



REVIEW

Open Access

Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU



Rafael Zaragoza^{1,2*} , Pablo Vidal-Cortés³, Gerardo Aguilar⁴, Marcio Borges^{2,5}, Emili Diaz^{6,7,8}, Ricard Ferrer⁹, Emilio Maseda^{2,10}, Mercedes Nieto¹¹, Francisco Xavier Nuvials⁹, Paula Ramirez¹², Alejandro Rodriguez¹³, Cruz Soriano¹⁴, Javier Véganzones¹⁰ and Ignacio Martín-Loeches¹⁵

Обновление: тактика ведения госпитальной пневмонии в отделении интенсивной терапии

*Перевод А.А. Науменко
г. Южно-Сахалинск
2021 год*

Резюме

В соответствии с рекомендациями *Surviving Sepsis Campaign* и недавно опубликованным европейским руководством по лечению госпитальной пневмонии (ГП) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), в случае наличия у пациента таких инфекций, эмпирическая антибиотикотерапия должна быть подходящей и назначаться как можно раньше. Целью данной работы является обновление протоколов лечения путем обзора недавно опубликованных исследований по лечению госпитальной пневмонии у пациентов в критическом состоянии, которым требуется инвазивная респираторная поддержка, и у пациентов с ГП, переведенных из больничных палат линейных отделений, которым требуется инвазивная механическая вентиляция легких. Междисциплинарная группа экспертов, в состав которой входят специалисты в области анестезиологии и реанимации, а также в области интенсивной терапии, обновила эпидемиологию и устойчивость к противомикробным препаратам и установила приоритеты клинического ведения на основе факторов риска пациентов. Внедрение доступных микробиологических методов быстрой диагностики и новых антибиотиков, недавно добавленных в терапевтический арсенал, было пересмотрено и обновлено. После анализа обозначенных категорий были предложены некоторые рекомендации, а также разработан алгоритм обновления эмпирического и целевого лечения тяжелобольных пациентов. Эти аспекты являются ключевыми для улучшения результатов ВАП из-за тяжести состояния пациентов и возможного приобретения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Введение/методология

В соответствии с рекомендациями *Surviving Sepsis Campaign* [1] и последними европейскими рекомендациями по лечению госпитальной пневмонии (ГП) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), [2] эмпирическое лечение антибиотиками при развитии данных состояний должно быть целесообразным и назначаться как можно раньше. Соблюдение этих условий является более важным и более сложным для пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), как из-за тяжести состояния пациента, так и из-за потенциального приобретения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что, несомненно, будет связано с более высокой частотой неподходящего эмпирического лечения и, как следствие, более высокой смертностью. Например, при рассмотрении данных *the National Surveillance Programme of Intensive Care Unit (ICU)-Acquired Infection in Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS)* - Национальной программы эпиднадзора в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) - Приобретенная инфекция в Европе, ссылка для контроля за инфекциями посредством эпиднадзора (ENVIN-HELICS), [3] вероятность неадекватной эмпирической

терапии при инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, даже при комбинированной терапии, составляет примерно 30%.

При разработке новых антибиотиков и их использовании следует соблюдать осторожность. В данном руководстве мы предлагаем различные алгоритмы, которые позволяют реализовать эмпирическое и целевое использование антибиотиков при потенциальной мультирезистентной флоре. Мы должны, прежде всего, извлечь выгоду из их большей активности *in vitro*, более низкой резистентности и подходящей эффективности в клинических условиях, а, во-вторых, диверсификации антибиотиков и необходимости стратегии сохранения карбапенемов. [4,5] Программы оптимизации противомикробных препаратов, такие как программы управления противомикробными препаратами США (ASP), нацелены на улучшение клинических исходов пациентов с внутрибольничными инфекциями, минимизацию побочных эффектов, связанных с использованием противомикробных препаратов (включая возникновение и распространение резистентности), и гарантирование использования экономически эффективных методов лечения. [6] Кроме того, первостепенное значение имеют анализ использования и результаты, полученные у пациентов, и результат микробиологической устойчивости. Конечной целью будет предотвращение ненужного лечения и сокращение спектра и продолжительности лечения вместе с уменьшением побочных эффектов и/или возможных взаимодействий. [7,8]

В этой статье подытоживается недавно опубликованная литература по ведению госпитальной пневмонии у критически больных пациентов, которым требуется инвазивная респираторная поддержка, а также при развитии пневмонии в линейных отделениях, что в конечном итоге потребует госпитализации в ОРИТ и проведение ИВЛ. Эксперты были отобраны на основе их опыта работы в области нозокомиальных инфекций, включая специалистов в области анестезиологии и интенсивной терапии. Авторы провели обширный поиск литературы с использованием баз данных MEDLINE/PubMed и Cochrane с 2009 по октябрь 2019 года с целью поиска соответствующих исследований по диагностике и лечению госпитальной пневмонии у пациентов в отделении интенсивной терапии, особенно рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), систематические обзоры, мета-анализы и статьи о консенсусе экспертов. В отношении менеджмента установлены приоритеты, согласованные группой и основанные на факторах риска их развития и прогностических факторах. Кроме того, были пересмотрены и обновлены наиболее

важные клинические доступные методы быстрой диагностики в клинической микробиологии и новые методы лечения антибиотиками, недавно добавленные к терапевтическим вариантам. После анализа обозначенных приоритетов были разработаны рекомендации, которые можно применить на практике. Также был разработан алгоритм, который учитывает проанализированные приоритеты для обновления эмпирического и целевого лечения в отделениях интенсивной терапии.

Эпидемиология

Определения госпитальной пневмонии (ГП) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) неоднородны и могут повлиять на сообщаемую заболеваемость. [9] В этом документе мы будем ссылаться на ГП если она появляется через 48 часов после поступления в больницу, в отделение интенсивной терапии или в больничную палату, независимо от того, связана ли она с механической вентиляцией легких (ИВЛ). Мы будем использовать термин ГП, чтобы говорить о ГП, не связанной с ИВЛ или интубацией, в отличие от ВАП, признаки которой появляются после 48 часов ИВЛ. Когда у пациента на ИВЛ появляются симптомы инфекции нижних дыхательных путей более чем через 48 часов при отсутствии типичных признаков на рентгенограмме грудной клетки, у пациента диагностируется вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ).

