

雾化吸入抗菌药物治疗呼吸机相关性肺炎的原理和影响因素

刘畅 张雨婷 李建国

430071 湖北武汉, 武汉大学中南医院重症医学科

通讯作者: 李建国, Email: drljg1817@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.019

【摘要】 呼吸机相关性肺炎(VAP)对重症患者的健康和生命造成了重大威胁。近年来的研究表明,通过雾化吸入抗菌药物能够明显提高肺部抗菌药物浓度,且不增加全身毒副作用,提示雾化吸入抗菌药物疗法在VAP的治疗中可能具有较好的前景。通过回顾近年来有关雾化吸入抗菌药物治疗VAP及其影响因素的研究发现,诸多因素如机械通气模式、潮气量、雾化器类型等都会影响雾化吸入抗菌药物治疗的效果,因此在治疗过程中需要仔细调节和监测。

【关键词】 雾化吸入疗法; 抗菌药物; 呼吸机相关性肺炎; 雾化微粒沉积; 雾化器

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2015CFB695)

Principle and influence factors of aerosolized antibiotics in the treatment of ventilator associated pneumonia

Liu Chang, Zhang Yuting, Li Jianguo

Department of Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Corresponding author: Li Jianguo, Email: drljg1817@163.com

【Abstract】 Ventilator associated pneumonia (VAP) is a challenging complication of critical illness. Aerosolized antibiotic is an option for the management of VAP currently, as it is reported that it could increase levels of drug in alveolar without increasing systemic toxicity. The articles that focused on the aerosolized antibiotics in the treatment of VAP and its influence factors were reviewed, and it was found that to achieve maximum drug delivery efficiency and reduce the influence of nebulization method, some factors, such as ventilation modes, tidal volume, nebulizer type, should be adjusted and monitored during the treatment.

【Key words】 Aerosol therapy; Antibiotic; Ventilator associated pneumonia; Aerosol drug deposition; Nebulizer

Fund program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2015CFB695)

呼吸机相关性肺炎(VAP)是重症医学科(ICU)常见的院内获得性感染之一^[1]。VAP可导致患者机械通气时间延长,抗菌药物暴露增加,病死率升高,对医疗卫生资源的占用和消耗明显增加^[2-3]。近年来,多重耐药(MDR)细菌感染致VAP的发生率逐渐上升^[4-6],加之缺乏新的有效的抗感染药物,使得VAP的抗感染治疗愈来愈棘手。

雾化吸入抗菌药物是一种将抗感染药物送达肺部的有效的给药方法^[7],自20世纪60年代被首次介绍以来,雾化吸入抗菌药物疗法在肺囊性纤维化合并感染治疗中的作用已经获得了广泛认可^[8]。进入21世纪以来,由于MDR细菌的危害不断增加^[9-10],同时基于对抗菌药物药代动力学特征的进一步认识^[11-12]及相关检测技术的不断提高^[13],雾化吸入抗菌药物疗法在VAP治疗中的作用得到广泛关注。现就雾化吸入抗菌药物治疗VAP的原理和影响因素进行综述。

1 雾化吸入抗菌药物治疗VAP的原理

从病原学资料来看,由MDR细菌感染造成的VAP日趋多见^[4-6,9-10]。MDR致病菌对多个种类抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)均明显升高,而高MIC意味着需要在感染部位达到较高的药物浓度(高于细菌的MIC值)才能对细菌的生长和繁殖进行抑制和清除;但依照常规静脉给药剂量,大多数抗菌药物均无法在感染部位获得如此高的局部药物浓度。尽管加大静脉用药剂量有可能提高局部药物浓度,但药物的

