցույց

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել ապացուցողական խորհուրդներ առանց իմուն անբավարարության մեծահասակ պացիենտների շրջանում նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերի վարման վերաբերյալ:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների հայկական միության անդամների կողմից: Ուղեցույցի հիմնական գրականական աղբյուր է հանդիսացել 2016թ. Ամերիկայի վարակաբանության միության և Ամերիկայի թոքային միության կլինիկական ուղեցույցը (Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.) ինչպես նաև Cochrane library և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Քննարկվող դրույթների վերաբերյալ կազմվել են համապատասխան PICO (Patient/Population-Intervention/Indicator-Comparator/Control-Outcome) հարցադրումներ: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների հայկական միության կողմից (առձանագրությունը կցվում է): Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Փաստաթղթում ներկայացված են նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերի սահմանումները, համաճարակաբանությունը, ախտածինների սպեկտրը, ռիսկի գործոնները, կանխարգելման հիմնահարցերը, արդի ախտորոշիչ և բուժական միջամտությունները և ելքերը: Ընդհանուր 25 PICO հարցերի վերաբերյալ ձևակերպվել են 40 խորհուրդ, որոնցից 16 դասվել են իբրև “ուժեղ”:

Հետևություններ

Ապացուցողական մոտեցումների վրա հիմնված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերի վարումը՝ դա պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբ, ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք, ուղեցույցեր, հակաբակտերիալ բուժում, բազմակի կայուն մանրէներ, դեէսկալացիա

Պատասխանատու համակարգող

Մանգոյան Հ.Ն., բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի շարունակական բժշկական կրթության ֆակուլտետի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի վերակենդանացման բաժանմունքի գիտական ղեկավար:

Աշխատանքային խումբ

- Գնունի Ա.Ս. ՀՀ ԱՆ գլխավոր անեսթեզիոլոգ-ռեանիմատոլոգ, «Նաիրի» բժշկական կենտրոնի գործադիր տնօրեն
- Մալխասյան Ի.Է. բ.գ.դ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի վարիչ, պրոֆեսոր
- Վարոսյան Ա.Ֆ. բ.գ.թ., Անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների հայկական միության նախագահ, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի նյարդավիրաբուժության բաժանմունքի բժիշկ-անեսթեզիոլոգ
- Գաբրիելյան Լ.Մ., բ.գ.թ., «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի անզգայացման բաժանմունքի վարիչ, Երևան քաղաքի գլխավոր անեսթեզիոլոգ
- Անտոնյան Հ. «Աստղիկ» բժշկական կենտրոնի վերակենդանացման ծառայության ղեկավար

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ 2012, 2013 և 2016 թթ. ստացել է ճանապարհային գրանտներ Ֆարմատեկ ՓԲԸ դեղագործական ընկերություննից արտասահմանում կայացող գիտաժողովների մասնակցության նպատակով: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ ՀՀ ԿԳՆ Երևանի պետական համալսարանի Ֆարմացիայի ինստիտուտի կենսաբժշկության ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի «Ապացուցողական բժշկություն» դասընթացի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ Հանրապետական գիտաբժշկական գրադարանի «Բժշկական սեղմագրերի հայկական հանդես»-ի գլխավոր խմբագիր, «Ապացուցողական բժշկության մասնագետների հայկական ասոցիացիա»-ի նախագահ՝ Բ.Գ.Դ., պրոֆեսոր Ռուբեն Հովհաննեսյանին: Պատասխանատու համակարգողը իր շնորհակալությունն է հայտնում Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի կլինիկական օրդինատոր Մ. Սեյրանյանին թարգմանչական աշխատանքերում ակտիվ ներգրավվածության համար:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սահմանումներ

Հարուցիչները և հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության ռիսկի գործոնները

Ախտորոշման և բուժման սկզբունքներ

Կանխարգելման մարտավարություններ

Բուժման ելքեր և կանխատեսում

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված. 1 Ապացույցների որակի դասակարգում (GRADE համակարգ)

Հավելված 2. Բազմակի դեղորայքային կայունությամբ ախտածինների (Multiple Drug Resistant, MDR) առկայության ռիսկի գործոնները

Հավելված 3. Կլինիկորեն կասկածվող թոքերի արհեստական շնչառության հետ ասոցացված թոքաբորբերի էմպիրիկ հակաբակտերիալ բուժումները այն բաժանմունքների համար, որտեղ ցուցված է մետիցիլին կայուն S.aureus-ի (MRSA) և կրկնակի հակապսևդոմոնադային Գրամ-բացասական ծածկույթ

Հավելված 4. Նոզոկոմիալ թոքաբորբերի խորհուրդ տրվող մեկնարկային էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի տարբերակները

Հապավումներ

ԲԿՇ՝ բազմակի կայունությամբ շտամներ

ՋՃ՝ զարկերակային ճնշում

ՍԿՀ՝ սրտի կծկումների հաճախականություն

ՍՇ՝ ստանդարտ շեղում

ԻԹԲ՝ ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք

ՀԲԹ՝ հակաբակտերիալ թերապիա

ԿԵԿ՝ կենտրոնական երակային կաթետր

ԿԵՃ՝ կենտրոնական երակային ճնշում

ՀՇ՝ համակարգչային շերտագրություն

ՆԹ՝ նոզոկոմիալ թոքաբորբ

ՇՀ՝ շնչառության հաճախականություն

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ԹԱՕ՝ թոքերի արհեստական օդափոխանակություն

ԹԱՕԹ (Ventilator-associated Pneumonia, VAP)՝ թոքերի արհեստական օդափոխանակության հետ ասոցացված թոքաբորբ

ԹԱՕՏ՝ Թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված տրախեոբրոնխիտ

IDSA (Infectious Disease Society of America)՝ Ամերիկայի վարակաբանության միություն

ATS (American Thoracic Society)՝ Ամերիկայի թոքային միավորում

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Ecaluation)՝ սուր ֆիզիոլոգիական և խրոնիկ առողջական վիճակի գնահատման սանդղակ

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)՝ Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգում

HCAP (Healthcare-associated Pneumonia)՝ բուժման և խնամքի հետ ասոցացված թոքաբորբ

MRSA (Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus)՝ Մետիցիլին կայուն ստաֆիլոկոկուս աուրեուս

MSSA (Meticillin Susceptible Staphylococcus Aureus)՝ Մետիցիլին զգայուն ստաֆիլոկոկուս աուրեուս

PCT պրոկալցիտոնին

1. Նախաբան

Չնայած կանխարգելման և բուժման ասպարեզներում գրանցված լուրջ առաջխաղացումներին նոզոկոմիալ (ՆԹ) և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերը (ԹԱՕԹ) շարունակում են մնալ ժամանակակից ինտենսիվ թերապիայի լուրջ մարտահրավերների ցանկում: Այս երկու ախտաբանությունները տարածվածության մասին վկայում է այն փաստը, որ միասին նրանք հանդիսանում են ներհիվանդանոցային ինֆեկցիաների առաջատարը, կազմելով վերջիններիս 22% [1]: Թոքերի արհեստական օդափոխություն (ԹԱՕ) պահանջող հիվանդների 10% մոտ զարգանում է ԹԱՕԹ և այս ցուցանիշը չի փոխվել վերջին տասնամյակի ընթացքում [2] : Այս ինֆեկցիաները բացասական են ազդում պացիենտների բուժման կարևորագույն ելքերի վրա: Այսպես, ԹԱՕԹ-ի արդյունքում առաջացած **բոլոր պատճառներից մահացությունը** (all-cause mortality) տատանվում է 20 % - ից մինչև 50%, մինչդեռ ամբողջովին նրանով պայմանավորված մահացությունը՝ 13% [3]: ԻԹԲ-ում կիրառվող հակաբիոտիկների գրեթե կեսն ուղղված է ԹԱՕԹ-ի բուժմանը: [4] Այս ախտաբանությունը ասոցացված է ահռելի տնտեսական ծախսերի և հոսպիտալիզացիայի տևողության երկարացման հետ: Համաձայն վերջին երկու հետազոտությունների տվյալների ԹԱՕԹ-ի առկայությունը երկարացրել էր ԹԱՕ-ը 7.6-11.5 օրերով և հոսպիտալիզացիան 11.5-13.1 օրերով [5,6]: Իսկ ամեն ախտորոշված պացիենտի հավելյալ ծախսերը կազմել էին մոտ \$ 40.000 դոլլար [6]:

Մինչ վերջին 5 տարիները մասնագետները առանձնացնում էին թոքաբորբերի ևս մի տեսակ, որը սահմանվում էր որպես բուժման և խնամքի հետ ասոցացված թոքաբորբ (Healthcare-associated Pneumonia, HCAP) : Ենթադրվում էր, որ այս ախտաբանությունը հանդիսանում է բուժհաստատություններում գտնվելու հետ կապակացված թոքաբորբերի

առանձին ենթատեսակ: HCAP-ի ընդգրկումը Ամերիկայի վարակաբանության ասոցիացիայի/Ամերիկայի թոքային միավորման (IDSA/ATS) 2005 թվականի ուղեցույցերի մեջ կապված էր այն մտավախության հետ, որ այս պացիենտները առողջապահական համակարգի հետ շփման հետևանքով ունեն բազմակի կայուն շտամերի (ԲԿՇ) առկայության բարձր ռիսկ: Սակայն հաջորդիվ տարիների ընթացքում այս թեզը ենթարկվեց քննադատության և վերանայման: Կուտակված ապացույցների համաձայն HCAP-ով պացիենտները չեն պատկանում ԲԿՇ-ի առկայության ռիսկի խմբին [7-11]: Ավելին, պարզվեց, որ չնայած այն փաստին, որ առողջապահական համակարգի հետ շփումը հանդիսանում է ԲԿՇ-ի ձեռքբերման ռիսկի գործոն, պացիենտի ուղեկցող բնութագրերը խաղում են որոշիչ դեր այս հարցում [7,8]: Ուստի, ուղեցույցների փորձագիտական խմբերը եկան համաձայնության այն մասին, որ նույնիսկ եթե դիտարկել HCAP-ը իբրև առանձին ախտաբանություն, ապա ավելի տրամաբանական է այն ընդգրկել արտահոսպիտալային թոքաբորբերի ուղեցույցերում: Հետևաբար, HCAP-ով պացիենտների մոտ ԲԿՇ-ի ծածկույթի հարցը առավելապես որոշվելու է պացիենտ կախյալ փաստացի առկա ռիսկի գործոններով անկախ առողջապահական կոռույցների հետ անցյալում կոնտակտից: Ելնելով վերոնշյալ պատճառներից, HCAP-ի վարումը չընդգրկվեց ներկա ուղեցույցի կազմում:

2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների հայկական միության անդամների կողմից: Տեղայնացման սկզբնաղբյուրներ է հանդիսացել Ամերիկայի վարակաբանության միության (Infectious Disease Society of America, IDSA) և Ամերիկայի թոքային միավորման (American Thoracic Society, ATS) 2016 թ. կլինիկական ուղեցույցի հիման վրա [12]: Օգտագործվել են նաև Cochrane library և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Կատարվել է բազմաբնագավառ, համակարգված գրականության որոնում օգտագործելով MEDLINE/PubMed առցանց տվյալների բազան, հավելյալ կատարելով համապատասխան հրապարակումների գրականության ցանկերի սկրինինգ: Յուրաքանչյուր որոնողական ռազմավարության նպատակն էր հայտնաբերել պատահական բաշխմամբ վերահսկավող փորձարկումներ (ՊԲՎՓ), ոչ-ՊԲՎԹ և համակարգային վերանայումներ, որոնք անդրադառնում են որոշակի գիտական հարցադրումներին: Տեղայնացման աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի բոլոր դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացած IDSA/ATS –ի ուղեցույցում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման,

ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Համաձայն այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ [13,14]: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենա բարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին (ՊԲՎՓ), մինչդեռ, փարձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությանը ունի ամենա ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «1» և «2» արժեքները (մանրամասները տես՝ Աղյուսակ 1-ում): Հաճախ աշխատանքային խմբի անդամները ձևակերպել են “ուժեղ” խորհուրդներ ցածր որակի ապացույցների պայմաններում: Դա նշանակում է, որ նրանց համոզմամբ պացիենտների մեծամասնությունը կցանկանար ստանալ տվյալ միջամտությունը/բուժումը և պատշաճ իրազեկված կլինիցիստների մեծամասնությունը կհամաձայնվեր տվյալ մոտեցման հետ:

Աղյուսակ 1.