Респираторные инфекции являются наиболее распространенной внутрибольничной инфекцией, наблюдаемой в ОРИТ. [10] В широком глобальном многоцентровом исследовании половина пациентов имела инфекцию во время наблюдения, 65% из которых были респираторного происхождения [11] при этом, ГП и ВАП составляли 22% всех госпитальных инфекций в исследовании распространенности, проведенном в 183 больницах США. [12] В общей сложности у 10–40% пациентов, находящихся на ИВЛ более 48 ч, разовьется ВАП. Заметные различия наблюдаются между разными странами и видами ОРИТ. [13] Эти различия могут быть объяснены диагностическими трудностями, различиями в используемом определении, используемых диагностических методах и классификации, поскольку распространенность ВАП выше в определенных группах пациентов (пациенты с ОРДС, [14] с поражением головного мозга [15] или пациенты, находящиеся на ВА-ЭКМО). [16]

Если мы проанализируем плотность заболеваемости, есть значительные различия между европейскими и американскими ОРИТ. *The National*

Healthcare Safety Network - Национальная сеть безопасности здравоохранения (NHSN) (2013) сообщила, что средняя частота ВАП в США составляла 1-2,5 случая/1000 дней ИВЛ, [17] что значительно ниже, чем в Европе, 8,9 эпизодов/1000 дней ИВЛ, согласно данным *the European Centre for Disease Prevention and Control - Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC)*. [18] В Испании, согласно отчету *ENVIN-HELICS 2018*, частота ВАП составила 5,87 эпизодов/1000 дней ИВЛ. [3] Как в США, так и в Европе заболеваемость ВАП постепенно снижается, [19] вероятно, в связи с профилактическими мерами, [20] хотя нельзя исключить потенциальную предвзятость из-за не очень объективных критериев мониторинга.

Состояние, которое становится все более актуальным, - это трахеобронхит, ассоциированный с ИВЛ. В проспективном и многоцентровом исследовании частота возникновения ВАТ и ВАП была схожей: 10,2 и 8,8 эпизодов на 1000 дней ИВЛ соответственно. [21] Иногда бывает трудно различить ВАТ и ВАП, и на самом деле некоторые авторы выступают за то, чтобы эти две сущности представляли собой континуум и что ВАТ может прогрессировать в сторону ВАП. [22] Эти авторы приводят ряд причин в своем обосновании: более высокая частота развития ВАП у пациентов с ВАТ, сосуществование патологоанатомических данных в обоих случаях, более высокий диапазон биомаркеров (прокальцитонин) или более высокий балл при оценке тяжести ВАП по сравнению с ВАТ, смертность, или общая микробиология. [23]

Пациенты, которым ИВЛ не проводилась, имеют более низкий риск развития пневмонии, как сообщалось в недавнем исследовании, в котором 40% случаев пневмонии, приобретенной в ОРИТ, произошли у пациентов, не находящихся на ИВЛ. [24] Другое исследование, проведенное в 400 немецких ОРИТ, сообщает об инцидентности ВАП 5,44/1000 дней ИВЛ, в отличие от 1,58/1000 дней неинвазивной механической вентиляции (НИВЛ) или 1,15 случаев ГП на 1000 госпитализированных пациентов. [25] Глобальная заболеваемость ГП (включая внутри- и вне ОРИТ) колеблется от 5 до более чем 20 случаев на 1000 госпитализаций, что сложнее определить из-за неоднородности определений и используемой методологии. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC), анализируя данные из 947 больниц в 30 странах, сообщает о распространенности ГП 1,3% (95% ДИ, 1,2–1,3%). [26] Однако в исследовании, проведенном в США, частота ГП составляет 1,6% у госпитализированных пациентов, а плотность заболеваемости составляет 3,63 на 1000 пациенто-дней. [27] Более того, в испанском многоцентровом исследовании,

[28] в котором было проанализировано 165 эпизодов ГП за пределами ОРИТ, сообщается о частоте 3,1 (1,3–5,9) эпизода на 1000 госпитализаций, варьирующей в зависимости от больницы и типа пациента. В группе пациентов без ИВЛ, когда были доступны данные микробиологических анализов, этиология аналогична ВАП [24] с преобладанием *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Enterobacteriaceae spp.* [29] Это также зависит от тяжести состояния пациента, индивидуальных факторов риска и локальной эпидемиологии.

В таблице 1 приведены исследования микробиологии пневмонии, приобретенной в ОРИТ (включая ГП, ВАП и ВАТ), опубликованные с 2010 по 2019 год.

Таблица 1. Микробиология и основной профиль устойчивости микроорганизмов, вызывающих ВАП, ВАТ и ГП, у пациентов без ИВЛ, находящихся на лечении в ОРИТ (данные исследований, опубликованных с 2010 по 2019 год)