毒副作用也必然明显增加。此外,部分抗菌药物(如氨基糖苷类、 β -内酰胺类、喹诺酮类)对肺组织的穿透性较差,即使加大静脉用药剂量,其作用也非常有限^[14]。

雾化吸入抗菌药物的最大优势在于:抗菌药物可以直接通过逐级分支的支气管到达肺泡,进入肺实质,在肺实质中达到较高的药物浓度(可达到大多数细菌MIC值的100倍以上),局部高药物浓度可以有效清除致病菌。由于为局部用药,血液循环中的药物浓度极低,从而减轻或避免了药物的全身毒副作用。从理论而言,肺实质中的高药物浓度可以直接抑制和清除包括MDR菌在内的致病菌,而不诱导产生新的细菌耐药。同时,血液循环中极低的药物浓度使肠道细菌暴露于抗菌药物的风险大大降低,而肠道细菌长期暴露于抗菌药物下是诱导MDR菌产生的高危因素之一。因此,雾化吸入抗菌药物能通过局部给药的方式在肺实质中获得较高的药物浓度,有效清除包括MDR菌在内的致病菌,同时减轻或避免了药物的全身毒副作用,降低了对细菌耐药的诱导^[15]。临床研究已证实了雾化吸入抗菌药物疗法在VAP治疗中的作用^[16]。

2 雾化吸入抗菌药物治疗VAP的影响因素

2.1 雾化产生微粒大小:雾化产生微粒的质量中位空气动力学直径(MMAD)是决定微粒沉积部位的关键因素^[17-18]。机械通气时予以雾化吸入,由于在雾化器和患者气道之间存

在呼吸机管路和人工气道,因此雾化微粒极易沉积在呼吸机管路和人工气道上,此时,雾化产生大小合适的微粒就尤为重要。一般而言,MMAD>5 μm的微粒容易沉积在呼吸机管路和人工气道上;MMAD 2~5 μm的微粒主要沉积在气管及各级支气管;MMAD<1 μm的微粒可到达肺泡,但极易在呼气相被呼出。因此,为了使雾化吸入的抗菌药物更好地到达和沉积在肺泡中,雾化微粒MMAD最好为1~3 μm^[18-19]。

2.2 雾化器的种类:雾化器将药物溶液转换为雾化微粒,依据工作原理不同,雾化器主要分为3种类型,即喷射雾化器(jet nebulizers)、超声雾化器(ultrasonic nebulizers)和振动网孔式雾化器(vibrating-mesh nebulizers)。喷射雾化器利用压缩气体产生的高速气流,将溶液喷射到挡板上,使液体破裂、分散形成气雾。超声雾化器利用晶体的逆压电效应,晶体在外加电场的驱动下产生高频振动,不断地向溶液发出超声波,超声波到达溶液表面后克服液体表面张力,将液体打碎形成气雾,然后在鼓风机的作用下得到持续的气雾。振动网孔式雾化器是一种新型雾化器,主要由压电陶瓷振动部件及密布微孔的微孔板组成,溶液位于振动部件及微孔板中间。使用时,电流驱动压电陶瓷形成高频上下振动,振动波驱动液体从微米级小孔中挤出,形成气雾^[20]。3种雾化器各有优缺点(表1),仅就雾化形成的微粒大小而言,喷射雾化器形成的微粒较大(MMAD>5 μm)且不均一,不用作雾化吸入抗菌药物的首选;振动网孔式雾化器形成的微粒均匀,微粒大小(MMAD 3~5 μm)适用于雾化吸入抗菌药物治疗^[21-22]。

表1 各项参数在3种雾化器间的比较

参数	喷射雾化器	超声雾化器	振动网孔式雾化器
动力源	压缩气体	电力	电力
雾化速度	慢	适中	快
雾化时间	长	适中	短
药物输出效率	低	较高	最高
药物残余量	0.8~2.0 mL	0.4~1.2 mL	0.2 mL
工作性能波动	大	适中	小
能否重复使用	可单人重复使用	可多人重复使用	可单人重复使用
消毒要求	需要	需要	需要
溶液浓度变化	浓度升高	浓度可变	浓度变化小
溶液温度变化	降低	升高	基本不变
雾化溶液变性	存在变性可能	变性可能性较大	不会变性
能否用于混悬液	效率低	效率低	效率存在变异
费用	低	中	高