GRADE համակարգի “ուժեղ” և “թույլ” խորհուրդների մեկնաբանումները

| | Ուժեղ խորհուրդ | Թույլ խորհուրդ |
|---------------------------------------|--|---|
| Պացիենտներ | Անհատների ճնշող մեծամասնությունը տվյալ իրավիճակում կցանկանա ստանալ այս միջամտությունը և միայն շատ քչերը կիրաժարվեն | Անհատների մեծամասնությունը տվյալ իրավիճակում կցանկանա ստանալ այս միջամտությունը, սակայն կլինեն շատերը, ովքեր կիրաժարվեն |
| Բժիշկներ | Պացիենտների մեծամասնությունը պետք է ստանա տվյալ միջամտությունը: Ուղեցուցչային խորհուրդին հետևելը կարող է դիտվել իբրև որակի ցուցանիշ և գործընթացների ինդիկատոր: Որոշմանը օգնող ֆորմալ գործիքներ հարկավոր չեն, որպեսզի պացիենտները ընդունեն իրենց արժեքներին և նախապատվություններին համահունչ որոշումներ | Հարկավոր է հիշել, որ առկա են տարբեր այլընտրանքային մոտեցումներ և պացիենտները օգնության կարիք ունեն իրենց արժեքներին և նախապատվություններին համահունչ որոշումներ ընդունելու հարցում: Կարող են հարկավոր լինել որոշմանը օգնող գործիքներ, որպեսզի պացիենտները ընդունեն իրենց արժեքներին և նախապատվություններին համահունչ որոշումներ |
| Առողջապահության կազմակերպիչներ | Խորհուրդը կարող ընդունվել իբրև քաղաքականություն կամ | Քաղաքականություն կամ ստանդարտ մշակելը կպահանջի |

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| | ստանդարտ գրեթե բոլոր իրավիճակներում | զգալի քննարկումներ և տարբեր շահառուների ներգրավում |
|--|-------------------------------------|--|

Բոլոր քննարկվող դրույթների վերաբերալ որակավորված որոնման մասնագետների կողմից կազմվել և փոխանցվել են աշխատանքային խմբերի փորձագետներին համապատասխան PICO (Patient/Population-Intervention/Indicator-Comparator/Control-Outcome) հարցադրումները: Այս հարցադրումները տեքստում ներկայացված են յուրաքանչյուր խորհուրդից առաջ: Անցկացվել են բոլոր պահանջվող ներքին և արտաքին վավերացման աշխատանքները: IDSA/ATS 2016 թ. ուղեցույցի աշխատանքային խմբի փանձագետները ինչպես նաև տվյալ ադապտացված ուղեցույցի պատասխանատու կարգավորողը բացահայտել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը:

Փաստաթուղթը նախատեսված է ինտենսիվ թերապևտների, անեսթեզիոլոգների, թոքաբանների, մանրէաբանների և առողջապահության կազմակերպիչների համար: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման Անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների հայկական միության անդամների կողմից յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

3. Սահմանումներ

Ներկա փաստաթղթի աշխատանքային խումբը համարում է, որ IDSA/ATS ՆԹ-ի և ԹԱՕԹ-ի 2005 թ ձևակերպումները կլինիկորեն ընդունելի են, վայելում են համընդանուր ընդունելություն և հետևաբար կարիք չունեն խմբագրման [15]: Թոքաբորբը ձևակերպվում է իբրև **“նոր թոքային ինֆլտրատի առաջացում, որն ուղեկցվում է նրա ինֆեկցիոն բնույթի կլինիկական ապացույցներով՝ սուր առաջացած տենդ, թարախային խորխարտադրություն, լեյկոցիտոզ և օքսիգենացիայի իջեցում”**: Միևնույն ժամանակ, աշխատանքային խումբը նշում է ախտորոշման ոսկե ստանդարտի բացակայություն: 2005 թ փաստաթղթում և 2016թ. թարմացված ուղեցույցում ՆԹ-ը ձևակերպվում է **իբրև հիվանդանոց ընդունմանը հաջորդող 48 ժամերի ընթացքում առաջացող և ընդունման պահին ինկուբացիայի շրջանում չգտնվող թոքաբորբ** [12]: Իսկ ԹԱՕԹ-ը, դա ներշնչափողային ինտուբացիայից ≥ 48 ժամ անց առաջացած կամ հարաճող թոքային ինֆլտրատներն են, որոնք ուղեկցվում են ինֆեկցիայի համակարգային նշաններով (տենդ, լեյկոցիտների քնակափոփոխություններ), խորխի փոփոխություններով և պատճառաբանական հարուցիչի հայտնաբերումով:

4. Հարուցիչները և հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության ռիսկի գործոնները

4.1 Ընդհանուր դրույթներ

Նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերը կարող են ունենալ լայն սպեկտրի բակտերիալ հարուցիչներ: Վիրուսները և սնկերը հազվադեպ են լինում ՆԹ և ԹԱՕԹ-ի պատճառ առանց իմուն անբավարարության անձանց մոտ [16,17]: Տարածված աէրոբ գրամ բացասական հարուցիչների օրինակներն են՝ *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* և *Acinetobacter*: Գրամ դրական մանրէների մասնաբաժինը, հատկապես մետիցիլին կայուն *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) արագորեն հարաճում է [18]: Այս մանրէն հատկապես տարածված է դիաբետով, վնասվածքներով պացիենտների և ԻԹԲ-ի հիվանդների մոտ [19]: Բազմամանրեային վարակների հաճախականությունը նույնպես հարաճում է առավելապես շնրառական դիստրես համախտանիշով մեծահասակների մոտ [20-22]: Նոզոկոմիալ թոքաբորբ առաջացնող բազմակի կայուն շտամերի (ԲԿՇ) տարածվածությունը տատանվում է կախված բուժաստատությունից, պացիենտների խմբերից, անցյալում հակաբիոտիկների օգտագործումից և ԻԹԲ-ի հիվանդների տեսակից: Այս փաստը թելադրում է շարունակական մանրեաբանական վերահսկման անհրաժեշտությունը [3, 6, 23, 24]:

4.2 Հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության զարգացման ռիսկի գործոնները նոզոկոմիալ և ԹԱՕԹ-ի դեպքերում

Հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության խնդիրները սերտորեն կապակցված են տվյալ ուղեցույցում քննարկվող կլինիկական հիմնահարցերի հետ: Ուստի մենք կատարել ենք մի շարք համակարգային վերլուծություններ և գերվերլուծություններ որպեսզի լուսաբանենք ՆԹ-ի և ԹԱՕԹ-ի պարագայում բազմակի կայուն շտամերի (ԲԿՇ) առաջացման ռիսկի գործոնները: Այս աշխատանքը չի հանգեցրել ոչ մի խորհուրդների ձևակերպման: Ավելի շուտ այն օգնել է աշխատանքային խմբի անդամներին մի շարք բուժական խորհուրդներ ձևակերպելուց: Երբ տվյալ ռիսկի գործոնի վերաբերյալ առկա էր մեկից ավելի հետազոտություն, հավաստիության ինտերվալի (Confidence Interval, CI) համար օգտագործվել է պատահական ազդեցության (random-effect) մոդելավորումը:

4.2.1 Ցանկացած տեսակի ԲԿՇ-ի ռիսկի գործոնները ԹԱՕԹ-ի դեպքում

Վերլուծության շրջանակներում ընդգրկվել են ցանկացած տեսակի MDR շտամերի ռիսկի գործոնները ԹԱՕԹ-ի դեպքում ուսումնասիրող 54 հետազոտություններ: Նրանցից 39 մերժվել են կրկնակի տպագրման, համեմատական գործոնների բացակայության և ոչ կլինիկական ուղղվածության պատճառներով: Գերվերլուծությունը ներառել է 15

հավանական ռիսկի գործոն: Հետևյալ գործոնները կապված էին նոզոկոմիալ թոքաբորբերի ժամանակ ԲԿՇ-ի ռիսկի ավելացման հետ՝

- Ներերակային հակաբիոտիկների կիրառումը վերջին 90 օրերի ընթացքում (OR 12.3; 95% CI, 6.48-23.35) [25-27]
- Ավելի քան 5 օր հոսպիտալիզացիա մինչ VAP-ի առաջանալը [26, 28-32]
- Սեպտիկ շոկի առկայությունը VAP-ի առաջացման պահին (OR, 2.01; 95%CI, 1.12-3.61) [27,33]
- Սուր շնչառական դիստրես համախտանիշ մինչ VAP-ի առաջանալը (OR, 3.1; 95% CI, 1.88-5.1) [25,27]
- Երիկամային փոխարինման թերապիա մինչ VAP-ի առաջանալը (OR, 2.5; 95% CI, 1.14-5.49) [25]

Կոման ԻԹԲ-ի ընդունման պահին ասոցացված էր բազմակի կայուն շտամերի առկայության համեմատաբար ավելի ցածր ռիսկի հետ (OR, 0.21;95% CI, 0.08-0.52) [25]: Կորտիկոստերոիդների օգտագործումը հանդիսանում էր ռիսկի գործոն միայն մեկ հետոզաոտությունում [26]: Սակայն ելնելով դեղաչափերի և տևողությունների վերաբերյալ տեղեկատվության բացակայությունից և այլ հետազոտություններում արդյունքի վերարտադրման բացակայությունից, այս գործոնը չի ընդգրկվել ցանկում:

ՀԲԹ անցյալում մշտապես դիտվել է իբրև կայուն շտամերի սելեկցիայի ռիսկի գործոն: Այն ունի երկակի ազդեցություն մանրէաբանական ֆլորայի վրա՝ նվազեցնելով հակաբիոտիկներին զգայուն գրամ դրական կոկկերի և *Haemophilus influenzae*-ով պայմանավորված նոզոկոմիալ թոքաբորբերի հավանականությունը, միաժամանակ բարձրացնում է բազմակի կայուն շտամերով պայմանավորված թոքաբորբերը, որոնց ծագումնաբանությունը մետիցիլին կայուն ստաֆիլոկոկը (MRSA) և *Pseudomonas* հարուցիչներն են [27, 34-36]: Հաճախ ԹԱՕԹ-ի մանրէաբանությունը կարող է փոփոխվել կախված տվյալ հիվանդի հիմնական ախտաբանությունից: Օրինակ՝ սեպսիսի առաջնակի գերբորբոքային ռեակցիան հաջորդող իմունանբավարարության վիճակը կարող է նվազեցնել օւզանիզմի հնարավորությունները ԲԿՇ-ի դեմ պայաքում [37]: Մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշով պացիենտների շրջանում նույնպես գրանցվում է MRSA և գլյուկոզա չֆերմենտացնող գրամ բացասական մանրէների բարձր հավանականություն [38]: Հատկանշական է ԹԱՕԹ-ի հետաձգված առաջացումը մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշով պացիենտների շրջանում ինչը բացատրվում է այս ախտաբանության դեպքերում հակաբիոտիկների վաղ կիրառմամբ: Կոմայի “պաժտպանական” ազդեցությունը ԲԿՇ-ի նկատմամբ հավանաբար բացատրվում է նեյրոտրավմայով հիվանդների մոտ ԻԹԲ ընդունման ավելի վաղ շրջանում ԹԱՕԹ-ի առաջացմամբ:

“Վաղ” և “հետաձգված” թոքաբորերի կոնցեպցիաները առաջացան 1980 –ի վերջում երբ ապացուցվեց, որ մեխանիկական օդափոխության պայմաններում գտնվող պացիենտների 50% շրջանում մոտակա 4 օրերի ընթացքում զարգանում եր ԹԱՕԹ [39]: Այս հիվանդության ախտաբանությունը հետևյալն է՝ վերին շնչուղիների ապա շնչափողի և բրոնխների գաղութավորում արտահոսափտալային շտամերով, որոնք 3-4 անց փոխարինվում են նոզոկոմիալ մանրէներով [40]: Հակաբակտերիալ կանխարգելիչ ռեժիմները ցեֆալոսպորինների 1-2 դեղաչափերով նպաստում են արտահոսափտալային մանրէներով գաղութավորման ռիսկի նվազեցմանը, ուստի վաղ առաջացող ԹԱՕԹ-ը հանդիսանում է հետագա նոզոկոմիալ շտամերով կոլոնիզացիայի ռիսկի գործոն և բարձրաձևում է հետաձգված ԹԱՕԹ-ի հավանականությունը:

Որոշ հետազոտություններ կասկածի տակ են դնում ԹԱՕԹ-ի առաջացման ժամանակի և ԲԿՇ-ի միջև գոյություն ունեցող կապը [26,28-30]: Սակայն այս աշխատանքները ունեն բազմաթիվ մեթոդաբանական թերություններ: Մենք կարծում ենք, որ վաղ և հետաձգված ԹԱՕԹ-ը քննարկելիս իբրև սկզբնական ժամանակակետ հարկավոր է ընտրել ոչ թե շնչափողի ինոտրացիան, որը կարող է տեղի ունենալ մի քանի օր անց երբ հիվանդի շնչուղիները արդեն իսկ գաղութավորվել են նոզոկոմիալ շտամերով, այլ հիվանդանոց ընդունվելու օրը: Ավելին, ԲԿՇ-ի ռիսկի գործոնների առկայությունը պետք է գերակշռի թոքաբորբի վաղ կամ հետաձգված սկզբին: Այնուամենայնիվ հետազոտությունների մեծամասնությունը ցույց է տալիս, որ ≥ 5 օրից ուշ առաջացած ԹԱՕԹ-ի ծագումնաբանությունը ամենայն հավանականությամբ բազմակի կայուն մանրէներն են:

4.2.2 Բազմակի կայուն շտամերի ռիսկի գործոնները ՆԹ-ի դեպքում

Բազմակի կայուն շտամերի ռիսկի գործոնները ՆԹ-ի պարագայում հազվադեպ են ուսումնասիրվել: Մենք վերլուծել ենք 15 այդպիսի գործոն, որոնցից միայն մեկի դեպքում հաջողվել հաստատել հավաստի կապ ԲԿՇ-ով ՆԹ-ի առաջացման հետ՝ անցյալում հակաբիոտիկների օգտագործումը (OR,5.17;95% CI, 2.11-12.67) [41,42]: Վաղ կամ հետաձգված թոքաբորբերի առումներով HAP-ի վերաբերյալ տեղկատվություն չկա:

4.2.3 MRSA ծագումնաբանությամբ ԹԱՕԹ-ի ռիսկի գործոնները

Որոշ հետազոտություններ ուսումնասիրել են հատկապես MRSA ծագումնաբանությամբ ԹԱՕԹ-ի ռիսկի գործոնները: Նրանց մեծամասնությունը գնահատել է MRSA գաղութավորման փաստը: Երեք հետազոտություններում հայտնաբերվել են 14 ռիսկի գործոններ [43-45]: Չնայած նրան որ MRSA ինֆեկցիան պայմանավորված է նաև մի շարք պացիենտ կախյալ բնութագրերով և հիմնական հիվանդության ծանրությունով, այնուամենայնիվ անցյալում հակաբիոտիկների կիրառումը համարվում է ամենա հավաստի ռիսկի գործոնը: MRSA թոքաբորբերը հիմնականում առաջանում համեմատաբար ավելի ուշ

[44]: **Գաղութավորմամբ պացիենտների ակտիվ հայտնաբերումը և ապագաղութավորումը** կարող է դրական ազդեցություն ունենալ MRSA վարակի հաճախականության նվազեցնելու հարցում: Որոշ հետազոտությունների հայտնաբերել են ուղիղ կապ MRSA գաղութավորման և հետագայում նույն հարուցիչով պայմանավորված ստորին շնչուղիների ինֆեկցիաների միջև [46,47]: Սակայն առնվազն մեկ հետազոտության արդյունքները չեն հաստատել այդ թեզը [48]: Ըստ մեր տվյալների ներկայումս գոյություն չունեն հետազոտություններ, որտեղ ուսումնասիրվել է MRSA սկրինինգի կապը էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի հետ:

Ելնելով այս սահմանփակ տեղեկատվությունից աշխատանքային խումբը եղրահանգել է, որ MRSA վարակի ամենա հավաստի ռիսկի գործոնը շարունակում է մնալ անցյալում հակաբակտերիալ թերապիան: Քթային կամ շնչուղիների այլ հատվածներից հայտնաբերված գաղութների կանխորոշիչ արժեքը դեռ հավաստի ապացուցված չէ:

4.2.4 *Pseudomonas aeruginosa* ծագումնաբանությամբ ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի ռիսկի գործոնները

Երկու հետազոտություններ հայտնաբերել են 7 ռիսկի գործոն *Pseudomonas aeruginosa* ծագումնաբանությամբ նոզոկոմիալ թոքաբորբերի համար [49]: Բազմակի կայունության համեմատաբար ավելի խիստ ձևակերպումներ ընտրելով կարելի է նշել հետևյալ ռիսկի գործոնները՝ անցյալում հակաբակտերիալ թերապիան, թոքերի արհեստական օդափոխությունը և թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունները: Չնայած առկա տեղեկատվության սահմանափակությանը ենթադրվում է, որ **կիստոզ ֆիբրոզով և բրոնխոէկտազներով** հիվանդները նույնպես պատկանում են ԲԿՇ *Pseudomonas aeruginosa* –ի առկայության ռիսկի խմբին: Հակաբիոտիկների որոշակի դասեր ասոցացված են այս շտամի սելեկցիայի կանխատեսման անկախ գործոններ՝ կարբապենեմները, լայն սպեկտրի ցեֆալոսպորինները և ֆտորիսինոլոնները: Ելնելով առկա տեղեկատվության սահմանափակ ծավալից և ցածր որակից աշխատանքային խումբը համաձայնվեց, որ միակ հավաստի ռիսկի գործոն հարկավոր է համարել անցյալում հակաբակտերիալ թերապիան:

4.2.5 *ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի* ծագումնաբանական հեղազոտությունները

Ելնելով բազմակի կայունությամբ մանրենների հարաճուն տարածվածությունից աշխատանքային խմբի անդամները եկան համաձայնության, որ շնչուղիների արտադրության ցանքսերը հարկավոր է վերցնել ԹԱՕԹ-ի կասակծով բոլոր պացիենտներից [15]: Այս դրույթը վեայելում է համատարած համաձայնություն և աշխատանքային խմբի անդամները համարել են ավելորդ նրա ֆորմալ ընդգրկումը տվյալ ուղեցույցների խորհուրդների ցանկում:

Արյան ցանքսերի արդյունավետության վերաբերյալ տեղեկատվությունը խիստ սահմանափակ է: Սակայն ԹԱՕԹ-ով հիվանդների մոտ 15% բակտերիեմիկ են և նրանց մոտ ծագումնաբանական ախտորոշումը, հաճախ բազմակի կայունությամբ մանրենների

հայտնաբերմամբ, կարող է էականորեն փոփոխել վարման մարտավարությունը և բուժման ելքերը [50-52]: Որոշ հետազոտությունների տվյալներով բակտերիեմիկ ԹԱՕԹ-ով ապցիենտները ի համեմատ առանց բակտերիեմիայի հիվանդների բնութագրվում են ավելի բարձր մահացությամբ [51,53]: Միևնույն ժամանակ հարկավոր է գիտակցել, որ դրական ցանքսերի մոտ 25% արտաթոքային օջախներից է: Ուստի արյան ցանքսերը կարող են օգտակար լինել արտաթոքային վարակների հայտնաբերման և արդյունավետ բուժման առումով [50, 51]: Այս պատճառով աշխատանքային խմբի անդամները ուժի մեջ թողեցին 2005թ. ATS/IDSA ուղեցուցի խորհուրդները արյան ցանքսերի օգտակարության վերաբերյալ: ՆԹ-ով բակտերիեմիկ պացիենտները նույնպես հազվադեպ չեն և արյան ցանքսերը նրանց մոտ նույնպես կարող են հաղորդել կարևոր տեղեկատվություն [54]:

5. Նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերի ախտորոշման և բուժման սկզբունքները

5.1 Մանրէաբանական հետազոտություններ

1. Արդյո՞ք ԹԱՕԹ-ի կասկածով ապցիենտները պետք է բուժվեն հիմնվելով միջամտական նմուշառման և քանակական ցանքսերի, թե ոչ միջամտական նմուշառման և քանակական ցանքսերի, թե ոչ միջամտական նմուշառման և կիսաքանակական ցանքսերի արդյունքների հիման վրա:

Խորհուրդ

1. **Մենք առաջարկում ենք ԹԱՕԹ-ի ախտորոշման նպատակով օգտագործել ոչ միջամտական կիսաքանակական ցանքսեր, այլ ոչ թե միջամտական կամ ոչ միջամտական քանակական մեթոդներ (Թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [55-59]**

Մեջբերում

Միջամտական մեթոդների օրինակներն են բրոխոսկոպիան կամ կոյր բրոնխիալ նմուշառումը (BAL, PSB) իսկ ոչ միջամտականների՝ ներշնչափողային արտաձծումը (ETAs): Ոչ միջամտական նմուշառումը տեխնիկապես ավելի դյուրին է և տնտեսապես մատչելի ի համեմատ միջամտական մեթոդների: Կիսաքանակական քննությունները ի համեմատ քանակականների խնայում են ժամանակ և պահանջում են ավելի քիչ փորձառություն: Այս պատճառներով է ղեկավարվել աշխատանքային խումբը իր պորհուրդը ձևակերպելիս:

II. Հարկավոր է արդյոք ընդհատել հակաբիոտիկները ԹԱՕԹ-ի կասկածով այն պացիենտների շրջանում, ում միջամտական քանակական ցանքսերի պատասխանները ԹԱՕԹ-ի ախտորոշման համար սահմանված շեմից ցածր են:

Խորհուրդ

- 1. Ոչ միջամտական նմուշառումը կիսաքանակական ցանքսով ԹԱՕԹ-ի ախտորոշման ընտրության մեթոդն է: Սակայն աշխատանքային խումբը հասկանում է, որ որոշ բժիշկներ կարող են նախընտրել միջամտական քանակական տարբերակը: Այս պարագայում առաջարկվում է ԹԱՕԹ-ի ախտորոշման համար սահմանված շեմից ցածր աճի մակարդակը օգտագործել իբրև հակաբիոտիկի դադարեցնելու հիմք: (Թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [56, 60,]**

Նախապատվություններ և արժեքներ

Այս խորհուրդը բարձր արժեք է շնորհում անհիմն վնասից և ծախսերից խուսափելու գաղափարին:

Մեջբերում

Հարկավոր է հաշվի առնել նաև հակաբիոտիկների դադարեցնելու որոշման վրա ազդող կլինիկական գործոնները՝ այլընտրանքային վարակի օջախի հավանականությունը, անցայլում հակաբակտերիալ թերապիան, ծանր սեպսիսի նշանները, կլինիկական բարելավման նշանները և այլ

III. Արդյո՞ք ՆԹ-ով կասկածով պացիենտների վարումը պետք է հիմնվի շնչառական նմուշների մանրէաբանական քննության արդյունքների վրա թե կարող է կատարվել էմպիրիկ

Խորհուրդ

- 1. Մենք առաջարկում ենք կասկածվող ՆԹ-ով պացիենտներին վարել հիմնվելով ոչ միջամտական ճանապարհով ձեռքբերված մանրէաբանական նմուշներին այլ ոչ թե էմպիրիկ մարտավարությանը (Թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [61-63]**

Նախապատվություններ և արժեքներ

Այս առաջարկը արժեվորում է շնչառական կամ արյան ցանքսերի հիման վրա թիրախային հակաբակտերիալ թերապիայի կազմակերպման հնարավորությունը: Նմուշառումից խուսափելով ռեսուրսների տնտեսմանը տրվում է ցածր արժեք:

Մեջբերում

Շնչուղիների նմուշառման ոչ միջամտական տարբերակներն են՝ իքնուրույն խորխի տարհանումը, խորխարտադրության դրդումը, նազոփրախեսալ արտածումը և ներշնչափաղային արտածումը: Աշխատանքային խումբը գիտակցում է, որ կարող են լինել հանգամանքներ երբ ոչ միջամտական տարբերակները հնարավոր չի լինի կիրառել և նմուշառումը կկատարվի միջամտական եղանակով:

5.2 Բիոմարկերների և թոքային ինֆեկցիայի կլինիկական սանդղակ

IV. ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշմում կայացնելիս պետք է հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա թե՛ շիճուկի պրոկալցիտոնինի (PCT) և կլինիկական նշանների համակցման վրա

Խորհուրդ

1. **ՆԹ/ԹԱՕԹ–ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշմում կայացնելիս մենք խորհուրդ ենք տալիս հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա այլ ոչ թե շիճուկի պրոկալցիտոնինի և կլինիկական նշանների կոմբինացիայի (Ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [64-75]**

V. ՆԹ/ԹԱՕԹ–ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշում կայացնելիս արդյո՞ք պետք է հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա, թե բրոնխոալվելոյալ լավաժի հեղուկում (BALF) միելոիդ բջիջների լուծվող ընկալիչների (sTREM-1) արժեքների և կլինիկական ցուցանիշների համակցման վրա

Խորհուրդ

1. **ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշմում կայացնելիս մենք խորհուրդ ենք տալիս հիմնվել միայն կլինիկական**

ցուցանիշների վրա այլ ոչ թե BALF sTREM-1 արժեքները կլինիկական ցուցանիշների հետ մեկտեղ (Ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [76-78]

VI. ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշում կայացնելիս արդյո՞ք պետք է հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա թե սպիտակուց C-ի (CRP) արժեքների և կլինիկական ցուցանիշների համակցման վրա

խորհուրդ

- 1. ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների մոտ հակաբիոտիկ սկսելու որոշում կայացնելիս մենք խորհուրդ ենք տալիս հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա այլ ոչ թե C ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) կլինիկական ցուցանիշների հետ մեկտեղ (Թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [71, 79, 80]**

VII. ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների շրջանում հակաբիոտիկ սկսելու որոշում կայացնելիս արդյո՞ք պետք է հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա թե մոդիֆիկացված թոքային ինֆեկցիաների սանդղակի (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS) արժեքների և կլինիկական ցուցանիշների համակցման վրա

խորհուրդ

- 1. ՆԹ/ԹԱՕԹ –ով պացիենտների շրջանում հակաբիոտիկ սկսելու որոշում կայացնելիս մենք խորհուրդ ենք տալիս հիմնվել միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա այլ ոչ թե CPIS սանդղակի և կլինիկական ցուցանիշների համակցման վրա (Թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [81-85]**

5.3 Թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված տրախեոբրոնխիտի (Ventilator associated tracheobronchitis, VAT) բուժումը

VII. Արդյո՞ք թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված տրախեոբրոնխիտի ժամանակ պետք է նշանակել հակաբիոտիկներ

Խորհուրդ

1. Թոքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված տրախեոբրոնխիտի (ԹԱՕՏ) ժամանակ մենք առաջարկում ենք նշանակել հակաբարտերիալ թերապիա (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [86-89]

Մեջբերում

ԹԱՕՏ-ը ձևակերպվում է իբրև առանց այլ ակնհայտ պատճառի տենդ, նոր առաջացած կամ ուժեղացած խորխարտադրություն, շնչուղիների ցանքսի դրական պատասխաններ ($\geq 10^6$ CFU/մլ) առանց նոզոկոմիալ թոքաբորբի մասին վկայող ճառագայթաբանական նշանների: Համաձայն կուրակված տեղեկատվության ԹԱՕՏ-ի ՀՐՏ-ն հանգեցնում է ԹԱՕ տևողության կրճատման, սակայն միջխմբային տարբերություններ ԻԹԲ-ում անցկացված օրերի քանակի կամ մահացության առումներով բացակայում են:

Աշխատանքային խմբի փորձագետները գնահատելով ՀՐՏ-ի դրական և բացասական (մանրէների կայունության զարգացում, կողմնակի ազդեցություններ և ծախսեր) ազդեցությունները եկավ եզրահանգման, որ վերջիններս գերակշռում են: Փորձագետները ընդունում են, որ որոշ պացիենտների մոտ ԹԱՕՏ-ը կարող է բերել լորձային խցանների առաջացման և արհեստական օդափոխության սարքից անջատվելու դժվարությունների: Այս պացիենտների մոտ ՀՐՏ-ն հավանաբար կլինի օգտակար, սակայն այս դրույթի ուղիղ ապացույցներ ներկայումս զույլություն չունեն: Միևնույն ժամանակ, փորձագետները գիտակցում են, որ տեղում կատարվող ռենտգեն հետազոտությունների զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը զիջում են համկարգչային շերտագրության կամ դիաֆերձման տվյալներին: Այդ պատճառով սուր առաջացախնչատական ինֆեկցիայի նշանների (թարախային խորխ և բարձր որակի շնչուղիների ցանքսի դրական տվյալներ), վարակի համակարգային արտահայտումների և օքսիգենացիայի խանգարումների/արհեստական շնչատական սաչքի ցուցանոշների փոփոխությունների պարագայում կարելի է քննարկել հակաբակտերիալ թերապիան նույնիսկ նոր ինֆիլտրատների բացակայության պայամաններում: Այս մարտավարության հիմքում ընկած է տվյալ պացիենտների մոտ VAP-ի առկայության բարձր ռիսկը:

5.4 **Թորքերի արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված և նոզոկոմիալ թորքաբորբերի առաջնային բուժման սկզբունքները**

IX. Արդյոք էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի ռեժիմների ընտրությունը պետք է ողորդվի հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության տեղային տեղեկատվությամբ

1. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս, որպեսզի բոլոր բուժհաստատությունները պլանային կարգով ստեղծեն և տարածեն հակաբակտերիալ դեղորայքի հանդեպ զգայունության ներքին տեղեկատվական բազա: Լավագույն տարբերակը կլինի եթե այդ փաստաթուղթը ընդգրկի նաև ԻԹԲ-ի տվյալները [90-92]**
2. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս, որպեսզի էմպիրիկ ՀԲԹ-ի տարբերակները որոշվեն ԹԱՕԹ-ի հարուցիչների հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության և կայուն շտամերի տեղային բնութագրերով և տարածվածությամբ [90-93]**