Reference	Type of infection	Microbiology					
Ferrer et al. [30]	HAP	<i>S. aureus</i> , 17.7%	<i>P. aeruginosa</i> , 17.7%	<i>E. coli</i> , 6.5%	<i>Enterobacter spp.</i> , 4.3%	<i>K. pneumoniae</i> , 3.2%	
Esperatti et al. [22]	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 24%	<i>S. aureus</i> , 23%	<i>E. coli</i> , 7%	<i>Enterobacter spp.</i> , 6%	<i>H. influenzae</i> , 4%	
Restrepo et al. [31]	VAP	<i>S. aureus</i> , 38.7%	<i>H. influenzae</i> , 23.4%	<i>P. aeruginosa</i> , 14.7%	<i>K. pneumoniae</i> , 11.5%	<i>E. coli</i> , 11.1%	
		MDR, 30%					
Quartin et al. [32]*	VAP	<i>S. aureus</i> , 60.3%	<i>P. aeruginosa</i> , 9.4%	<i>Acinetobacter spp.</i> , 7.3%	<i>Klebsiella spp.</i> , 6.8%	<i>Enterobacter spp.</i> , 5.1%	
Nseir et al. [33]	VAT	<i>P. aeruginosa</i> , 34.4%	<i>S. aureus</i> , 20.5%	<i>A. baumannii</i> , 11.5%	<i>K. oxytoca</i> , 10.6%	<i>Enterobacter spp.</i> , 9.8%	
		MDR, 36.8%					
Martín-Loeches et al. [21]	VAT	<i>P. aeruginosa</i> , 25%	<i>S. aureus</i> , 23%	<i>Klebsiella spp.</i> , 15%	<i>E. coli</i> , 12%	<i>Enterobacter spp.</i> , 11%	
		MDR, 61%					
	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 24%	<i>S. aureus</i> , 24%	<i>Klebsiella spp.</i> , 14%	<i>Enterobacter spp.</i> , 12%	<i>E. coli</i> , 11%	
		MDR, 61%					
ECDC [18]	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 20.8%	<i>S. aureus</i> , 17.8%	<i>Klebsiella spp.</i> , 16.1%	<i>E. coli</i> , 13.3%	<i>Enterobacter spp.</i> , 10.3%	
Koulenti et al. [29]	HAP	<i>Enterobacteriaceae</i> , 32.9%	<i>S. aureus</i> , 24.9%	<i>P. aeruginosa</i> , 17.4%	<i>A. baumannii</i> , 15.4%		
ENVIN-HELICS [3]	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 23.8%	<i>S. aureus</i> , 13.5%	<i>Klebsiella spp.</i> , 10.3%	<i>E. coli</i> , 9.1%	<i>Enterobacter spp.</i> , 8.6%	
		PIP/TAZ R, 34.1%	MRSA, 12.7%	PIP/TAZ R, 50%	PIP/TAZ R, 21.7%		
		Carba R, 37.9%		Carba R, 23.5%	Carba R, 0%		
		Colistin R, 8.6%		3 ^o G cef R, 3.7%	3 ^o G cef R, 12.5%		
Pulido et al. [34]	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 21.1%	<i>A. baumannii</i> , 17.9%	<i>K. pneumoniae</i> , 15.6%	<i>S. aureus</i> , 13.3%	<i>E. coli</i> , 7.8%	
Huang et al. [35]	VAP	<i>A. baumannii</i> , 33.9%	<i>K. pneumoniae</i> , 23.6%	<i>P. aeruginosa</i> , 19.8%	<i>S. aureus</i> , 7.1%	<i>S. maltophilia</i> , 3.8%	
		Carba R, 76.4%	Carba R, 44%	Carba R, 59.5%	MRSA, 60%		
Cantón-Bulnes et al. [36]	VAT	<i>P. aeruginosa</i> , 24.5%	<i>H. influenzae</i> , 18.9%	<i>E. coli</i> , 9.4%	<i>S. aureus</i> , 9.4%	<i>K. pneumoniae</i> , 7.5%	
Ibn Saied et al. [37]	VAP	<i>P. aeruginosa</i> , 33.5%	<i>Enterobacteriaceae</i> , 32.3%	<i>S. aureus</i> , 19%	<i>S. pneumoniae</i> , 4.9%	<i>S. maltophilia</i> , 4.7%	

carba = карбапенем, **HAP** = госпитальная пневмония, **MDR** = множественная лекарственная устойчивость, **VAP** = вентилятор-ассоциированная пневмония, **VAT** = вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, **PIP/TAZ** = пиперацillin/тазобактам, **R** = резистентность, **3^oGcef** = цефалоспорины 3 поколения

* Исследование по сравнению лечения пневмонии, вызванной MRSA.

Влияние на результат

Согласно исследованию случай-контроль, пациенты с ГП имели худшее клиническое течение: более высокая смертность (19% против 3,9%), большее количество госпитализаций в ОРИТ (56,3% против 22,8%) и более длительное пребывание в больнице (15,9 против 4,4 дней). В целом, у пациентов с ГП отношение шансов смерти в 8,4 раза выше, чем у пациентов без ГП. [38] Традиционно считалось, что смертность от ВАП выше, чем от ГП. [39] Когда ГП в ОРИТ сравнивали с ВАП, [25] общая летальность была аналогичной, что позволяет предположить, что она больше связана с факторами, связанными с пациентом, чем с предшествующей интубацией. Таким образом, при анализе данных 10 недавних клинических исследований у пациентов в ОРИТ смертность была выше при ГП, требующей ИВЛ, несколько ниже при ВАП и еще меньше при ГП не требующей ИВЛ. [40] Необходимость интубации в этой популяции, вероятно, является маркером клинического прогрессирования пневмонии. Скорректированные показатели смертности были аналогичными для ВАП и ГП, требующей ИВЛ. В недавнем многоцентровом исследовании, в котором приняли участие более 14 000 пациентов с ВАП и ГП в ОРИТ, обе патологии были связаны с более высоким риском смерти через 30 дней [HR 1,38 (1,24–1,52) для ВАП и 1,82 (1,35–2,45) для ГП]. [37]