2.3 呼吸机参数设置:为提高药物输送效率,促进药物在肺部的沉积,需要对雾化抗菌药物治疗时的呼吸机参数进行相应设置和调整。

2.3.1 呼吸机模式:容量控制模式和压力控制模式各有优缺点,关于两种模式对雾化吸入抗菌药物效率的影响研究较少。Hess等^[23]在一项研究中比较了压力控制、恒流容量控制和减速气流容量控制3种通气模式下雾化吸入沙丁胺醇的效率,结果显示,在压力控制模式下,雾化吸入沙丁胺醇的效率较恒流容量控制模式下低($P<0.03$);而雾化吸入沙丁胺醇的效率在恒流容量控制和减速气流容量控制两种模式间无明显差异($P=0.46$)。基于仅有的研究资料提示,容量

控制模式可能是雾化吸入抗菌药物治疗时的首选机械通气模式。

2.3.2 潮气量(VT):为了增加药物在肺泡的沉积,建议机械通气时的VT相应增加(≥ 500 mL),并配合较长的吸气时间^[24]。对于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,大VT通气会违背保护性肺通气原则^[25],对于需要进行雾化抗菌药物治疗的ARDS患者,建议继续遵循小VT通气的原则,但需注意此种情况下,雾化抗菌药物治疗的效率可能下降^[26-27]。

2.3.3 吸气流速:研究表明,低吸气流速(30~50 L/min)可增加药物在肺泡沉积。低吸气流速配合较长的吸气时间,同时尽可能减少湍流产生,可有效促进药物在肺泡沉积^[28]。

2.3.4 呼吸同步:为避免雾化微粒在呼气相被排出,建议将雾化吸入抗菌药物治疗与患者的吸气相同步。在雾化治疗与吸气相同步的基础上,于雾化器上增加储雾罐,可以进一步提高雾化治疗的效率。传统的喷射雾化器、超声雾化器和部分振动网孔式雾化器均无法与呼吸机同步,明显降低了雾化治疗的效率。通过技术上的改进,目前以上3类雾化器均能做到与呼吸机同步^[29-30]。

2.3.5 呼吸机管路:雾化微粒沉积在呼吸机管路和人工气道上会降低雾化治疗效率的因素之一,而雾化器连接在呼吸机管路上的位置将直接影响雾化微粒在呼吸机管路和人工气道上的沉积。在雾化治疗时,雾化器最常连接的位置有两个,即呼吸机的“Y”型管与人工气道接头之间以及呼吸机的送气管路(患者的吸气管路)上。目前对于雾化器的最佳连接部位尚没有统一的意见。基于雾化器工作是否与呼吸机同步可以给出如下建议:当雾化器处于持续雾化状态时(不与呼吸机同步),建议将雾化器连接在呼吸机的送气管路上,距离“Y”型管10~15 cm处,此时雾化器与“Y”型管之间的这段送气管路就起到了储雾罐的作用;当雾化器与呼吸机同步时(仅在吸气相雾化),雾化器与患者气道之间的距离越短越好,此时最佳的连接位置是呼吸机的“Y”型管与人工气道接头之间^[31]。

2.3.6 湿化器:呼吸机管路上连接的湿化器也会对雾化微粒的输送产生影响。热湿交换器(人工鼻)对雾化微粒的输送形成障碍,导致雾化微粒难以进入患者气道;同时,热湿交换器本身也易被雾化微粒堵塞,影响加热、湿化的效果。加热湿化器可造成呼吸机管路内气体湿度增加,雾化微粒吸收水分后,微粒的直径变大,使微粒易于沉积,影响微粒的输送^[16-17]。因此,雾化抗菌药物治疗时,应移除呼吸机管路上的热湿交换器或关闭加热湿化器。