Մեջբերում

Հարուցիչների տեղային տարածվածության պատկերների թարմացումների հաճախականությունը պետք է որոշի տվյալ բուժհաստատությունը ելնելով տվյալ միջավայրի առանձնահատկություններից և առկա ռեսուրսներից: Միևնույն ժամանակ փորձագետների խումբը գիտակցում է, որ այդպիսի հակաբիոգրամմա ոչ միշտ է, որ հնարավոր է ունենալ տարբեր երկրների բուժհաստատություններում: Այս պայամաններում կարելի է հիմնվել մեծածավալ ազգային կամ միջազգային հետազոտությունների տվյալների վրա: Պետք է օգտվել այն վերլուծություններից, որոնց պայամանները հնարավորինս մոտ են տվյալ երկրին կամ հիվանդանոցին:

X. Ո՞ր հակաբիոտիկներն են խորհուրդ տրվում կլինիկորեն կասկածվող ԹԱՕԹ-ի բուժման շրջանակներում

Խորհուրդ

1. **ԹԱՕԹ-ի կասկածով պացիենտների մոտ մենք խորհուրդ ենք տալիս էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայում ընդգրկել *S.aureus*-ի, *P.aeruginosa*-ի և այլ Գրամ բացասական մանրէների դեմ ակտիվ հակաբիոտիկներ (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [94,95,]**

- 1.1 Մենք խորհուրդ ենք տալիս էմպիրիկ ՀԲՏ-ում ընդգրկել MRSA հանդեպ ակտիվ հակաբիոտիկ միայն հետևալ դեպքերում՝ տվյալ մանրէի առկայության ռիսկի գործոններ*, բաժանմունքում $\geq 10\text{-}20\%$ S.aureus շատմերը մետիցիլին կայուն են, MRSA տարածվածությունը բաժանմունքում հայտնի չե (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D)
- 1.2 Մենք խորհուրդ ենք տալիս էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայում ընդգրկել MSSA (ոչ MRSA) հանդեպ ակտիվ հակաբիոտիկ տվյալ մանրէի առկայության ռիսկի գործոնների բացակայության և այն բաժանմունքներում որտեղ $\leq 10\text{-}20\%$ S.aureus շատմերն են մետիցիլին կայուն (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D)

**Քազմակի դեղորայքային կայունությամբ ախտածինների առկայության ռիսկի գործոնները տես՝ Հավելված 2.*

2. MRSA էմպիրիկ ծածկույթի ցուցման դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել վանկոմիցին կամ լինեզոլիդ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [96-99]
3. MSSA (ոչ MRSA) էմպիրիկ ծածկույթի ցուցման դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել պիպերացիլին-տազոբակտամով, ցեֆեպիմով, լևոֆլոքսացինով, իմիպենեմով կամ մերոպենեմով ռեժիմներ (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D): Օքսացիլինը, նաֆցիլինը կամ ցեֆազոլինը հաստատված MSSA-ի բուժման նախընտրության դեղորայքն են, սակայն `էմպիրիկ ռեժիմներում վերոնշյալ հակաբիոտիկների կիրառման դեպքում նրանց անհրաժեշտությունը չկա:
4. ԹԱՕԹ-ի կասկածով պացիենտների մոտ մենք առաջարկում ենք էմպիրիկ ՀԲԹ-ում ընդգրկել 2 հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ միայն հետևալ պացիենտների դեպքում՝ հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության ռիսկի գործոնների առկայություն, բաժանմունքում $\geq 10\%$ Գրամ բացասական շտամերը կայուն են մոնոթերապիայի համար նախատեսվող դեղորայքի հանդեպ և երբ տվյալ ԻԹԲ-ի մանրենների տարածվածության և կայունության պատկերները հայտնի չեն (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D)* [100-104]

**ՀԲԹ-ի տարբերակները տես՝ Հավելված 3-ում*

5. **ԹԱՕԹ–ի կասկածով պացիենտների մոտ մենք առաջարկում ենք էմպիրիկ ՀԲԹ-ում ընդգրկել մեկ հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ երբ չկան հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության ռիսկի գործոններ, բաժանմունքում $\leq 10\%$ Գրամ բացասական շտամերը կայուն են մոնոթերապիայի համար նախատեսվող դեղորայքի հանդեպ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)**
6. **ԹԱՕԹ–ի կասկածով պացիենտների մոտ բավարար Գրամ բացասական ծածկույթով այլընտրանքային հակաբիոտիկների առկայության դեպքում մենք առաջարկում ենք խուսափել ամինոգլիկոզիդների օգտագործումից (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)**
7. **ԹԱՕԹ–ի կասկածով պացիենտների մոտ բավարար Գրամ բացասական ծածկույթով այլընտրանքային հակաբիոտիկների առկայության դեպքում մենք առաջարկում ենք խուսափել կոլիստինի օգտագործումից (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)**

Մեջբերում

Հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության ռիսկի գործոնները ներկայացված են Աղուսյակ 2-ում: 10-20% շեմի ընտրությունը հակա MRSA հակաբիոտիկների և 10% շեմ մեկ կամ երկու հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկների օգտագործման համար ընտրվել էին աշխատանքային խմբերի կողմից այն նպատակով, որ պացիենտների առնվազն 95% ստանա ադեկվատ էմպիրիկ բուժում: Տարբեր ԻԹԲ-ը կարող են փոփոխել այս շեմերը համաձայն տեղային պայմանների: Երբ առկա է թոքերի կառուցվածքային հիվանդություն (բրոնխոէկտազներ, կիստոզ ֆիբրոզ), որն ավելացնում է ծագումնաբանական Գրամ բացասական մանրէների հավանականությունը հարկավոր է օգտագործել երկու հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ:

Միջազգային տվյալների համաձայն ԹԱՕԹ-ի զգալի քանակության դեպքերում պատճառաբանական մանրէներն են՝ MRSA և հակաբիոտիկների հանդեպ կայուն Գրամ-բացասական հարուցիչները: Եթե տեղային մանրէաբանական տվյալները էականորեն չեն տարբերվում վերոնշյալներից ապա խորհուրդ է տրվում էմպիրիկ ծածկույթում ընդգրկել MRSA-ի և Գրամ-բացասական մանրէների (ներառյալ P. aeruginosa-ի) դեմ ակտիվ առնվազն երկու հակաբիոտիկներ: Այս մարտավարության նպատակն է ապահովել բուժման առավելագույն հնարավոր արդյունավետություն: Միևնույն ժամանակ եթե

տեղային տվյալները վկայում են MRSA և հակաբիոտիկների գանդեպ կայուն շտամների ցածր տարածվածություն կարելի է սկսել էմպիրիկ թերապիան մեկ հակաբիոտիկով, որը ակտիվ է *P.aeruginosa*-ի և MSSA մանրէների դեմ [102]:

Էմպիրիկ ՀԲԹ-ն պետք է ուղորդվի պացիենտի յուրահատուկ ռիսկի գործոններով և տվյալ բուժհաստատության կամ բաժանմունքի միջավայրին բնորոշ մանրէաբանական բնութագրերով: Ոչ բոլոր պացիենտներն են պահանջում առավելագույն էմպիրիկ ծածկույթ: Ռիսկի գործոնների դրական կանխորոշիչ արժեքները բարձր չեն, ուստի կլինիցիստը էմպիրիկ ռեժիմներ ընտրելիս պետք է նաև գնահատի կայուն շտամների տեղային տարածվածությունը: Որոշ դեպքերում երբ տեղային կայուն շտամների տարածվածությունը բարձր է նույնիսկ առանց ռիսկի գործոնների պացիենտին կարող է հիմնավորված լինի MRSA ծածկույթ ապահովելը:

XI. Արդյո՞ք ՆԹ-ի էմպիրիկ ՀԲԹ-ի ռեժիմների ընտրությունը պետք է ողորդվի հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության տեղային տեղեկատվությամբ

Խորհուրդ

1. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս, որպեսզի բոլոր բուժհաստատությունները պլանային կարգով ստեղծեն և տարածեն հակաբակտերիալ դեղորայքի հանդեպ զգայունության ներքին տեղեկատվական բազա: Լավագույն տարբերակը կլինի եթե այդ փաստաթուղթը հատուկ հասցեագրված լինի տվյալ հաստատության նոզոկոմիալ թոքաբորբերին [105-107]:**
2. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս, որ նոզոկոմիալ թոքաբորբերի էմպիրիկ հակաբակտերիալ ռեժիմները հիմնված լինեն տեղային մանրէաբանական տվյալների վրա՝ մանրէների տարածվածության և հակաբակտերիալ դեղորայքի հանդեպ նրանց կայունության [108-111]:**

Մեջբերում

Հարուցիչների տեղային տարածվածության պատկերների թարմացումների հաճախականությունը պետք և որոշի տվյալ բուժհաստատությունը ելնելով տվյալ միջավայրի առանձնահատկություններից, կուտակված տեղեկատվության ծավալից և առկա ռեսուրսներից:

X. Ո՞ր հակաբիոտիկներն են խորհուրդ տրվում կլինիկորեն կասկածվող նոզոկոմիալ թոքաբորբի բուժման համար

խորհուրդ*

1. ՆԹ-ի էմպիրիկ հակաբակատերիալ թերապիայում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել *S. aureus*-ի նկատմամբ ակտիվ հակաբիոտիկներ (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D) [112 - 116]

- 1.1 ՆԹ-ի էմպիրիկ հակաբակատերիալ թերապիայում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել հակա MRSA ակտիվությամբ հակաբիոտիկ այն ապցիենտների մոտ ովքեր ունեն MRSA առկայության դիսկի գործոններ՝ հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում, հոսպիտալիզացիա բաժանմունքում, որտեղ *S.aureus*-ի $\geq 20\%$ մետիցիլինի հանդեպ կայուն է, մահացության բարձր դիսկ (HAP-ի կամ սեպտիկշոկի հետևանքով առաջացած շնչառական օգնության կարիք) և երբ տվյալ ԻԹԲ-ի մանրէների տարածվածության և կայունության պատկերները հայտնի չեն (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ)
- 1.2 ՆԹ-ով պացիենտների մոտ երբ առաջանում է MRSA ծածկույթի կարիք մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել վանկոմիցին կամ լինեզոլիդ այլ ոչ թե այլ հակաբիոտիկներ (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ)
- 1.3 ՆԹ-ավ ապցիենտների մոտ, ովքեր ունեն մահացության ցածր դիսկ և չունեն MRSA դիսկի գործոններ, մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել հակա MSSA ակտիվությամբ հակաբիոտիկ: MSSA էմպիրիկ բուժման ընտրության հակաբիոտիկներն են՝ պիպերացիլին-տազոբակտամը, ցեֆեպիմը, լևոֆլոկսացինը, իմիպենեմը և մեռոպենեմը: Օքսացիլինը, նաֆցիլինը կամ ցեֆազոլինը հաստատված MSSA-ի բուժման նախընտրության դեղորայքն են, սակայն HAP-ի էմպիրիկ ռեժիմներում վերոնշյալ հակաբիոտիկների կիրառման դեպքում նրանց անհրաժեշտությունը չկա: (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ)

2. ՆԹ-ի էմպիրիկ թերապիայում մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել P.aeruginosa-ի և այլ Գրամ բացասական մանրէների դեմ ակտիվությամբ օժտված հակաբիոտիկներ (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D)

- 2.1 ՆԹ-ի կասկածով պացիենտների մոտ, որոնք ունեն P.aeruginosa-ի առկայության ռիսկի գործոններ կամ մահացության բարձր ռիսկ մենք առաջարկում ենք էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայում ընդգրկել 2 տարբեր դասերի հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) ՆԹ-ով բոլոր այլ պացիենտներին կարելի է նշանակել մեկ հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ
- 2.2 Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգատգործել ամինոգլիզոլները իբրև ՆԹ-ի էմպիրիկ հակապսևդոմոնադային մոնոթերապիա (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D)

Մեջբերում

20% շեմի ընտրությունը հակա MRSA կամ MSSA հակաբիոտիկների օգտագործման համար ընտրվել է աշխարհային խմբի կողմից հակաբակտերիալ բուժման առավելագույն արդյունավետության և անվտանգության ապահովման նպատակով: Տարբեր ԻԹԲ-ը կարող են փոփոխել այս շեմերը համաձայն տեղային պայմանների: Երբ առկա է թոքերի կառուցվածքային հիվանդություն (բրոնխոէկտազներ, կիստոզ ֆիբրոզ), որն ավելացնում է ծագումնաբանական Գրամ բացասական մանրէների հավանականությունը հարկավոր է օգտագործել երկու հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկ:

** Նոզոկոմիալ թոքաբորբերի խորհուրդ տրվող մեկնարկային էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի տարբերակների ամփոփումը տես՝ Հավելված 4.*

5.5 Հակաբակտերիալ թերապիայի ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ բարելավումները

XIII. Նոզոկոմիալ թոքաբորբերով և արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերով հիվանդների մոտ հակաբիոտիկների դեղաչափերը պետք է որոշվեն արտադրողների ցուցումներով թե՛ ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ տեղեկատվության (PK/PD) վրա

Խորհուրդ

1. **Նոզոկոմիալ թոքաբորբերով և արհեստական օդափոխության հետ ասոցացված թոքաբորբերով հիվանդների մոտ դեղաչափերի ընտրության հարցում մենք խորհուրդ ենք տալիս հիմնվել ոչ թե արտադրողների ցուցումների այլ ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ տեղեկատվության վրա (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [117-124]**