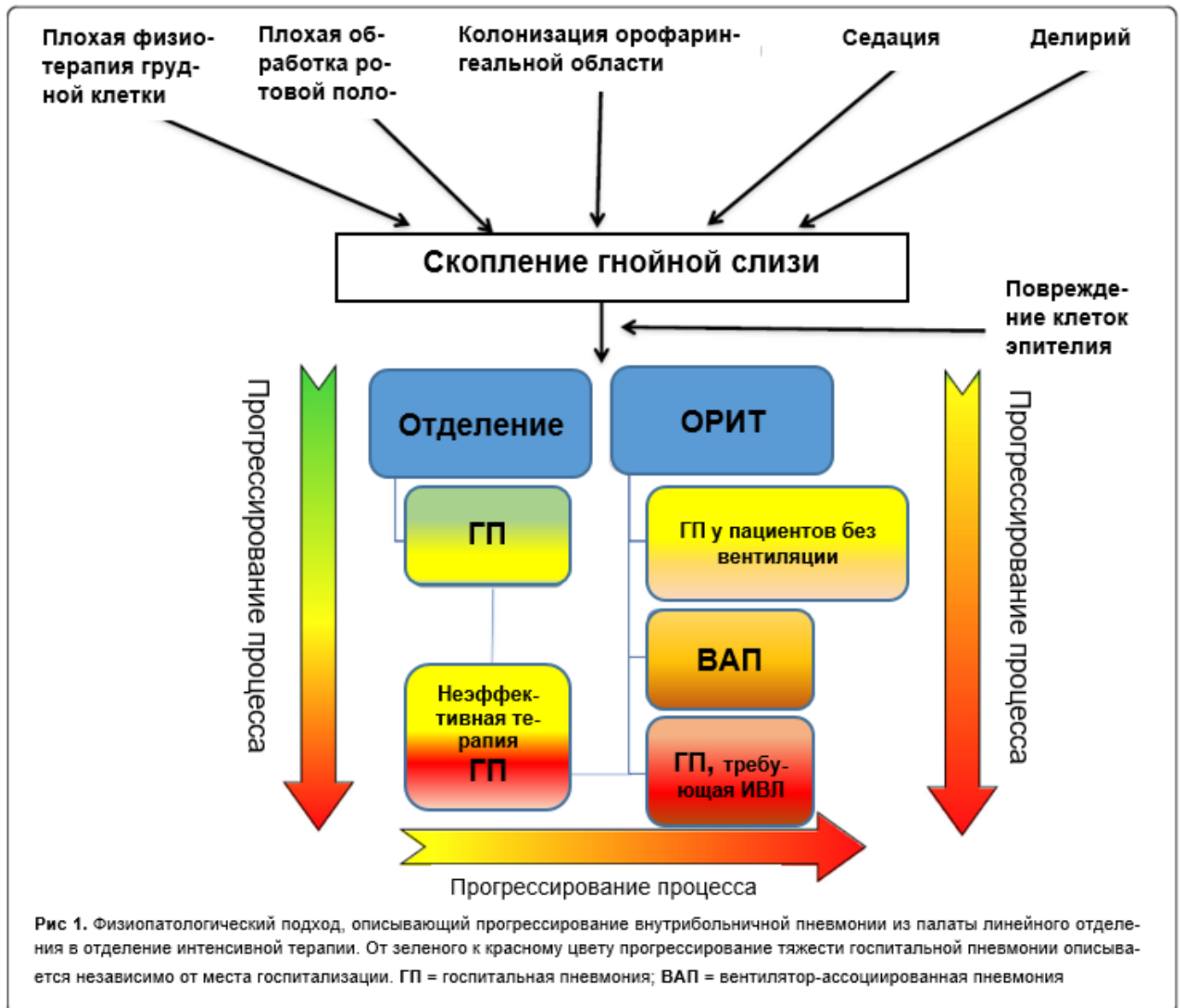
В целом сообщалось о смертности от ГП в 13% с увеличением продолжительности пребывания в больнице с 4 до 16 дней и увеличением стоимости на 40 000 долларов за один случай. [27] ВАП также ассоциируется с более продолжительным пребыванием в ОРИТ и больнице, в дополнение к увеличению времени нахождения на ИВЛ. [41] Общий уровень смертности пациентов с ВАП колеблется от 24 до 72%, при этом более высокая смертность от ВАП, вызванной синегнойной палочкой. [42] По последним данным, относительная смертность составляет 13%, что выше чем у пациентов со средней степенью тяжести и у хирургических пациентов. [43] Что касается ВАТ, в различных исследованиях было показано, что ВАТ ассоциируется с более длительным пребыванием в ОРИТ и большим количеством дней ИВЛ. Однако на сегодняшний день нет данных РКИ, показывающих положительный эффект от лечения ВАТ. Более того, не наблюдалось более высокой смертности у пациентов с этим осложнением. [21,36,44]

Факторы риска ГП

Традиционно рассматриваются три типа факторов риска ГП: связанные с пациентом, связанные с профилактикой инфекций и связанные с процедурами. Факторами, связанными с пациентом, являются острое или хроническое тяжелое заболевание, кома, недоедание, длительное пребывание в больнице, гипотензия, метаболический ацидоз, курение и сопутствующие заболевания (особенно со стороны ЦНС, ХОБЛ, сахарный диабет, алкоголизм, ХБП и дыхательная недостаточность). Среди факторов риска, связанных с профилактикой инфекций, следует отметить несоблюдение правил гигиены рук или неправильный уход за устройствами респираторной поддержки. Наконец, среди факторов, связанных с процедурами, наиболее признанными являются прием седативных средств, кортикостероидов и других иммунодепрессантов, длительные хирургические операции (особенно на грудном или абдоминальном уровне) и длительное/несоответствующее лечение антибиотиками. [13,38,45–47] В более поздних исследованиях наблюдался повышенный риск развития ГП у пациентов, которые получали препараты, изменяющие кислотность желудочного сока во время госпитализации (OR: 1,3 [1,1–1,4]). [48]

Учитывая, что искусственные дыхательные пути отсутствуют, мы можем рассматривать пневмонию у пациента, которому проводится НИВЛ, как подтип пневмонии у пациента без ИВЛ. В проспективном исследовании было проанализировано 520 пациентов, находящихся на НИВЛ. Не было обнаружено статистически значимых различий по возрасту, полу, тяжести или параметрам газообмена между пациентами, у которых была ГП как осложнение НИВЛ, и у пациентов без пневмонии. [49]

На рис.1 показан физиопатологический подход к лечению госпитальной пневмонии.



Прогностические факторы

Пневмония, приобретенная в ОРИТ, приводит к негативным последствиям с точки зрения заболеваемости, продолжительности пребывания и продолжительности ИВЛ в случае развития ВАП и, как следствие, к увеличению затрат на лечение. [24] Более спорным является прямая связь между развитием ГП и увеличением смертности. [50,51]

С худшим прогнозом пневмонии связаны различные факторы, включая наличие сопутствующих заболеваний, состояние пациента, тяжесть инфекции во время ее развития и реакцию пациента на инфекцию. Однако изучение этих факторов обычно затмевается, когда проводится один и тот же анализ вне зависимости от того, используется ли подходящий эмпирический антибиотик или нет. [52]

Выбор неподходящего антибиотика, который напрямую связан с развитием флоры с МЛУ, вероятно, является наиболее актуальным и, что еще более важно, потенциально изменяемым прогностическим фактором. Фактически, вероятность смерти при неправильном лечении существенно возрастает у пациентов с тяжелыми инфекциями. [53,54]

Следовательно, чтобы правильно оценить прогностические факторы, необходимо сосредоточить анализ на тех пациентах, которые получают подходящее эмпирическое лечение. В качестве второго шага мы должны выбрать один из двух возможных клинических сценариев; рассмотреть, какие факторы, связанные с пациентом и заболеванием ассоциируются с худшим конечным результатом, или выполнить более динамический анализ и попытаться выяснить, какое клиническое течение связано с плохим ответом на лечение и, следовательно, с худшим конечным результатом. Согласно первому варианту, пожилой возраст, наличие злокачественного гематологического заболевания или клиническое начало в виде септического шока или тяжелой ОДН будут связаны с более высокой смертностью, но эта связь не имеет большого клинического значения. [55] Таким же образом это происходит при начальной лимфопении. [56]

