

雾化吸入抗菌药物治疗多重耐药革兰阴性菌所致肺炎的临床应用

孙展, 周华

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.002

【中图分类号】 R56 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1124-04

吸入途径是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)或哮喘患者给予支气管扩张剂和皮质类固醇的常用方法^[1-2],但吸入抗菌药物仍不是常用的抗菌药物使用方式。最近一项调查显示,许多ICU医生在使用雾化吸入抗菌药物^[3]。在ICU中,患者特别容易发生医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP),甚至有危重症患者会发生呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)^[4]。上述感染通常使用静脉注射抗菌药物治疗,吸入性抗菌药物尚未常规使用,但多重耐药(multidrug-resistant, MDR)和泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)感染后,可供治疗使用的抗菌药物选择极少,病死率显著增高,所以目前急需寻找新的方法来治疗这类感染^[5-6]。雾化吸入抗菌药物是治疗这些感染的一种潜在手段,同时可能可以限制新的耐药菌株的出现^[7]。

1 原理

1.1 气溶胶在呼吸道中的沉积 在雾化疗法中,药物被包裹于微小液滴之中通过载气输送到肺部,而呼吸道独特的分支结构,使气体流速逐渐减缓,这为气溶胶的沉积创造了复杂而精细的条件。这一过程涉及3种特别的机制:惯性碰撞、沉降与弥散^[8]。在

惯性碰撞机制下,直径超过10 μm 的气溶胶颗粒在上呼吸道或鼻咽部实现初步沉积与过滤。较大的颗粒不仅因为惯性碰撞而沉积,还会受到重力的影响而逐渐下沉,通常5~10 μm 的气溶胶颗粒可以在下呼吸道的近端部分沉积。弥散是指直径在1~3 μm 的气溶胶粒子在呼吸道内通过布朗运动分布,最终沉积在呼吸道的各个部位。这三种机制协同作用,确保药物气溶胶能够高效地沉积于呼吸道,实现治疗目的。

1.2 吸入途径的优点 吸入抗菌药物的给药方式展现出若干潜在优势,其中最为显著的是能够直接将高剂量抗菌药物输送至肺部区域,确保局部抗菌药物浓度远超致病病原体的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)数倍之多。肺泡上皮覆盖着一层上皮衬液(epithelial lining fluid, ELF),其成分可通过支气管-肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)进行分析,从而间接反映抗菌药物在肺泡内的实际浓度^[9]。尽管肺活检作为评估的“金标准”,但在实际操作中,其执行难度往往较大。此外,气管抽吸物的分析也被用于估算大气道中的药物浓度,为评估提供了另一重要视角。

回溯至2000年,动物实验领域已率先探索雾化吸入阿米卡星在治疗大肠杆菌所致肺炎的仔猪中的应用,结果显示局部肺部抗菌药物浓度不仅显著高于静脉给药后的水平,还远远超过了病原体的MIC^[10]。同时,这些研究还揭示了吸入抗菌药物的全身通过率相对较低^[11],这一发现随后在VAP患者的临床实践中得到了验证。对接受雾化阿米卡星治疗的ICU患者的ELF或气管抽吸物进行分析,结果显示肺部抗菌药物浓度极高,远远超过了感染细菌的MIC^[12-13]。与动物实验结果一致,吸入给药后的血浆抗菌药物

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”科技计划项目(2023C03068, 2024C03187)

作者单位: 310000 杭州,浙江大学医学院附属第一医院

通信作者: 周华,博士,主任医师,博士研究生导师。浙江省医学会呼吸分会青年委员会副主任委员,浙江省医师协会呼吸医师分会感染学组副组长,浙江省呼吸系统感染诊治联盟执行主席。Email: zhouhua1@zju.edu.cn

浓度保持较低水平,显著低于静脉给药后的浓度^[14-15]。这种抗微生物药物低全身暴露与高局部肺浓度的平衡,在ICU治疗中展现出独特的优势^[16]。

1.3 与静脉注射途径相比的好处 除了根除病原体之外,雾化高浓度抗菌药物还可能有助于限制MDR细菌的出现。Palmer等^[17]发现,吸入抗菌药物时,支气管炎患者的细菌耐药性减少。一项II期临床试验比较了吸入与静脉注射头孢他啶和阿米卡星在铜绿假单胞菌引起VAP患者中的疗效,在治疗后肺炎持续存在的患者中,吸入组的所有继发菌株均对头孢他啶和阿米卡星保持敏感,而静脉治疗组患者中的菌株则不再敏感^[18]。吸入抗菌药物给药可能有助于避免全身给药时不可避免的广谱毒性。由于体循环通过率低,吸入给药可能会限制氨基糖苷类和黏菌素的肾毒性^[19-20],这一优势很可能超过潜在的呼吸道不良事件。虽然几项Meta分析强调了抗菌药物直接输送至肺部的潜在益处(如降低微生物耐药性、减少不良事件等),但仍需要标准化的随机试验来证实这些数据^[21-22]。