Մեջբերում

Ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ (PK/PD) բարելավումների փակ հասկացվում է հակաբիոտիկների շիճուկային կորնցենտրացիաների որոշումը, երկարաձգված կամ շարունակական ներմուծումները և քաշի վրա հիմնված դեղաչափերի որոշումները: Արտադրողների ցուցումների երկրորդային դերը այս հարցում ունի բավական ապացուցողական լուրջ հիմքեր: ԻԹԲ-ի կիրառական ծանր հիվանդների մոտ բազմաթիվ հակաբիոտիկների իրական տեղաբաշխումը լինում է զգալիորեն խախտված: (250) ԻԹԲ-ի պացիենտները նաև բնութագրվում են համեմատաբար ավելի քիչ զգայունությամբ մանրէների առկայությամբ: Այս երկու գործոնների համատեղ ազդեցությունը կիրառական ծանր հիվանդների մոտ հազնեցնում է PK/PD թիրախների դժվար հասանելիության և կարող են բացատրել ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի բուժման ոչ բավարար արդյունքները: PK/PD բարելավումների ամենա ճշգրիտ փարբերակը՝ հակաբիոտիկների շիճուկային կորնցենտրացիայի որոշումը և հափուկ ծարգում մատուցողները, անշուշտ կապված է զգալի ծախսերի հետ: Այլընտրանքային փարբերակները՝ հակաբիոտիկների երկարաձգված կամ շարունակական ներմուծումները շար ավելի հասանելի են և միևնույն է պահանջում են հավելյալ ռեսուրսներ ի համեմատ ավանադական դեղաչափերի ներմուծմանը: Պիպերացիլին-տազոբակտամի և պոլիմիքսինների HAP/VAP-ի ժամանակ PK/PD –ի վերաբերյալ տեղեկատվության բացակայության պատճառով նրանք բացառվել են աշխատանքային խմբի խորհուրդներից: Սակայն այս դեղորայքի հավանական առավելագույն օպտիմալ դեղաչափերը, որոնք ենթադրվել են նմանափայ դասերի հակաբիոտիկներից, ներկայացված են Հավելված 4-ում:

5.6 Ինհալացիոն հակաբիոտիկների դերը

XIV Արդյո՞ք միայն ամինոգլիկոզիդների և պոլիմիքսինների հանդեպ զգայուն Գրամ բացասական մանրէներով պայմանավորված VAP-ով պացիենտները պետք է բուժվեն միայն ներերկային հակաբիոտիկներով թե՛ ներերկային և ինհալացիոն հակաբիոտիկների կոմբինացիայով:

Խորհուրդ

- 1. Միայն ամինոգլիկոզիդների և պոլիմիքսինների հանդեպ զգայուն Գրամ բացասական մանրէներով պայմանավորված VAP-ով պացիենտների մոտ մենք առաջարկում ենք օգտագործել դեղորայքի ներմուծման համակարգային և ինհալացիոն ճանապարհները այլ ոչ թե՛ միայն համակարգայինը (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [125-130]**

Մեջբերում

Անկախ նրանից հարուցիչը բազմակի կայուն շտամ է թե՛ ոչ, խելամիտ է քննարկել ինհալացիոն հակաբիոտիկի ավելացումը ներերկայինին իբրև վերջին հույսի թերապիա: Մեր գերվերլուծությունը ցույց տվեց, որ ինհալացիոն հակաբիոտիկի ավելացումը համակարգային ներմուծվող հակաբիոտիկին բարելավում է կլինիկական ապաքինումը՝ շնչառական վարակի նշանների հետզարգացումը (RR, 1.29; 95% CI, 1.13-1.47), առանց մահացության կամ երիկամային անբավարարության մակարդակների վրա էական ազդեցության: Ինհալացիոն հակաբիոտիկների հետ կապված այլ կողմնակի ազդեցություններ չեն հայտնաբերվել: Կոլիստինը ուսումնասիրող հետազոտությունների ընդհանրացված արդյունքները նույնպես վկայում էին կլինիկական առաջընթացի խթանման մասին (RR, 1.28; 95% CI, 1.11-1.47):

Աշխատանքային խումբը եկավ համաձայնության, որ հավանական առավելությունները գերակշռում են բուժման հետ կապված անհարմարություններին և ծախսերին: Սակայն աշխատանքային խումբը հայտարարում է ապացույցների ցածր որակի և բազմաթիվ անպատասխան մնացած հարցերի մասին՝ օպտիմալ դեղաչափերը, ներմուծման մեթոդը կամ շահառու պացիենտների խմբերը: Այս պատճառով է, որ փորձագետները առաջարկում են օգտագործել հավելյալ ինհալացիոն հակաբակտերիալ թերապիան պացիենտների այն խմբում, որտեղ հավանական առավելությունները մաքսիմալ շարժարող են լինել:

5.7 Ախտածին-սպեցիֆիկ թերապիան

XV. Ո՞ր հակաբիոտիկները պետք է օգտագործել MRSA շտամներով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում

Խորհուրդ

1. MRSA շտամներով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել վանկոմիցին կամ լինեզոլիդ այլ ոչ թե այլ դասերի հակաբոտիկներ կամ հակաբիոտրինների կոմբինացիա (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [131-136]

Մեջբերում

Վանկամիցինի և լինեզոլիդի միջև ընտրությունը կատարվում է ելնելով հետևյալ պացիենտ կախյալ բնութագրերից՝ լեյկոցինոզների քանակ, սերոտոնինի հետադարձ զավթման ինհիբիտորների ընդունում, երիկամների վիճակ և արժեք: Հասանելի ապացույցները վկայում են, որ վանկոմիցինը և լինեզոլիդը հավասարաթեք են իսկ այլընտրանքային ռեժիմները չունեն առավելություններ և որոշ դեպքերում նույնիսկ հղի են բարդությունների ավելի բարձր հավանականությամբ:

XVI. Ո՞ր հակաբիոտիկները պետք է օգտագործել *P. aeruginosa*-ով հարուցված ՆԹ և ԹԱՕԹ-ի բուժման շրջանակներում

Խորհուրդ

1. *P. aeruginosa*-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում մենք խորհուրդ ենք տալիս վերջնական (ոչ էմպիրիկ) ՀԲԹ-ի հարցում հիմնվել զգայունության թեստերի արդյունքների վրա (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C)
2. 1. *P. aeruginosa*-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում մենք խորհուրդ ենք տալիս խուսափել ամինոգլիկոզիդների մոնոթերապիայից (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D) [137-147]

Մեջբերում

Կայուն շփումների բարձր տարածվածությամբ վայրերում զգայունության թեստերը պետք է պլանային կարգով ընդգրկեն *P. aeruginosa*-ի զգայունությունը պոլիմիքսինների հանդեպ:

Համաձայն մի շարք հետազոտությունների տվյալների կարբապենեմների ռեժիմները բնութագրվել են ավելի ցածր հակապսևդոմոնդային արդյունավետությամբ իհամեմատ այլ հակաբիոտիկների կամ նանց կոմբինացիաների: Կարբապենեմների խմբերում գրնացվել են բուժման ցածր արդյունավետություն, մանրեաբանական էրադիկացիայի ցածր մակարդակներ և հակաբակտերիալ կայունության բարձր աստիճաններ: Միայն մերոպենեմի կիրառման դեպքում գրանցվել էին այլ ռեժիմների համեմատ մանրեաբանական էրադիկացիայի հավասարաժեք մակարդակներ [144]:

Աշխատանքային խմբի համոզվածությունը վերոնշյալ տվյալների հավաստիության վերաբերյալ ցածր է ելնելով այնպիսի մեթոդաբանական թերություններից ինչպիսիք են՝ կոյր մեթոդի կիրառման բացակայությունը և ապացույցների ցածր ճշգրտությունը:

Էրադիկացիան ունի ցածր հակապսևդոմոնդային ակտիվություն և խորհուրդ չի տրվում կիրառել այս մանրէի կասկածի կամ ահստատված դեպքերում:

Աշխատանքային խմբի որոշումը ամինոգլիկոզիդների դեմ հիմնված եր երկու պատճառառոներ վրա: Առաջին պատճառն այն է, որ նրանք վատ են թափանցում թոքային հյուսվածք ինչը պահանջում է բարձր դեղաչափերի ներմուծում: Սա զգալիորեն բարձրացնում է կողմնակի ազդեցությունների և բարդությունների զարգացման հավանականությունը [145-147]: Չնայած ամինոգլիկոզիդների շիճուկային բուժական մակարդակների ապահովմանը բրոնխիալ արտաթորանքում նրանց հակապսևդոմոնդային ակտիվություն հայտնաբերել չի ստացվել: (304) Երկրորդ պատճառը կայանում էր HAP/VAP-ի ժամանակ ամինոգլիկոզիդների մոնոթերապիան ուսումնասիրող հետազոտությունների բացակայության մեջ:

XVII. *P. aeruginosa*-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում արդյո՞ք հարկավոր է օգտագործել մոնոթերապիա կամ կոմբինացված հակաբակտերիալ ռեժիմներ:

Խորհուրդ

1. ***P. aeruginosa*-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերով այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ չկա սեպտիկ շոկի նշաններ կամ մահացության բարձր ռիսկ և առկա են հակաբիոտիկների զգայունության թեստերի արդյունքները, մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել մոնոթերապիա այն հակաբիոտիկով, որի նկատմամբ զգայուն է մանրեն (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [147-153]**

2. **P. aeruginosa-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերով այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ նկատվում են սեպտիկ շոկի նշաններ, կամ առկա է մահացության բարձր ռիսկ և հակաբիոտիկների զգայունության թեստերի արդյունքները հասանելի չեն, մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել երկու զգայուն հակաբիոտիկներից բաղկացած թերապիա (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [154-159]**
3. **2. P. aeruginosa-ով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերով այն պացիենտների մոտ մենք դեմ ենք ամինոգլիկոզիդների օգտագործմանը (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [160, 161]**

Մեջբերում

Մահվան բարձր ռիսկը նշանակում է մահացության $\geq 25\%$ իսկ մահվան ցածր ռիսկը ենթադրում է մահացություն $\geq 15\%$: Հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության թեստերի առկայության և սեպտիկ շոկի նշանների վերացման դեպքերում կոմբինացված թերապիան կարելի է ընդհատել:

XVIII. Ի՞նչ հակաբիոտիկներ պետք է օգտագործել ընդլայնված սպեկտրի բետա լակտամազներ (ESBL) արտադրող Գրամ-բացասական մանրէներով հարուցված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում

Խորհուրդ

1. **Ընդլայնված սպեկտրի բետա լակտամազներ (ESBL) արտադրող Գրամ-բացասական մանրէներով հարուցված ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի դեպքերում վերձնական (ոչ էմպիրիկ) հակաբակտերիալ թերապիան պետք է հիմնվի հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության թեստերի արդյունքների և պացիենտ կախյալ բնութագրերի վրա (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D) [162-166]**

Մեջբերում

Պացիենտ կախյալ բնութագրերի օրինակներն են՝ ալերգիկ կարգավիճակը և ուղեկցող հիվանդությունները, որոնք կարող են բարձրացնել ոկոմանկի ազդեցությունների հավանականությունները:

Ելնելով էմպիրիկ ապացույցների նմանապիսի պակասից տվյալ խորհուրդը հիմնված է աշխատանքային խմբի անդամների կողեկտիվ կլինիկական փորձի վրա: Միակ տեղեկատվության տեսակը դա փոքրաքանակ դեպքերի նկարագրություններ են, որտեղ հաղոդրվում է ESBL արտադրող մանրենների նկատմամբ III սերնդի ցեֆալոսպորինի անարդյունավետության մասին:

XIX. Ի՞նչ հակաբիոտիկներ պետք է օգտագործել *Acinetobacter Species* պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում

Խորհուրդ

1. *Acinetobacter Species*-ով պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական օդափոխության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել կարբապենեմներ կամ ամպիցիլին-սուլբակտամ երբ մենքն զգայուն է այս հակաբիոտիկների նկատմամբ (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [167 - 173]
2. *Acinetobacter Species*-ով պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում երբ հարուցիչը զգայուն է միայն պոլիմքիսինների նկատմամբ մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել ներերկային պոլիմքիսին՝ կոլիստին կամ պոլիմքիսին B (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ) և ներշնչման ճանապարհով ներմուծվող կոլիստին (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)
3. *Acinetobacter Species* պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում երբ հարուցիչը զգայուն է միայն կոլիստինի նկատմամբ մենք խորհուրդ ենք տալիս չօգտագործել լրացուցիչ ռիֆամպիցին (թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B)

4. **Acinetobacter Species պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել տիգեցիկլին (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [172]**

Մեջբերում

Վերջնական հակաբակտերիալ դեղորայքի ընտրությունը պահանջում է զգայունության թեստերի առկայություն: Ինհալացիոն կոլիստրինը բարելավել էր բուժման ելքերը առանք զգալի կողմնակի ազդեցությունների կամ բարդությունների զարգացման: Ուստի աշխատանքային խումբը համարեց հիմնավորված այս մոտեցման առաջարկը: Իսկ րիֆամպիցինի վերաբերյալ կողմնակի ազդեցությունների և բարդությունների ռիսկը գերակշռում է հավանական օգուտը: Աշխատանքային խումբը նույնպես պարզեց, որ տիգեցիկլինը կարող է նույնիսկ վարթարացնել բուժման ելքերը: Հետևաբար, անտեսելով ապացույցների ցածր որակը, փորձագետները հստակ դեմ առտահայտվեցին տիգեցիկլինի կիրառմանը:

XX. Ի՞նչ հակաբիոտիկներ պետք է օգտագործել կարբապենեմների հանդեպ կայուն հարուցիչներով պայմանավորված նոզոկոմիալ և թոքերի արհեստական շնչառության հետ կապված թոքաբորբերի դեպքերում

Խորհուրդ

1. **Կարբապենեմների հանդեպ կայուն և միայն պոլիմիքսինների նկատմամբ զգայուն հարուցիչներով պայմանավորված նոզոկոմիալ և ԹԱՕԹ-ի դեպքերում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել կոլիստին կամ պոլիմքսին B (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) և հավելյալ ինհալացիոն կոլիստին (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [174, 175]**

Մեջբերում

Ինհալացիոն կոլիստրինը ունի առավելություններ ինհալացիոն պոլիմիքսին B –ի նկատմամբ և կլինիկական հետազոտությունների վկայում են բուժման ելքերի վրա նրա բարենպաստ ազդեցության մասին: Ինհալացիոն պոլիմիքսին B –ի վերբերյալ ապացույցները խիստ սահմանափակ են և ցածր որակի: Կոլիստրինը պետք է ներմուծվի ինհալացիոն ճանապարհով փոշին ֆիզիոլոգիական լուծույթում լուծելուց անմիջապես հետո: Այս պահանջը առաջացավ նրանից հետո, որք FDA ներկայացվեց տեղեկատվություն պատրաստի կոլիստրին սրանալուց հետո կիստող ֆիբրոզով պացիենտների մահվան վերաբերյալ: Ներերկային պոլիմիքսին B