Большой интерес вызывает оценка реакции на стратегии раннего лечения. На этом фоне *Esperatti et al.* несколько лет назад подтвердили связь между рядом клинических переменных через 72–96 ч от начала лечения с прогнозом для 335 пациентов с ГП. [57] Отсутствие улучшения оксигенации, необходимость ИВЛ при ГП, сохранение лихорадки или гипотермии вместе с гнойными выделениями из дыхательных путей, рентгенологическое ухудшение более чем на 50% площади легких, развитие септического шока или полиорганной недостаточности после начала лечения антибиотиками чаще встречались у пациентов с худшим клиническим течением (с точки зрения длительности пребывания в ОРИТ и стационаре, продолжительности ИВЛ и смертности). Среди всех этих вышеупомянутых факторов - отсутствие улучшения оксигенации ассоциировалось с большей смертностью (OR 2,18 [1,24–3,84] $p = 0,007$). Что касается как исходного балла, так и балла через 72–96 часов, таких шкал, как шкала CPIS, или уровня биомаркеров (СРБ или прокальцитонин), большинство исследований сходятся во мнении относительно их прогностической ценности и последующего наблюдения за инфекцией. [58]

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ): связь с колонизацией

МЛУ *Pseudomonas aeruginosa*, *enterobacteria*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL-E), метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter baumannii* и *enterobacteria*, продуцирующих карбапенемазу (CPE), являются наиболее часто выявляемой флорой при развитии ГП. Знание местной эпидемиологии имеет важное значение, потому что существуют значительные различия в местной распространенности каждого патогена с МЛУ. [59]

Отчет *ENVIN-HELICS* испанских ОРИТ [3] действительно дает количественную оценку устойчивости наиболее важных микроорганизмов к различным антибиотикам, что позволяет составить общее представление об ожидаемых уровнях устойчивости в случае развития ГП.

Данные *ENVIN-HELICS* также показывают повышенную устойчивость *Klebsiella* к карбапенемам. Степень устойчивости к антибиотикам у остальных бактерий оставалась стабильной в последние несколько лет. В таблице 1 показаны наиболее важные микроорганизмы, вызывающие ВАП, а также процентная устойчивость к некоторым основным антибиотикам, используемым для лечения этих инфекций.

При оценке риска развития ГП в ОРИТ сначала необходимо оценить факторы риска для этих патогенов. Европейские рекомендации по госпитальной пневмонии [2] включают факторы риска развития патогенов с МЛУ: септический шок, больничную экологию с высоким уровнем патогенов с МЛУ, предшествующее применение антибиотиков, недавнюю госпитализацию (>5 дней) и предшествующую колонизацию патогенами с МЛУ. Факторы риска в целом общие для всех патогенов с МЛУ; чтобы различать различные патогены с МЛУ, мы в основном опираемся на локальный микробный пейзаж и предыдущую колонизацию пациента. [60] Важность колонизации как фактора риска пневмонии, вызванной колонизирующими микроорганизмами, варьируется в зависимости от типа патогена с МЛУ и места колонизации. В таблице 2 описаны основные переменные, связанные с резистентностью к основным патогенам, вызывающим госпитальную пневмонию.

Таблица 2. Основные переменные, связанные с резистентностью к основным патогенам с МЛУ, вызывающим ГП

Патоген с МЛУ	Факторы риска	Сноска
<i>MRSA</i>	• Возраст; • Развитие ГП позже 6 дней после госпитализации; • Сопутствующие респираторные заболевания; • Мультилобарное поражение; • Респираторная инфекция/колонизация, вызванная MRSA в предыдущем году; • Госпитализация в предыдущие 90 дней; • Недавнее пребывание в доме престарелых или в больнице; • Недавнее лечение фторхинолонами или антибиотиками против грамположительной флоры	[61–63]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Предыдущая колонизация дыхательных путей <i>P. aeruginosa</i>; • Предыдущее лечение антибиотиками; • Солидный рак; • Шок; • Злоупотребление алкоголем; • Плевральный выпот; • Хроническое заболевание печени как независимый предиктор развития МЛУ у пациентов с ГП в ОРИТ; • Предыдущее использование карбапенемов; • Предыдущее использование фторхинолонов; • Продолжительность терапии; • Балл по шкале APACHE II	[64,65]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , продуцирующая карбапенемазу	• Госпитализация в ОРИТ, применение противомикробных препаратов; • Предыдущее использование карбапенемов; • Инвазивная операция; • Перенесенные инфекции, не связанные с <i>Klebsiella pneumoniae</i>, продуцирующей карбапенемазу; • Продолжительность предыдущей антибактериальной терапии до колонизации	[66–69]
<i>Enterobacteriaceae</i>	• Мужской пол; • Перевод из другого медицинского учреждения; • ИВЛ в любой момент перед посевом во время первичной госпитализации; • Использование любого карбапенема в предыдущие 30 дней; • Использование любого препарата против MRSA в предыдущие 30 дней	[68,70]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	• Балл по шкале APACHE II при поступлении;	[5,71,72]

	• Системные заболевания (хронические респираторные заболевания и нарушения мозгового кровообращения); • Наличие избыточных неинвазивных или инвазивных устройств (ИВЛ); • Использование антибиотиков в течение предыдущих 28 дней (карбапенемы и цефепим)	
--	---	--

Текущие и будущие решения

В случае сепсиса у тяжелобольного пациента необходимо срочно начать эмпирическое лечение антибиотиками, которое должно быть подходящим, целесообразным и ранним [1,2] с риском устойчивости к нескольким антибиотикам, что препятствует соблюдению упомянутых предпосылок.

Будущее использование быстрой диагностики многообещающее и, несомненно, изменит наши подходы к диагностике и лечению ГП, оптимизируя эмпирическое лечение антибиотиками. Были разработаны новые тесты, такие как мультиплексная полимеразная цепная реакция (МПЦР), анализ эксломерации и хромогенные тесты. [73]

МПЦР демонстрирует чувствительность 89,2% и специфичность 97,1% при использовании образцов бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), чувствительность 71,8% и специфичность 96,6% (диапазон 95,4–97,5%) при использовании эндотрахеального аспирата (ЭТА). [74]

В исследовании *MAGIC-BULLET*, *Filmarray* показал чувствительность 78,6%, специфичность 98,1%, положительную прогностическую ценность 78,6% и отрицательную прогностическую ценность 96,6% в респираторных образцах. Кроме того, *Filmarray* предоставил результаты в течение всего 1 часа непосредственно из респираторных образцов с минимальным временем обработки образцов. [34]

Недавно была опубликована новая оценочная шкала (*CarbaSCORE*); ее цель - выявить тех пациентов в критическом состоянии, которых необходимо будет лечить карбапенемами с намерением использовать эти антибиотики более избирательно. [75] Это соображение уместно, однако, установление некоторых из необходимых переменных, таких как наличие бактериемии или колонизация патогенами с МЛУ, включает задержку в лечении, которую нельзя допустить у пациента с сепсисом.