综上所述,对于VAP患者来说,肺实质是主要的感染部位,雾化吸入抗菌药物的目的是在被感染的叶和段肺实质中达到满意的药物浓度。当了解了机械通气患者雾化吸入效果的影响因素后,使用合适的雾化给药方法可以明显提高抗菌药物在肺实质中的沉积率,从而有效抑制和清除致病菌。同时,我们期待在技术和研发上能有进一步的突破,为临床提供更好的雾化设备和雾化药物制剂,以提高和改善雾化吸入抗菌药物治疗的效率和效果。

参考文献

- [1] Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Orgeas M, et al. 呼吸机相关事件的发生和结局及与呼吸机相关性肺炎的关系[J]. 喻文, 罗红敏, 译. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (7): 605.
Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Orgeas M, et al. Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia [J]. Yu W, Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (7): 605.
- [2] Mehta A, Bhagat R. Preventing ventilator-associated infections [J]. Clin Chest Med, 2016, 37 (4): 683-692. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.07.008.
- [3] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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 [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (5): e61-61e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [4] 黄絮, 李刚, 易丽, 等. 重症加强治疗病房多重耐药菌定植状况及危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 667-671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.010.
Huang X, Li G, Yi L, et al. The epidemiology of multidrug-resistant bacteria colonization and analysis of its risk factors in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (8): 667-671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.010.
- [5] 肖增丽, 王启, 朱凤雪, 等. 大学附属医院综合ICU病原菌分布特点及耐药性分析: 2014年至2016年的数据报告[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.012.
Xiao ZL, Wang Q, Zhu FX, et al. Report of pathogen strain distribution and drug resistance in general ICUs of affiliated hospital of university: a data report from 2014 to 2016 [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (8): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.012.
- [6] 邱卫强. 我院2011—2013年细菌的菌群分布特点与耐药性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.006.
Qiu WQ. Analysis of pathogen strain distribution and drug resistance in our hospital: a data report from 2011 to 2013 [J]. Chin J Clin Pathol, 2014, 6 (1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.006.
- [7] 梅丹, 李大魁, 王兰, 等. 呼吸系统用药概述[J]. 中国全科医学, 2002, 5 (9): 740-742. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2002.09.030.
Mei D, Li DK, Wang L, et al. The overview of respiratory medication [J]. Chin Gen Pract, 2002, 5 (9): 740-742. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2002.09.030.
- [8] Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update [J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8 (3): 305-314. DOI: 10.1586/17476348.2014.896205.
- [9] 郝东, 胡振彩, 刘晓宇, 等. 2009年至2015年重症加强治疗病房非发酵菌感染的分布特点及耐药性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 439-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.012.
Hao D, Hu ZC, Liu XL, et al. Analysis of the distribution characteristics and drug resistance of non-fermenting bacterial infection in intensive care unit from 2009 to 2015 [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 439-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.012.
- [10] 刘海峰, 周柱江, 胡靖青, 等. 综合重症加强治疗病房医院感染的常见致病菌分析以及耐药性监测结果[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.012.
Liu HF, Zhou ZJ, Hu JQ, et al. A survey on distribution and drug resistance of pathogens causing nosocomial infection in general intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.012.
- [11] 陈旭岩. 耐药时代——抗感染治疗策略的新思考[J]. 中国急救医学, 2012, 32 (4): 289-290. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.04.001.
Chen XY. The era of drug resistance: new thinking about anti infection treatment [J]. Chin J Crit Care Med, 2012, 32 (4): 289-290. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.04.001.
- [12] 谭辉. 急诊抗生素使用的“3R原则”[J]. 中国急救医学, 2012, 32 (9): 769-773. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.09.001.
Tan H. The "3R principle" in the emergence use of antibiotics [J]. Chin J Crit Care Med, 2012, 32 (9): 769-773. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.09.001.
- [13] 韩志勇, 刘媛媛. 质谱技术在临床微生物实验室的应用进展[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (3): 182-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.013.