հնարավոր է ունենա ֆարմակոկինետիկ առավելություններ ներերակային կոլիստրինի վերաբերյալ, սակայն HAP/VAP-ով հիվանդների մոտ նրա կիրառման մասին տվյալները խստիվ սակավ են:

5.8 Բուժման տևողությունը

XXI. Արդյո՞ք ԹԱՕԹ-ով պացիենտները պետք է ստանան 7 օր, թե 8-15 օր տևողության հակաբակտերիալ բուժում:

Խորհուրդ

1. **ԹԱՕԹ-ով պացիենտների մոտ մենք խորհուրդ ենք տալիս 7 օրանոց ՀԲԹ-ի կուրս այլ ոչ թե ավելի երկարատև բուժումներ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [176, 177]**

Մեջբերում

Որոշ իրավիճակներում կախված կլինիկական ապաքինման տեմպերից, ճառագայթաբանական կամ լաբորատոր ցուցանիշներից հակաբարտերիալ բուժման կուրսը կարող է լինել ավելի կարճատև կամ երկարատև:

Ապացուցողական բազայի ամփոփում

XXII. Ո՞րն է ՆԹ-ով պացիենտների հակաբակտերիալ թերապիայի օպտիմալ տևողությունը

Խորհուրդ

1. **ՆԹ-ով պացիենտների մենք խորհուրդ ենք տալիս 7 օրանոց հակաբակտերիալ թերապիայի կուրս (ուժեղ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 1D)**

Մեջբերում

Որոշ իրավիճակներում կախված կլինիկական ապաքինման տեմպերից, ճառագայթաբանական կամ լաբորատոր ցուցանիշներից ՀԲԹ-ի կուրսը կարող է լինել ավելի կարճատև կամ երկարատև:

XIII. ՆԹ/ԹԱՕԹ-ով պացիենտների շրջանում արդյո՞ք ՀԲԹ-ն պետք է ենթարկվի դեեսկալացիայի թե շարունակվի ֆիքսված ռեժիմով

Խորհուրդ

1. ՆԹ/ԹԱՕԹ-ով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել հակաբակտերիալ թերապիայի դեեսկալացիա (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [178-183]

Մեջբերում

Դեեսկալացիայի փակ հասկացվում է մեկնակային էմպիրիկ լայն սպեկտրի ՀԲԹ-ի փոփոխությունը, որը կարող է կայանալ ավելի նեղ սպեկտրի հակաբիոտիկ կիրառման կամ համկացված ռեժիմից դեպի մոնոթերապիա անցման մեջ: Ֆիքսված ՀԲԹ-ի փակ հասկացվում է էմպիրիկ լայն սպեկտրի հակաբակտերիալ ռեժիմի պահպանումը մինչև բուժման վերջ:

Դեեսկալացիան ներկայումս համարվում է հակաբակտերիալ թերապիայի ընդունված մարտավարություն: Բազմաթիվ ազգային ուղեցույցներ և առանձին աշխատանքներ հաղորդում են այս մոտեցման դրական արդյունքների մասին հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունների, կայուն շրամների սելեկցիայի և ծախսերի նվազեցման առումներով: Այնուամենայնիվ նմնաբանական դրական ազդեցությունների վերաբերյալ գոյություն ունեն շատ քիչ հավաստի ապացույցներ և նույնիսկ առկա է բացասական հետևանքների մասին վկայող որոշակի փոքրածավալ տեղեկատվություն: Վերջիններս կարող են լինել հետևանք սխալ հակաբակտերիալ ռեժիմի ընտրության, մանրէաբանական թեստերի սխալ մեկնաբանման կամ իրականացման և այլ:

Փորձագետները գիտակցում են, որ առկա ապացուցողական բազան խիստ թերի է և տեղեկատվության որակը ցածր է: Ելնելով վերոնշյալից խորհուրդները ձևակերպվել են հինբվելով դիֆարկումային հեփազոտությունների և ոչ համակարգված կլինիկական փորձի վրա: Փորձագետները համոզված են, որ դեեսկալացիան նվազեցնում է ՀԲԹ-ի հետ կապված ծախսերը, ծանրաբեռնվածությունը, կոմղնակի ազդեցությունները և հնարվոր է նաև կայուն շրամների սելեկցիան: Նրանք կարծում են, որ դեեսկալացիան հնարվոր է ավելացնի կրկնակի թոքաբորբերի հավնականությունը սակայն խիստ կասկածում են, որ դեեսկալացիան կարող է նպաստել սուպերինֆեկցիաներին:

Ամփոփելով այս բոլոր դրույթները աշխատանքային խումբը եկավ եզրահանգման, որ դեեսկալացիայի հավանական օգուտները գերազանցում են հնարավոր բարդությունները:

XXIV. Արդյո՞ք ՀԲԹ-ի ավարտի վերաբերյալ որոշումը պետք է հիմնվի պրոկալցիտոնինի արժեքների և կլինիկական ցուցանիշների համակցման թե միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա

Խորհուրդ

- 1. ՆԹ/ԹԱՕԹ-ով պացիենտների մոտ մենք խորհուրդ ենք տալիս ՀԲԹ-ի ավարտի վերաբերյալ որոշումը կայացնել հիմնվելով պրոկալցիտոնինի արժեքների և կլինիկական ցուցանիշների համակցման այլ ոչ թե միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [184 - 188]**

Մեջբերում

Ներկայումս պրոկալցիտոնինի հիման վրա հակաբիոտիկների ընդհատման որոշում ընդունելու առավելությունները ՀԲԹ-ի ≤ 7 օր փնտրության պայմաններում հայնտի չեն: Պրոկալցիտոնինի արժեքների վրա հիմնված ՀԲԹ-ի ընդհատման քաղաքականության դրական արդյունքն է հակաբիոտիկների ներմուծման կրճատումը առանց բուժման ծախսողման կամ մահացության մակարդակների ավելացման: ՀԲԹ-ի փրոտոկոլային նմանադիպ կրճատումը ախուսափելիորեն ասոցացվում է բուժման ծախսերի և կողմնակի ազդեցությունների ռիսկի նվազման հետ: Այս մոտեցման անցանկալի արդյունքներն են՝ թեստի արժեքը և ռեսուրսների պահանջը: Ավելին, այս բիոմարկերի կեղծ բացասական արդյունքները կարող են հանգեցնել ՀԲԹ-ի վաղաժամ ընդհատմանը իսկ կեղծ դրական թվերը նպաստեն ՀԲԹ-ի փնտրության չհիմնավորված երկարացմանը: Գնահատելով վերոնշյալ բոլոր ապացույցները աշխատանքային խումբը եկավ եզրահանգման, որ պրոկալցիտոնինի կիրառման հետևանքով առաջացած հակաբիոտիկների ներմուծման կրճատման առավելությունները գերազանցում են հնարավոր անորոշ բարդությունները և ծախսերը:

XXV. ՆԹ/ԹԱՕԹ-ով պացիենտների մոտ ՀԲԹ-ի ընդհատման որոշումը արդյո՞ք պետք է հիմնվի CPIS սանդղակի և կլինիկական ցուցանիշների վրա թե միայն կլինիկական ցուցանիշների վրա

Խորհուրդ

- 1. ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի կասկածով պացիենտների մոտ մենք խոչնդ չենք տալիս օգտագործել CPIS սանդղակը հակաբակտերիալ թերապիայի ավարտի որոշման կայացման ընթացքում (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [189, 190]**

Մեջբերում

Աշխատանքային խումբը այն կարծիքին է, որ անբավարար ապացույցներով բնութագրվող միջամտությունը պետք է խորհուրդ տալ: CPIS-ի նրեդրումը ծախսաշար կամ ժամանակատար է, սակայն այն կարող է բերել բացասական արդյունքների քանզի չի ապահովում ՀԲԹ-ի կարիք ունեցող պացիենտների հավասարի տարբերակումը այն պացիենտներից որոնք դրա կարիքը չունեն:

6. Կանխարգելման մարտավարություններ

Վերջին տասնամյակների ընթացքում նկատվել է ԹԱՕԹ-ի հետ ասոցացված մահացության մակարդակների նվազում և ներկայումս այն տատանվում է 9-13% սահմաններում [191]: Փորձագետների համոզմամբ այս կարգի առաջընթացի հիմքում ընկած է նաև այս ախտաբանության կանխարգելիչ միջոցառումների համալիրների զարգացումները: Գոյություն ունեն ԹԱՕԹ-ի կանխարգելման բազմաթիվ առաջարկվող տարբերակներ [192 - 195]: Նրանց բոլորին միացնում է համալիր մոտեցման պահանջը, որը ձևակերպվում է իբրև “bundles” կամ փաթեթ: Միայն կիրառելով բոլոր նշված գործողությունները կարելի է ակնկալել շոշափելի արդյունքներ: Ստորև ներկայացված սխեմայում տրված են ամենա տարածված կանխարգելիչ միջոցառումների օրինակները.

Սխեմա 2.

ԹԱՕԹ-ի կանխարգելման առաջարկվող գործողությունների համալիր

| ԻԹԲ-ի մակարդակ | Բուժհաստատության մակարդակ |
|---|---|
| Ավելի ու պարունկաող լուծույթների վրա հիմնված ձեռքերի մշակման քաղաքականություն | Շարունակական մանրեաբանական մոնիտորիգային ծրագրեր և ներքին հակաբիոտիկոգրամային մշակում |
| Միջամտական բնույթի սարքերի վաղ հեռացում | Հակաբիոտիկների ոչ նպատակային նշանակումների դեմ ուղղված հաճախակի կրթական ծրագրեր |
| Կրկնակի ինտուբացիաների հաճախականության նվազեցում | Ոչ միջամտական արհեստական շնչառական օգնության տեսակների կիրառում |
| Օռոֆարինգեալ այլ ոչ թե նազոֆարինգեալ սնուցող խողովակների կիրառում | Հետևյալ առավելություններով օժտված ներշնչափողային խողովակների կիրառում՝ վերմանժետային տարածության ասպիրատի արտածման հնարավորությամբ, արծաթյա կամ հակաբիոտիկով պատված |
| Պացիենտի կիսանստած դիրքավորում՝ գլխատակը բարձր 30-45° | Բերանային դեկոնտամինացիա |
| Ներշնչափողային խողովակի ճնշումը ≤ 20 մմ.ս.ս. | Ընտրողական ստամոքս-աղիքային դեկոնտամինացիա |

| | |
|---|--|
| Վաղ շնչափողահատում | Վաղ անջատում ԹԱՕ-ից և էքստուբացիա |
| Բարակ աղիքային սնուցում այլ ոչ թե ստամոքսային | Օրական իրականացվող սեղացիայի դադարումներ |
| Պրոբիոտիկների կանխարգելիչ կիրառում | Բիոծածկույթների մեխանիկական հեռացում |

Ամենա հեղինակավոր հաստատություններից մեկի՝ ԱՄՆ-ի Առողջապահական բարելավումների ինստիտուտի (Institute of Healthcare Improvement, IHI) կողմից մշակված կանխարգելման համալիրը ընդգրկում է 5 բաղադրիչ՝ պացիենտի կիսանստած դիրքավորում, բերնափ մշակում քլորհեկսիդինով, ստրես-խոցերի կանխարգելում, խորանիստ երկանների թրոմբոզների կանխարգելում, սեղացիայի օրական գնահատում/ընդհատում և ինքնուրույն շնչառության փորձեր [196]: Այնուամենայնիվ, ներկայումս վերնոշյալ բոլոր առանձին միջամտությունների և/կամ նրանց համալիրների հավաստի արդյունավետությունը դեռ ապացուցված չէ [197]: Օրինակ, համաձայն մեկ հետազոտության տվյալների, որտեղ կիրառվում էր IHI-ի համալիրը, կանխարգելիչ միջոցառումները հանգեցրել էին ԹԱՕԹ-ի հաճախականության, հակաբիոտիկների օգատգործման և MRSA հարուցիչների նվազեցմանը, սակայն, ԹԱՕ-ի և ԻԹԲ-ում գտնվելու տևողությունները էականորեն չէին փոփոխվել [192] : Մեկ այլ առաջադասյա հետազոտություն հաղորդում է, որ շնչափողի ինտուբացիային հաջորդող 4 ժամերի ընթացքում հակաբիոտիկի միանվագ ներմուծումը ունի հավաստիորեն նվազեցնում է ԹԱՕԹ-ը կոմատոզ պացիենտների շրջանում [198]: Ամփոփելով, կարելի է փաստել, որ ԹԱՕԹ-ի կանխարգելման իրական հնարավորությունների մասին ներկայումս խոսալը դեռ վաղ է և այս ասպարեզում առկա է հետագա մեծածավալ պատահական բաշխմամբ հետազոտությունների կարիք:

7. Բուժման ելքեր և կանխատեսում

Չնայած նրան, որ համաձայն բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքների, ՆԹ-ը և ԹԱՕԹ-ը ասոցաված են մահացության ռիսկի զգալի ավելացման հետ, ճշգրիտ տարանջատել այս ախտաբանություններից բխող ռիսկի մասնաբաժինը ԻԹԲ-ի ծանր պացիենտի մոտ առկա այլ գործոնների ազդեցություններից բավականաչափ խնդրահարույց է: Շատ ավելի հաճախ, պացիենտը մահանում է ԻԹԲ ընդունման պատճառ հանդիսացող հիմնական հիվանդությունից կամ ուղեյցող ախտաբանություններից այլ ոչ թե նոզոկոմիալ կամ ԹԱՕԹ-ից: Սրանով բացատրվում այն փաստը, որ չնայած ԹԱՕԹ-ի հետ ասոցացվող բոլոր պատճառներից մահացությունը տատանվում է 20-50% սահմաններում [12], միայն նրանով պայմանավորված մահացությունը կազմում է 13% [3]: Համաձայն ներկայիս ամենա

ծավալուն հետահայած կոհորտային հետազոտությունա տվյալների արտահոսափտալային թոքաբորբերով պացիենտների մահացությունը կազմել էր 10%, ՆԹ-ով պացիենտներինը՝ 19% իսկ ԹԱՕԹ-ով՝ 29% [6]: Մահացության ռիսկի բարձրացման հետ ասոցացված գործոններ են համարվում [12, 199, 200].