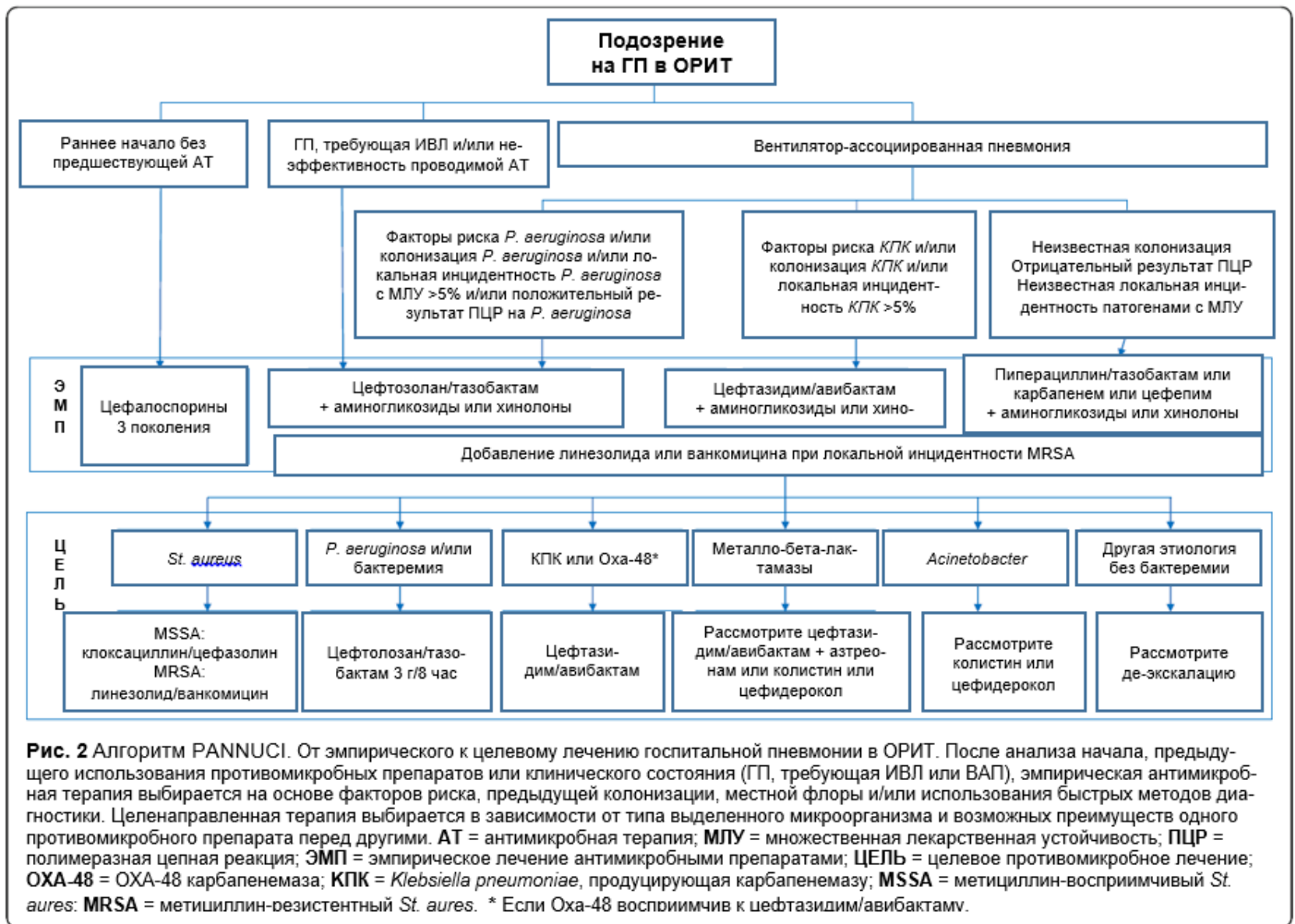
Был разработан алгоритм, включающий проанализированные приоритеты для обновления эмпирического и целевого лечения тяжелобольных пациентов (рис. 2) после обзора основных РКИ противомикробных препаратов,

фактически доступных для лечения ГП за последние 10 лет [76–84] и сделанных ранее соображений относительно эпидемиологии (Таблица 1), устойчивости к противомикробным препаратам (Таблица 2), экспресс-микробиологического теста и факторов риска развития ГП.

Различные эксперты рекомендуют использовать эти новые антибиотики в зависимости от очага инфекции, клинической тяжести, наличия факторов риска приобретения МЛУ, наличия сопутствующих заболеваний и существующих патогенов с МЛУ в каждом отделении/больнице, как это предлагается в алгоритме. [4,5,85–87]

Применение двух антибиотиков, таких как цефтолозан/тазобактам (CFT/TAZ) и цефтазидим/авибактам (CAZ/AVI), расширило возможности лечения пациентов с подозрением на инфицирование патогенами с МЛУ. Оба антибиотика обладают некоторыми преимуществами: помимо продемонстрированной эффективности в клинических исследованиях, они демонстрируют лучшую активность *in vitro* и меньшую резистентность, а также могут использоваться в рамках антибиотической политики, направленной на резервирование карбапенемов. [4,5]

Из-за специфических особенностей все авторы, включенные в это руководство высказали единодушную точку зрения в отношении выбора CFT/TAZ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa* [85,86] и CAZ/AVI для инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазу. [87] Однако они признали, что оба антибиотика никогда не сравнивались друг с другом.



CFT/TAZ проявляет большую активность *in vitro* против *P. aeruginosa* с меньшей устойчивостью, чем остальные современные антисинегнойные препараты в глобальном масштабе. [88] CFT/TAZ также демонстрирует самую низкую концентрацию предотвращения селекции мутантных штаммов (МРС) против *P. aeruginosa*, в сравнении с колистином и хинолонами (2 мг/л). [85] Клиническое исследование *ASPECT-NP* [83] показывает благоприятный результат для пациентов с ГП, которым требуется инвазивная ИВЛ, получавших CFT/TAZ (смертность через 28 дней, 24,2% против 37%), а также у тех пациентов, у которых первоначальное лечение антибиотиками было безуспешным (летальность через 28 дней, 22,6% против 45%). У пациентов с бактериемией наблюдалась тенденция к более высокому уровню клинического излечения (10,5% против 36%) без статистической значимости у пациентов, получавших CFT/TAZ. В этом клиническом исследовании более высокие уровни микробиологического излечения пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, также наблюдались у пациентов, получавших CFT/TAZ.