Han ZY, Liu YY. The advance of mass spectrometry application on microbiology [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (3): 182-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.013.
- [14] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents [J]. J Infect Chemother, 2015, 21 (5): 319-329. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
- [15] Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics [J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21 (3): 239-249. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000160.
- [16] Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017: 1-19. [2017-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27921442>. [published online ahead of print January 2, 2017]. DOI: 10.1080/14787210.2017.1268052.
- [17] Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, et al. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 35. DOI: 10.1186/s13613-016-0140-x.
- [18] Luyt CE, Bréchet N, Combes A, et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11 (5): 511-521. DOI: 10.1586/eri.13.36.
- [19] Rubin BK, Williams RW. Emerging aerosol drug delivery strategies: from bench to clinic [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 75: 141-148. DOI: 10.1016/j.addr.2014.06.008.
- [20] Ari A. Aerosol Therapy in Pulmonary Critical Care [J]. Respir Care, 2015, 60 (6): 858-874; discussion 874-879. DOI: 10.4187/respcare.03790.
- [21] Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, et al. Pressurized Metered-Dose Inhalers Versus Nebulizers in the Treatment of Mechanically Ventilated Subjects With Artificial Airways: An In Vitro Study [J]. Respir Care, 2015, 60 (11): 1570-1574. DOI: 10.4187/respcare.04125.
- [22] Dubosky MN, Chen YF, Henriksen ME, et al. Vibrating Mesh Nebulizer Compared With Metered-Dose Inhaler in Mechanically Ventilated Subjects [J]. Respir Care, 2017. [2017-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073994>. [published online ahead of print January 10, 2017]. DOI: 10.4187/respcare.04823.
- [23] Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation [J]. Intensive Care Med, 2003, 29 (7): 1145-1150. DOI: 10.1007/s00134-003-1792-1.
- [24] Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, et al. Fundamentals of aerosol therapy in critical care [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 269. DOI: 10.1186/s13054-016-1448-5.
- [25] 赵小龙, 李茂琴, 许轶. 急性呼吸窘迫综合征机械通气肺复张的研究进展[J]. 中国全科医学, 2010, 13 (15): 1715-1718. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.15.046.
Zhao XL, Li MQ, Xu T. Research progress in ards mechanical ventilation strategies in lung recruitment [J]. Chin Gen Pract, 2010, 13 (15): 1715-1718. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.15.046.
- [26] Dugermier J, Reyckler G, Wittebole X, et al. Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 73. DOI: 10.1186/s13613-016-0169-x.
- [27] 翁云龙. 机械通气患者过度镇静与临床预后关系的回顾性队列研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (5): 508-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.014.
Weng YL. The relationship between over sedation and clinical outcomes of patients under mechanical ventilation: a retrospective cohort study [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 508-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.014.
- [28] Dugermier J, Wittebole X, Roeseler J, et al. Influence of inspiratory flow pattern and nebulizer position on aerosol delivery with a vibrating-mesh nebulizer during invasive mechanical ventilation: an in vitro analysis [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2015, 28 (3): 229-236. DOI: 10.1089/jamp.2014.1131.
- [29] Maccari JG, Teixeira C, Gazzana MB, et al. Inhalation therapy in mechanical ventilation [J]. J Bras Pneumol, 2015, 41 (5): 467-472. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000035.
- [30] Ehrmann S, Lyazidi A, Louis B, et al. Ventilator-integrated jet nebulization systems: tidal volume control and efficiency of synchronization [J]. Respir Care, 2014, 59 (10): 1508-1516. DOI: 10.4187/respcare.02637.
- [31] Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation [J]. Respir Care, 2010, 55 (7): 837-844. (收稿日期: 2016-06-17)