2 多重耐药革兰阴性菌(MDR-GNB)肺炎

2.1 肺炎的常见菌 研究证明,肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌及肺炎克雷伯菌等是典型肺炎的最常见病因,而非典型肺炎主要由嗜肺军团菌、肺炎衣原体和肺炎支原体等引起。肺炎链球菌是社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)最普遍的病菌,而革兰阴性菌如肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌通常与HAP有关^[23]。

2.2 MDR-GNB肺炎的危险因素 根据研究报道^[24],MDR-GNB肺炎可从社区或医院获得,其危险因素包括住院时间长、既往MDR-GNB定植或感染、环境中抗菌药物耐药率高、入住ICU、机械通气和手术干预。它们在老年人群、既往使用过抗菌药物的患者、有基础肺部疾病(如COPD和支气管扩张症)、糖尿病、免疫抑制疾病(如HIV和恶性肿瘤)、既往住院和慢性酒精中毒的患者中常见^[25]。此外,肠内营养不耐受和使用碳青霉烯类药物是鲍曼不动杆菌、曲霉菌诱导的泛耐药鲍曼不动杆菌所致VAP的重要因素^[26]。

3 吸入性抗菌药物的适应证

呼吸道定植与呼吸机相关性下呼吸道感染[VAP及呼吸机相关性气管支气管炎(ventilator-associated tracheo-bronchitis, VAT)]之间存在连续性。但VAP仍是接受机械通气患者的主要院内感染,并会导致ICU患者入住时间延长,死亡率可能增加^[4]。

3.1 VAP的处理 雾化吸入抗菌药物主要用于治疗涉及广泛耐药菌所致的VAP,在该适应证中,最广泛使用的吸入性抗菌药物是氨基糖苷类和黏菌素。在这种情况下,吸入治疗可以与静脉治疗(即辅助吸入抗菌药物治疗)联合使用。Liu等^[22]的一项荟萃分析指出,在VAP患者中,雾化治疗具有积极作用。另一项Meta分析表明,辅助吸入治疗在临床和细菌反应方面效果更好,但对死亡率或肾脏结局无影响^[21]。然而,辅助吸入抗菌药物在VAP治疗中的相关性仍存在争议,因为许多研究发现的结果相互矛盾,且未发现明确的益处^[27]。尽管现有数据表明雾化抗菌药物对VAP的治愈具有影响力,但最近几项大规模随机临床试验测试了在革兰阴性细菌所致的VAP患者中吸入阿米卡星或阿米卡星+磷霉素的效果,结果并未显示辅助雾化给药具有显著优势^[13],但有一项研究显示机械通气持续时间略短。迄今为止,不能系统地推荐吸入抗菌药物作为VAP治疗,无论是单独使用还是与静脉内治疗联合使用,唯一的例外是由广泛耐药病原体引起的VAP,在此情况下,可根据具体情况考虑将静脉和吸入治疗相结合作为最后的治疗手段。

3.2 吸入抗菌药物治疗的限制 迄今为止,雾化吸入抗菌药物仍不能被视为静脉注射治疗的替代方法。VAP的发生可能与菌血症有关,而血液感染不能单独使用吸入抗菌药物进行治疗。此外,在接受机械通气的患者中,每日使用吸入性抗菌药物可能会延长其机械通气持续时间^[18]。如上所述,尽管雾化吸入抗菌药物在局部具有较高的浓度,但吸入性抗菌药物在肺实变导致的通气不良区域的沉积和疗效仍存在疑问。这种情况在ICU中较为常见,其中分泌物和肺实变可能成为载气正常输送药物的潜在障碍,从而存在治疗失败的风险^[28]。

3.3 不良反应 在接受机械通气的患者中,呼气滤

器堵塞可能会产生严重后果,包括心脏骤停^[29]。雾化可能引起肺部刺激和炎症,或咳嗽、血氧饱和度下降、低氧血症、支气管收缩和支气管痉挛等不良反应。在这些情况下,需要评估继续治疗的利益。这些反应常见于自主呼吸患者,但实际上在完全机械通气的患者中相当罕见^[30]。如果可能,应避免静脉制剂来进行雾化吸入,可用于雾化且不会引起上述不良反应的制剂应包含非热原、无菌、不含防腐剂、pH值4~8及渗透压150~200 mOsm/L等特点^[31]。