- *ախտորոշման պահին առկա ծանր հիվանդություն՝ շոկ, կոմա, շնչառական նաբավարարություն, մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշ, բարձր միավորներ Առողջական վիճակի սուր և խրոնիկ գնահատման սանդղակով (APACHE II)*
- *բակտերիեմիան*
- *ծանր ուղեկցող հիվանդությունը*
- *բազմակի կայուն մանրէներով հարուցված ինֆեկցիա (օրինակ՝ P. aeruginosa, Acinetobacter spp և Enterobacteriaceae ներառյալ K. pneumoniae)*
- *բազմաբլթանի արագ հարածող ինֆիլտրատները ըստ կրծքավանդակի ճառագայթաբանական քննությունների տվյալների*
- *արդյունավետ ՀԲԹ-ի մեկնարկի հետաձգումը*

Ներկայումս APACHE II սանդղակը համարվում է ԹԱՕԹ-ի ելքերի կանխատեսման լավագույն գործիքներից մեկը: Նույն նապատակներին ծառայող ավելի թարմ և տեխնիկապես մատչելի սանդղակներից է IBMP-10-ը, որը ներառում է հետևյալ չորս ցուցանիշները՝ իմունանբավարարության առկայություն, $2\bar{\Delta} \leq 90$ մմ.ս.ս., բազմաբլթանի ինֆիլտրատներ, թրոմբոցիտների քանակը ≤ 100.000 , հոսափտալիզացիայի տևողությունը ≥ 10 օր մինչ ԹԱՕԹ-ի առաջնալը [201]: Համաձայան հեղինակների նախնական վերլուծության և մի շարք այլ աշխատանքների արդյունքների, IBMP-10 և APACHE II մահացության կանխատեսման ուժը եղել է համեմատելի [202]: Մահացության կանխատեսվող մակարդակները ըստ IBMP-10 հետևյալն են՝ 0 միավոր՝ 2%, 1 միավոր՝ 9%, 2 միավոր՝ 24%, 3 միավոր՝ 50% և 4 միավոր՝ 67%:

Ամփոփելով, հարկավոր է նշել, որ ներկայումս ոչ մի կանխատեսման գործիք/սանդղակ չունի բավարար ուժ անհատ պացիենտների բուժման ծավալի վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու համար:

8. Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

ԹԱՕԹ-ի վարման ուղեցույցը Հայաստանի բժշկական ծառայություններ մատուցող հաստատություններում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներն են.

- Մանրէաբանական ծառայությունների թերի զարգացումը և համապարփակ տեղային տվյալների բազայի բացակայությունը
- Հակաբիոտիկների նշանակման և վերահսկման ներհիվանդանոցային ընթացակարգերի բացակայությունը
- ԹԱՕԹ-ի կանխարգելման ներհիվանդանոցային գործունեության ընթացակարգերի բացակայությունը
- Ոչ միջամտական շնչառական օգնության սարքերի պակասը

Ցանկացած ՀԲԹ-ի վերաբերյալ խորոհուրդ, որը ձեռք է բերվել արտերկրյա բուժհաստատության պայմաններում կարիք ունի այս կամ այն աստիճանի վերլուծության և տեղայնացման: Առաջատար միջազգային փորձի և տեղային մանրէաբանական տվյալների համակցումը միայն կարող է ապահովել բուժման բարձր արդյունավետություն:

Սույն ուղեցույցի ներդրման վերահսկման նպատակով աշխատանքային խումբը առաջարկում է կիրառել հետևյալ աուդիտի ցուցանիշները.

- Ներհիվանդանոցային հակաբիոտիկոգրամմայի առկայությունը
- Ներհիվանդանոցային և մասնավորապես ԻԹԲ-ում ՀԲԹ-ի գործունեության ընթացակարգի առկայությունը
- ԹԱՕԹ-ի կանխարգելման գործունեության ընթացակարգի առկայությունը
- Մանրոտբանական թեստերի արդյունքների հասանելիություն միջին ժամանակահատվածը (օրերով)
- ՀԲԹ-ի ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ բարելավումների (բարձր դեղաչափեր, երկարատև շարունակական ներմուծումներ և այլ) պլանային կիրառումը
- ԹԱՕԹ-ով կան ՆԹ-ով պացիենտների քանակը, որոնց շրջանում ՀԲԹ կուրսի տևողությունը գերազանցել է 7 օրը
- ԹԱՕԹ-ով կան ՆԹ-ով պացիենտների քանակը, որոնց շրջանում ՀԲԹ ընդհատման որոշումը հիմնվել է կլինիկական ցուցանիշների և պրոկալցիտոնինի արժեքների վրա
- ԹԱՕԹ-ով կան ՆԹ-ով պացիենտների քանակը, որոնց շրջանում համապատասխան զգայունության թեստերի արդյունքներ ստանալուց հետո անցկացվել է դեէսկալացիա

Վերոնշյալ կանխարգելիչ, բուժական և վերահսկողական միջոցառումների համալիրի շնորհիվ հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ԹԱՕԹ-ի և ՆԹ-ի պարագայում հակաբիոտիկների խելամիտ, թիրախային կիրառումը և բուժման ելքերի բարելավումը:

Գրականության ցանկ

1. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2542–3.
2. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51
3. 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; 13:665–71.
4. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 2012, 344(e3325):e3325
5. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1):S120–5.
6. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:250–6.
7. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:330–9.
8. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5262–8.
9. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27:1–18.
10. Jones BE, Jones MM, Huttner B, et al. Trends in antibiotic use and nosocomial pathogens in hospitalized veterans with pneumonia at 128 medical centers, 2006–2010. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1403–10.
11. Valles J, Martin-Loeches I, Torres A, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med* 2014; 40:572–81.
12. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 17;336 (7652):1049-1051.
15. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
16. Esperatti M, Ferrer M, Giunta V, et al. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:2151–61.
17. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39:672–81.
18. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5262–8.
19. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:862–74.
20. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 pt 1):1165–72.
21. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–6.
22. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:188–98.
23. US Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124896.htm>. Accessed September 2014
24. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 2012; 80:150–5.
25. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–82.
26. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488–94.

27. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–9.
28. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2714–8.
29. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434–42.
30. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39:672–81.
31. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013; 58:1220–5.
32. Verhamme KM, De Coster W, De Roo L, et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:389–97.
33. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23:18–26.
34. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1839–47.
35. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–13.
36. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29:2170–3.
37. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:862–74.
38. Markowicz P, Wolff M, Djedaini 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; 161:1942–8.
39. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–6.
40. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:188–98.

41. Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J* 2002; 20:432–9.
42. Leroy O, d'Escrivan T, Devos P, Dubreuil L, Kipnis E, Georges H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection* 2005; 33:129–35
43. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 2012; 80:150–5.
44. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:499–503.
45. Wooten DA, Winston LG. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 2013; 107:1266–70.
46. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008; 46:588–92.
47. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:859–64.
48. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2010; 38:1991–5.
49. Montero M, Sala M, Riu M, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:335–9.
50. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2064–70.
51. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:77–83.
52. Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075–84.

53. O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, Wurfel MM, Evans HL. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72:713–9
54. DeRyke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005; 128:1414–22
55. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–30.
56. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621–30.
57. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119–25.
58. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371–6.
59. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez deCastro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737–41.
60. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013; 41:1656–63
61. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005; 128:2706–13.
62. Dorca J, Manresa F, Esteban L, et al. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1491–6.
63. Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1409–17.
64. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49(suppl 1):S57–61.
65. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605–8.
66. Charles PE, Kus E, Aho S, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis* 2009; 9:49.

67. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzler T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010; 138:121–9.
68. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515–8.
69. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:1434–40.
70. Dallas J, Brown SM, Hock K, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care* 2011; 56:412–9.
71. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31:356–62.
72. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96:74–9.
73. Liao X, Kang Y. Prognostic value of procalcitonin levels in predicting death for patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36: S102.
74. Zhou CD, Lu ZY, Ren NZ, Zhang GC. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia [in Chinese]. *Chin Crit Care Med* 2006; 18:370–2.
75. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–58.
76. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164:4991–5.
77. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:504–7.
78. Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 2009; 13:R69.
79. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:451–8.
80. Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53:167–70.

81. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173–9.
82. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:158–64.
83. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56:1087–94.
84. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 pt 1):505–11.
85. Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32:676–83.
86. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005; 9:R238–45.
87. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008; 12:R62.
88. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1225–33.
89. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle WA 3rd, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011; 139:513–8.
90. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:787–93.
91. Namias N, Samiiian L, Nino D, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49:638–45; discussion 45–6.
92. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33:324–30.
93. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Approved guideline. 4th ed. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
94. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1–14.

95. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1): S81–7.
96. Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, Falagas ME. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:349–63.
97. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011; 139:1148–55.
98. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3:e003912.
99. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1802–8.
100. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27:493–502.
101. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997; 25:1663–70.
102. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36:737–44.
103. Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuere E, Olms K. Ceftazidime with and without tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in the therapy of bronchopulmonary infections in intensive care patients [in German]. *Infection* 1987; 15(suppl 4): S185–91.
104. Damas P, Garweg C, Monchi M, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care* 2006; 10:R52.
105. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1): S81–7.
106. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:140–51.
107. Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2113–26.

108. Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL, et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:633–41.
109. Alsuraikh M, Hamdy G. Incidence, risk factors, and causative agents of hospital-acquired pneumonia (nosocomial pneumonia) in adult hospitalized patients in medical wards of a general hospital in Kuwait. *Kuwait Med J* 2008; 40:297–300.
110. Avci M, Ozgenc O, Coskuner A, Bozca B, Kidak L, Mermut G. Hospital-acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turk J Med Sci* 2010; 40:357–63.
111. Cakir Edis E, Hatipoglu ON, Yilmam I, Eker A, Tansel O, Sut N. Hospital-acquired pneumonia developed in
112. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52:31–40
113. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:140–51.
114. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respir Med* 2006; 100:1554–65.
115. Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL, et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:633–41
116. Kim J, Chung J, Choi S-H, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012; 16:1–9.
117. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29:1107–15.
118. Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Iribarren JL, Jimenez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:464–8.
119. Lorente L, Jimenez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007; 29:2433–9.
120. Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34:394–400.

121. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–83.
122. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37:840–51; quiz 59.
123. Roberts JA, Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Crit Care Med* 2013; 41:489–95.
124. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. Beta-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39:489–96.
125. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1238–44.
126. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1230–6.
127. Le Conte P, Potel G, Clementi E, et al. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study [in French]. *Presse Med* 2000; 29:76–8.
128. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2645–9.
129. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multidrug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2013; 13:45.
130. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144:1768–75.
131. Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1):753–62.
132. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38:175–80.

133. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1361–9.
134. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481–90.
135. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134:1200–7.
136. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621–9.
137. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 108–17.
138. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442–7.
139. Giamarellou H, Mandragos K, Bechrakis P, Pigas K, Bilalis D, Sfikakis P. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(suppl B):117–27.
140. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966–72.
141. Planquette B, Timsit JF, Misset BY, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:69–76.
142. Pena C, Gomez-Zorrilla S, Oriol I, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:413–20.
143. Luyt CE, Aubry A, Lu Q, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1372–80.
144. Siempos II, Vardakas KZ, Manta KG, Falagas ME. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29:548–60.
145. Carcas AJ, Garcia-Satue JL, Zapater P, Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:245–50.

146. Levy J, Baran D, Klustersky J. Comparative study of the antibacterial activity of famikacin and tobramycin during *Pseudomonas* pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10:227–34.
147. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309–13.
148. Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuer E, Olms K. Ceftazidime with and without tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in the therapy of bronchopulmonary infections in intensive care patients [in German]. *Infection* 1987; 15(suppl 4): S185–91.
149. Damas P, Garweg C, Monchi M, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care* 2006; 10:R52.
150. Brown RB, Lemeshow S, Teres D. Moxalactam vs carbenicillin plus tobramycin: treatment of nosocomial gram-negative bacillary pneumonias in non-neutropenic patients. *Curr Ther Res* 1984; 36:557–64.
151. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–95.
152. Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12:308.
153. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–85.
154. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4833–7.
155. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–27.
156. Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:492–6.
157. Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: where do we stand? *Clin Infect Dis* 2013; 57:217–20.
158. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. Beta-lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–10.

159. Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 57:208–16.
160. Carcas AJ, Garcia-Satue JL, Zapater P, Frias-Iñesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:245–50.
161. Levy J, Baran D, Klastersky J. Comparative study of the antibacterial activity of amikacin and tobramycin during *Pseudomonas* pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10:227–34.
162. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2628–31.
163. Bassetti M, Righi E, Fasce R, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:433–5.
164. Kaniga K, Flamm R, Tong SY, Lee M, Friedland I, Redman R. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae: analysis of six phase 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2119–24.
165. Cheng WL, Hsueh PR, Lee CC, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: appropriateness of empirical treatment matters. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 49:208–15.
166. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31–7.
167. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:140–51.
168. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2645–9.
169. Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12:308.
170. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–85.

171. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1425–30.
172. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14:102.
173. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111–8.
174. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57:349–58.
175. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56:432–6.
176. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:Cd007577.
177. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144:1759–67.
178. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008; 23:82–90.
179. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R79
180. Kim J, Chung J, Choi S-H, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012; 16:1–9.
181. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10:R78.
182. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009; 66:1343–8.

183. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* 2006; 34:903–5.
184. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651–62.
185. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007498.
186. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364–75.
187. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–74.
188. Pontet J, Paciel D, Olivera W, Bentancourt S, Cancela M, Gervas J. Procalcitonin (PCT) guided antibiotic treatment in ventilator associated pneumonia (VAP). Multi-centre, clinical prospective, randomized-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:A212.
189. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109–15.
190. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 pt 1):505–11.
191. Melsen WG¹, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665-71. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1. Epub 2013 Apr 25.
192. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J, Brooks O, Laurenson IF, Cook B, Walsh TS: Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med* 2011, 39:2218–2224.
193. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, Lo BW, Sindi A, Altayyar S, FoxRobichaud A: Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013, 17:R127.

194. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK: Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011, 39:1985–1991.
195. Morrow LE, Kollef MH: Recognition and prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit and infection control in mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010, 38:S352–S362.
196. Youngquist P, Carroll M, Farber M, Macy D, Madrid P, Ronning J, Susag A: Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007, 33:219–225.
197. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH: Implementing quality improvements in the intensive care unit: Ventilator bundle as an example. *Crit Care Med* 2009, 37:305–309.
198. Vallés J, Peredo R, Burgueño MJ, Rodrigues de Freitas AP, Millán S, Espasa M, Martín-Loeches I, Ferrer R, Suarez D, Artigas A: Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest* 2013, 143:1219–1225. doi:10.1186/cc13775
199. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Accessed on December 02, 2013).
200. Palmore TN, Henderson DK. Managing transmission of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in healthcare settings: a view from the trenches. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1593.
201. Mirsaedi M, Peyrani P, Ramirez JA, Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009; 49:72.
202. Naeini, Alireza Emami et al. "Comparing the APACHE II Score and IBM-10 Score for Predicting Mortality in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia." *Advanced Biomedical Research* 4 (2015): 47. PMC. Web. 4 Feb. 2017.

Հավելված 1.

ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ (GRADE համակարգ)

| Բնութագիր* | Հիմքում ընկած ապացույցների տեսակը |
|----------------|---|
| Բարձր որակ (A) | ՊԲՎՓ կամ ավելի ցածր դասի սակայն որակյալ և գերակշռող ապացույցներ |
| Միջին որակ (B) | Էական մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ (անուղղակի |

| | |
|-------------------|--|
| | ապացույցներ, արդյունքների անճշգրտություն և այլ) կամ բարձր որակի դիտարկումային հետազոտություններ: |
| Ցածր որակ (C) | Պատշաճ որակի դիտարկումային հետազոտությունների համակցված ՊԲՎՓ-ով |
| Շատ ցածր որակ (D) | Դիտարկումային հետազոտություններ, ոչ համակարգված կլինիկական փորձ և լուրջ մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ |

Ծանուցում. ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ:

Հավելված 2.

Բազմակի դեղորայքային կայունությամբ ախտածինների (Multiple Drug Resistant, MDR) առկայության ռիսկի գործոնները

| |
|--|
| MDR շտամների ռիսկի գործոններ ԹԱՕԹ-ի դեպքում |
| Հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում |

| |
|---|
| Սեպտիկ շոկով ուղեկցվող ԹԱՕԹ |
| ԹԱՕԹ-ին նախորդող մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշ |
| Հոսպիտալիզացիայի հինգ և ավել օրեր մինչ ԹԱՕԹ-ի առաջանալը |
| Երկամայաին աջակցման թերապիա մինչ ԹԱՕԹ-ի առաջանալը |
| MDR շտամների ռիսկի գործոններ ՆԹ-ի դեպքում |
| Հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում |
| MRSA շտամների ռիսկի գործոններ ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի դեպքերում |
| Հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում |
| MDR Pseudomonas-ի ռիսկի գործոնները ՆԹ/ԹԱՕԹ-ի դեպքերում |
| Հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում |

Հավելված 3.

Կլինիկորեն կասկածվող թոքերի արհեստական շնչառության հետ ասոցացված թոքաբորբերի էմպիրիկ հակաբակտերիալ բուժումները այն բաժանմունքների համար, որտեղ ցուցված է մեդիցիլին կայուն S.aureus – ի (MRSA) և կրկնակի հակապսևդոմոնադային Գրամ-բացասական ծածկույթ

| A. Գրամ-դրական հակաբիոտիկներ հակա MRSA ակտիվությամբ | B. Գրամ-բացասական հակաբիոտիկներ հակապսևդոմոնադային ակտիվությամբ՝ բետա-լակտամներ | C. Գրամ-բացասական հակաբիոտիկներ հակապսևդոմոնադային ակտիվությամբ՝ ոչ բետա-լակտամներ |
|--|---|--|
| Գլիկոպեպտիդներ¹ Վանկոմիցին 15 մգ/կգ, ն/ե, 8-12 ժամը մեկ, 15-20 մգ/մլ թիրախային մակարդակի ապահովմամբ: ծանր դեպքերի համար քննարկեք մեծ առաջնային դեղաչափ՝ 25-30 մգ/կգ×1 | Հակապսևդոմոնադային պենիցիլիններ² Պիպերացիլին-տազոբակտամ 4.5 գ. ն/ե, 6 ժամը մեկ | Ֆտորքինոլոններ Լևոֆլոքսացին 750 մգ/օրը Ցիպրոֆլոքսացին 400 մգ ն/ե 8 ժամը մեկ |
| Կամ | կամ | Կամ |
| Օքսազոլիդինոններ Լինեզոլիդ 600 մգ, ն/ե 12 ժամը մեկ | Ցեֆալոսպորիններ² Ցեֆեպիմ 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ Ցեֆտազիդիմ 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ | Ամինոգլիկոզիդներ^{1,3} Ամիկացին 15-20 մգ/կգ, ն/ե օրական Գենտամիցին 5-7 մգ/կգ, ն/ե օրական Տոբրամիցին 5-7 մգ/կգ, ն/ե օրական |
| Կամ | կամ | Կամ |
| | Կարբապենեմներ² Իմիպենեմ 500մգ, ն/ե 6 ժամը/մեկ ⁴ Մերոպենեմ 1000մգ, ն/ե 8 ժամը/մեկ | Պոլիմիքսիններ^{1,5} Կոլիստին 5 մգ/կգ ն/ե × 1(ծանրաբեռնման դեղաչափ) հաջորդիվ՝ 2.5 մգ (1.5 × CrCl + 30) × 2 (պահապանական դեղաչափ) Պոլիմիքսին B 2.5-3.0 մգ/կգ/օրը բաժանած երկու ներերակային ներմուծումների |
| Կամ | Կամ | Կամ |
| | Մոնոբակտամներ⁶ Ազտրեոնամ 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ | |
| Հարկավոր ընտրել մեկ Գրամ-դրական տարբերակ A սյունյակից, մեկ Գրամ-բացասական | | |

տարբերակ B սյունակից և մեկ Գրամ բացասական տարբերակ C սյունակից:
 Ուշադրություն՝ նշված դեղաչափերը կարող են պահանջել վերանայում երիկամային կամ
 լյարդային խնդիրներով հիվանդների մոտ:

1. Պահանջվում են դեղորայքի շիճուկային կոնցենտրացիաների որոշումներ, դեղաչափի կամ ինտեվալների խմբագրումներ
2. Երկարատև ինֆուզիաները կարող են լինել օգտակար:
3. Համաձայն մետալերլուծության տվյալների ամինոգլիկոզիդների բնութագրվում էին ավելի ցածր կլինիկական արդյունավետությամբ առանց մահացության տարբերությունների
4. Ցնցումների կանխարգելման նպատակով ≤ 70 կգ քաշով պացիենտների մոտ կարող է դեղաչափի նվազեցման կարիք առաջանալ
5. Պոլիմիքսինները պետք է կիրառվեն միայն բազմակի կայունության լայն տարածվածության և գործնական փարձի ակայության պայմաններում:
 Դեղաչափերը հիմնված են կոլիստինի վրա հիմնված ակտիվության վրա (Colistin-base activity, CBA): Օրինակ՝ մեկ միլիոն U կոլիստինը համապատասխանում է 30 մգ CBA կամ 80 մգ կոլիստինմետատին:
 Պոլիմիքսին B (1 մգ=10.000 U)

Հավելված 4.

Նոզոկոմիալ թոքաբորբերի խորհուրդ տրվող մեկնարկային էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի տարբերակները

| Չկա մահացության բարձր ռիսկ (a) և MRSA առկայության հավանականությունը բարձրացնող գործոններ (b,c) | Չկա մահացության բարձր ռիսկ (a) սակայն առկա են MRSA-ի հավանականությունը բարձրացնող գործոններ (b,c) | Մահացության բարձր ռիսկ կամ վերջին 90 օրերում ներերկային հակաբիոտիկների ընդունում (a,c) |
|--|---|--|
| <i>Սպորն նշվածներից որևէ մեկը</i> | <i>Սպորն նշվածներից որևէ մեկը</i> | <i>Սպորն նշվածներից որևէ երկուսը, խուսափեք բեդալակամաններից</i> |

| | | |
|---|--|--|
| Պիպերացիլին-տազոբակտամ (d) 4.5 գ. ն/ե, 6 ժամը մեկ | Պիպերացիլին-տազոբակտամ (d) 4.5 գ. ն/ե, 6 ժամը մեկ | Պիպերացիլին-տազոբակտամ (d) 4.5 գ. ն/ե, 6 ժամը մեկ |
| Ցեֆեպիմ (d) 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ | Ցեֆեպիմ (d) կամ ցեֆտազիդիմ (d) 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ | Ցեֆեպիմ (d) կամ ցեֆտազիդիմ (d) 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ |
| Լևոֆլոքսացին 750 մգ/օրը | Լևոֆլոքսացին 750 մգ/օրը Ցիպրոֆլոքսացին 400 մգ ն/ե 8 ժամը մեկ | Լևոֆլոքսացին 750 մգ/օրը Ցիպրոֆլոքսացին 400 մգ ն/ե 8 ժամը մեկ |
| Իմիպենեմ (d) 500մգ, ն/ե 6 ժամը/մեկ | Իմիպենեմ (d) 500մգ, ն/ե 6 ժամը/մեկ | Իմիպենեմ (d) 500մգ, ն/ե 6 ժամը/մեկ |
| Մերոպենեմ (d) 1000մգ, ն/ե 8 ժամը/մեկ | Մերոպենեմ (d) 1000մգ, ն/ե 8 ժամը/մեկ | Մերոպենեմ (d) 1000մգ, ն/ե 8 ժամը/մեկ |
| | կամ | կամ |
| | Ազտրեոնամ 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ | Ամիկացին 15-20 մգ/կգ, ն/ե օրական |
| | | Գենտամիցին 5-7 մգ/կգ, ն/ե օրական |
| | | Տոբրամիցին 5-7 մգ/կգ, ն/ե օրական |
| | | Կամ |
| | | Ազտրեոնամ (e) 2գ. ն/ե, 8 ժամը մեկ |
| | և | և |
| | Վանկոմիցին 15 մգ/կգ, ն/ե, 8-12 ժամը մեկ, 15-20 մգ/մլ թիրախային մակարդակի ապահովմամբ: ծանր դեպքերի համար քննարկեք մեծ առաջնային դեղաչափ՝25-30 մգ/կգ×1 | Վանկոմիցին 15 մգ/կգ, ն/ե, 8-12 ժամը մեկ, 15-20 մգ/մլ թիրախային մակարդակի ապահովմամբ: ծանր դեպքերի համար քննարկեք մեծ առաջնային դեղաչափ՝25-30 մգ/կգ×1 |
| | կամ | կամ |

| | | |
|--|-----------------------------------|---|
| | Լինեզոլիդ 600 մգ, ն/ե 12 ժամը մեկ | Լինեզոլիդ 600 մգ, ն/ե 12 ժամը մեկ |
| | | Եթե չի նախատեսվում ապահովել MRSA ծածկույթ, ապա պետք է ապահովել MSSA ծածկույթ՝ պիպերացիլին-տազոբակտամ, ցեֆեպիմ, լևոֆլոքսացին, իմիպենեմ, մերոպենեմ: Օքսացիլինիը, ցեֆազոլինը և նաֆցիլինը առաին ընտրության հակաբիոտիկներն են ապացուցված MSSA դեպքում, սակայն HAP-ի էմպիրիկ թերապիայում նրանք չեն կիրառվում: |

Եթե պացիենտը ունի ծանր ալերգիա պենիցիլինների հանդեպ և բետա-լակտամների փոխարեն նախատեսվում է ազտրեոնամի օգտագործում, ապա պետք է ապահովել նաև MSSA ծածկույթ

Հապավումներ՝ MRSA - մետիցիլին կայուն Staphylococcus aureus, MSSA - մետիցիլի զգայուն Staphylococcus aureus

- a. Մահացության ռիսկի գործոնները ընդգրկում են սեպտիկ շոկը և թոքաբորբի հետևանքով առաջացած արհեստական շնչառության պահանջ
- b. MRSA ծածկույթի պահովման ցուցումներն են՝ հակաբիոտիկների ընդունում վերջին 90 օրերի ընթացքում և բուժում այնպիսի բաժանմունքներում, որտեղ S. aureus-ի տարածվածությունը հայտնի չէ կամ $\geq 20\%$: Նախկինում MRSA ախտորոշումը նույնպես կարող է բարձրացնել ներկայումս MRSA առկայության ռիսկը: 20% շեմը ըտրվել է արդյունավետ հակաբակտերիալ թերապիա ապահովելու և վերջինիս անցանկալի ազդեցությունները նվազեցնելու հավասարակշռությունը պահավելու նպատակով: Ամեն դեպքում առանձին բաժանմունքներ/կլինիկաներ կարող են ընտրել շեմեր համաձայն իրենց տեղային նախապատվությունների և արժեքների: MRSA ծածկույթ չկիրառելու դեպքերում հարակվոր է ապահովել MSSA ծածկույթ:
- c. Եթե պացիենտը ունի Գրամ-բացասական ինֆեկցիայի առկայության ռիսկի գործոններ, ապա խորհուրդ է տրվում օգտագործել երկու հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկներ: Եթե պացիենտը ունի թոքերի կառուցվածքային հիվանդություններ (օրինակ՝ բրոնխոէկտազներ, ցիստիկ ֆիբրոզ), որոնք բարձրացնում են Գրամ-բացասական ինֆեկցիայի առկայության ռիսկը, ապա խորհուրդ է տրվում օգտագործել երկու հակապսևդոմոնադային հակաբիոտիկներ: Բարձրորակ Գրամ նմուշը շնչուղիներից, բազմակի և գերակշռող Գրամ բացասական բացիլներով ավելացնում է Գրամ-բացասական թոքաբորբի հավանականությունը:

- d. Խորհուրդ են տրվում երկարատև ներմուծումներ
- e. Այլ տարբերակների բացակայության դեպքում, ընդունելի է ազտրեոնամի և մեկ այլ բետա-լակտամի համակցված կիրառումը քանզի այն ունի տարբեր թիրախային կետեր մանրէների բջջային պատում [137]