С другой стороны, CAZ/AVI ассоциировался с лучшей выживаемостью у пациентов с бактериемией, которым требовалось экстренное лечение при инфекциях, вызванных *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы. [89] В случае инфекции, вызванной штаммом OXA-48, CAZ/AVI может быть вариантом лечения. [90]

Данные, полученные из исследования *in vitro*, предполагают, что CAZ/AVI плюс азтреонам может быть вариантом лечения инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, продуцирующих металло- β -лактамазу. [91]

Исследование *MERINO* [92] рандомизировало пациентов, госпитализированных с бактериемией, вызванной *Enterobacteriaceae*, устойчивыми к цефтриаксону, в группы меропенема или пиперациллина/тазобактама. Клинические результаты были неблагоприятными для группы пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам, что сокращает возможности лечения этих инфекций. В опубликованных клинических исследованиях как CFT/TAZ, так и CAZ/AVI [82,83] продемонстрировали соответствующую активность и клиническую эффективность в отношении бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL-E), благодаря чему они могут быть включены в схемы с резервированием карбапенемов.

Цефидерокол недавно получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, и в настоящее время оценивается в исследованиях фазы III для лечения ГП и инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, включая *Acinetobacter*. [93]

Колистин – препарат, который следует учитывать при ГП, если он используется в виде аэрозоля. В исследовании *Magic Bullet* не удалось продемонстрировать не меньшую эффективность колистина по сравнению с меропенемом, оба в сочетании с левофлоксацином, с точки зрения эффективности эмпирического лечения поздних ВАП, при этом была продемонстрирована большая нефротоксичность колистина. [84] Однако иногда, особенно при ВАП, вызванной штаммами *Acinetobacter baumannii* с МЛУ, другие варианты недоступны. Другие противомикробные препараты, такие как цефтобипрол или тигециклин, не рассматривались из-за невозможности продемонстрировать не меньшую эффективность в некоторых из рассмотренных исследований.

Использование аэрозольной терапии при ВАП все еще вызывает споры. Два недавних многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-

контролируемых исследований дополнительного аэрозольного использования антибиотиков у пациентов с ВАП с подозрением на грамотрицательную пневмонию, вызванной патогенами с МЛУ, дали отрицательные результаты в отношении основных конечных точек. [94,95] По этой причине их использование в качестве дополнительной терапии не может быть поддержано. При неэффективности системной терапии можно рассмотреть возможность применения «спасательной» терапии МЛУ. [96]

Нашего внимания также заслуживают рациональное использование антибиотиков и продолжительность антибактериальной терапии. Клиническая тяжесть подозрения на ВАП заставляет реаниматологов как можно скорее начинать противомикробную терапию препаратами широкого спектра действия, хотя на самом деле у многих пролеченных пациентов нет ГП. Чтобы начать или прекратить лечение антибиотиками, необходимо использовать клинические оценочные шкалы, такие как шкала клинической легочной инфекции (CPIS), или неспецифические биомаркеры, такие как прокальцитонин и С-реактивный белок, чтобы начать или прекратить лечение антибиотиками, как обсуждалось ранее. [73]

Продолжительные курсы антимикробной терапии способствуют повышению устойчивости. Европейские руководства рекомендуют проводить лечение ГП антибиотиками не более 7 дней. [2] Однако продолжительность терапии при МЛУ точно не установлена. Новое исследование (*iDIAPASON*) пытается продемонстрировать, что стратегия более короткого курса лечения при ВАП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* безопасна и не связана с повышенной смертностью или частотой рецидивов. [97] Эта стратегия может привести к снижению воздействия антибиотиков во время госпитализации в ОРИТ и, в свою очередь, уменьшить развитие и распространение патогенов с МЛУ.

Выводы

Определение факторов риска развития госпитальной пневмонии является одним из столпов при выборе антибиотика. Существуют различные факторы риска: связанные с пациентом (длительное пребывание в больнице и сопутствующие заболевания, предшествующее использование антибиотиков и септический шок), связанные с процедурой (несоблюдение гигиены рук или неправильный уход за устройствами респираторной поддержки) и связанные с вмешательством (иммунодепрессанты и длительное/несоответствующее лечение антибиотиками). Лечение антибиотиками (в том числе новыми) должно быть назначено на ранней стадии и быть уместным. Эти аспекты являются ключевыми для результатов ВАП из-за тяжести состояния пациентов и возможного развития штаммов с МЛУ.

References

1. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925–8.
2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
3. ENVIN - HELICS. Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. [cited 2019 Nov 2].
4. Montravers P, Bassetti M. The ideal patient profile for new beta-lactam/betalactamase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):587–93.
5. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):385–93.
6. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1–22.e23.
7. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2016;62(8):1009–17.
8. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frassetto J, Poveda-Andres JL, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: a prospective interventional study. *Med Int.* 2018;42(5):266–73.
9. Martin-Loeches I, Poveda P, Nseir S. A way towards ventilator-associated lower respiratory tract infection research. *Intensive Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06101-7> [cited 2020 May 26].
10. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z> [cited 2020 May 26].
11. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323–9.
12. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2542–3.
13. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388–416.
14. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(2):R65.

15. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):706–16.
16. Bouglé A, Bombled C, Margetis D, Lebreton G, Vidal C, Coroir M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients assisted by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: epidemiology and risk factors of treatment failure. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194976.
17. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1148–66.
18. Healthcare-associated infections in intensive care units – Annual Epidemiological Report for 2016. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-unitsannual-epidemiological-0>. [cited 2019 Oct 24].
19. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008–2012. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/incidence-and-attributable-mortality-healthcare-associated-infections-intensive>. [cited 2019 Oct 24].
20. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: the multimodal approach of the Spanish ICU 'Pneumonia Zero' Program. *Crit Care Med*. 2018;46(2):181–8.
21. Martín-Loeches I, Poveda P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira J-P, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):859–68.
22. Nseir S, Poveda P, Salluh J, Rodríguez A, Martín-Loeches I. Is there a continuum between ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med*. 2016;42(7):1190–2.
23. Keane S, Martín-Loeches I. Host-pathogen interaction during mechanical ventilation: systemic or compartmentalized response? *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(Suppl 1):134.
24. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(12):1533–9.
25. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):971–8.
26. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2018;23(32):1700843.
27. Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46(3): 322–7.
28. Sopena N, Sabrià M, Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213–9.

29. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):1999–2006.
30. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):945–52.
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(7):1220–5.
32. Quartin AA, Scerpella EG, Puttagunta S, Kett DH. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:561.
33. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(3):R129.
34. Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual Á, Garnacho-Montero J, et al. Application of BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1213.e1–4.
35. Huang Y, Jiao Y, Zhang J, Xu J, Cheng Q, Li Y, et al. Microbial etiology and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia: a multicenter retrospective study in Shanghai. *Clin Infect Dis*. 2018;67(suppl_2):S146–52.
36. Cantón-Bulnes ML, González-García MA, García-Sánchez M, Arenzana-Seisdedos Á, Garnacho-Montero J. A case-control study on the clinical impact of ventilator associated tracheobronchitis in adult patients who did not develop ventilator associated pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):31–5.
37. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 2019;47(3):345–52.
38. Micek ST, Chew B, Hampton N, Kollef MH. A case-control study assessing the impact of non-ventilated hospital-acquired pneumonia on patient outcomes. *Chest*. 2016;150(5):1008–14.
39. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854–62.
40. Research C for DE and. Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration. 2019. Available from: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hospitalacquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated-bacterialpneumonia-developing-drugs>. [cited 2019 Oct 24].
41. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3): 250–6.
42. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:219.

43. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665–71.
44. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1483–9.
45. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. 153(5):1711–25.
46. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):38–42.
47. Di Pasquale M, Aliberti S, Mantero M, Bianchini S, Blasi F. Non-intensive care unit acquired pneumonia: a new clinical entity? *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):287.
48. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009; 301(20):2120–8.
49. Zhang Z, Duan J. Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect*. 2015;91(2): 153–7.
50. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med*. 2009; 37(10):2709–18.
51. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10): 1133–9.
52. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(2):355–62.
53. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multidrug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(6):596.
54. Kollef MH. Treatment of ventilator-associated pneumonia: get it right from the start. *Crit Care Med*. 2003;31(3):969–70.
55. Ranzani OT, Ferrer M, Esperatti M, Giunta V, Bassi GL, Carvalho CRR, et al. Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2552–61.
56. Ceccato A, Panagiotarakou M, Ranzani OT, Martin-Fernandez M, Almansa-Mora R, Gabarrus A, et al. Lymphocytopenia as a predictor of mortality in patients with ICU-acquired pneumonia. *J Clin Med* 2019 13;8(6):843.
57. Esperatti M, Ferrer M, Giunta V, Ranzani OT, Saucedo LM, Li Bassi G, et al. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2151–61.
58. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study. *J Crit Care*. 2017;41:91–7.

59. 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(3):787–93.
60. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(3):193–200.
61. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F, Trikić M, Rodríguez-Baño J. Clinical predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial and healthcare-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(1):51–6.
62. Torre-Cisneros J, Tejero García R, Natera Kindelán C, Font Ugalde P, Franco Álvarez de Luna F, Castón Osorio JJ, et al. Risk factors of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(3):99–106.
63. Metersky ML, Frei CR, Mortensen EM. Predictors of *Pseudomonas* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients with healthcare-associated pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. 2016;21(1):157–63.
64. Buhl M, Peter S, Willmann M. Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2015;13(9):1159–70.
65. Fernández-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, Gabarrús A, Esperatti M, Terraneo S, et al. Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. *J Inf Secur*. 2017;74(2):142–52.
66. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente Fuertes L, Cervero M. Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study. *Rev Espanola Quimioter*. 2018;31(5):427–34.
67. Wang Z, Qin R-R, Huang L, Sun L-Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Chin Med J*. 2018;131(1):56–62.
68. Gao B, Li X, Yang F, Chen W, Zhao Y, Bai G, et al. Molecular epidemiology and risk factors of ventilator-associated pneumonia infection caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Front Pharmacol*. 2019;10:262.
69. Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, Tascini C, Vegnuti L, Della Siega P, et al. Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(6):635–40.
70. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(4):855–63.
71. Aydemir H, Tuz HI, Piskin N, Celebi G, Kulah C, Kokturk F. Risk factors and clinical responses of pneumonia patients with colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus. *World J Clin Cases*. 2019;7(10):1111–21.
72. Zheng Y, Wan Y, Zhou L, Ye M, Liu S, Xu C, et al. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control*. 2013;41(7):e59–63.
73. Millot G, Voisin B, Loiez C, Wallet F, Nseir S. The next generation of rapid point-of-care testing identification tools for ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med*. 2017;5(22):451.

74. Clavel M, Barraud O, Moucadel V, Meynier F, Karam E, Ploy M-C, et al. Molecular quantification of bacteria from respiratory samples in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):812.e1–7.
75. Teyssyre L, Ferdynus C, Miltgen G, Lair T, Aujoulat T, Lugagne N, et al. Derivation and validation of a simple score to predict the presence of bacteria requiring carbapenem treatment in ICU-acquired bloodstream infection and pneumonia: CarbaSCORE. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:78.
76. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(2):140–51.
77. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, Kanafani ZA, Nannini EC, Rocha MG, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):31–40.
78. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(6):R218.
79. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):621–9.
80. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1756–62.
81. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):51–61.
82. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit J-F, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidimeavibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285–95.
83. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1299–311.
84. Cisneros JM, Rosso-Fernández CM, Roca-Oporto C, De Pascale G, Jiménez-Jorge S, Fernández-Hinojosa E, et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(1):383.
85. Bassetti M, Vena A, Russo A, Croxatto A, Calandra T, Guery B. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):578–86.
86. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Espanola Quimioter*. 2018;31(1):78–100.

87. Bassetti M, Righi E, Cernelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2018;16(10):749–61.
88. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. In vitro comparison of ceftolozanetazobactam to traditional beta-lactams and ceftolozane-tazobactam as an alternative to combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):e01350–17.
89. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):355–64.
90. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):772.
91. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02243–16.
92. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(10):984–94.
93. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Infect Dis Ther*. 2020;9(1):17–40.
94. Kollef MH, Ricard J-D, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017;151(6):1239–46.
95. Inhaled amikacin solution BAY41-6551 as adjunctive therapy in the treatment of Gram-negative pneumonia - full text view - ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01799993>. [cited 2020 May 25].
96. Niederman MS. Adjunctive nebulized antibiotics: what is their place in ICU infections? *Front Med*. 2019;6:99.
97. Bouglé A, Foucrier A, Dupont H, Montravers P, Ouattara A, Kalfon P, et al. Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study. *Trials*. 2017;18(1):37.