4 未来展望

吸入式抗菌药物的未来应用可能有两条路径:(1)开发新的高性能设备,以增强肺沉积;(2)开发吸入性抗感染疗法,作为传统抗生素的辅助疗法或替代疗法。在第一种途径中,已经对仔猪进行了气管内喷洒抗菌药物的评估^[32]。虽然该方法实现了阿米卡星的高速率输送和低肺外沉积,但仔猪体内和肺内浓度差异极大。从概念验证的角度来看,这项研究极具吸引力,因为与常规网状雾化需要近1 h相比,该抗生素给药时间不到5 min。如果能克服沉积变异性的问题,该装置将在向机械通气患者肺部输送抗生素方面提供巨大优势。Niederman等^[13]在INHALE试验中使用了一种创新装置,他们的高性能网状雾化器被设计用于与患者的吸气同步,这减少了呼气过程中的药物损失,这在雾化昂贵药物时显得尤为重要,但试验负面结果仍然需要保持谨慎。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2022[EB/OL]. (2021-11-15)[2022-03-17].<https://goldcopd.org/>.
- [2] Global Initiative for Asthma(GINA). Global strategy for asthma management and prevention: update 2021[EB/OL]. (2021-04-26)[2022-03-17]. <http://www.ginaasthma.org/>.
- [3] ALVES J, ALPE, KOULENTI D, et al. Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults in 2017: An international cross-sectional survey[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(4): 785-794.
- [4] PAPAIZIAN L, KLOMPAS M, LUYT C E. Ventilator-associated pneumonia in adults: A narrative review[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(5): 888-906.
- [5] KALIL A C, METERSKY M L, 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-e111.
- [6] LUYT C E, HEKIMIAN G, CHASTRE J, et al. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(5):332-338.
- [7] PALMER L B. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics[J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(3):239-249.
- [8] DARQUENNE C. Deposition mechanisms[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020, 33(4):181-185.
- [9] RENNARD S I, BASSET G, LECOSSIER D, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution[J]. J Appl Physiol (1985), 1986, 60(2): 532-538.
- [10] GOLDSTEIN I, WALLEY F, NICOLAS-ROBIN A, et al. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(10): 1375-1381.
- [11] FERRARI F, GOLDSTEIN I, NIESZKOWSKA A, et al. Lack of lung tissue and systemic accumulation after consecutive daily aerosols of amikacin in ventilated piglets with healthy lungs[J]. Anesthesiology, 2003, 98(4):1016-1019.
- [12] LUYT C E, CLAVEL M, GUNTUPALLI K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia[J]. Crit Care, 2009, 13(6):R200.
- [13] NIEDERMAN M S, ALDER J, BASSETTI M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(3): 330-340.
- [14] BOISSON M, JACOBS M, GREGOIRE N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(12): 7331-7339.
- [15] PETITCOLLIN A, DEQUIN P F, DARROUZAIN F, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(12): 3482-3486.
- [16] STOCKMANN C, ROBERTS J K, YELLEPEDDI V K, et al. Clinical pharmacokinetics of inhaled antimicrobials[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(5): 473-492.
- [17] PALMER L B, SMALDONE G C, CHEN J J, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2008, 36(7): 2008-2013.
- [18] LU Q, YANG J, LIU Z, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(1): 106-115.
- [19] OLIVEIRA J F, SILVA C A, BARBIERI C D, et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care

- units[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(7): 2887-2891.
- [20] SORLI L, LUQUE S, GRAU S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: A prospective observational cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 380.
- [21] VALACHIS A, SAMONIS G, KOFTERIDIS D P. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and metaanalysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 527-533.
- [22] LIU D, ZHANG J, LIU H X, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 603-609.
- [23] PAHAL P, RAJASURYA V, SHARMA S. Typical bacterial pneumonia[M]. Treasure Island: Stat Pearls Publishing, 2020.
- [24] MARUYAMA T, FUJISAWA T, ISHIDA T, et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: A 3-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(7): 1080-1088.
- [25] SHINDO Y, ITO R, KOBAYASHI D, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8): 985-995.
- [26] ZHENG Y, HONG Z, ZHOU D, et al. Risk factor analysis of pan-drug resistant acinetobacter baumannii-induced ventilator-associated pneumonia in icu[J]. *Pharmaceutical-Sciences*, 2020, 20(s2): 8-11.
- [27] ZAMPIERI F G, NASSAR JR A P, GUSMAO-FLORES D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 150.
- [28] ZHANG C, BERRA L, KLOMPAS M. Should aerosolized antibiotics be used to treat ventilator-associated pneumonia[J]. *Respir Care*, 2016, 61(6): 737-748.
- [29] POULAKOU G, MATTHAIIOU D K, NICOLAU D P, et al. Inhaled antimicrobials for ventilator-associated pneumonia: Practical aspects[J]. *Drugs*, 2017, 77(13): 1399-1412.
- [30] EHRMANN S, ROCHE-CAMPO F, BODET-CONTENTIN L, et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: Prospective observation of 2808 critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 192-201.
- [31] BASSETTI M, LUYT C E, NICOLAU D P, 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.
- [32] RELLO J, SOLE-LLEONART C, ROUBY J J, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: A position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 629-639.

收稿日期:2024-08-20

(本文编辑:钟美春)